Utilidad de la proteína C reactiva para identificar los recién nacidos con riesgo de infección

Ana M. Santos*, Mario Gómez**

RESUMEN

Desde hace años, numerosos estudios han buscado parámetros que puedan ser útiles en el diagnóstico precoz de las infecciones neonatales. Se conoce la utilidad que presenta la Proteína C Reactiva (PCR) en las infecciones neonatales; sin embargo, su elevación no se produce hasta pasadas 12 a 24 horas de iniciarse la infección. La utilidad de la Proteína C Reactiva se encuentra en la realización de determinaciones seriadas, ya que sus concentraciones séricas se incrementan a partir de las 12-24 horas de iniciarse la infección. **Objetivo:** Determinar la utilidad de la Proteína C Reactiva para identificar los recién nacidos con riesgo de infección. **Metodología:** La población de estudio fue de 80 neonatos que tuviesen más de 24 horas de haber sido ingresados, con factores de riesgo para infección y/o con factores de riesgo para sufrimiento fetal agudo. Se utilizó un kit comercial de medición de Proteína C Reactiva de forma semicuantitativa. **Resultados:** Los recién nacidos estudiados presentaron una media de edad gestacional de 38 ± 3,4 semanas, con peso promedio de 2 760 ± 867 g. Aquellos con antecedentes de parto vaginal, o con antecedente materno de preeclampsia y/o infección urinaria presentaron mayor tendencia a elevación de los niveles de Proteína C Reactiva. **Conclusión:** La Proteína C Reactiva presenta una sensibilidad y especificidad baja para identificar pacientes con riesgo de infección; debido a diversos estados de estrés neonatal que pueden ocasionarse elevaciones de la misma.

Palabras clave: Neonato, Proteína C Reactiva, infección, estrés.

*Infectólogo Pediatra. Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar – Estado Bolívar.
**Médico Residente de Postgrado de Puericultura y Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar – Estado Bolívar.

SUMMARY

For years, numerous studies have sought parameters that may be useful in early diagnosis of neonatal infection. Utility of C-Reactive Protein in neonatal infections is known; however, its elevation does not occur until after 12 to 24 hours of initiation of the infection. Utility of C-Reactive Protein lies in the realization of its serial determinations because increase of serum concentrations begins 12 to 24 hours after infection. **Objective:** To determine the usefulness of C-Reactive Protein to identify babies at risk of infection. **Methodology:** The study population was 80 newborns who were in the hospital for more than 24 hours with risk factors for infection and acute fetal distress. A commercial kit for measuring semiquantitative C-Reactive Protein was used. **Results:** The newborns studied had a mean gestational age of 38 ± 3.4 weeks, with an average weight of 2 760 ± 867 grams. Those with a history of vaginal delivery, maternal history of preeclampsia and / or urinary tract infection showed a greater tendency to have elevated C-Reactive Protein levels. **Conclusion:** C-Reactive Protein has a low sensitivity and specificity for identifying patients at risk of infection; due to different states of neonatal stress can produce increased levels of it.

Key words: Newborn, C-Reactive Protein, infection, stress

INTRODUCCIÓN

La OMS calcula que en todo el mundo del 30 % a 40 % de las muertes neonatales tienen relación con las infecciones. Se estima además que en los primeros 28 días de vida, entre 5 y 10 de cada 1 000 recién nacidos vivos contraen una infección y la incidencia entre los pacientes internados en unidades de terapia intensiva neonatal es de 18 % a 30 % [1]. Su incidencia varía entre regiones del mundo; en India y países vecinos se ha comunicado incidencia entre 1 a 16 en mil nacidos vivos, mientras que en Norteamérica su reporte varía entre 1 a 8 por cada mil. La letalidad también fluctúa según la población estudiada, reportándose valores que van desde menos del 5 % al 70 % [1,2]. La sepsis neonatal

presenta una incidencia de 1-10 casos por cada 1 000 nacidos vivos y una alta mortalidad. En los recién nacidos de muy bajo peso la incidencia de sepsis es mucho mayor: hasta un 3 % en sepsis precoz y un 9 % en sepsis tardía. Debido que el pronóstico va a depender en gran medida de una terapia antimicrobiana adecuada, es necesario disponer de indicadores sensibles y específicos en las primeras etapas de la enfermedad [2].

El estudio de laboratorio ideal debería tener una sensibilidad elevada y la máxima precisión predictiva negativa posible, para demostrar su utilidad como prueba clínica. El método utilizado para evaluar la eficacia de algunos estudios es comparar la sensibilidad y especificidad del estudio a utilizar con alguno ya aceptado como patrón de referencia confirmatorio del desorden, enfermedad o anormalidad. En la sepsis neonatal, los términos usados para describir la precisión y relatividad de una prueba deben ser definidos por su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo [3].

La prueba de oro para el diagnóstico de bacteriemia cuando se sospecha de sepsis neonatal es el hemocultivo positivo; pero es un patrón de referencia poco confiable porque requiere tiempo y aún más importante presenta una baja sensibilidad según el método de cultivo. Algunos estudios han demostrado que el uso de antibióticos intraparto ha mermado los resultados de los hemocultivos en pacientes infectados en un 80 % de los casos. Igualmente los hemocultivos en pacientes con neumonía congénita resultan negativos hasta en un 50 % de los pacientes [4]. Desde hace años, numerosos estudios han buscado parámetros que puedan ser útiles en el diagnóstico precoz de estas infecciones. Algunos marcadores clásicos ya conocidos son la relación entre neutrófilos inmaduros y totales o inmaduros/ segmentados. También se conoce la alta especificidad que presenta la Proteína C Reactiva (PCR) en las infecciones neonatales; sin embargo, su elevación no se produce hasta pasadas 12 a 24 horas de iniciarse la infección. La utilidad de la PCR radica en la realización de determinaciones seriadas, ya que sus concentraciones séricas se incrementan a partir de las 12-24 horas de haberse iniciado la infección [5].

Los niveles de PCR como marcador único no deberían ser usados para el diagnóstico de infección neonatal, debido a que su baja especificidad, lo que la hace una determinación insuficiente para decidir sobre el uso de antibióticos. Sin embargo, se ha observado su utilidad para determinar la efectividad de los mismos cuando se realizan mediciones seriadas. Por otro lado existe evidencia de que algunas situaciones del entorno perinatal pueden afectar los valores normales de leucocitos, principalmente el valor absoluto de neutrófilos y los niveles de Proteína C Reactiva del neonato. Otros procesos como la hipertensión materna, hipoxia perinatal, hemorragia intraventricular, trabajo de parto mayor de 18 horas y períodos expulsivos prolongados también pueden ocasionar alteraciones [3,6,7].

METODOLOGÍA

Esta investigación es descriptiva y no experimental. Se tomó un muestreo intencional de 80 neonatos que cumplían con los criterios de permanecer más de 24 horas hospitalizados, sin importar la edad gestacional ni peso al nacimiento, y con antecedentes maternos y/o neonatales de infección y/o sufrimiento fetal agudo. Se descartaron los pacientes con malformaciones congénitas mayores, hijos de madres con de infección por Treponema y/o virus de inmunodeficiencia humana.

Se obtuvo una muestra de 2 mL sangre de una vía periférica, la cual se centrifugó a 2 400 rpm para obtener el suero, el cual se procesó inmediatamente. De no poder ser procesado el mismo día, se dejó en refrigeración entre -2 a -8 °C por un máximo de 72 horas. Las muestras se procesaron en kit comercial de PCR a base de látex, con una suspensión de polímeros recubiertos con PCR antihumano de origen caprino, con una sensibilidad de 0,8 mg/dL. Se utilizó el método semicuantitativo con diluciones del suero del paciente 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, usando 50 µL de la dilución con 50 µl del reactivo, hasta no presentar aglutinación de la muestra.

RESULTADOS

La Tabla 1 presenta las características generales de la población de estudio. En relación a nivel de la PCR, 41 (51,25 %) fueron de sexo masculino y 39 (48,75 %) de sexo femenino, sin mostrar diferencias significativas entre los niveles de PCR según sexo. Con relación a la edad de gestación 51 (63,75 %) fueron pacientes a término, 29 (36,25 %) pacientes pre-término; divididos en 22 (27,5 %) entre 30 y 36 semanas de gestación y 7 (8,75 %) menores de 30 semanas de gestación; con una media de 38 semanas ± 3,4 semanas. En cuanto al peso, 51 (83,75 %) pacientes presentaron un peso al nacer mayor de 2 500 g y 29 (36,25 %) un peso menor de 2 500 g, con una media de 2 760 g ± 867 g. Al relacionar estas variables con los niveles de PCR

Tabla 1. Características generales de los recién nacidos

Características	N	%	M	DS	Niveles de PCR <0,8 mg/dL	>0,8 mg/dL	P
Sexo							
a.- Masculino	41	51,25			20	21	-0,01
b.- Femenino	39	48,75			19	20	
Edad gestacional							
a.- <30 semanas	7	8,75			3	4	
b.- 30-36 s semanas	22	27,50	38	±3,42	15	7	0,13
c.- >37 s semanas	51	63,75			21	30	
Peso al nacer							
a.- <2 500 g	29	36,25			16	13	
			2 760	±867,06			0,09
b.- >2 500 g	51	63,75			23	28	

obtenidos, se evidencia una mayor relación con la edad gestacional (P= 0,13), seguido del peso al nacimiento (P= 0,09); mientras que los niveles de PCR no se relacionan con el sexo del paciente (P= -0,01).

Tabla 2. Factores de riesgo de sufrimiento fetal asociados a niveles de PCR

Factor de riesgo	N	%	Niveles de PCR <0,8 mg/dL	>0,8 mg/dL	P
Tensión arterial materna					
a.- Normal	44	55,00	19	25	0,123
b.- Pre-eclampsia	36	45,00	19	17	
Tipo de parto					
a.- Vaginal	39	48,75	16	23	0,151
b.- Cesárea	41	51,25	25	16	
Líquido Amniótico					
a.- Sin meconio	50	62,50	23	27	-0,071
b.- Con Meconio	30	37,50	16	14	
Dificultad respiratoria					
a.- Ausente	27	33,75	12	15	-0,061
b.- Presente	53	66,25	27	26	

La Tabla 2 representa los factores de riesgo asociados a sufrimiento fetal y su relación con los niveles de PCR evidenciando; que de los 36 (45 %) recién nacidos cuyas madres presentaban antecedentes con pre-eclampsia, 17 presentaron valores de PCR por encima de 0,8 mg/dL; mostrando una relación entre ambos (P= 0,123). Según la forma de nacimiento, de los 39 (48,75 %) nacidos por parto vaginal, 23 de ellos presentaron niveles de PCR mayores de 0,8 mg/dL; y de los 41 (51,25 %) nacidos por cesárea, solo 16 presentaron niveles de PCR mayores a 0,8 mg/dL; evidenciando una relación entre ambos factores (P= 0,151). De acuerdo a las características del líquido amniótico al momento del nacimiento, 50 (62,5 %) no presentaba meconio, de estos 27 presentaban una PCR mayor de 0,8 mg/dL; y 30 (37,50 %) si lo presentó, con 14 pacientes presentando niveles de PCR por encima de 0,8 mg/dL; encontrándose una relación entre ambos factores de (P= -0,071). Al evaluar la dificultad respiratoria inmediatamente al nacer, de los 53 (66,25 %) pacientes que la presentaron solamente 26 presentaron valores de PCR por encima de 0,8 mg/dL, lo cual no muestra una relación directa (P= -0,061).

Tabla 3. Factores de riesgo de infección asociados a niveles de PCR

Factor de riesgo	N	%	Niveles de PCR <0,8 mg/dL	>0,8 mg/dL	P
Infección urinaria					
a.- No presenta	52	57,50	31	21	0,285
b.- Infección activa	18	30,00	4	14	
c.- Infección tratada	10	12,50	3	7	
Ruptura de membranas					
a.- No presenta	41	51,25	20	21	0,038
b.- Menor de 18 horas	23	28,75	10	13	
c.- Más de 18 horas	16	20,00	7	9	

Al evaluar los factores de riesgo asociados a posible infección neonatal con los niveles de PCR representados en la Tabla 3 se observó; que los 18 (30 %) recién nacidos con antecedentes de madres con infección urinaria activa y de los 10 (12,50 %) de madres con infección urinaria tratada, 14 y 7 respectivamente mostraron valores de PCR por encima de 0,8 mg/dL; mostrando una gran relación entre ambos (P= 0,285). En cuanto a la ruptura de membranas, 23 (28,75 %) fueron menos de 18 horas y 16 (20 %) mayores de 18 horas, de estos 13 y 9 respectivamente presentaron niveles de PCR mayor de 0,8 mg/dL, evidenciando una baja relación entre ambos factores (P= 0,038).

DISCUSIÓN

Resultados similares a los de nuestro estudio se encontraron en un estudio realizado en Roma en 2011, donde se evaluaron los niveles de Proteína C Reactiva tanto en neonatos a término como en pre-término y se demostró que la edad gestacional tiene un efecto significativo y positivo en los valores de la Proteína C Reactiva independientemente del sexo y el tiempo en el cual se haya realizado la toma de la muestra. Igualmente los niveles de PCR se incrementaron con el peso sin importar la edad gestacional del paciente. Las concentraciones de PCR fueron mayores para los recién nacidos obtenidos por parto vaginal, en relación con los obtenidos por cesáreas, y fue mucho mayor en los partos distócicos vaginales en relación con las cesáreas electivas. De igual forma, evidenciaron que ciertas condiciones influyen en los valores de la PCR en recién nacidos sanos; como son el bajo puntaje de Apgar, con los cuales se encontró una asociación significativa con la respuesta PCR [8].

Diversos estudios han recopilado información en relación al rol de la PCR en diagnóstico de sepsis neonatal. Uno de estos estudios reportó que existen situaciones no infecciosas estudiadas por las cuales se pueden presentar elevaciones de la PCR como son el sufrimiento fetal agudo, la asfixia perinatal y la aspiración meconial entre otros [9]. Se realizó un estudio en Portugal en 2011, donde se compararon los niveles de PCR en sangre de cordón umbilical entre los recién nacidos de madres sin antecedentes de pre-eclampsia y las que tenían diagnóstico de pre-eclampsia; evidenciándose que los niveles de PCR estaban significativamente más elevados en el grupo de neonatos producto de madres con antecedentes de pre-eclampsia [10].

Otro estudio fue realizado en Portugal en 2012, donde se estudiaron recién nacidos con diferentes riesgo de infección (colonización por *Streptococcus* del grupo B sin tratamiento, RPM mayor a 18 horas, madre febril, corioamnioitis, ITU reciente). En dicho estudio, los pacientes fueron divididos en 4 grupos (sépticos, con sospecha de sepsis, sin sepsis pero tratados y sin sepsis y sin tratamiento), evidenciándose que los niveles de PCR varían de acuerdo a cada grupo, siendo más elevados en los grupos con mayor riesgo de infección. Igualmente se observó que el tiempo de RPM tiene un efecto significativo en las concentraciones de PCR cuando se ajusta por tiempo de la toma de muestra; obteniéndose que la media de la concentración de PCR se incrementó en un 0,4 % por cada hora de ruptura de membranas [8,11].

CONCLUSIÓN

La Proteína C Reactiva sigue siendo uno de los métodos más utilizados para el diagnóstico de sepsis neonatal debido a su rapidez y fácil realización, así como su bajo costo; sin embargo, este método presenta una baja sensibilidad (alrededor del 65 %) para el diagnóstico de posibles neonatos con sepsis, y una especificidad aún más baja (56 %) para su utilidad sobre el mismo diagnóstico, debido a que diversos procesos que involucran estados de estrés neonatal pueden también conllevar a la presencia de otros estados pro-inflamatorios que tienen a producir elevaciones de la PCR.

REFERENCIAS

1. Thing J, Poutou E, Valenzuela C, Urgellés G, Ramirez G. Factores de Riesgo de la sepsis neonatal. Medisan. 2006;(10):4.
2. SCCM. Sobreviviendo a la sepsis. Mayo 2013. Disponible en: http://www.infectologia.edu.uy/images/stories/pdf/9_papers/abr2013/paper_review_sepsis2013_may2013.pdf
3. Tappero E, Johnson P. Laboratory evaluacion of neonatal sepsis. Newb Infant Rev. 2010;4(10):209-215.
4. Thermiany A, Retayasa W, Kardana M, Lila I. Diagnostic accuracy of septic markers for neonatal sepsis. Pediatr Indones. 2008;48(5):299-305.
5. Pierrakos C, Vincent J. Sepsis biomarkers: A review. Critical Care. 2010;R15(14):1-18.
6. Mejía H, Navia P. Leucocitos, neutrófilos e índice I:T en recién nacidos sanos en la altura. Cuader Hosp Clin. 2003:13-19.
7. Emmerson A. C reactive protein and newborn infant. Arch Dis Child Educ Pract. 2011;96(3):e1.
8. Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn J, Pacifico L, Bonci E, et al. C reactive protein and procalcitonin: Reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. Clin Chim Act. 2011;(412):1053-1059.
9. Hofer N, Zacharias E, Muller W, Resch B. An Update on the Use of C-Reactive Protein in Early-Onset Neonatal Sepsis: Current Insights and New Tasks. Neonatology. 2012;102:25–36.
10. Catarino C, Santos-Silva A, Belo L, Rocha-Pereira P, Rocha S, Patrıcio B, et al. Inflammatory disturbances in preeclampsia: Relationship between maternal and umbilical cord blood. Jour Preg. 2010:1-10. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1155/2012/684384
11. Ejarque-Albuquerque M, Oliveira G, Santos T, Rebelo D, Moniz C, Rodrigues T. Targeting Asymptomatic Term and Late Preterm Newborns at Risk for Early Sepsis: C Reactive Protein 20 mg/L Threshold. Open Ped Med J. 2012;(6):38-40.