



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

SERVICIO DE NEONATOLOGIA

**COMPORTAMIENTO DE LA PROTEINA C REACTIVA EN
PACIENTES CON SEPSIS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS NEONATALES EN EL C.M.N. “20 DE
NOVIEMBRE”**

PRESENTA: Leticia Catalina Hernández García

ASESORA: M.C. Leticia Sollano Carranza

2005



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 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.

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.

Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dr. Manuel Cazarez Ortiz
Profesor Titular del Curso Neonatología

M.C. Leticia Sollano Carranza
Asesora de Tesis

Dra. Leticia Catalina Hernández García
Alumno

DEDICATORIA

A ITZEL IRAIS, QUIEN ES MI RAZON DE EXISTIR Y EL MAYOR IMPULSO QUE TENGO PARA SUPERARME DIA A DIA.

A MI MADRE, POR SUS ENSEÑANZAS Y QUIEN ME HA APOYADO INCONDICIONALMENTE TODA MI VIDA.

A VICTOR, POR SU APOYO, POR SU AMOR Y POR TODO LO QUE HEMOS COMPARTIDO.

A LA DRA LETICIA SOLLANO POR PERMITIRNOS CONOCER UN POCO DE ELLA Y POR SER UN GRAN EJEMPLO A SEGUIR.

AL DR MANUEL CAZAREZ ORTIZ POR SU CONSTANCIA, SU PREOCUPACION POR NUESTRA ENSEÑANZA Y POR QUE SIEMPRE NOS HA VISTO COMO SERES HUMANOS.

A LA DRA MIRNA SUAREZ POR SU INTERES EN NUESTRA FORMACION.

A MIS AMIGOS, INGRID URRUTIA, CHIO GARCIA, VIKY HERNANDEZ, RAFA SILVA, JUAN MA DORANTES Y PANCHO GALVAN. QUIENES SIEMPRE ESTAN CUANDO LOS NECESITO.

AGRADECIMIENTO

A LOS MEDICOS DE LOS DIFERENTES TURNOS POR SUS ENSEÑANZAS

A MIS COMPAÑEROS POR HACER DE ESTA ESTANCIA ALGO AGRADABLE
PARA TODOS.

AL SERVICIO DE INMUNOLOGIA POR SU CONSTANTE APOYO EN EL PROCESO
Y REPORTE DE RESULTADOS DE PCR.

INDICE

RESUMEN ESPAÑOL.....	2
RESUMEN INGLES.....	3
INTRODUCCION.....	4
MATERIAL Y METODOS.....	9
RESULTADOS.....	11
DISCUSION.....	13
BIBLIOGRAFIA.....	15
ANEXOS.....	16



RESUMEN EN ESPAÑOL

INTRODUCCION. La sepsis neonatal se presenta como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundario a infección y ocupa el segundo lugar en la población de la UCIN. La proteína C Reactiva (PCR) es un indicador de proceso inflamatorio que puede apoyarnos en el diagnóstico de sepsis.

MATERIAL Y METODOS. Este estudio es de tipo observacional, longitudinal, prospectivo, descriptivo y abierto donde se incluyeron neonatos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales UCIN, del Centro Medico Nacional “20 de Noviembre” con sospecha y confirmación de sepsis, a los cuales se les determino proteína C reactiva en el momento de sospecha de sepsis, a las 48 hrs, y a los 7 días, excluyendo a aquellos pacientes que provenían de otras unidades con diagnóstico de sepsis y eliminando pacientes que no tenían las determinaciones de PCR completas.

RESULTADOS. Se estudiaron 16 pacientes con sospecha de sepsis de los cuales se eliminaron 4 pacientes por no confirmarse el diagnóstico y por no contar con todos los estudios de laboratorio. Se encontró un valor de corte de PCR de 72.3 al inicio de sepsis.

DISCUSION. La PCR se incremento de manera importante, encontrando un valor al inicio de la infección de 72.3 lo cual es similar al valor de corte reportado en la literatura mundial donde se reporta un valor de 60mg/L.

PALABRAS CLAVE. Proteína C reactiva, Sepsis Neonatal, Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.



RESUMEN EN INGLES

INTRODUCTION. Neonatal sepsis is an inflammatory response disease secondary to infection and is the second pathology in the NICU. The reactive C protein (RCP) is an indicator of inflammatory process that the diagnosis of sepsis.

MATERIAL AND METHODOS. The study is observational, longitudinal, prospective, descriptive and open and include newborn hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU), from "20 de Noviembre" Medical Central with suspicion and confirmation sepsis confirmed. PCR was determinate in all infants at the time that we the newborn that suspicion sepsis, at 48 hrs and 7 days later, excluded that cam from other hospital with sepsis diagnosis. We elimater the patients that didn't have complete de PCR determinations.

RESULTS. 16 infants with suspicion of sepsis were studied. 4 were eliminated because had not confirm the diagnosis of sepsis and do not complete the laboratory test. The PCR cut value at the final determination was 72.3 mg/L.

DISCUSIION. The PCR can increme by diferenty ways we final a value at the begining of the infección of 72.3 which is similar to the cohorte value reported in world literature where they report a value of 60mg/L.

KEY WORDS. Reactive protein C, neonatal sepsis, syndrome of systemic inflamatory disease.



INTRODUCCION

La incidencia de sepsis neonatal reportada en la literatura mundial es de 1 a 5 casos de sepsis por cada 1000 nacidos vivos, en México se ha reportado de 4 a 15.4 casos por cada 1000 nacidos vivos y en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, la incidencia se incrementa hasta 3% en sepsis temprana y hasta 9% en sepsis tardía. (1)

El diagnóstico de sepsis se ve apoyado con toma de cultivos especialmente el hemocultivo el cual tiene una sensibilidad del 60%. El 75% de las infecciones son bacterianas constituidas en su mayoría por gérmenes Gram positivos; *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus sp.* y bacilos gram negativos como *Klebsiella sp* y *Pseudomona auroginosa* se han identificado como los principales agentes causantes de sepsis. (1-2-3-4)

La sepsis neonatal es aquella que se presenta en el primer mes de vida y se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) asociado a infección el cual se caracteriza por la presencia de alteraciones en la temperatura o en el recuento leucocitario y dos o mas de los siguientes signos, temperatura mayor de 38.5° C, o menor de 36° C. Taquicardia definida por arriba de 2 desviaciones estándar para la edad por un periodo de 30 minutos a 4 hrs. Bradicardia definido como un porcentaje menor al percentil 10 para la edad por un periodo de tiempo de 30 minutos, taquipnea definido como un porcentaje



respiratorio mayor de 2 desviaciones estándar de lo normal para la edad, recuento leucocitario elevado o deprimido de acuerdo a los valores normales para la edad del paciente o más de 10 neutrófilos totales inmaduros. (2-3-6-7)

En el recién nacido los datos de sepsis son inespecíficos por lo que los estudios de laboratorio que nos ayudan a realizar el diagnóstico de sepsis incluyen una biometría hemática, con recuento leucocitario, la diferencial de la biometría hemática junto con las formas inmaduras de los neutrófilos (bandas) y el recuento plaquetario. (5-8-9-10-11-12)

Otros estudios que apoyan el diagnóstico de sepsis son los reactantes de fase aguda, que comprenden el complemento, proteínas de coagulación, haptoglobulina, fibrinogeno, alfa 1 antitripsina y proteína C reactiva (PCR). (13-14-15)

La PCR se identificó en 1930 por Tillet y Francis durante sus estudios de reacciones serológicas de pacientes con neumonía por neumococo. Posteriormente se descubrió que esta proteína se eleva en otra variedad de infecciones y para 1950 la proteína C reactiva se había descrito en más de 70 desórdenes incluyendo infecciones bacterianas, virales, así como en enfermedades no infecciosas que tienen en común la inflamación y lesión del tejido. (13)



Cuando el material fue identificado como proteína recibió el nombre de proteína C reactiva (PCR). Esta proteína se sintetiza en el hepatocito, contiene 187 aminoácidos y una vez en el organismo es dependiente de calcio, se liga a fosfatidilcolina, lecitina lisolecitina, y esfingomiélin. (13-14)

La proteína C reactiva apoya la defensa del organismo neutralizando antígenos agresores, controlando el daño del tejido y promoviendo la reparación del mismo, actúa como una opsonina, activa la vía clásica de la cascada del complemento. Puede reforzar la actividad de las células asesinas naturales (NK), facilita las reacciones por mediadores celulares citotóxicos contra células infectadas, promueve la fagocitosis, aceleran la quimiotaxis y activan la circulación plaquetaria. (6-13-16-17)

Después de la inflamación o de la lesión aguda del tejido la PCR aumenta durante 4 a 6 hrs. Su acmé se observa de 48 a 72hrs después de la infección, permanece elevada con inflamación continua y destrucción del tejido, pero con resolución de ellos disminuye rápidamente debido a una vida media relativamente corta de 4 a 7 hrs. En el neonato con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica valores de PCR mayores de 60mg/L se relaciona fuertemente a proceso infeccioso. (7-13-16-17)



Los métodos para medir PCR inicialmente se basaban en la habilidad del suero para precipitar polisacáridos del fragmento C (reacción de Quelling) más tarde se utilizó el aglutinación semicuantitativa del látex, actualmente la técnica ampliamente usada es la nefelometría la cual mide la luz emitida por anticuerpos específicos de la PCR, proporcionando el resultado exacto de 15 a 30 minutos, el nefelómetro requiere solo de 50 microlitros de suero para la cuantificación de PCR. (13-15)

El manejo antimicrobiano en neonatos con sospecha de sepsis debe comenzar inmediatamente después de que se haya obtenido los cultivos apropiados, inicialmente es empírico. (15)

JUSTIFICACION

El diagnóstico temprano de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundario a infección en el neonato presenta un dilema debido al cuadro clínico inespecífico ya que no existe un método único para distinguir que neonatos están realmente infectados, lo cual conlleva a un manejo empírico con antibióticos incluso en el caso de otro tipo de patologías no infecciosas (deshidratación, anemia, hipoglucemia, etc.). La PCR es un indicador de proceso inflamatorio que puede apoyarnos en el diagnóstico de sepsis. Se ha reportado un valor de corte de PCR de 60mg/L en diversas Unidades de Terapia Intensiva en el mundo. Sin embargo no existe en la literatura nacional un valor de corte de



PCR y por las características de la población de nuestro hospital nos interesa conocer el punto de referencia de la PCR de los pacientes con sepsis ya que ocupa el segundo lugar de morbilidad en la unidad de cuidados intensivos neonatales de este hospital con una frecuencia en los últimos años del 41%.

OBJETIVOS.

A) Nuestros objetivos fueron identificar los valores de PCR en los neonatos con sepsis comprobada en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” y evaluar los valores de PCR sérica como método diagnóstico temprano de infección.



MATERIAL Y METODOS

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Medico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo comprendido de Agosto del 2004 a Agosto del 2005 se realizo un estudio de tipo observacional, longitudinal, prospectivo, descriptivo y abierto el cual incluyo a todos los pacientes hospitalizados en UCIN con sospecha y confirmación de sepsis, se excluyeron los pacientes que provenían de otra unidad con diagnóstico de sepsis y eliminado a los pacientes que no tenían determinación de PCR completa.

A todos los pacientes hospitalizados en UCIN en los cuales se sospechó sepsis por manifestaciones clínicas y de laboratorio se les tomó PCR al momento de la sospecha, y a las primeras 48Hrs por medio de punción de vena periférica, obteniendo 0.5ml de sangre en microtainer sin anticoagulante la cual se envió al laboratorio de inmunología para procesar la PCR por medio de nefelometría con reporte del resultado el mismo día, a los pacientes con confirmación de sepsis se les repitió el estudio a los 7 días.

Además de PCR a los pacientes se les solicito biometría hemática, VSG y se les realizó un hemocultivo.



La información se recabó en una hoja de recolección de datos en la cual se incluyeron los antecedentes perinatales, datos al nacimiento del producto, diagnóstico de ingreso a UCIN, reporte de laboratorio, reporte de hemocultivo, esquema antimicrobiano, utilización de catéter, ventilación mecánica y nutrición parenteral.

A los resultados obtenidos se les aplicó medidas de estadística descriptiva (proporciones, media, valor mínimo y valor máximo).



RESULTADOS

Se estudiaron 16 pacientes con sospecha de sepsis de los cuales a 11 pacientes se confirmó diagnóstico de sepsis, fueron 5 pacientes del sexo masculino y 6 pacientes de sexo femenino; se reportó un peso mínimo de 1000g peso máximo de 4110g con media de 2,129g. La edad gestacional mínima fue de 32 semanas y la máxima de 41 semanas con media de 35.2 semanas de gestación. 8 pacientes fueron de pretérmino y 3 de término. El diagnóstico de ingreso más frecuente fue síndrome de dificultad respiratoria y 7 de los pacientes contaron con antecedente de infección materna en el embarazo. (Tabla 1)

La infección más frecuente durante el embarazo se encontró a nivel de vías urinarias (63.3%), y la vía de obtención más frecuente fue cesárea (90.9%) debido a que es un hospital de tercer nivel y se manejan pacientes de alto riesgo.

De los 11 pacientes con sepsis presentaron sepsis temprana 3 pacientes y sepsis tardía 8 pacientes.

Los niveles de leucocitos y neutrófilos en la biometría hemática no se elevaron de manera significativa para nuestro estudio.



La VSG en la primera toma se reportó como mínimo de 6mm/60min con máximo de 50mm/60min con promedio de 32.8mm/60min. En la segunda toma se reportó mínima de 0mm/60min, máxima de 58mm/60min con promedio de 25.5mm/60min y en la tercera toma 0mm/60min, máximo 60mm/60min y promedio de 27.6mm/60min.

La PCR se reportó en la primera toma como mínima de 1.37mg/L máxima de 200mg/L con promedio de 72.3mg/L, a las 48Hrs la PCR se reportó con mínimo de 0.81mg/L, máximo de 132mg/L y promedio de 47.3mg/L, y a los 7 días se reportó una toma mínima de 0.81mg/L, máxima de 59.6mg/L con promedio de 20.6mg/L. Figura 1.

De los 11 pacientes 9 evolucionaron a resolución de sepsis y dos pacientes fallecieron por complicaciones de sepsis y por la patología de fondo (cardiopatía congénita).

Se reportó hemocultivo positivo en 7 pacientes. Los gérmenes aislados fueron *Staphylococcus coagulasa negativo* en 3 pacientes, *Staphylococcus epidermidis* en 1 paciente, *Klebsiella pneumoniae* en 1 paciente y *Pseudomonas aeruginosa* en 1 paciente. (Tabla 2).

En cuanto al manejo antimicrobiano el 100% de los pacientes recibió terapia combinada, 11 pacientes se manejaron con Amikacina, 9 pacientes con Dicloxacilina, 8 pacientes con Cefotaxima, 4 pacientes con Vancomicina, 3 pacientes con Ampicilina y 3 pacientes con Meropenem. (Tabla 3)



DISCUSION

El diagnóstico de sepsis en el recién nacido sigue siendo muy difícil con los datos clínicos únicamente ya que hay eventos como trastornos metabólicos, anemia, alteraciones de la termorregulación que pueden ser confundidas como datos de sepsis.

La relación de sepsis en nuestros pacientes fue similar en hombres y mujeres. A diferencia de lo reportado en la literatura donde se refiere un mayor incidencia de sepsis en el sexo masculino. (1)

El diagnóstico de sepsis fue mas frecuente en prematuros como se reporta en la literatura. (7-15)

La PCR se incrementó de manera importante en las primeras horas de iniciada la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infección encontrando un valor de corte para nuestros pacientes al inicio de la infección de 72.3 lo cual es semejante al valor de corte reportado en la literatura. (9-13-17)



Desde las 48Hrs de manejo se observó mejoría en la respuesta inflamatoria de nuestros pacientes con disminución de la PCR a 47.3 y a los 7 días de manejo la mejoría fue evidente con un promedio de 20.6 lo que nos indica que la PCR es un adecuado estudio de seguimiento en pacientes con sepsis. La PCR se incrementa importantemente en las primeras 48Hrs del proceso inflamatorio sin embargo el descenso en nuestros pacientes se debió a respuesta al manejo de la sepsis (9-14-15)

El hemocultivo se reporto positivo en 7 pacientes (63.6%) lo cual coincide con la literatura a nivel mundial donde se reporta un porcentaje del 40 al 60%.(15-7)

El germen más comúnmente encontrado en nuestro estudio fue *Staphylococco Coagulasa Negativo* lo cual coincide con lo reportado en la literatura. (1-4)



BIBLIOGRAFIA.

- 1.- RODRIGUEZ W.M.A, LOPEZ C.C, ARREDONDO G. J. L, GUTIERREZ C. P, SANCHEZ A.F. Morbilidad y Mortalidad por Sepsis Neonatal en un hospital de tercer nivel de atención, Salud Publica México, 2003:45; 90-95.

- 2.-LEVY M. M, FINK P. M, MARSHALL C. J. ABRAHAM E, ANGUS D, COOK D y cols International Sepsis Definitions Conference Critic Care Med. 2003:31; 1250-1256

- 3.-VAN P. T. Immunotherapy of sepsis The Lancet Infectious Disease. 2001.1;165-171.

- 4.- HUDOME S.M, FISHER M.C. Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. Current Opinion In Infectious 2001: 14; 303-307

- 5.-BRAHN G, BRETT G, RONDOLP A. International pediatric Sepsis Consence definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics Pediatr Crit Care Med. 2005:6; 1-8

- 6.-KHALID N. HAQUE F. Definitions of bloodstream infection in newborn, Pediatr crit Care Med. 2005: 6; 1-11



7.- MONCADA P. Sepsis Neonatal riesgo y profilaxis, Revista Medica de Santiago, 1998:1;1-10.

8.-ALISTAIR G. S, PHILIP, MILLS P.C. Use of C-Reactive Protein in Minimizing Antibiotic Expousure: Experience whith Infants Intially Admitted to a Well-Baby Nursery, Pediatrics.2000: 106; 1-11

9.-BENITZ W.E, HAN M.Y, ASHIMA M, RAMACHANDRA P. Serial Serum C reactive Protein levels in the diagnosis of neonatal infección Pediatrics. 1998: 102; 1-17

10.-LUDO M. M, AIME O. M, JOZEF J, SABINE M.L. ACKER V, KAREL J. Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of a computer-Weighted bedside scoring system. Critic Care Med. 2000:28; 2026-2033.

11.-SCHNITZLER E.J, PEREZ A.C. Nosocomial Infection in neonatology in search of the best score, in search of an oracle. Critic Care Med. 2002 ;1459-1462

12.- J0ANNE C. Clinical Utility of the Band Count, Clinics in Laboratory Medicine, March 2002; 22: 101-136



13.- JAYE. Clinical Applications of C reactive protein in pediatrics *Pediatr Infect dis Journal*, August 1997 (16) número 8. 735-747.

14.- CLYNE B, OLSHAKER J.S. The C reactive protein, *The Journal of emergency Medicine*. 1999;17;1019-1025.

15.-JEFFREY S.G. Diagnosis and managemnt of bacterial infections in the neonato, *Pediatr Clinics of North America*. 2004; 51: 939-959.

16.-ZIMMERMAN M. A, CRAIG H. S. Selzman Craigh diagnostico implicación of C reactive proteína *Archives of Surgery*. 2003;138; 220-224.

17.-TURNER M.A, POWER S. Gestacional age and the C reactive protein response *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2004; 89: 272- 273.

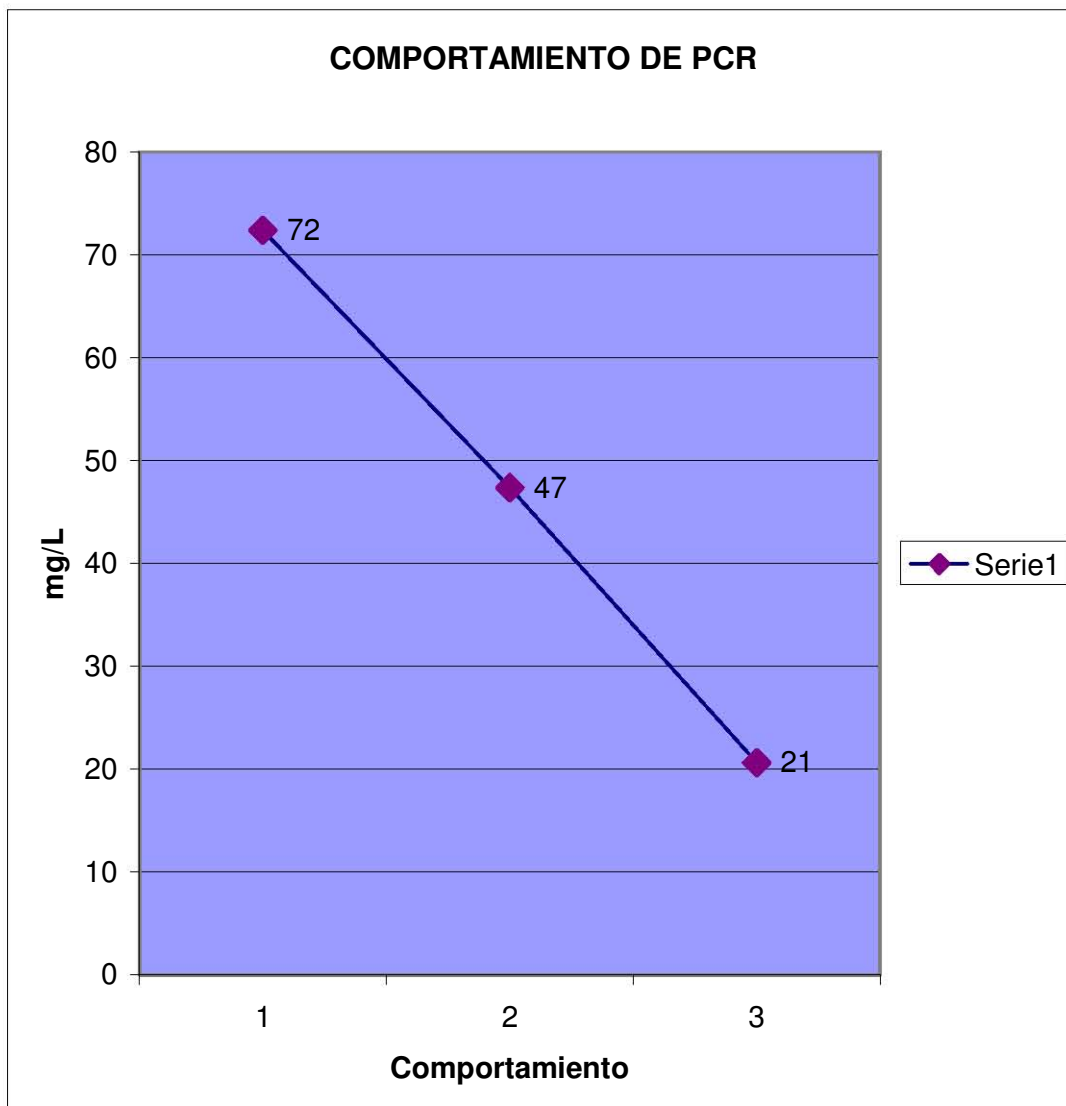
ANEXO 1

TABLA 1. Datos Demográficos

Paciente	Genero	Peso	E.G.	Dx. Ingreso	Infección embarazo
1	F	2,305	35	Cardiopatía congénita	CV, IVU
2	F	1,780	33	RNPT, SDR	CV, IVU
3	F	1,720	33	RNPT, SDR	CV, IVU
4	M	2,450	37	Cardiopatía congénita	IVU
5	M	4,110	36	Cardiopatía congénita	IVU
6	M	3,200	40	Atresia de esófago	Negativo
7	M	1,350	32	RNPT, SDR	CV, IVU
8	F	1,250	32	RNPT, SDR	CV, IVU
9	M	1,000	32	RNPT, SDR	Negativo
10	F	3,410	41	RNT, SDR	Negativo
11	F	1,290	33	RNPT, SDR	Negativo

*Fuente: Datos obtenidos de los expedientes del C.M.N. "20 de Noviembre" ISSSTE

*E.G. Edad gestacional *Dx. Diagnóstico *F. Femenino *M. Masculino *RNPT Recién nacido pretermino *SDR. Síndrome de dificultad respiratoria *CV. Cervicovaginitis *IVU. Infección de vías urinarias.



*Fuente. Datos obtenidos de los expedientes del C:M:N: "20 de Noviembre"

*En el comportamiento el número 1 corresponde a las primeras 24hrs. El número 2 a las 48hrs. Y el número 3 a los 7 días de la toma de la muestra.

TABLA 2 Gérmenes Aislados

Germen	Número de pacientes
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	3 pacientes
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 paciente
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 paciente
<i>S. Xilosus</i>	1 paciente
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	1 paciente
<i>Sin germen aislado</i>	4 pacientes

*Fuente. Datos obtenidos de los expedientes del C.M.N. "20 de Noviembre"

TABLA 3 Manejo antimicrobiano

Antibióticos utilizados	Número de pacientes
Amikacina	11
Dicloxacilina	9
Cefotaxima	8
Vancomicina	4
Ampicilina	3
Meropenem	3

*Fuente. Datos obtenidos de los expedientes del C.M.N. "20 de Noviembre"