

Artículo original

La Proteína C reactiva como predictor de la evolución de la neumopatía aguda comunitaria

Reactive Protein C as a predictor of the course of Community-Acquired Acute Pneumonia

Dr. Ernesto De Los Santos

Médico Residente Medicina Interna.
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo.

Dra. Ana Laura Quijano

Médico Internista. Docente UDA
Medicina Interna Hospital Español.
Ex Asistente Clínica Médica B.

Dra. Carolina Castrillón

Médico Internista Hospital Central de
las Fuerzas Armadas.

Dra. Sofía Grille

Médico Internista. Asistente
de Cátedra de Hematología
Hospital Clínicas. Ex Asistente del
Departamento Básico de Medicina.

Dra. Fiorella Frugon

Médico Residente Medicina Interna.
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo.

Dr. Nicolás Mariño

Médico Residente Medicina Interna.
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo.

RESUMEN: Arch Med Interna 2013 - 35(3):76-79

La Proteína C reactiva es un biomarcador sensible, específico y buen predictor del fracaso terapéutico de las neumonías. A nivel mundial hay posturas controversiales sobre su utilidad. En nuestro medio no hay estudios reportados al respecto. El propósito de nuestro trabajo fue intentar predecir la evolución de la neumonía aguda comunitaria (NAC). A todos los pacientes con diagnóstico de NAC ingresados al Hospital Español durante junio y julio de 2012 se les dosificó los niveles de Pcr a las 24 y 72 hs. de iniciado el tratamiento. Se pudo correlacionar la buena evolución con la reducción de los niveles de Pcr en un 25% (Δ Pcr). También se observó que niveles elevados de Pcr se correlacionan con la leucocitosis y el score CURB65. Se pudo concluir entonces que la Pcr es un biomarcador de fácil acceso y buen predictor de la evolución de las NAC.

Palabras clave: Proteína C reactiva, Neumonía, evolución.

ABSTRACT: Arch Med Interna 2013 - 35(3):76-79

C-reactive protein is a biomarker sensitive, specific and good predictor of treatment failure in pneumonia. Worldwide there are controversial positions on their usefulness. In our country is not studies reported to respect. The purpose of our work was to try to predict the evolution of community acute pneumonia. All patients diagnosed with CAP admitted to Spanish Hospital during June and July 2012 were dosed Rcp levels at 24 and 72 hours of starting treatment. We were able to correlate a good performance with reduced Rcp levels by 25% (Δ Rcp). We also observed that elevated Rcp levels correlate with leukocytosis and CURB65 score. We conclude that Rcp is a biomarker for easy access and good predictor of the development of the CAP.

Keywords: Reactive C Protein, Community Acquired Pneumonia, evolution.

INTRODUCCIÓN

La evolución habitual de una Neumopatía Aguda Comunitaria (NAC) es a la curación con restitución *ad integrum* del parénquima pulmonar. Hay factores del huésped y del microorganismo que pueden incidir en la mala evolución. Independientemente de estos factores existen parámetros bioquímicos que identifican a un pool de pacientes con una respuesta inflamatoria exagerada, la cual se vincula estrechamente con el fracaso terapéutico. En estos pacientes habría un desequilibrio en la producción de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleuquina 1 β , IL6⁽¹⁾. El TNF- α en exceso se relaciona con disfunción miocárdica, hipotensión arterial, hipoperfusión y acidosis láctica, por lo que este disba-

lance llevaría a la agravación del cuadro clínico⁽²⁾.

Los marcadores biológicos de inflamación de mayor sensibilidad y especificidad, y de fácil acceso, son la procalcitonina y la Proteína C reactiva (Pcr). La Pcr se describió ya hace más de 70 años y su descripción fue asociada a la neumonía^(1,3,4). Si bien es menos específica que la procalcitonina, es de fácil acceso en nuestro medio y es aceptada como un buen predictor de fracaso terapéutico, siendo considerada como factor predictor independiente de severidad de la NAC⁽⁵⁾. Diversos trabajos muestran que niveles de Pcr menores a 100 mg/ml en las primeras 24 hs. predice una buena evolución (factor protector), por el contrario, niveles mayores a 210 mg/ml se correlacionan con mala respuesta al tratamiento (factor de riesgo). A las 72 hs. de iniciado el trata-

miento el hallazgo de niveles menores a 30 mg/ml de Pcr se asocian con la ausencia de complicaciones (VPP 95%)⁽⁶⁻⁸⁾.

El objetivo general del estudio fue predecir la evolución de las NAC que ingresen al Hospital Español.

Los objetivos específicos fueron correlacionar los niveles de Pcr de nuestro laboratorio en las primeras 24 hs. del ingreso, y a las 72 hs. con la evolución de la NAC; correlacionar la existencia de comorbilidad con los niveles de Pcr; comparar la presencia de fiebre, dolor pleurítico, disnea, leucocitosis y extensión radiológica con los niveles de Pcr al ingreso y a las 72 hs.; y, por último, correlacionar niveles de Pcr con el score CURB 65.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, descriptivo, observacional y de cohorte.

Se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron al Hospital Español en el período junio-julio de 2012 que tuvieran al menos uno de estos síntomas y/o signos: tos, expectoración, fiebre, dolor pleurítico, disnea, polipnea, alteración del estado general, funcional y cognitivo asociado a estertores crepitantes y radiología compatible con NAC (opacidad inhomogénea con broncograma aéreo).

No hubo criterios de exclusión.

Las variables utilizadas fueron: edad, sexo, comorbilidades (hepatopatía, tabaquismo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), obesidad, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad renal crónica (ERC), neoplasias, enfermedades autoinmunes, córticodependencia, alcoholismo, adicciones a drogas intravenosas, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síntomas y signos clínicos (temperatura axilar, tos, expectoración, dolor pleurítico, disnea y estertores crepitantes) a las 24 y 72 hs., patrón radiológico (lobar, multilobar, derrame pleural, intersticial), leucocitosis a las 24 y 72 hs., CURB 65 y la evolución (consignada como buena, tórpida o mala). A si mismo se consigno el lugar internación: sala medicina, emergencia, cuidados intermedios y UCI (Unidad de Cuidados intensivos).

Se dosificaron los niveles de Pcr en las primeras 24 hs. del diagnóstico y a las 72 hs de iniciado el tratamiento. Para el análisis en el laboratorio se utilizó el método turbidimétrico automatizado anticuerpos anti proteína C.

Para el análisis estadístico fue utilizado el sistema operativo SPSS versión 12.0.

Se dividieron los niveles de Pcr en dos categorías: 1) en las primeras 2 4hs. las subdividimos según su valor cuantitativo fuera menor o igual a 100 mg/l, entre 100 mg/l y 210 mg/l, y mayor a 210 mg/l y 2) a las 72 hs. según sus niveles fueran mayor o menor a 30 mg/l. También se analizó la reducción en un 25% del valor inicial de la Pcr a las 72 hs. del ingreso. Dichos grupos se analizaron y se compararon entre ellos y las diferentes variables utilizando el chi-cuadrado. El valor de p considerado estadísticamente significativo fue < 0,05.

RESULTADOS

Se registraron 66 pacientes, 36 hombres y 29 mujeres. La media de edad fue de 73 años. El 95,4% asociaron al menos una comorbilidad siendo las más frecuentes el tabaquismo, la HTA y la EPOC.

Frente a la presencia de neoplasias se encontraron niveles significativamente elevados de Pcr ($p = 0,050$).

Treinta pacientes presentaron niveles de Pcr ≤ 100 mg/l y 36 ≥ 100 mg/l a las 24 hs. A las 72 hs. 26 pacientes presentaron valores ≤ 30 mg/l.

La ausencia de disnea se asocio con bajos niveles de Pcr ($p = 0,020$). Los niveles de Pcr no se correlacionaron con la extensión radiológica, temperatura axilar ni con dolor pleurítico.

En cuanto a la comparación con el score de CURB65 destacamos que 38 pacientes presentaron un CURB 65 ≥ 2 y éstos asociaron niveles de Pcr ≥ 210 y 30 mg/l a las 24 y 72 hs. respectivamente (Figuras 1 y 2).

La elevación de la Pcr a las 24 hs. se correlacionó con el aumento significativo en la leucocitosis. A las 72 hs. en aquellos pacientes en los que la Pcr persiste elevada también lo estaba la leucocitosis ($p = 0,001$) (Figuras 3 y 4).

Aquellos pacientes con niveles de Pcr mayores a 30mg/l a las 72 hs. tuvieron **más** complicaciones ($p = 0,011$), y se asociaron con una mala evolución. El 100% de los pacientes ingresados a UCI mostraron niveles elevados (mayores a 30 mg/l) de Pcr a las 72 hs. ($p = 0,040$). Los pacientes tratados en forma ambulatoria, internados en sala de medicina y CI tuvieron una reducción significativa en los niveles de Pcr (Δ Pcr 25%) en las primeras 72 hs. (Figuras 5 y 6) De los 5 pacientes que fallecieron, 4 no presentaron descenso significativo.

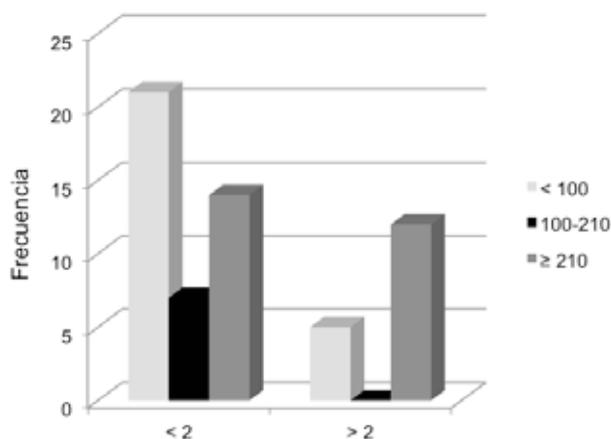


Fig. 1. CURB65 vs Pcr las 24 hs.

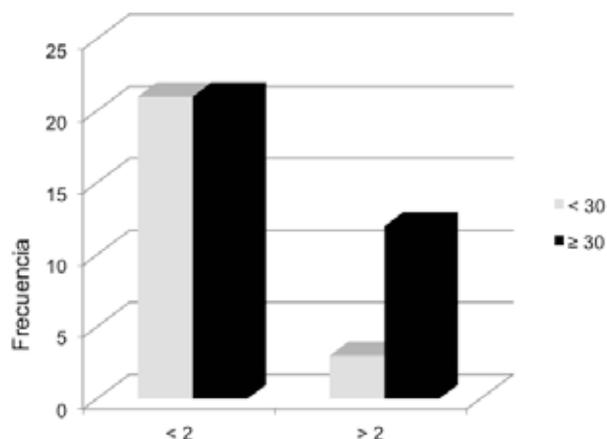


Fig. 2. CURB65 vs Pcr a las 72 hs.

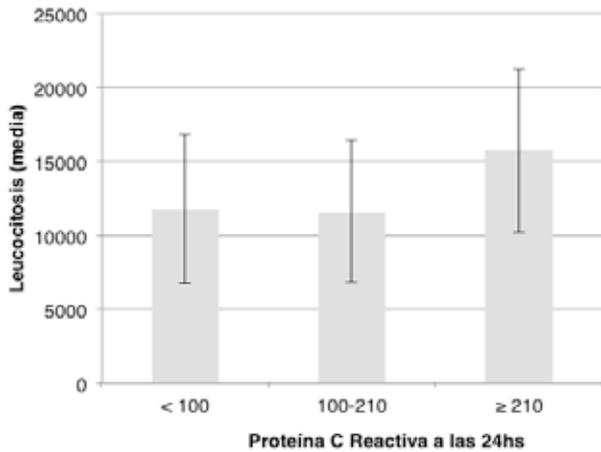


Fig. 3. Leucocitosis vs. PcR a las 24 hs.

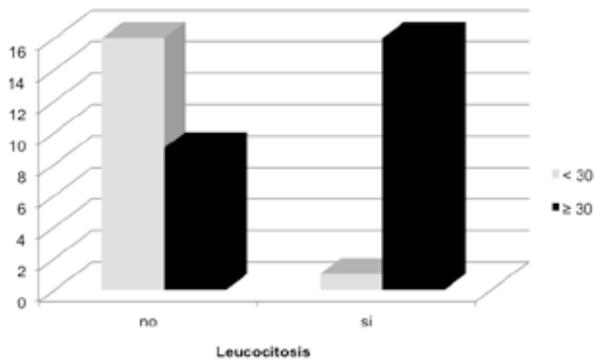


Fig. 4. Leucocitosis vs. PcR a las 72 hs.

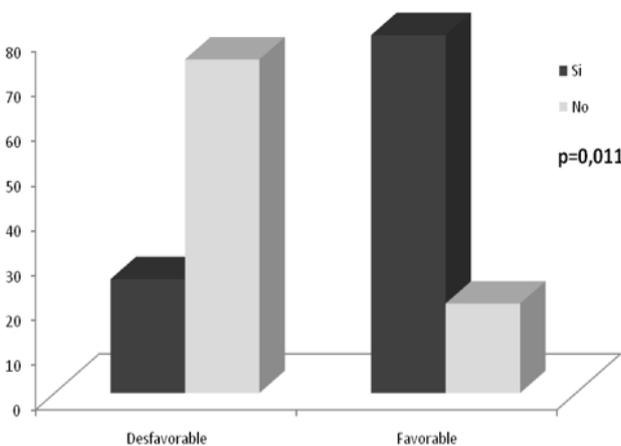


Fig. 5. Reducción de PCR un 75% a las 72 hs.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La presencia de comorbilidades, exceptuando las neoplasias, no se correlacionó con el aumento significativo de la PcR, esto apoya el rol independiente de este biomarcador en la NAC en el contexto de pacientes que no tengan un estado proinflamatorio basal.

Es por este motivo que ante la presencia de enfermedada-

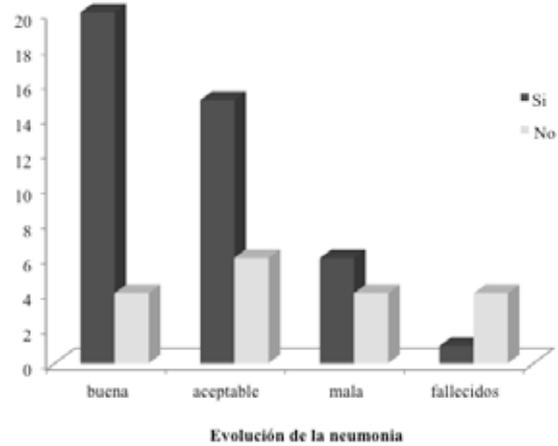


Figura 6. Reducción de 25% de PcR vs. evolución. ΔPcR 25%.

des inflamatorias crónicas, las variaciones en la concentración en el tiempo de la PcR es más útil que un **único** valor. Póvoa et al., en un estudio realizado en 112 pacientes procedentes de cuidados intensivos, demostraron que las concentraciones de PcR aumentaron con el tiempo en los pacientes infectados, pero permanecieron sin cambios en los pacientes no infectados⁽⁹⁾.

Se pudo observar también que los niveles de PcR se correlacionaron con la elevación de la leucocitosis y la severidad del CURB65, estos hallazgos son acordes a lo demostrado en el estudio CAPNETZ donde se encontró que la elevación de biomarcadores se correlaciona con la gravedad de la NAC y el score de severidad CURB 65⁽¹⁰⁾.

Otro dato que surge de este trabajo es que la variación de los niveles de PcR de un 25% se vincula con una buena evolución, independientemente de los niveles medidos a la 24 y 72 hs. y que la persistencia de niveles elevados de PcR a las 72 hs. de iniciado el tratamiento se asocia con una mala evolución.

Algunos estudios describen que un aumento o disminución del rango de PcR en más/menos 40%⁽⁶⁾ e inclusive para otros del 60%⁽¹¹⁾ respecto a la primera muestra, se relaciona con una falta de respuesta y/o aparición de complicaciones⁽¹²⁾.

Por lo tanto este trabajo sugiere que la PcR es buen predictor de la evolución de la NAC, sobre todo cuando se mide la variabilidad en su rango. De tenerlo disponible es recomendable su dosificación al ingreso y 72 hs. de iniciado el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Mizgerd J P. Acute Lower Respiratory Tract Infection. *N Engl J Med* 2008; 358:716-27.
- Menéndez R, Torres A. Neumonía: predecir la mala evolución. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(9):475-7
- Tillett WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52:561-71.
- Thomas-Rudolph D, Du Clos T, Snapper C, Molda C. C reactive Protein enhances immunity to *Streptococcus pneumoniae* by Targeting Uptake to Fcγ Receptors on Dendritic Cells. *The Journal of Immunology* 2007; 178: 7283-7291
- Chalmers J, Singanayagam A, Hill A. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of Severity in Community-acquired Pneumonia. *The American Journal of Medicine* (2008) 121, 219-225

6. Menendez R et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva Normativa de la Sociedad española de neumología y Cirugía torácica. (SEPAR) Arch Bronconeumol. 2010;(46:543-558).
7. Pando A, Lopez F, Molinos L, Miranda B, Gudiel P, Bedate P et al. Marcadores inflamatorios en la Neumonía Adquirida en la comunidad. Arch Bronconeumol. 2008; 44 (EspecCongr):1-216.
8. Ruiz L, Camino J, Gastaminza A, Sanchez A, Freire L et al. Neumonía Adquirida en la Comunidad: comportamiento y utilidad de la proteína C reactiva en el control evolutivo precoz. Arch Bronconeumol.2008; 44 (EspecCongr):1-216.
9. Póvoa P, Coelho L, Almeida E *et al.* Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit. Care* 10(2), R63 (2006).
10. Kruger S, Ewig S, Papassotiriou J et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patient with CAP. Results from German competence network CAPNETZ. *Respir. Res.* 10, 65 (2009)
11. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 32(3), 726–732 (2008).
12. Menéndez R, Martínez R, Reyes S *et al.* Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers. *Thorax* 64, 987–992 (2009).