Empleo de la valoración semicuantitativa de la proteína C—Reactiva como indicador de infección en obstetricia, especialmente en ruptura prematura de membranas

Dr.: Hernán Urdaneta Tovar*

I – INTRODUCCION

La infección en Obstetricia plantea ciertos problemas diagnósticos debido a que los indicadores clásicos de infección como el recuento de leucocitos y la velocidad de sedimentación globular se afectan de una manera variable en el embarazo y el trabajo de parto (25, 27). En el manejo de las pacientes con posibilidad de infección como en la Ruptura Prematura de Membranas (RPM) (21), se presenta uno de los más serios dilemas de la práctica obstétrica: en el caso de provocarse el parto, el feto prematuro está expuesto a los riesgos del lactante de bajo peso, el más peligroso es el Síndrome de Dificultad Respiratoria (18). Por otro lado, en caso de no provocarse el parto, el feto está expuesto a posibles consecuencias de infección del líquido amniótico y de prolapso de cordón (8). Existe gran desacuerdo en la asistencia aconsejada ante la RPM y el hecho que no se haya adoptado un solo enfoque seguramente es lo más adecuado pues hay grandes variaciones en las reacciones maternas y fetales ante la RPM (10). Si fuera posible precisar quienes son las madres y los fetos que corren riesgo, pudieran tomarse decisiones más lógicas respecto a la asistencia individual (11), permitiendo un mayor tiempo posible para lograr la madurez fetal pero evitando las complicaciones infecciosas materno fetales.

En 1930 Tillett y Francis (26) descubrieron que el suero de pacientes con neumonía lobar poseía una proteína que precipitaba específicamente un polisacárido extraido del Diplococcus pneumoniae. Ya que el extracto del neumococo se denominaba Polisacárido C, la proteína capaz de precipitarlo se denominó Proteína C—reactiva (PCR). La PCR es en realidad una mezcla de tres proteínas, todas asociadas con los lípidos séricos (28). El análisis electroforetico del suero que posee PCR demuestra migración en la zona correspondiente a

* Ginecólogo Obstetra.

las Beta y Gammaglobulinas (7). La PCR es una proteína de fase aguda (1) que aparece temprano en el curso de una enfermedad y desaparece antes que la velocidad de sedimentación globular (VSG) regrese a valores normales (7). Su determinación se ha empleado para demostrar procesos inflamatorios tales como fiebre reumática (16). Siempre que una enfermedad o condición trae consigo inflamación de cualquier tejido causará que aparezca PCR en el suero y en los fluidos estrechamente relacionados con el tejido afectado (20). En procesos con necrosis la PCR también aparece en el suero, por ejemplo en la mayoría de infartos del miocardio (22), así como en los estados malignos (2) y ya desde 1933 Ash (1) observó que la PCR no era específica para la enfermedad causada por el neumococo sino también estaba presente en infecciones causadas por otras bacterias Gram positivas o Gram negativas. Dado que tanto el hígado fetal como el del adulto es capaz de incorporar lisina e isoleusina marcadas con C14 en PCR, y que esta propiedad no es observada en el bazo, nódulos linfáticos, leucocitos, tejido inflamatorio o tejido muscular degenerado, se considera que es el hígado quien la produce (9). La producción de PCR no depende de la capacidad inmunológica del individuo y no guarda relación con la producción de anticuerpos (1). La producción de PCR no se altera con la administración de corticoides (2) y la desaparición de la proteína durante el tratamiento probablemente representa la mejoría de la enfermedad y no un efecto de la droga sobre la producción de la PCR (2).

La PCR se ha descrito en suero de mujeres embarazadas sin signos clínicos sugestivos de enfermedad (2). El tiempo de aparición en el embarazo y el porcentaje de pacientes con esta proteína ha variado considerablemente de estudio a estudio (2, 14, 15, 17), debido a la falta de estandarización de las técnicas usadas. Al emplear PCR purificada y anticuerpos monoespecíficos se han podido definir los niveles de PCR en el embarazo normal (4). En la actualidad se dispone comercialmente de una técnica semicuantitativa estandarizada que permite un 95.6% de confiabilidad si es comparada con el Test de Precipitación Capilar (20). Se ha descrito el empleo de la cuantificación de la PCR en suero para el diagnóstico de infección en la RPM (4), no encontrándose falsos positivos y menos de 10% de falsos negativos. En el 70% de los casos se detectaron niveles significativos de PCR por lo menos 12 horas antes que la aparición de otros parámetros de infección, demostrándose en el mismo trabajo que la madre es la única fuente de PCR detectable en el suero (4).

El propósito de este trabajo es definir si la valoración semicuantitativa de la concentración sérica de PCR, técnica fácil de realizar y de bajo costo, puede convertirse en un factor para demostrar la infección en pacientes obstétricas especialmente con RPM y determinar su precocidad a la aparición de otros síntomas.

II – MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en consultantes al Servicio de Gineco-obstetricia del Hospital San Ignacio, Bogotá. En las pacientes que presentaban RPM (Ruptura antes de iniciar trabajo de parto), el diagnóstico se estableció con base en la historia clínica, examen físico, prueba de helecho y prueba de nitrazina (21).

El manejo de la RPM consistió en desembarazar la paciente siempre y cuando cumpliera las siguientes condiciones:

1. Lograda la inducción de la madurez pulmonar fetal cuando fuera del caso.

2. En gestaciones comprobadamente mayores de 35 semanas.

3. Cualquier edad gestacional en presencia de infección intrauterina.

Habiendo decidido desembarazar la paciente, se administraron antibióticos si la latencia (tiempo transcurrido entre la ruptura y el inicio del trabajo de parto)era era mayor de 6 horas.

Se estudiaron también pacientes con embarazo sin morbilidad infecciosa o inflamatoria, pacientes en trabajo de parto normal con membranas íntegras y pacientes obstétricas con procesos infecciosos conocidos.

La morbilidad infecciosa en las pacientes con RPM se definió como uno cualquiera de los siguientes eventos:

— Preparto:

1. Temperatura igual o mayor de 37.5°C con taquicardia materna.
2. Temperatura igual o mayor de 37.5° C con fetidez del líquido amniótico.
3. Aumento del recuento de leucocitos 50% sobre los niveles de base.
4. Más de 6% de cayados.
5. Cualquier granulación tóxica en los leucocitos.

— Postparto:

1. Temperatura mayor o igual de 37.5°C con lóquios fétidos 24 horas después del parto.
2. Infección en el Recién Nacido.

A todas las pacientes se les practicaron exámenes clínicos y de laboratorio para precisar si existian focos extrauterinos de inflamación o infección.

La edad, gravidez, paridad y estado socioeconómico fue semejante en todas las pacientes que participaron en el estudio. Se descartaron pacientes que presentaban enfermedades autoinmunes.

La determinación semicuantitativa de la PCR se realizó empleando Kits comerciales suministrados por la División Diagnóstica Hyland de Laboratorios Travenol según la técnica en laminilla recomendada por la casa farmacéutica, que básicamente consiste en tomar 5 cc de sangre venosa en tubo seco, obtener el suero, inactivarlo a 60 °C por un minuto, realizar diluciones de 1:5 (agregar a 0.1 ml del suero 0.4 ml del buffer suministrado en el kit) y 1:50 (preparada agregando a 0.1 ml de la dilución 1:5, 0.9 ml del buffer). En una laminilla se mezcla una gota del reactivo latex suministrado por el fabricante con una gota de la dilución tomada con pipeta de 1 ml, se rota manualmente o en agitador reportándose como positivo cualquier aglutinación detectable a simple vista. Si solamente la dilución 1:5 fue positiva se practicaron diluciones 1:8, 1:16, 1:32, reportándose como positivo el último valor en que se apreció aglutinanación. Si la dilución 1:50 fue positiva, se continuó con diluciones de 1:64, 1:128 y así sucesivamente hasta encontrar el último valor con aglutinación detectable a simple vista.

Los resultados de la PCR no fueron tenidos en cuenta por los médicos que manejaron las pacientes durante el estudio.

En el análisis estadístico se empleó el Test de Probabilidad basado en el Teorema de Haye (24), y el Chi cuadrado con la corrección de Yates (12).

III — RESULTADOS

Se tomaron para el estudio 84 pacientes entre octubre de 1982 y agosto de

1983, siendo descartadas 15 por no cumplir los criterios previamente establecidos y 24 por haber recibido antibióticos entre la toma de la PCR y el resultado final.

De las 45 pacientes que se analizaron se encontraron: 29 con RPM (en 2 de las cuales la ruptura fue provocada por la misma paciente a las 22 y 29 semanas de embarazo), 3 embarazadas sin morbilidad infecciosa o inflamatoria, 5 en trabajo de parto normal y 8 pacientes embarazadas o en post-parto vaginal con procesos infecciosos conocidos previamente a la toma de la PCR (Tabla No. 1). Se tomó una sola muestra de PCR en 35 pacientes y 2 o más en 10 pacientes.

Tabla No. 1

PACIENTES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Pacientes incluidas en el estudio	Número de pacientes
– Ruptura Prematura de Membranas	29
– Embarazadas sin morbilidad infecciosa o inflamatoria	3
– Embarazadas o puerperas con infecciones clínicas o comprobadas por laboratorio.	8
– Trabajo de parto normal con membranas íntegras	5
Total	45

De las 8 pacientes sin RPM y sin morbilidad infecciosa durante el embarazo o el trabajo de parto, 7 presentaron PCR igual o menor de 1:8. La excepción fue una paciente con embarazo de 42 semanas, disminución de los movimientos fetales de dos días de evolución. Amniocentesis: Líquido meconiado antiguo. Inducción con monitoria demostró desaceleraciones variables. Se practicó cesárea obteniéndose recién nacido de 3430 gr Apgar 10/10, 10/10, circular al cuello. PCR prequirúrgica: 1:50. Tanto la madre como el recién nacido evolucionaron satisfactoriamente.

Todas las 8 pacientes con RPM sin infección durante 72 horas a partir de la toma de la muestra, presentaron PCR igual o menor de 1:16,

De las 21 pacientes con RPM que se infectaron, 20 presentaron PCR igual o mayor de 1:50. La excepción fue paciente con embarazo de 30 semanas, RPM de 40 horas, sin trabajo de parto. A su ingreso se encontró cuadro hemático con 9700 leucocitos, 61% neutrófilos, 39% linfocitos, VSG 35 mm/h. Frecuencia cardiaca 80 por minuto, PCR 1:16. Diez y media horas después del ingreso presentó temperatura de 37.5°C, frecuencia cardiaca de 120 por minuto, cuadro hemático con 14000 leucocitos, 73% neutrofilos, 23% linfocitos, 3% monocitos y 1% cayados. No se tomó nueva PCR. Se inició manejo con antibióticos, se indujo el trabajo de parto obteniéndose recién nacido de 1050 gr Apgar 1/10, 3/10 que fallece a las 6 horas por membrana hialina.

La distribución de las pacientes con RPM según los valores semicuantitativos de PCR se muestra en la Tabla No. 2.

Tabla No. 2

CASOS CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS. RELACION ENTRE LOS VALORES SEMICUANTITATIVOS DE PCR Y MORBILIDAD INFECCIOSA

	Número de Pacientes		
PCR	Infección	No Infección	Total
Igual o mayor de 1:50	20	0	20
Menor de 1:50	1	8	9
Total	21	8	29

Chi^2 (Corrección de Yates) = 20.30; $p < 0.001$

PCR = Proteína C–reactiva.

De las 8 pacientes con procesos infecciosos previamente conocidos a la toma de PCR, 7 presentaron PCR mayor o igual a 1:50. La excepción fue paciente en post-parto con revisión de cavidad por retención de restos placentarios, con fiebre en picos de 3 días de evolución. Lóquios ligeramente fétidos. Cuadro hemático con 11850 leucocitos, 80% neutrófilos, 17% linfocitos, 2% eosinófilos, 1% cayados, VSG 27 mm/h. PCR negativa

Al considerar en conjunto el total de pacientes (Tabla No. 3) fue posible, empleando una dilución de PCR 1:50 como demarcación arbitraria, dividirlas en Infectadas y No Infectadas con una sensibilidad del 93.1% y una especificidad del 93.7% (Tabla No. 4).

Tabla No. 3

TOTAL DE LOS CASOS ESTUDIADOS. RELACION ENTRE LOS VALORES SEMICUANTITATIVOS DE PCR Y LA MORBILIDAD INFECCIOSA

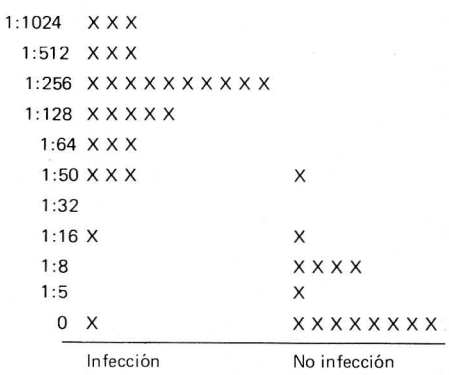
	Número de pacientes		
PCR	Infección	No infección	Total
Igual o mayor de 1:50	27	1	28
Menor de 1:50	2	15	17
Total	29	16	45

Chi^2 (Corrección de Yates) = 29.49; $p < 0.001$

PCR = Proteína C–reactiva

Gráfica No. 1

TOTAL DE CASOS ESTUDIADOS. VALORES SEMICUANTITATIVOS DE PCR Y MORBILIDAD INFECCIOSA



PCR = Proteína C-reactiva

Tabla No. 4

PROTEINA C–REACTIVA Y MORBILIDAD INFECCIOSA: VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO Y EFICIENCIA

PCR Valor crítico = 1:50
Número de pacientes = 45

No Infección		Infección		Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo Positivo	Valor predictivo Negativo	Eficiencia
VN	FP	FN	VP	%	%	%	%	%
15	1	2	27	93.1	93.7	96.4	88.2	93.3

PCR = Proteína C–reactiva
VN = Verdadero negativo
FN = Falso negativo
FP = Falso positivo
VP = Verdadero positivo

En las 10 pacientes a quienes se les tomó PCR antes de aparecer infección, los títulos fueron menores de 1:50 en una paciente diez y media horas antes y en una paciente 72 o más horas antes. Otra paciente presentó PCR 1:32,24 horas antes y PCR 1:128 simultáneamente a la aparición de la infección. Las 6 pacientes restantes presentaron títulos mayores a 1:50 entre 10 y 60 horas antes de aparecer infección. No se observó correlación entre los valores semicuantitativos de PCR mayores de 1:50 y la severidad de la infección. Los valores de PCR encontrados se ilustran en la Gráfica No. 1.

IV – DISCUSION Y CONCLUSIONES

El enfoque básico de la RPM ha sido la duración de la misma antes del nacimiento. Se ha comprobado que las bacterias penetran en la cavidad amniótica cuando se han roto las membranas ovulares en parturientas y en menor proporción, en mujeres que no están en trabajo de parto (3). A pesar de las diversas definiciones de RPM la mayoría de los investigadores han comprobado relación entre la duración de la ruptura y la morbilidad materna por infecciones, la infección neonatal y la mortalidad perinatal (24). Se ha informado que las cifras de amnionitis son del 3% para RPM de menos de 6 horas 6% para 12-24 horas y 26% para más de 24 horas de ruptura (6).

Sin embargo, no todos los estudios han comprobado la existencia de una relación entre la duración de la RPM y amnionitis. Se ha mencionado que la mayoría de las muertes perinatales en pacientes con RPM dependen del Síndrome de Dificultad Respiratoria y no de sepsis neonatal (13), y se ha observado que solo el 7.3% de las pacientes con RPM presentaron morbilidad postparto (10). De todos los neonatos que corrieron riesgo la mortalidad fue del 4.3% y de estas muertes únicamente el 20% dependieron de infección (10).

Teniendo en cuenta la sensibilidad (93.1%), especificidad (93.7%) y eficiencia (93.3%) de la PCR 1:50 en el diagnóstico de infección en obstetricia, la facilidad de ejecución de la técnica aquí descrita, rapidez y bajo costo, parece razonable decidir la administración de antibióticos profilácticos en las pacientes con potencialidad de infección como en la RPM y que la conducta sea desembarazarlas, basándose en la semicuantificación de esta proteína y no con base en el tiempo de latencia. Al encontrarse en 6 de 8 pacientes (75%) la PCR 1:50 o superior, entre 10 y 60 horas antes de la aparición de otros signos de infección, el empleo de la PCR simultáneamente con otros indicadores clásicos de infección permitiría extremar la vigilancia en la Ruptura Pretérmino de Membranas (antes de las 35 semanas de gestación). Lamentablemente la PCR no es patognomónica de infección como lo sugiere Evans y colaboradores (4), ya que el presente trabajo presentó un falso positivo y dos falsos negativos, pero su uso acredita mayor confiabilidad que la atribuida por Farb y colaboradores (5).

Dado que se apreció un falso negativo diez y media horas antes de la aparición de signos clínicos de infección, se sugiere monitorizar con PCR las pacientes con riesgo de infección cada 8 horas, hasta confirmar con mayor exactitud el tiempo necesario para el viraje de los valores significativos de PCR.

V – RESUMEN

La determinación simicuantitativa de la Proteína C–reactiva (PCR) se llevo a cabo en un grupo de 45 pacientes obstétricas, con el fin de determinar si esta prueba era de utilidad como indicador de infección. 29 de las 45 pacientes tuvieron Ruptura Prematura de Membranas (RPM), 8 trabajo de parto o embarazo sin RPM ni morbilidad infecciosa o inflamatoria y 8 procesos infecciosos conocidos.

Se encontró que una dilución 1:50 de PCR establecía un límite de discriminación entre las pacientes que desarrollaron infección y las que no la desarrollaron, con una sensibilidad del 93.1% y una especificidad del 93.7%. Un valor de PCR igual o mayor de 1:50 predijo la infección en la RPM entre 10 a 60 horas antes de la aparición de otros signos clínicos o de laboratorio, en un 75.0% de los casos.

Esta prueba, fácil de ejecutar, rápida y de bajo costo, promete ser de mucha utilidad en aquellos casos de RPM en los cuales se ha decidido un manejo conservador dependiendo la terminación del embarazo de la aparición de los signos clásicos de infección, así como en aquellos casos con RPM en embarazos a término que por el período de latencia ameriten manejo con antibióticos profilácticos.

Se sugiere el uso de PCR simultáneamente con otros indicadores de infección con el fin de confirmar plenamente en el futuro su utilidad en el diagnóstico precoz de la morbilidad infecciosa.

VI – BIBLIOGRAFIA

1. ASH R: Nonspecific precipitins for pneumococcus a fraction C in acute infections. J. Infect. Dis. 53: 89, 1933.

2. CONNELL E, CONNELL J; C–reactive protein in pregnancy and contraception. Am. J. Obstet. Gynecol. 110: 633, 1971.

3. ESCHENBACH D, WAGER G: Infecciones puerperales. Clin. Obstet. Ginecol 4: 1031, 1980.

4. EVANS M, HAJJ SN, DEVOE LD, ANGERMAN NS, MOAWAD AN: C–reactive protein as predictor of infectious morbidity with premature rupture of membranes. Am. J. Obstet. Gynecol. 138: 648, 1980.

5. FARB HF, ARNESEN M, GEISTLER P., KNOX GE: C–reactive protein with premature rupture of membranes and premature labor. Obstet. Gynecol. 62: 49, 1983.

6. GUNN GC, MISHELL DR, MORTON DG: Premature rupture of the fetal membranes, a review. Am. J. Obstet. Gynecol. 106: 469, 1970.

7. HEDLUND P: Clinical and experimental studies on C–reactive protein (Acute phase protein). Acta Med. Scand. Suppl. 361: 1, 1961.

8. HOBEL C, OAKES G: Consideraciones sobre el tratamiento del parto prematuro. Cli. Obstet. Ginecol. 1: 150, 1980.

9. HURLIMANN J, THORBECKE GJ, HOCHWALD GM: The liver as the site of C–reactive formation. J. Exp. Med. 123: 365, 1966.

10. LEBHERZ TB, HELLMAN LM, MADDING R, ANCTIL A, ARJE SL: Double blind study of premature rupture of membranes. Am. J. Obstet. Gynecol. 87: 218, 1963.

11. LEDGER W: Rotura prematura de membranas e infección materno fetal. Clin. Obstet. Ginecol. 2: 338, 1979,

12. MAINLAND D: Estadística Médica, Editorial Interamericana México, pág. 224. Primera edición, 1966.

13. MILLER JR, PUPKIN MJ, CRENSHAW C. JR: Premature rupture of membranes. Am. J. Obstet. Gynecol. 132: 178, 1978.

14. NEMIR RL, ROBERTS PH, BARRY-LEDEAUX S; Observations of antistreptolysin–o, C–reactive protein and electrophoretic protein patterns in maternal and neonatal sera. J. Pediat. 51: 493, 1957.

15. NESBITT RE, HAYA RC, MAURO J: The behavior of C–reactive protein in pregnant and puerperal women, fetal blood, and in the newborn infant under normal and abnormal conditions. Obstet. Gynecol. 16: 659, 1960.

16. ROANTREE RJ, RANTZ LA: Clinical experience with the C–reactive protein test. AMA. Arch. Int. Med. 96: 674, 1955.

17. ROZANSKY R, BERCOVICE B: C–reactive protein during pregnancy and in cord blood. Proc. Soc. Exp. Biol, Med. 92: 4, 1956.

18. RUSH RW, KEIRSE MJNC, HOWAT P. BAUM JD, ANDERSON ABM, TURNBULL AC: Contribution of preterm delivery to perinatal mortality. Br. Med. J. 2: 965, 1976.

19. SACHS M, BAKER T: Spontaneous premature rupture of the membranes. Am. J. Obstet. Gynecol. 97: 888, 1967.

20. SCAFFER JB, GOLDIN M: Serodiagnostic test in deseases other than syphillis in Todd–Sanford's. Clinical Diagnosis by laboratory methods, Davidsohon T, Henry JB, Eds, Philadelphia, WB Saunders Co., págs. 1145 – 1146, 14 Ed, 1969.

21. SCHWARCZ R, DIAZ AG, FESCINA RH, MARTELL M: Conducta perinatal ante la rotura de las membranas ovulares. Publicación Científica del CLAP No. 795. Montevideo, nov. 1978.

22. SELMAN D, HALPERN A: Pitfalls in the determination of C–reactive protein, an acute phase reactant. Angiology 7: 292, 1956.

23. SHUBECK R, BENSON RC, CLARK WW JR, BERENDES H, WEISS W, DEUTSCHBERGER J: Fetal hazard after rupture of the membranes. Obstet. Gynecol. 28: 22, 1966.

24. STEMPEL L: What do the data really Show? Am. J. Obstet. Gynecol. 144: 745, 1982.

25. STURGIS C, BETHELL G: Quantitative and qualitative variations in normal leukocites. Physiol. Rev. 23: 279, 1943.

26. TILLET WS, FRANCIS TO JR: Serological reactions in Pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. J. Exp. Med. 52: 561, 1930.

27. WINTROBE M: Hematología clínica. Ed Intermédica. Buenos Aires, pág. 330, primera ed, 1961.

28. WOOD HF, McCARTY M, SLATER RJ: The occurrence during acute infections of a protein not normally found present in the blood. V. Physical chemical properties of the C–reactive protein crystallized by a modified technique. J. Exp. Med. 100: 71, 1954.