



PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN PACIENTES GERIÁTRICOS

Dr. Guillermo Urquiza Ayala, Dr. Raúl Arteaga Coariti *

INTRODUCCIÓN

Al igual que muchas proteínas de fase aguda, la PCR está normalmente presente en niveles de trazas en el suero, pero aumenta rápidamente en respuesta a una variedad de condiciones infecciosas o inflamatorias. La proteína C-reactiva es sintetizada por los hepatocitos, es estimulada por citoquinas en respuesta a infección o inflamación tisular, particularmente IL-1, IL-6 y TNF- α . Los niveles en individuos sanos son normalmente menos de 10 mg/L; sin embargo, en estados de enfermedad, este nivel aumenta en las primeras 6 a 8 h y puede alcanzar valores que superan las 30 veces su valor normal después de aproximadamente 48 h (1). La PCR puede activar el complemento a través de la vía clásica, tiene capacidad de modular la función de las células fagocíticas, estas propiedades sugieren que tiene un papel en la opsonización de agentes infecciosos y células dañadas, aunque su función exacta in vivo no se conoce con exactitud. Los niveles de PCR disminuyen rápidamente tras la resolución de la inflamación, con una semivida de eliminación estimada en 4-9 h. En contraste con la velocidad de eritrosedimentación (VES), la PCR aumenta más rápidamente, generando picos más temprano ante un proceso inflamatorio, así también, tras la resolución de los estímulos inflamatorios retorna a niveles normales de manera más temprana, en cambio la VES puede no volver a la normalidad durante varias semanas (1,2). En otro aspecto de clara

ventaja, la PCR no se ve afectada por anemia, policitemia, niveles de proteína, forma de glóbulos rojos, sexo y un factor del que hablaremos ampliamente : edad del paciente. Es conocido entonces que todos estos factores afectan la VES. (8)

PCR EN PACIENTES GERIÁTRICOS

El proceso de envejecimiento tiene un fuerte impacto en la inflamación y la inmunidad, dando lugar a la activación crónica de bajo grado de las vías inflamatorias (el llamado inflam-envejecimiento, por el término en inglés "inflamm-aging") y la disminución de la respuesta a nuevos antígenos (inmunosenescencia). La respuesta a la infección aguda en individuos mayores tiene algunas diferencias fisiopatológicas sustanciales en comparación con los sujetos adultos (5). Estas diferencias incluyen una función de célula T helper más pobre, pérdida de células T, cambio de respuesta de Th1 a Th2, respuesta humoral de células B más pobre a neoantígenos, función neutrofílica reducida y función citotóxica de macrófagos y expansión de células asesinas naturales con aparente funcionalidad reducida. A pesar de esto, durante la infección aguda, los sujetos mayores tienen una producción generalmente intacta de citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-1, TNF- α e IFN- γ (24). La producción aguda de IL-6 es incluso mayor en comparación con los sujetos adultos, y la duración de esta respuesta es generalmente más larga (10). Estos cambios fisiopatológicos relacionados con la

* Unidad de Medicina Interna, Hospital de Clínicas Universitario, La Paz

edad tienen importantes consecuencias para el clínico. En los sujetos mayores, los síntomas de infección pueden ser con frecuencia atípicos o engañosos. Por ejemplo, estudios en pacientes adultos mayores que acudieron al servicio de urgencias ha demostrado que la medición de la temperatura es un método insensible para diagnosticar o descartar una infección aguda (9).

Normalmente las concentraciones séricas de PCR son inferiores a 10 mg / L. No hay diferencias en las concentraciones medias entre hombres y mujeres, aunque se encuentran niveles ligeramente más altos al final del embarazo. En general se acepta que la inflamación leve y las infecciones virales causan la elevación de PCR en un rango de 10-40 mg / L mientras que la inflamación activa y la infección bacteriana producen niveles de 40-200 mg / L. Los niveles superiores a 200 mg / L se encuentran en infecciones bacterianas graves y quemaduras. Un valor superior a 100 mg / L es más probable que se asocie con una infección bacteriana, aunque las infecciones virales han causado niveles de PCR también altos. Estos valores no tienen una modificación significativa en los pacientes geriátricos. (1, 23)

Nuevos estudios, llevados a cabo en los últimos años, han confirmado sustancialmente que la elevación de la PCR es un biomarcador específico, aunque subóptimamente sensible, de la infección en pacientes geriátricos. Autores, encontraron que en una cohorte de 218 sujetos de más de 75 años de edad ingresados en un servicio geriátrico suizo, la elevación de la PCR (≥ 3 mg / L) y la positividad para los criterios de diagnóstico de sepsis por SIRS fueron los únicos predictores independientes de la presencia de infección aguda. Curiosamente, los autores no pudieron identificar una asociación significativa entre la infección y la elevación de la procalcitonina sérica, que se considera ampliamente un marcador válido de infección en sujetos adultos (4). Otros estudios se han centrado en el papel de

la PCR en el diagnóstico de neumonía en pacientes ancianos con síntomas respiratorios agudos. El papel de los biomarcadores en este entorno puede ser de suma importancia, ya que la precisión diagnóstica de las radiografías de tórax en general, disminuye con la movilidad de la discapacidad. Los síntomas típicos también son infrecuentes en los ancianos. En un gran estudio retrospectivo realizado en un pabellón geriátrico, los niveles de medición de RCP ≥ 61 mg / L en sujetos con afecciones respiratorias agudas se asociaron significativamente con el diagnóstico de neumonía, independientemente de la edad, sexo, residencia en el hogar de ancianos y demencia, mientras que la procalcitonina no tenía el mismo valor diagnóstico (5).

En el diagnóstico de neumonía, la PCR no es útil para discriminar entre infecciones bacterianas y virales. Sin embargo, se ha encontrado útil como marcador para el fracaso del tratamiento con antibióticos o el desarrollo de complicaciones. En pacientes tratados con antibióticos y aquellos diagnosticados con neumonía viral, con síntomas persistentes, un nivel elevado de PCR más de 100 mg / L muy probablemente indica un fracaso del tratamiento.

¿EXISTEN RAZONES PARA REALIZAR MEDICIONES SERIADAS DE PCR EN LOS PACIENTES ANCIANOS HOSPITALIZADOS CON INFECCIÓN AGUDA?

La utilidad de medición seriada de los niveles de PCR durante la estancia hospitalaria ha sido particularmente estudiado en UTI, donde los biomarcadores pueden ayudar a guiar la duración y la calidad (mejoría clínica o respuesta laboratorial favorable) de la terapia con antibióticos en la sepsis. Aunque hay un consenso general de que el mejor biomarcador para este propósito en sujetos adultos es procalcitonina, un ensayo aleatorio ha demostrado que la medición diaria de la PCR es similarmente útil en la reducción del uso de antibióticos (10). Los niveles séricos

de PCR persistentemente elevados también se asocian con disfunción orgánica, mortalidad y duración de la estancia en UTI. El momento óptimo para una segunda medición de la PCR después de la admisión en la UTI se ha propuesto como 3 días en la sepsis con foco infeccioso adquirido en la comunidad. A saber, una disminución de la PCR en suero después de 3 días de estancia en la UTI, a una tasa media de al menos el 10% al día, se reporta como favorable respecto a la mortalidad. Al contrario, pacientes en los que los niveles de PCR aumentan, permanecen estables o disminuyen a un ritmo más bajo tienen un alto riesgo de muerte. La importancia de la medición en serie de la PCR ha sido estudiada también en pacientes adultos ingresados en salas de medicina interna. En un gran estudio prospectivo de pacientes con NAC con edad de 70 ± 14 años, los niveles séricos de PCR por debajo del 60% de los valores de admisión después de 3 días y por debajo del 90% después de 7 días de estancia fueron altamente predictivos de la respuesta al tratamiento (11). En pacientes con NAC con una edad promedio de 66 años, los valores de PCR por debajo de 30 mg / L después de 3 días de estancia se asociaron significativamente con la estabilidad clínica. Por el contrario, los niveles séricos de PCR mayores o iguales a 100 mg / L después de 4 días de estancia puede ser predictivo de complicaciones. Por otra parte, la falta de disminución de la PCR en un 50% o más después de 4 días de estancia se asocia con un riesgo significativamente más alto mortalidad a 30 días (12). En pacientes con neumonía, el aumento de la PCR en el día 4 de estancia hospitalaria, en comparación con el día 1, fue altamente predictivo del fracaso del tratamiento (13).

PCR Y PRONÓSTICO EN EL PACIENTE GERIÁTRICO

En la infección aguda, los valores más altos de PCR se asocian generalmente con una mayor intensidad de inflamación,

reflejando una enfermedad más grave y, por lo tanto, un mayor riesgo de resultados adversos. La asociación de elevación de la PCR con mortalidad a corto plazo ha sido bien establecida por la literatura existente en sujetos adultos con sepsis y la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Aunque otros marcadores biológicos, incluida la procalcitonina, son generalmente favorecidos en este contexto, los niveles de PCR de admisión se correlacionan positivamente con el índice de gravedad de la neumonía (PSI) y representan un predictor independiente de 30 días de mortalidad en pacientes con admisión a UTI (15). Muy pocos estudios se han centrado en el papel pronóstico de los niveles de PCR en pacientes geriátricos con infección aguda. Se ha demostrado que los niveles de PCR son significativamente capaces de predecir la mortalidad a corto plazo en los pacientes geriátricos ingresados con neumonía asociada a un asilo de ancianos y en pacientes mayores que desarrollan sepsis nosocomial (13, 23).

Los niveles de admisión de PCR también se demostraron como predictores de mortalidad a los 3 meses en una cohorte de sujetos ancianos con multimorbilidad, que cursaban con enfermedad aguda. En este estudio prospectivo, los valores de PCR sérica por encima de 38,4 mg / L se asociaron con un riesgo de muerte 2,1 veces mayor en los 3 meses ($p = 0,006$). Por lo tanto, estas conclusiones apoyan la hipótesis de una asociación entre altos niveles de PCR y la mortalidad, que puede representar un fenómeno que muestra la elevada respuesta inflamatoria en el momento del ingreso (14).

De forma similar a las mediciones repetidas, el papel pronóstico de los niveles séricos de PCR en el momento del alta ha sido estudiado particularmente en un ambiente de UCI, sin un enfoque específico en pacientes geriátricos. En un estudio retrospectivo, que incluyó a 998 pacientes con una edad promedio de 66 años, los autores demostraron que

una concentración de PCR ≥ 75 mg / L en las últimas 24 h de estancia en la UTI está significativamente asociada con la mortalidad a corto plazo y la reingreso a la UTI. Sin embargo, también demostraron que los niveles de PCR en el momento del alta se correlacionaban inversamente con las puntuaciones APACHE II y SOFA en el momento del ingreso. En otros estudios, la PCR se asoció con la readmisión en la UTI y la mortalidad a corto plazo independientemente de las puntuaciones APACHE II y SOFA (18). Además, una cohorte de sujetos adultos, que la falta de reducción de los niveles de PCR en más de un 25% en las últimas 24 horas de estancia en la UTI se asoció significativamente con mortalidad (23) .

Otro estudio, identifico que la PCR elevada de 100 mg / dL se asoció no solo con una mayor mortalidad a los 30 días, sino también fue un marcador de requerimiento de ventilación invasiva y / o soporte inotrópico y desarrollo de neumonía complicada. Además este valor tiene el potencial de ayudar a la decisión inicial de admitir o dar de alta a los pacientes internados (3).

Por lo revisado se postula que la medición de PCR en pacientes con procesos infecciosos debe ser considerada como un estudio necesario y útil, además de realizar mediciones seriadas para constatar la evolución del cuadro clínico y la efectividad del tratamiento instaurado.

REFERENCIAS

1. Clyne B, Olshaker J. S. *The c-reactive protein*, *The Journal of Emergency Medicine*, 1999 ;17 (6) : 1019-1025
2. Moreno M. et al . *C-reactive protein: A tool in the follow-up of nosocomial pneumonia*, *Journal of Infection*, 2010 ; 61 : 205 – 211
3. Chalmers J . *C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of Severity in Community-acquired Pneumonia*, *The American Journal of Medicine*, 2008 ; 121 (3)
4. Ticinesi A et al. *C-reactive protein (CRP) measurement in geriatric patients hospitalized for acute infection*, *European Journal of Internal Medicine*, 2016 ; 28: 159-69
5. Liu A, Bui T, Van Nguyen H, Ong N, Shen Q, Kamalaseena D. *Serum C-reactive protein as a biomarker for early detection of bacterial infection in the older patient*. *2010 Age Ageing*; 39: 559-65.
6. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, et al. *Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD*. *Chest* 2011 ; 139 (6): 1410-8.
7. Lippi G, Meschi T, Cervellin G. *Inflammatory biomarkers for the diagnosis, monitoring and follow-up of community-acquired pneumonia: clinical evidence and perspectives*. *European Journal of Internal Medicine* 2011; 22:460-5.
8. Faverio P, Aliberti S, Bellelli G, et al. *The management of community-acquired pneumonia in the elderly*. *European Journal of Internal Medicine* 2014 ; 25(4):312-9.
9. Singler K, Bertsch T, Heppner HJ, et al. *Diagnostic accuracy of three different methods of temperature measurement in acutely ill geriatric patients*. *Age Ageing* 2013; 42:740-6.
10. Opal S.M., Girard T.D., Ely E.W. *The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients*. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41: S504-12.
11. Cankurtaran M, Ulger Z, Halil M, et al. *How to assess high erythrocyte sedimentation rate (ESR) in the elderly?* *Archives des Gerontology and Geriatrics* 2010 ; 50:323-326.
12. Gallego, M., et al. *C-reactive protein in outpatients with acute exacerbation of COPD: its relationship with microbial etiology and severity*. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2016; 11: 2633-2640.
13. Nouvenne A, Ticinesi A, Folesani G, et al. *The association of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein with pneumonia in elderly multimorbid patients with respiratory symptoms: retrospective cohort study*. *BMC Geriatrics* 2016 ;16(1):16.
14. Hohenthal U, Hurme S, Helenius H, et al. *Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia*. *Clinical Microbiology and Infectology* 2009; 15:1026-32.

15. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *American Journal of Medicine* 2008; 121: 219-25.
16. Arinzon Z, Peisakh A, Schrire A, Berner Y. C-reactive protein (CRP): an important diagnostic and prognostic tool in nursing-home-associated pneumonia. *Geriatrica* 2011; 53:364-9.
17. Nouvenne, A., Ticinesi, A., Lauretani, F. et al. The prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein and prealbumin for short-term mortality in acutely hospitalized multimorbid elderly patients: A prospective cohort study. *Journal of Nutrition, Health and Aging* 2016; 20: 462.
18. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CRA, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Critical Care Medicine* 2013 ; 41: 2336-43.
19. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003 ; 123:2043-9.
20. Pova P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH. Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group SACiUCI. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Critical Care* 2011; 15:169-177.
21. Moreno Misael, Nietmann Hugh, Matias Charles, et al. C-reactive protein: a tool in the follow-up of nosocomial pneumonia. *J Infect* 2010 ; 61:205-11.
22. Ruiz-Gonzalez Alvaro, Falguera Michael, Porcel Jhon, et al. C-reactive protein for discriminating treatment failure from slow responding pneumonia. *European Journal of Internal Medicine* 2010 ; 21: 548-52
23. Martí et al . Valor de las citocinas proinflamatorias como factor de predicción de sepsis y mortalidad en el anciano con fiebre. *Med Clin (Barc)* 2003 ; 121(10):361-6
24. Opal S. The Immunopathogenesis of Sepsis in Elderly Patients, *Clinical Infectious Diseases* 2005 ; 41: S504-12