



ACTUALIZACIONES

UTILIDAD DE LOS REACTANTES DE FASE AGUDA EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Dr. Guillermo Urquiza Ayala, Dr. Raúl Arteaga Coarite, Dra. Patricia Chacón Yucra *

INTRODUCCIÓN

Los reactantes de fase aguda son proteínas plasmáticas que sufren alteraciones durante la inflamación. Las variadas reacciones del huésped a la infección, inflamación o trauma abarcan como respuesta una amplia gama de respuestas patofisiológicas tales como la piroxia, leucocitosis, las alteraciones hormonales entre otros.

Los cambios en su concentración plasmática, responden a un aumento en la síntesis por parte de hígado, el mecanismo para la estimulación de la producción hepática de proteínas de fase aguda se da mediante citocinas proinflamatorias y aunque no permiten conocer ni la ubicación, ni las causas de la reacción inflamatoria sin embargo constituyen una excelente herramienta diagnóstica en medicina clínica.

Los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva han sido tradicionalmente utilizados como marcadores de inflamación y como una medida de “ índice de enfermedad” en condiciones infecciosas y no infecciosas.

En los últimos años han sido usadas para el manejo de infecciones complejas, en el diagnóstico temprano, en la diferenciación por causas no infecciosas, como marcador pronóstico y en estrategias de orientación antibiótica. El papel de estos marcadores biológicos como un complemento a la evaluación clínica puede ser útil en la prescripción de antibióticos, y es favorable a largo plazo en la administración de antibióticos con resistencia bacteriana, como la

procalcitonina , que es un marcador biológico que ha sido de particular interés. Esta es una revisión de los reactantes de fase aguda más utilizados y resume el papel de los reactantes de fase aguda en las infecciones.

Durante la evaluación clínica de un paciente, a los síntomas y signos que indican inflamación (dolor, fiebre y enrojecimiento, edema y sensibilidad localizados), se suman con frecuencia los reactantes de fase aguda para respaldar el diagnóstico de dichos procesos inflamatorios.

Tanto la inflamación aguda como la crónica provocan la liberación de citocinas, principalmente interleucina-6, al torrente sanguíneo. El hígado responde a esto produciendo reactantes de fase aguda, estas proteínas plasmáticas que se sintetizan en el hígado, en múltiples enfermedades se alteran en cantidad y proporciones en los líquidos corporales. Las reacciones del huésped a la infección, inflamación, o trauma se conocen colectivamente como la respuesta de fase aguda (RFA) manifestándose como piroxia, leucocitosis, alteraciones hormonales, y el agotamiento de proteínas musculares que se combinan para minimizar el daño del tejido mientras mejora el proceso de reparación.

Los niveles plasmáticos de los RFA se elevan en tiempos diferentes. La concentración sérica máxima de los reactantes de fase aguda se alcanza típicamente dentro de las 24 a 48 horas después del inicio de la respuesta, y su descenso se observa con la recuperación de la infección y,

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

en general que conduce a su resolución dentro de 4-7 días después del estímulo inicial si no hay otro estímulo.

En los casos de inflamación crónica (por ejemplo en la artritis) se puede presentar como estímulos inflamatorios separados, en cambio durante la fase aguda en episodios de inflamación o infección el aumento es menor, pero también la respuesta a la inflamación crónica en comparación con la aguda varía de una proteína a otra.

La proteína C reactiva (PCR), es el marcador más utilizado en una reacción de fase aguda. Existen muchos factores que modifican los valores de estos marcadores, presentándose resultados falsos negativos y falsos positivos que son más comunes cuando se mide la velocidad de sedimentación globular. La enfermedad renal, el sexo femenino y la edad avanzada aumentan la velocidad de sedimentación globular, sin embargo tiene un valor importante en la detección de infección ósea de bajo grado y en el monitoreo de algunos pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Aunque la velocidad de sedimentación globular (VSG) todavía se usa para evaluar la inflamación, las proteínas específicas de fase aguda que se miden más comúnmente ahora son: la proteína C reactiva, la proteína amiloide A sérica y la procalcitonina, entre otros.

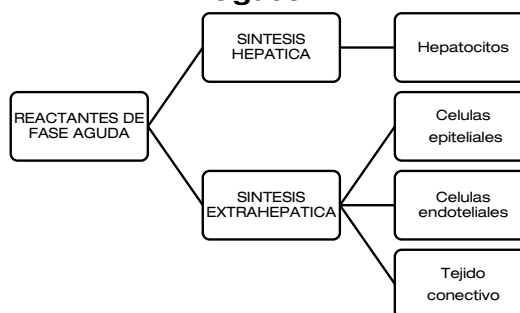
MECANISMO, SÍNTESIS Y REGULACIÓN DE LOS REACTANTES DE FASE AGUDA

Los valores de los reactantes de fase aguda aumentan 100 veces o más en pacientes con procesos inflamatorios agudos o crónicos. Muchas otras proteínas séricas cambian durante una reacción de fase aguda (desplazamiento hacia arriba o hacia abajo) pero en menor medida.

La presentación de los reactantes de fase aguda son proporcionales a la gravedad de la respuesta inflamatoria y está mediada por citocinas tales como la interleucina (IL) -6, IL-1, factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma.

Las citocinas, que son producidos por los macrófagos, monocitos y otras células que participan en la respuesta inflamatoria están encargadas de estimular la producción de RFA por el hígado, ya que la mayoría son principalmente producidas por el mismo.

Figura N° 1
Síntesis de los reactantes de fase aguda ⁴.



Después de la estimulación por citocinas proinflamatorias, las células Kupffer en el hígado producen IL-6 y lo presentan a los hepatocitos. Por lo tanto, IL-6 es el principal mediador para la secreción hepatocítica de la mayoría de las proteínas. Las actividades se mejoran indirectamente mediante la activación del eje de la glándula pituitaria / suprarrenal, que implica la síntesis de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y posterior producción de cortisol.

El aumento de glucocorticoides durante la producción de los RFA es el resultado de la estimulación de la citocina por el eje suprarrenal para producir hormona adrenocorticotrófica, como resultado, un aumento en la corticosterona, los principales glucocorticoides se observan después de la aparición de IL-6. Los elevados valores de cortisol tienen el fin de mejorar la expresión de los receptores de IL-6 en las células hepáticas y, por lo tanto, promueve la síntesis de RFA mediada por IL-6.

Los reactantes de fase aguda más importantes son la velocidad de sedimentación globular (VSG), PCR, pro calcitonina (PCT), proteína amiloide sérica A (SAA), fibrinógeno, ferritina, antitripsina alpha1, haptoglobina, alfa-1, glucoproteína, ceruloplasmina y las

proteínas de complemento C3 y C4.

El nivel de respuesta puede variar entre los diferentes reactantes de fase aguda, y los niveles plasmáticos de dichas proteínas, se elevan en tiempos diferentes.

En primer lugar se elevan la proteína C reactiva y la alfa 1 antitripsina; después la alfa 1 glicoproteína ácida, la haptoglobina, la fracción C4 del complemento y el fibrinógeno. Las últimas en elevarse son la ceruloplasmina y la fracción C3 del complemento, todas alcanzan su máxima concentración entre 2 y 5 días.

Así mismo el aumento de la síntesis de las proteínas de la fase aguda, se acompaña de la disminución de la prealbúmina, de la albúmina y de la transferrina, que constituyen los llamados reactantes de la fase negativa. Por lo general, las proteínas de la fase aguda forman parte del grupo de las alfa 1 globulinas y alfa 2 globulinas. Estas, a su vez, constituyen la llamada zona de las alfa en la electroforesis de proteínas.

Cuadro N° 1
Respuesta de los RFA ante el
proceso inflamatorio ²

Reactantes	Elevación inicial (Comienzo en horas)	Pico máximo (En horas)
Proteína C reactiva	2	48
Alfa 1 antitripsina	8	72-120
Alfa 1 glucoproteína ácida	8	72-120
Haptoglobina	8	72-120
C3 y C4	8	72-120
Fibrinógeno	8	72-120

La proteína C reactiva fue poco utilizada durante muchos años; en la actualidad constituye una valiosa herramienta como marcador inflamatorio en las enfermedades reumatológicas de origen inmunológico.

En cambio respecto a sus valores plasmáticos de los RFA la proteína C reactiva y la proteína SAA pueden

aumentar miles de veces en respuesta. La ceruloplasmina y proteínas del complemento aumentan en aproximadamente un 25% a 50%, y los niveles de fibrinógeno generalmente aumentan unas pocas veces. La albúmina, ferritina y retinol son proteínas de unión que disminuyen en respuesta a la inflamación y se llaman RFA negativos. La velocidad de sedimentación globular es un RFA no proteico que cambia en respuesta a niveles de fibrinógeno y de la viscosidad del plasma, por lo tanto es un RFA “indirecto”.

La VSG y la PCR son actualmente los marcadores de fase aguda más utilizados en la práctica clínica. La procalcitonina como marcador en infecciones bacterianas ha generado mucho interés en la última década, y hay estudios para apoyar su utilidad en infecciones específicas. Otros reactantes de fase aguda que no se utilizan regularmente en la práctica clínica por muchas razones tales como dificultad en la medición, falta de estandarización y la uniformidad en la presentación de informes.

CLASIFICACIÓN DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

Existen diferentes tipos de proteínas, con funciones determinadas a cada una de ellas. La respuesta inicial de fase aguda se caracteriza por alteración en la biosíntesis de los hepatocitos, los cuales producirán cantidades elevadas de proteínas que son liberadas al plasma constituyéndose en los “reactantes positivos” de fase aguda. Mientras ello ocurre, el hígado disminuye la producción de otro tipo de proteínas que se denominarán “reactantes negativos de fase aguda”. Estas proteínas no son sintetizadas exclusivamente por el hígado, encontrándose su producción en los monocitos, adipocitos, fibroblastos y células endoteliales, aunque en número considerablemente menor (5). Las proteínas de fase aguda “negativas” son la albúmina, transferrina, transtiretina, transcortina y proteína de unión a retinol. En cambio las proteínas positivas

de fase aguda son PCR, proteína dímero-D, proteína de unión a manosa, alfa 1 antitripsina, alfa 1 antitripsina, alpha 2 macroglobulina, fibrinógeno, protrombina, factor VIII, Factor de Von Willebrand, plasminógeno, factores del complemento, ferritina, SAP, complemento, SAA, ceruloplasmina (Cp) y haptoglobina (Hp).

Las proteínas positivas cumplen diferentes funciones fisiológicas del sistema inmune. Algunos actúan para destruir o inhibir el crecimiento de microbios, por ejemplo Hp y entre los negativos tienen función sobre la respuesta inflamatoria, p. ej., alfa 2 macroglobulina.

Cuadro N° 2

Reactantes de fase aguda ¹

VSG	VSG extremadamente elevada (> 100 mm/hora) -alta especificidad para infección, malignidad o arteritis. Se eleva dentro de las 24-48 horas del inicio de la inflamación y retrocede lentamente con resolución.
PCR	La PCR comienza a aumentar después de 12 a 24 horas y alcanza su punto máximo dentro de 2 a 3 días. Bajos niveles de elevación de la PCR con valores entre 2 y 10 mg/L medido por un ensayo de "PCR de alta sensibilidad" visto en estados "inflamatorios metabólicos" no infecciosos como isquemia cardíaca, uremia o tabaquismo.
PCT	Detectable dentro de 3-4 horas y picos dentro de 6-24 horas. Niveles elevados no vistos en otros no infecciosos afecciones inflamatorias como la polimialgia, enfermedad inflamatoria intestinal, poliarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico, gota y arteritis temporal. Más sensible y específico que PCR para distinguir causas bacterianas de causas de inflamación no infecciosas
OTROS	Otras apolipoproteínas: proteínas SAA Vía de coagulación: fibrinógeno, proteína S, plasminógeno Sistema de complemento: C3, C4, C9, Factor B, inhibidor de C1 Antiproteasas: alfa-1 antitripsina, ácido alfa-1 glicoproteína Proteínas: Haptoglobina, Hemopexina, Haptoglobina, Ferritina, Ceruloplasmina Citoquinas: IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa

Abreviaturas:

PCR proteína C reactiva; VSG velocidad de sedimentación globular; IL interleucina; PCT procalcitonina; SAA amiloide sérico A.

VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR

Es un marcador sustituto de la reacción de fase aguda, durante una reacción inflamatoria, la prueba mide principalmente la viscosidad del plasma al evaluar la tendencia de los glóbulos rojos a agregarse y "caer" a través del plasma viscoso variable. La velocidad de sedimentación globular a menudo y significativamente se afecta por distintos factores de la reacción de fase aguda. Las influencias conocidas incluyen: la concentración de albúmina plasmática; tamaño, forma

y número de glóbulos rojos, proteínas de reacción de fase no aguda, en particular inmunoglobulinas normales y anormales, además la velocidad de sedimentación se ve afectada por el aumento de las concentraciones de fibrinógeno (la principal proteína de coagulación y las alfa globulinas), influye en la determinación de la velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSG), en las enfermedades hepáticas crónicas, la concentración del fibrinógeno disminuye, y su efecto acelerador sobre la VSG queda a cargo de la albúmina, que disminuye, y de las globulinas, que

aumentan.

El aumento de la síntesis de las proteínas de la fase aguda, se acompaña de la disminución de la prealbúmina, de la albúmina y de la transferrina, que constituyen los llamados reactantes de la fase negativa.

En las infecciones agudas, la albúmina plasmática disminuye y las alfa globulinas y el fibrinógeno aumentan, combinación que acelera la VSG y que constituye la causa principal de esta aceleración en afecciones como la nefrosis y la cirrosis. La albúmina es estabilizadora de la VSG.

La VSG debe procesarse preferiblemente antes de transcurrir 2 horas de tomada la muestra, en determinadas circunstancias, este período puede prolongarse hasta 6 horas, pero no más, pues se invalidan sus resultados.

La no especificidad de la velocidad de sedimentación globular significa que es más probable que la prueba sea falsamente positiva (elevada en ausencia de inflamación) que una prueba de proteína C reactiva. Además, la respuesta lenta de la velocidad de sedimentación globular a la reacción de fase aguda conduce a falsos negativos al principio de un proceso inflamatorio.

La normalización de una velocidad de sedimentación globular elevada una vez que se ha producido una respuesta de inmunoglobulina puede llevar semanas o meses.

Se observan tasas elevadas de sedimentación globular en pacientes sin una reacción de fase aguda, por ejemplo, cuando hay trastornos hematológicos, incluida anemia; la insuficiencia renal, la obesidad, el envejecimiento y el sexo femenino se asocian con mayores tasas de sedimentación globular. Los resultados de la proteína C reactiva también son más altos con la obesidad, pero no se ven afectados por la insuficiencia renal.

PROTEÍNA C REACTIVA

La Proteína C reactiva (PCR), fue identificada en 1930, en el suero de pacientes con neumonía causada

por neumococos y se comprobó que podía unirse al polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae*, y producir floculación. Luego, se detectó su presencia en otras enfermedades inflamatorias agudas. La PCR fue el primer RFA que se identificó.

Tiene un papel importante en el proceso inflamatorio, está involucrado en la respuesta inmune innata al unirse a microorganismos y componentes celulares dañados a través de la fosfocolina, lo que conduce a la activación del complemento y la fagocitosis, su activación aumenta la inflamación y el daño tisular, pero también tiene algunas acciones antiinflamatorias, por lo que la proteína C reactiva actúa como un promotor y regulador de la inflamación. Es sintetizada por el hígado y se vierte en el plasma. Un subgrupo de los linfocitos también la produce en pequeñas cantidades, pero en este caso permanece unida a la superficie celular.

Esta proteína constituye el marcador de la inflamación por excelencia y tiene numerosas funciones como: dar comienzo a la opsonización, a la fagocitosis y a la activación del complemento, de los neutrófilos, de los monocitos y macrófagos, por lo tanto es un marcador útil de la reacción de fase aguda, ya que responde rápidamente al proceso inflamatorio en el reconocimiento de organismos microbianos, como inmunomodulador en el huésped y para el reconocimiento de los tejidos necrosados.

Después de que el proceso inflamatorio se resuelve, las concentraciones caen rápidamente, una vez que se ha identificado la inflamación y su causa, se inicia el tratamiento respectivo.

En individuos sanos, el valor normal de PCR generalmente es inferior a 2 mg/L, pero puede ser de hasta 10 mg/L. Puede haber una ligera variación con la edad, sexo y raza. Su elevación en el plasma se produce a las 2 horas, tiene una vida media de aproximadamente 19 horas, empieza a subir después

de 12 - 24 horas, alcanza su máxima concentración a las 48 horas y los picos dentro de 2 - 3 días.

Con estímulos leves a moderados, como una infección cutánea no complicada, cistitis o bronquitis, puede aumentar entre 50 - 100 mg / L en 6 horas.

Se pueden observar niveles bajos de PCR elevada, con valores entre 2 mg/l y 10 mg/l, con estados "inflamatorios metabólicos" como uremia, isquemia cardíaca, el tabaquismo y otras afecciones inflamatorias no infecciosas de bajo nivel. La única diferencia entre la PCR de alta sensibilidad (hsPCR) y la PCR estándar es que la hsPCR está diseñado para medir niveles muy bajos de PCR. La elevación extrema la PCR a más de 500 mg/L, en algunos estudios, se asoció con más del 80% de probabilidad de infecciones bacterianas.

PROTEÍNA C REACTIVA VERSUS VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR

En estudios de laboratorio con una elevada tasa de sedimentación globular o proteína C reactiva, se ha encontrado que la proteína C reactiva es un mejor marcador de la reacción de fase aguda que la velocidad de sedimentación globular, ya que es una prueba más sensible y detecta rápidamente cambios en la reacción de fase aguda.

En un estudio de cohorte retrospectivo, se han informado discrepancias entre la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular en el 12,5% de los pacientes. Los pacientes con proteína C reactiva elevada y una velocidad de sedimentación globular normal generalmente tienen infección, pero algunos tienen otro daño tisular (por ejemplo, infarto de miocardio o tromboembolismo venoso). Estas discrepancias pueden deberse al momento, con el aumento de la proteína C reactiva que se manifiesta antes de que la velocidad de sedimentación se eleve, o simplemente porque la velocidad de sedimentación no cambia con una inflamación. Los pacientes con una alta tasa de sedimentación

globular y una proteína C reactiva normal en su mayoría tienen afecciones sin inflamación sistémica demostrable como malignidad.

Sin embargo, hay dos circunstancias en las que la velocidad de sedimentación puede ser un mejor marcador de un proceso inflamatorio: algunas infecciones óseas y articulares de bajo grado (p. ej., en infecciones de prótesis articulares debido a patógenos de bajo nivel como los estafilococos coagulasa negativos) enfermedad autoinmune, en particular algunas personas con lupus eritematoso sistémico.

Con el lupus eritematoso sistémico, un paciente puede tener una proteína C reactiva normal en presencia de daño tisular significativo e inflamación. Esto posiblemente se deba a los altos niveles de interferones tipo 1 que inhiben la producción de proteína C reactiva en los hepatocitos. A pesar de esto, una prueba de proteína C reactiva sigue siendo útil ya que la elevación indicará infección bacteriana concomitante, serositis activa y sinovitis crónica.

La proteína C reactiva se considera un mejor marcador de la actividad de la enfermedad en otras enfermedades autoinmunes como la polimialgia reumática y la arteritis de células gigantes, a pesar de que la velocidad de sedimentación globular también es elevada en la mayoría de estas afecciones. 4 Los pacientes con artritis reumatoide muestran una variación considerable en la velocidad de sedimentación globular y las elevaciones de la proteína C reactiva durante los momentos de mayor actividad de la enfermedad. Un enfoque prudente puede ser medir ambos inicialmente para identificar el mejor marcador a utilizar.

La velocidad de sedimentación globular se ha utilizado como marcador sustituto de la hipergammaglobulinemia, especialmente la proteína del mieloma. Cuando se sospecha mieloma, una prueba mucho mejor es la electroforesis de proteínas y las mediciones de inmunoglobulina.

Cuadro N° 3
Reactantes de fase aguda en infecciones específicas¹

Infección clínica	Reactivo de fase aguda (ESR-mm / hora, CRP-mg / L, PCT-ng / mL)
Celulitis y erisipela Piel necrotizante e infecciones de tejido blando (NSSTI)	PCR > 70 y VSG > 50 tienen un valor predictivo más alto para la duración de la estancia hospitalaria, que es un efecto indirecto e índice de gravedad. PCR > 150 puede sugerir una mayor probabilidad de NSSTI Relación PCT de más de 1.14 entre el día postoperatorio 1 y el día 2 después del desbridamiento quirúrgico asociado con recuperación clínica favorable.
Osteomielitis Espondilo-discitis Articulación protésica Infección	PCR > 32 y VSG > 70 útiles para distinguir la osteomielitis de la celulitis en las infecciones del pie diabético. PCR, PCT disminuyen rápidamente con el tratamiento. La caída en ESR previamente elevada es un marcador de respuesta al tratamiento. Tanto la VSG (valor medio 60) como la PCR tienen una alta sensibilidad para el diagnóstico de espondilodiscitis piógena. Los valores decrecientes (25-50%) en las primeras 4 semanas de tratamiento sugieren un pronóstico favorable. La PCR puede permanecer elevada hasta 6 semanas y la VSG hasta 26 semanas después de la cirugía protésica articular. El suero IL-6, PCR y VSG tienen el mejor valor diagnóstico. Probabilidad de infección muy baja si ambos VSG y la PCR son normales. La procalcitonina tiene una baja sensibilidad.
Meningitis Neurocirugía Neuro Infecciones	Los niveles de PCT en suero y cerebroespinal probablemente tengan una alta precisión diagnóstica en la meningitis bacteriana. El lactato de LCR con un límite de 35 mg / dL tiene una alta tasa de probabilidad negativa para distinguir bacterias de meningitis viral. Los niveles séricos de PCT > 0.15 tienen un alto valor diagnóstico para infecciones bacterianas después de neurocirugía Procedimientos.
Endocarditis infecciosa	Un valor inicial de PCT > 0.5 es predictor de mal resultado. Altos niveles de PCR (> 122) después de la primera semana de tratamiento y disminución lenta son indicadores de malos resultados.
Pielonefritis en niños	El nivel de PCT > 0.5 se asocia con una alta probabilidad de pielonefritis y cicatrices renales en pacientes pediátricos con infección del tracto urinario.

CONCLUSIONES

Los Reactantes de Fase Aguda, específicamente la PCR, es poco utilizada a pesar de conocerse su importancia como marcador inflamatorio; sin embargo, en la actualidad constituye una valiosa herramienta como marcador inflamatorio.

La proteína C reactiva debe usarse con prudencia. No es una prueba de detección negativa y solo debe usarse en el diagnóstico y monitoreo de un paciente que parece tener un proceso inflamatorio.

En comparación con la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva es un marcador más sensible y específico de la reacción de fase aguda y responde mejor a los cambios en la condición del paciente. Solo hay dos circunstancias en las que la velocidad de sedimentación globular es superior: detectar infecciones óseas y articulares de bajo grado y controlar la actividad de la enfermedad en el lupus eritematoso sistémico. En todo caso, estos exámenes complementarios son una herramienta valiosa para el

clínico, si son usados e interpretados de manera correcta y en correlación con el cuadro clínico, tanto para la confirmación diagnóstica como para el seguimiento y el pronóstico de los procesos infecciosos e inflamatorios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Harrison Michael. Velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva. Prescriptor Australiano ; volumen 38: número 3, 93-94: junio 2015.*
2. *Ivonne Margarita Iglesias-González. Acute phase reactant proteins in rheumatology. Revista Cubana de Reumatología. Volumen XVI, Número 1; 2014: 59-62.*
3. *Anurag Markanday. Reactivos de fase aguda en infecciones. oxfordjournals.org. 11 de agosto de 2015.*
4. *Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. J Pharm Bioall Sci 2011;1:118-27.*
5. *Guibarra Escobar Víctor H., Lliulli Morante Yamir. Proteínas de fase aguda. Revista de Actualización Clínica de Investigación. v.13 La Paz oct. 2011.*