

## La Proteína C reactiva: de la infección a la predicción

MONTOREANO, Ricardo

La Proteína C reactiva ha sido usada por muchos años como marcador de inflamación, de infección activa o de procesos malignos. Sólo más recientemente se la ha empezado a utilizar como predictor de eventos futuros, en especial cardiovasculares. La pregunta que trataremos de resolver aquí es si esa es la misma proteína que conocemos desde hace años. La respuesta es sí, pero medida con sensibilidades diferentes. Pero antes de seguir adelante tendremos que resolver el problema de las siglas: en inglés C-Reactive Protein se abrevia CRP y en castellano PCR. Esta última denominación puede llevar a confusión, ya que en inglés PCR significa Polimerase Chain Reaction, nada que ver con la Proteína C Reactiva. Por simple conveniencia, en **este texto** usaremos CRP para designar la proteína.

La CRP es un péptido de 5 subunidades idénticas con un peso molecular de aproximadamente 125000 y se sintetiza en el hígado. Es la más usada de las llamadas "reactantes de fase aguda". Está normalmente en muy baja concentración en la sangre, pero su concentración aumenta rápidamente luego del estímulo. Su nombre viene de su capacidad de reaccionar con el polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae*.

Ahora debemos diferenciar la prueba **CRP** de la prueba **hs-CRP**. CRP es nuestra prueba clásica de proteína C reactiva, se mide por el método del látex y se puede expresar de dos maneras: en forma cualitativa, dando resultados positivos (+), por ejemplo en la fiebre reumática, y negativos (-) en sujetos aparentemente sanos. Como veremos un resultado negativo con esta prueba no significa que no hay CRP en sangre de ese paciente, sino simplemente que la concentración es más baja que el límite de detección de la prueba CRP cualitativa. La misma CRP se puede medir en forma cuantitativa por nefelometría y los valores mínimos detectables varían de laboratorio en laboratorio, pero siempre en rangos más altos que la concentración de CRP detectada por el método de **hs-CRP**

(high sensitivity C-Reactive Protein - Proteína C Reactiva de alta sensibilidad). Esta prueba es relativamente nueva y mide la proteína con un método también de látex, pero mejorado o sensibilizado. Las partículas de látex están recubiertas con anticuerpos específicos (monoclonales), que forman agregados en presencia de la CRP y es así posible medir concentraciones mucho más bajas que por el método tradicional.

La pregunta es ahora ¿para qué queremos medir CRP? Usando **hs-CRP** es posible predecir la evolución en síndromes coronarios agudos o la probabilidad de ocurrencia **futura** de infarto de miocardio (IM) o de accidente cerebro vascular (ACV) en sujetos aparentemente sanos. ¿Hay valores de corte? Para la **PREDICCIÓN**, medido en valores de riesgo relativo (RR), estos son los que da el Laboratory Corporation of America (1).

### HOMBRES(aparentementesanos)

hsCRP	Futuro IM (RR)	Futuro ACV (RR)
> 2,11 mg/L	1,9	1,9
1,15–2,10mg/L	2,6	1,9
0,56–1,14mg/L	1,7	1,7
< 0,55 mg/L	1,0	1,0

### MUJERES(aparentementesanas)

hsCRP	Futuro IM (RR)	Futuro ACV (RR)
> 7,3 mg/L	5,5	5,5
3,8–7,3mg/L	3,5	3,5
1,5–3,7mg/L	2,7	2,7
< 1,5 mg/L	1,0	1,0

¿De donde salen estos valores? De estudios prospectivos en sujetos aparentemente sanos, que no tienen isquemia miocárdica en curso. Todos los autores advierten que no sería correcto que los laboratorios informaran valores en mg/L sino que deberían dar, para **esa población** y **ese método**, el Riesgo Relativo, o en qué cuartil o quintil está el valor en mg/L con respecto a la población estudiada, algo difícil de obtener en nuestro medio.

La hs-CRP tiene varios sinónimos, pero el hecho que también se la conozca como "Cardiac CRP" nos está ha-

Centro de Investigaciones Biomédicas (BIOMED-UC)  
rmont@net-uno.net

Recibido : Oct 2002 • Aprobado : Nov 2002

blando su ubicación como predictor de eventos cardiovasculares.

Es interesante ver lo que se dice sobre valores superiores a 15 mg/L en la lectura de hs-CRP. Este valor "alto" indicaría que hay una inflamación activa y que, para usarla como predictor, sería necesario repetir la medida a las 2-3 semanas o después de que la infección o la inflamación activa se haya resuelto (2). ¿Se debe usar la hs-CRP para el diagnóstico de IM? Todo indica que la Troponina T es un buen indicador de lo que está ocurriendo en ese momento, mientras que la hs-CRP, realizada en forma seriada, podría pronosticar la evolución.

¿Qué más nos puede decir la medida de la hs-CRP? En el estudio ECAT (European Concerted Action on Thrombosis and Disability), en el subgrupo Angina Pectoris Study Group, sobre 2.121 hombres con angina estable o inestable seguidos durante 2 años, por cada aumento en una desviación standard en la concentración inicial de hs-CRP, hubo un aumento del 45% en el RR de infarto de miocardio no fatal o muerte súbita (3). En un estudio publicado en el NEJM del 14 noviembre de 2002, sobre 27.939 mujeres aparentemente sanas de USA seguidas por 8 años. La hs-CRP surge como un mejor marcador de riesgo de eventos cardiovasculares que la LDLc (4), después de corregir para otros factores de riesgo (edad, cigarrillo, diabetes, presión arterial y uso o no de terapéutica hormonal de reemplazo).

Sobre la diabetes, en el estudio IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) se encuentra una correlación entre el índice de sensibilidad a la insulina, el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura, la insulina en ayunas, la proinsulina y la hs-CRP (5). Es interesante ver que los autores señalan que el ejercicio, la dieta o el metformin (indicaciones básicas en el tratamiento de la diabetes tipo 2) *podrían* disminuir la hs-CRP y aportar un beneficio terapéutico adicional a la disminución de la glicemia. Por supuesto que se necesitan estudios dedicados a analizar este punto. De todos modos, la conclusión más lógica es que en la diabetes la inflamación subclínica debe ser incluida como parte del síndrome de resistencia a la insulina.

En *The Lancet* del 9 de noviembre de 2002 (6) aparece un trabajo donde los pacientes con trasplante cardíaco que tienen más posibilidades de desarrollar enfermedad arterial coronaria en el futuro son los que tienen más alta hs-CRP. Si bien un trasplante cardíaco dista mucho de ser un hecho corriente en nuestro medio, es interesante ver que,

por el método usado (ELISA, ver 7), el valor mínimo detectable (sensibilidad) de la hs-RCP es de 0,00035 mg/L. Consideran hs-RCP baja cuando está entre 0,00035 y 7,2 mg/L y alta por encima de 7,2 mg/L.

Como señalan Rifai y Ridker en su trabajo del 2001 (2), sería deseable tener en el laboratorio una sola prueba que midiera los valores altos de CRP (posiblemente detectables por la prueba tradicional) y los bajos (medibles sólo con hs-CRP). Como esto no parece ser posible en lo inmediato, los médicos deben saber que hay 2 métodos y exigir que se haga hs-CRP cuando se lo quiere usar como predictor. También será la hs-CRP la que puede indicar el pronóstico de un síndrome coronario agudo. En cuanto a las siglas en castellano, lo más prudente sería evitar llamarla "PCR" y dar el nombre completo: **proteína C reactiva de alta sensibilidad**.

## Referencias

- 1.- C-Reactive Protein (CRP) Cardiac. Laboratory Corporation of America. Disponible en <http://www.labcorp.com/datasets/labcorp/html/chapter/mono/sc033900.htm>.
- 2.- Rifai N, Ridker PM (2001) High - C-Reactive Protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical Chemistry* 47: 403-411. Disponible en <http://www.clinchem.org/cgi/reprint/47/3/403.pdf> (gratuito).
- 3) Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, (1997) Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*, 349: 462-4666.
- 4) Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. (2002) Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*; 347: 1557-65.
- 5) Festa A, D' Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Trsacy, RP, Haffner, SM (2000) Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) *Circulation*, 102: 42-47. Disponible en <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/102/1/42.pdf> (gratuito).
- 6) Labarrere CA, Lee JB, Nelson DR, Al-Hassani M, Miller SJ, Pitts DE (2002) C - reactive protein, arterial endothelial activation, and development of transplanted coronary artery disease: a prospective study. *Lancet* 360: 1462 - 1467.
- 7) C-Reactive Protein (CRP) ELISA Kit. Alpha Diagnostic International Inc. San Antonio, Tx (USA) <http://www.4adi.com/kits/hormones/1000CRP.html>.