

La proteína C reactiva en el síndrome coronario agudo. Una mirada atrás para seguir avanzando

Vicente Bodí y Juan Sanchis

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico y Universitario. Universitat de València. Valencia. España.

Durante los últimos años hemos asistido a un crecimiento espectacular del papel de los biomarcadores en los síndromes coronarios agudos (SCA). Entre ellos y, sin ninguna duda, el más destacado ha sido la troponina. Su utilidad para el diagnóstico, la toma de decisiones y la estratificación pronóstica ha sido totalmente validada, lo que ha provocado que su incorporación a la práctica diaria sea mayoritaria¹. Un hecho destacado es que desde el principio se analizó detenidamente la cinética de liberación de la troponina en los distintos tipos de SCA; este conocimiento permitió establecer unas bases sólidas, lo que sin duda favoreció el protagonismo actual de este marcador.

Sin embargo, pronto se apreció que no todos los pacientes con SCA y elevación de la troponina tenían un muy mal pronóstico²⁻⁶, y que los casos con dolor torácico y troponina normal no tenían siempre un pronóstico excelente^{7,8}. En este sentido, se hizo evidente que, junto con la información precisa de la troponina y el electrocardiograma, eran necesarios otros elementos. Así, la completa evaluación clínica de los pacientes mediante escalas de riesgo⁷, la realización de tests de estrés precoz⁸ y la integración de toda la información en unidades de dolor torácico⁸ han sido aportaciones decisivas. Junto a ellos, la incorporación a la práctica diaria de nuevos biomarcadores ha surgido como otra herramienta de interés en este escenario^{1,2}. En la actualidad es posible obtener información bioquímica de la práctica totalidad de procesos fisiopatológicos que intervienen en los SCA^{1,2,5} pero, sin duda, el marcador que junto con la troponina ha merecido más atención en la última década es la proteína C reactiva (PCR)²⁻⁶.

El reconocimiento de la importancia de la inflamación en el desarrollo de la enfermedad arteriosclerótica en general y de los SCA en particular ha sido paralelo al interés por la PCR^{1,2}. Tras años de investigación, en

la actualidad ya conocemos con bastante exactitud el papel de este biomarcador en el SCA sin elevación del segmento ST. A diferencia de la troponina, su utilidad es básicamente pronóstica, con poca aportación en lo que respecta al diagnóstico e información no suficientemente contrastada en cuanto a la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, este hecho no ha de restar valor a lo que este biomarcador nos ofrece: conviene reconocer que nuestra misión no es sólo aplicar tratamientos, sino también asesorar al paciente y a su entorno sobre el futuro. En este sentido, la PCR es un predictor de mortalidad a medio-largo plazo: una vez ajustada por las variables clásicas, multiplica por 2 el riesgo de muerte en los meses siguientes³⁻⁶. La obtención de esta información «cuantificable» a partir de una simple analítica es, probablemente, la mayor aportación de este biomarcador.

Por otra parte, el análisis conjunto de la troponina y la PCR ha demostrado el carácter independiente y aditivo de estos marcadores. El incremento simultáneo de ambos se relaciona con un riesgo muy alto, el de sólo uno de ellos indica riesgo intermedio y la negatividad de ambos se asocia con un buen pronóstico³⁻⁶. La incorporación de nuevos marcadores junto a la troponina y la PCR está derivando en lo que se ha denominado «estrategia multimarcador» en la evaluación de los pacientes con SCA sin elevación del ST^{2,5}. Otro punto en el que la PCR ha sido útil es la predicción de riesgo de los pacientes con SCA en los que se realiza revascularización percutánea: a mayor elevación más eventos en los meses siguientes⁹.

Si bien las mayores evidencias se han centrado en los casos sin elevación del segmento ST, también se ha demostrado que una mayor elevación de la PCR se relaciona con más complicaciones en los casos con elevación del segmento ST, aunque en estos pacientes parece claro que la mayor elevación de la PCR depende de una mayor necrosis y el análisis de la función sistólica puede englobar la información aportada por este marcador¹⁰.

También es necesario reseñar los aspectos en los que la PCR no aporta información relevante. Este marcador, a diferencia de la troponina, no predice el reinfarto^{3-6,9}. Tampoco puede considerarse un marcador fiable para objetivar isquemia o confirmar el diagnóstico de SCA en urgencias; para esta finalidad, la evaluación clínica, el electrocardiograma, la troponina o el test de estrés precoz parecen mucho más

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 441-7

Correspondencia: Dr. V. Bodí.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico y Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: vicentbodi@hotmail.com

Full English text available from: www.revespcardiol.org

útiles^{1,7,8}. Respecto a la estratificación de riesgo en pacientes sin evidencia de isquemia (troponina y electrocardiograma negativos), otros marcadores, como los péptidos natriuréticos, parecen aportar más información^{1,2}. Aunque la elevación de la PCR se ha relacionado con un mayor riesgo a corto plazo¹¹, su papel parece más consistente en la predicción de riesgo a medio-largo plazo. Finalmente, no hay datos concluyentes sobre su importancia en cuanto a la toma de decisiones terapéuticas. Si bien parece claro que reducir la PCR mediante estatinas se asocia con mayores efectos beneficiosos que los que cabe esperar al reducir el colesterol⁹, su papel respecto a la indicación de otros tratamientos, como el invasivo, no ha sido contrastado.

Por todo ello, parece que el papel diagnóstico y la orientación terapéutica han quedado para otros marcadores, especialmente la troponina¹², mientras que la «importante» utilidad de la PCR es en la predicción de eventos, fundamentalmente la mortalidad, tras un SCA.

A pesar del gran esfuerzo de investigación efectuado en los últimos años respecto a la PCR en el SCA, es llamativo que preguntas como: ¿en qué momento obtener la muestra?, ¿qué punto de corte utilizar? o, más importante aún, ¿por qué se eleva en los SCA? sigan sin una respuesta definitiva⁹. En el presente número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Sánchez et al¹³ presentan datos que nos pueden ayudar a aclarar estas dudas.

Los autores analizan prospectivamente a un grupo de 110 pacientes consecutivos ingresados por SCA. De manera muy acertada evalúan la cinética de la PCR separadamente en 3 grupos en función de la clasificación actual: infarto con elevación del ST, sin elevación del ST y angina inestable. Mediante análisis seriado durante el ingreso se observa que los 3 grupos parten de unos valores similares de PCR, se inicia el ascenso en torno a las 6 h y se llega al valor máximo alrededor de las 36-48 h. Los valores alcanzados son mucho más altos en los infartos con elevación del segmento ST, intermedios en los infartos sin elevación del ST y bajos en la angina inestable. La dinámica de ascenso de la PCR es paralela a la de la troponina, con unas horas de retraso, y los valores máximos de ambos marcadores muestran una correlación directa.

Este trabajo es un buen ejemplo de cómo, a partir del planteamiento de un asunto no totalmente resuelto por estudios previos (para lo que se requiere un conocimiento profundo del tema) y mediante la aplicación de una metodología simple pero adecuada, sin necesidad de amplios grupos de estudio ni artefactos estadísticos, se puede llegar a contestar preguntas relevantes y seguir avanzando en la investigación.

A partir de los datos aportados por Sánchez et al¹³ no podemos saber cuándo debemos obtener la muestra para determinar la PCR en los pacientes ingresados por SCA sin elevación del segmento ST ni qué punto de corte utilizar, pero los autores nos dan algunas cla-

ves importantes. Aunque la determinación seriada sería lo ideal, esta opción no es, por logística y relación coste-efectividad, apropiada en la práctica diaria.

De las 2 posibilidades –obtener la muestra cuando el paciente llega a urgencias o bien una vez ya ingresado, en torno a las 24-48 h del inicio del cuadro–, una determinación precoz puede aportar información sobre el riesgo basal del paciente independiente del episodio actual y quizá también información respecto al estado inflamatorio provocado por la rotura de una placa inestable. Los valores de corte en esta determinación precoz han de ser bajos (< 5 mg/l)⁹. Sin embargo, esta determinación precoz no aportará información respecto al estado inflamatorio desencadenado por la necrosis, si ésta se ha producido. Por otra parte, es difícil determinar el momento exacto de inicio del episodio actual si lo que pretendemos es evitar la influencia de la necrosis en nuestra determinación. Por último, el valor precoz de la PCR tampoco va a variar sustancialmente el tratamiento del paciente, que dependerá más del estado clínico, el electrocardiograma o la troponina.

La mayor aportación pronóstica de la PCR se centra en la predicción de mortalidad a medio-largo plazo^{3-6,9}, algo que no es necesario realizar en las primeras horas en urgencias. Esto se basa fundamentalmente en estudios en los que la muestra se obtuvo al menos 24 h tras el ingreso⁹. Si, además, tenemos en cuenta la cinética de la PCR, y con vistas a mejorar el balance coste-efectividad, probablemente una única determinación de la PCR en la analítica ordinaria realizada el día siguiente al ingreso, cercano al momento del pico máximo, sea suficiente para la estratificación de riesgo. En nuestra experiencia^{4,5} y la de otros autores^{6,9}, unos valores de PCR > 10 mg/l tras 24-48 h del inicio del SCA sin elevación del segmento ST se relacionan con una mayor probabilidad de eventos, especialmente muerte, en los meses siguientes.

De todo lo expuesto es importante resaltar que la interpretación del valor de PCR depende del momento de su obtención y que el punto de corte aplicado con finalidades pronósticas será diferente si la determinación es precoz (más bajo) o tardía (más alto). Respecto a los SCA con elevación del segmento ST, el punto de corte ha de ser aún mayor¹⁰.

Sánchez et al¹³ también nos ayudan a interpretar los mecanismos que provocan el ascenso de la PCR en los SCA. En resumen, parece que los mecanismos implicados son 3:

1. La rotura de la placa inestable, o bien la presencia de varias placas inestables, en los pacientes con SCA podría provocar una respuesta inflamatoria y, como consecuencia, la liberación de PCR como reactante de fase aguda¹⁴. Incluso se ha sugerido que la PCR podría tener efectos directos sobre la pared arterial y desencadenar la inestabilización⁹. Este mecanismo puede contribuir a la elevación de la PCR en las primeras horas del episodio,

pero ¿puede explicar la rotura de una placa de unos pocos milímetros una elevación de entre 100 y 1.000 veces los valores normales de PCR? o ¿por qué si las características de la placa inestable en los SCA con y sin elevación del segmento ST no son muy diferentes, la elevación de PCR es mucho mayor en los primeros?

2. A partir de los datos de Sánchez et al¹³ y de observaciones previas¹⁵ parece claro que el mecanismo central que provoca la elevación de la PCR en los SCA es la necrosis. Los valores son mucho menores en los infartos sin elevación del segmento ST, en los que el daño miocárdico es menor. En los casos con angina inestable, los valores son aún más bajos, aunque en función de los datos del presente trabajo también se detecta cierta elevación de PCR, quizá, aquí sí, por la influencia del tipo de placa. Sin embargo, ésta no es una teoría totalmente aceptada y no puede descartarse que las mínimas elevaciones de PCR en los casos catalogados como angina inestable sean también consecuencia de una pequeña necrosis no detectada.

La correlación entre mayor necrosis y mayor elevación de PCR permite comprender la débil asociación entre este marcador y el reinfarcto: los casos con mayor elevación han tenido también una necrosis más extensa y, por lo tanto, la posibilidad de un nuevo infarto es menor⁹. Sin embargo, la correlación entre la PCR y la extensión del infarto, aunque es significativa, queda lejos de ser perfecta^{6,15}; por desgracia, los autores no aportan datos de ninguna prueba de imagen en los que se pueda cuantificar mejor la asociación entre el tamaño de la necrosis y la elevación de la PCR. Por otra parte, si la elevación de este marcador se debiera exclusivamente al tamaño del infarto, una vez ajustado por los marcadores de necrosis o por variables de función sistólica su poder predictivo desaparecería. Esto no es así probablemente por el tercer mecanismo implicado en la elevación de la PCR en los SCA.

3. Hay una gran variabilidad interindividual en la respuesta inflamatoria. Como han sugerido recientemente De Servi et al⁹, la elevación de PCR durante un SCA se encuentra determinada en parte por los valores basales de PCR y, por lo tanto, por el estado inflamatorio basal: cuanto más elevados sean los valores de PCR previos al SCA, mayor será el incremento durante el episodio agudo. Así pues, un mayor incremento de este marcador durante un SCA también indicaría que el sistema arterial está más inflamado, con un mayor número de placas inestables y, en definitiva, un mayor riesgo cardiovascular basal.

Desde el principio, gran parte de la investigación respecto a la PCR se centró en la utilidad clínica del marcador, con muy poca reflexión respecto a su cinética o a los mecanismos que provocaban su elevación. Probablemente nunca es tarde, y éste es un buen momento para asimilar toda la información clínica, echar una mirada atrás e interpretar mejor lo que ya sabemos. En este sentido, debemos congratularnos por la publicación en RE-

VISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA de la información proporcionada por Sánchez et al¹³ respecto a la cinética de este marcador en las distintas manifestaciones clínicas del SCA. La información que aportan no es totalmente nueva, el grupo de estudio no es muy amplio, pero pocas veces se había planteado la cuestión con una metodología tan elegante y clara. Esta mirada hacia las bases nos ayudará, sin duda, a aclarar dudas y seguir avanzando.

BIBLIOGRAFÍA

1. Panteghini M. Role and importance of biochemical markers. *Eur Heart J*. 2004;25:1187-96.
2. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes. Moving toward a multimarker strategy. *Circulation*. 2003;108:250-2.
3. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf E, Lindahl B, Sieghhan A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome. A GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:916-24.
4. Bodí V, Sanchis J, Llàcer A, Fácila L, Núñez J, Bertomeu V, et al. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. Predictive power of troponin I, C-reactive protein, fibrinogen and homocysteine. *Int J Cardiol*. 2005;98:277-83.
5. Bodí V, Sanchis J, Llàcer A, Fácila L, Núñez J, Pellicer M, et al. Multimarker risk strategy for predicting one-month and one-year major events in non-ST elevation acute coronary syndromes. Assessment of troponin I, myoglobin, C-reactive protein, fibrinogen and homocysteine. *Am Heart J*. 2005;149:268-74.
6. Lindahl B, Toss H, Sieghhan A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;343:1139-47.
7. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Bertomeu V, Gómez C, Bosch MJ, et al. New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviations and normal troponin concentrations. A comparison with the TIMI risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:443-9.
8. Sanchis J, Bodí V, Llàcer A, Núñez J, Consuegra L, Bosch MJ, et al. Risk stratification of patients with acute chest pain and normal troponin concentrations. *Heart*. 2005;91:1013-8.
9. De Servi S, Mariani M, Mariani G, Mazzone A. C-reactive protein increase in unstable coronary disease. Cause or effect? *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1496-502.
10. Sanchis J, Bodí V, Llàcer A, Núñez J, Fácila L, Ruiz V, et al. Usefulness of C-reactive protein and left ventricular function for risk assessment in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;94:766-9.
11. Bodí V, Fácila L, Sanchis J, Llàcer A, Núñez J, Mainar L, et al. Pronóstico a corto plazo de los pacientes ingresados por probable síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Papel de los nuevos marcadores de daño miocárdico y de los reactantes de fase aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:823-30.
12. Bodí V, Sanchis J, Llàcer A, Fácila L, Núñez J, Pellicer M, et al. Estrategia invasiva en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. De los grandes estudios al mundo real. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:1143-50.
13. Sánchez PL, Rodríguez MV, Villacorta E, Albarrán C, Cruz I, Moreiras JM, et al. Cinética de la proteína C reactiva en las distintas manifestaciones clínicas del síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:441-7.
14. Sanchis J, Bodí V, Llàcer A, Fácila L, Martínez A, Insa L, et al. Relación de los valores de proteína C reactiva con los hallazgos angiográficos y los marcadores de necrosis en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:382-7.
15. Bodí V, Núñez J, Sanchis J, Llàcer A, Fácila L, Chorro FJ. Why does C-reactive protein increase in non-ST elevation acute coronary syndromes? Role of myocardial damage. *Int J Cardiol*. 2003;92:129-35.