



Proteína C reactiva y enfermedad arterial coronaria

C reactive protein and coronary artery disease

Dra. Flor de la C. Heres Álvarez^I; Dra. Amalia Peix González^{II}; Dr. Roger Ravelo Dopico^{III}; Dr. Omar González Greck^{IV}.

I Master en Ciencias. Especialista de I grado en Inmunología. Investigador Agregado. Profesor Asistente. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

II Dra. en Ciencias, Especialista de II grado en Cardiología. Investigador y Profesor Titular. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana, Cuba.

III Especialista de I grado en MGI y Cardiología. Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

IV Especialista de I grado en Medicina Interna y de II grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

RESUMEN

Teniendo en cuenta el papel protagónico del proceso inflamatorio en el inicio, desarrollo y progresión de la aterotrombosis, se han investigado numerosos marcadores de inflamación con el objetivo de contribuir a una mejor estratificación del riesgo coronario, tanto en la prevención primaria como secundaria. De estos la proteína C reactiva, determinada con métodos de alta sensibilidad, ha sido uno de los más extensamente evaluados. Se ha demostrado su utilidad como predictor de eventos cardiovasculares en la población supuestamente saludable o como predictor de recurrencia de eventos en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable o con síndrome coronario agudo. En la presente revisión se consideran los aspectos concernientes a las características biológicas y métodos para la determinación de la proteína C reactiva, así como su relación con los factores de riesgo cardiovascular y con la enfermedad arterial coronaria.

Palabras claves: Proteína C reactiva, enfermedad arterial coronaria

ABSTRACT

Taking into account the crucial roll of the inflammatory process in the formation, progression and development of atherotrombosis, many inflammatory markers have been studied to improve the coronary risk stratification in primary and secondary prevention. C reactive protein, determined by a highly sensitive method, has been one of the most thoroughly evaluated. Its utility as a strong predictor of cardiovascular events in healthy people, or as a predictor of recurrence in patients with stable coronary artery disease or acute coronary syndromes has been demonstrated. The aim of this paper is to revise the biological characteristics as well as the methods to determine the C reactive protein, and its relation with the cardiovascular risk factors and coronary artery disease.

Key words: C reactive protein, coronary artery disease.

Correspondencia: Flor de la C Heres Álvarez. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana. Cuba.

Correo electrónico: flor.heres@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El reconocimiento de la inflamación como un mecanismo crucial en la aterosclerosis ha generado un esfuerzo sostenido por identificar marcadores no invasivos que faciliten la detección de la activación inflamatoria subyacente, con el propósito de evaluar el riesgo cardiovascular.^{1,2} Estudios recientes con proteínas de fase aguda, citocinas, y moléculas de adhesión, entre otros, han reportado que un diverso grupo de biomarcadores pueden añadir información pronóstica, además de la disponible mediante los factores de riesgo tradicionales.²⁻⁴ La aplicación clínica de estos hallazgos se ha focalizado en la proteína C reactiva (PCR), un biomarcador de la inmunidad innata, con características químico analíticas favorables para ser utilizado en este contexto.³⁻⁵ Su posible utilidad, no sólo en el pronóstico, sino como diana terapéutica, ha contribuido a que éste sea el marcador inflamatorio más extensamente evaluado, tanto en las investigaciones médicas como en la práctica clínica.⁴⁻⁶

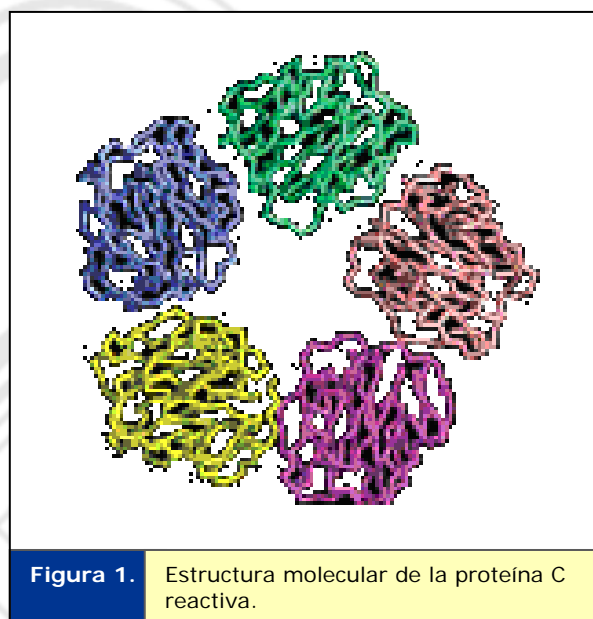
En la presente revisión se analizan los aspectos concernientes a las características biológicas y métodos para la determinación de la proteína C reactiva, así como su relación con los factores de riesgo cardiovascular y con la enfermedad arterial coronaria.

PCR, características biológicas

La PCR, así nombrada debido a su habilidad para unirse al polisacárido C del *Pneumococcus*, fue descubierta en 1930 por Atillett y Francis, en el plasma de pacientes con neumonía neumocócica.⁷ Una década después se reconoció que esta proteína estaba involucrada en los cambios sistémicos que ocurren durante la fase aguda de un proceso inflamatorio.⁸ Como muchas proteínas de fase aguda, la PCR está normalmente presente en niveles muy bajos en el suero, pero se incrementa rápida y significativamente en respuesta a una variedad de condiciones inflamatorias o infecciosas.^{9,10} Desde su descubrimiento la PCR ha sido utilizada como un marcador sistémico de inflamación y daño de tejidos.¹⁰

La PCR es una proteína plasmática no glicosilada, perteneciente a la familia de las pentraxinas.⁹ Cada pentraxina está compuesta

por cinco subunidades idénticas, dispuestas con simetría pentamérica cíclica alrededor de un poro central, en una configuración semejante a un disco (Figura 1) y tiene un peso molecular de aproximadamente 118 000 Da.¹¹ En condiciones fisiológicas es una molécula muy estable, altamente resistente a la proteólisis.^{10,11}



La PCR es sintetizada predominantemente por los hepatocitos en respuesta a la Interleucina (IL) 6 y otras citocinas.¹⁰ Recientemente se ha reconocido que la producción de PCR por el hígado está estrechamente relacionada con la secreción de citocinas por los macrófagos asociados con el tejido adiposo y con los propios adipocitos.^{12,13} Evidencias recientes sugieren que la PCR también se produce en las lesiones ateroscleróticas, especialmente por células endoteliales (CE), células musculares lisas (CML) y macrófagos.^{14,15} Se han encontrado niveles de RNAm de PCR en la placa de ateroma 10 veces mayores que en el vaso normal.¹⁵

La PCR aparentemente se elimina del plasma y se cataboliza por los hepatocitos. Su vida media en el plasma, de alrededor de 19 horas, es la misma en todos los individuos independientemente de la presencia de enfermedad o de la concentración circulante de PCR.¹⁶

La PCR se une a células dañadas o muertas, pero no a la superficie de células vivas saludables.¹¹ También se une a células apoptóticas, LDL oxidada, LDL modificada, y VLDL, así como al factor activador de plaquetas, y activa la vía clásica del complemento.¹⁰

PCR como biomarcador de inflamación

La emergencia de la PCR como el marcador inflamatorio más estudiado clínicamente se debe, en parte, a sus características biológicas, que influyen en sus propiedades analíticas y preanalíticas.¹⁷ La vida media relativamente larga, en el plasma, hace más factible su detección en la circulación y como sus concentraciones no se afectan con el consumo de alimentos, no se requiere obtener las muestras de sangre en ayuna.¹⁰ La no relación de las concentraciones de PCR con patrones diurnos o variaciones estacionales la hacen una proteína sérica relativamente estable.¹⁰ La poca variación en la concentración de PCR en el tiempo, excluyendo el incremento agudo que ocurre durante las infecciones (comparable con la LDL-colesterol), da valor a esta proteína en la predicción de riesgo cardiovascular.¹⁰

Otras características de la PCR que favorecen su utilidad como biomarcador son: la estabilidad en plasma durante la congelación, la existencia de material estándar de la OMS para la calibración de nuevos ensayos, la posibilidad de realizar un gran número de determinaciones con analizadores automáticos y el desarrollo de métodos de alta sensibilidad, disponibles comercialmente.^{4,17,18}

Métodos para la determinación de PCR de "alta sensibilidad"

Debido a que la aterosclerosis representa un proceso inflamatorio de bajo grado en el lecho vascular, el rango de concentraciones de PCR que está relacionado con el riesgo cardiovascular es más bajo que el correspondiente a la inflamación aguda. Por tanto, se han desarrollado métodos que permiten la determinación de PCR en bajas concentraciones, cuando ésta se usa para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.¹⁸ Los nuevos métodos de alta sensibilidad pueden detectar concentraciones

por debajo de 0,3 mg/L, en contraste con los anteriores (de 2-10 mg/L).^{4,18}

El término PCR de "alta-sensibilidad" abreviado como hs-CRP (de sus siglas en inglés) ha sido ampliamente adoptado en la literatura científica y se refiere a la determinación de PCR usando métodos con suficiente sensibilidad para cuantificarla a través del supuesto rango normal.^{4,10,19} Es muy importante reconocer que la hs-CRP es la misma PCR, no un nuevo analito con una especial relación para las enfermedades cardiovasculares.¹⁰

PCR y otros marcadores de inflamación

En el año 2003, un grupo de expertos en prevención, convocados por el Center for Disease Control and Prevention (CDC) y la American Heart Association (AHA) realizaron un taller sobre marcadores de inflamación y enfermedad cardiovascular. Los marcadores se dividieron en tres grupos de moléculas: las citocinas y quimocinas, las moléculas de adhesión solubles, y los reactantes de fase aguda.⁴

Estos investigadores analizaron los ensayos en cuanto a: disponibilidad, limitaciones y fortalezas, desempeño, posibilidad de estandarizar y la interpretación de los resultados. Según el informe, el marcador de inflamación que tiene mejores características para usarse en la práctica clínica es la PCR.⁴ Este criterio ha sido corroborado recientemente.²⁰

PCR y su relación con factores y marcadores de riesgo cardiovascular

Los valores de PCR se incrementan con la edad.²¹ Los individuos con niveles más altos que los niveles medios de PCR tienden a tener valores superiores de presión sanguínea, fracciones lipídicas proaterogénicas (LDL, apolipoproteína-B), mayor índice de masa corporal y obesidad abdominal, mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2, de síndrome metabólico y más frecuentemente de tabaquismo.^{10,13,21-24} La PCR está inversamente asociada con factores potencialmente protectores de la EAC, tales como la actividad física, HDL-colesterol y apolipoproteína-AI.^{10,21,24} Los niveles de PCR están

también asociados con otros marcadores de riesgo bioquímico "emergentes" para la EAC, tales como el fibrinógeno, los triglicéridos y la adiponectina.^{10,21,24}

El interés clínico en la PCR también se relaciona con la observación de que niveles basales elevados predicen la incidencia de diabetes mellitus tipo 2, aún después de ser ajustado para obesidad y otros determinantes de diabetogénesis.¹⁹

PCR y su papel en la aterotrombosis

Inicialmente se consideraba a la PCR como un "espectador inocente" en el proceso ateroesclerótico. Sin embargo, la evidencia acumulada de estudios *in vitro* e *in vivo*, en modelos experimentales y clínicos ha identificado varios mecanismos proinflamatorios potenciales por los cuales la PCR puede promover la aterosclerosis.²⁵⁻²⁷

Se considera que la PCR se relaciona con el proceso aterotrombótico debido al incremento de la generación de especies reactivas de oxígeno presentes en el inicio y progresión de la aterosclerosis, el incremento de la expresión de las moléculas de adhesión y citocinas y la formación de células espumosas.²⁵⁻²⁷ También se ha señalado que la PCR contribuye a la desestabilización de la placa aterosclerótica y al incremento en la formación del inhibidor del activador del plasminógeno-1, un potente inhibidor de las enzimas fibrinolíticas endógenas, vinculado con la formación del trombo coronario.^{25,26}

Sin embargo, algunos de los hallazgos sobre el papel de la PCR en la aterogénesis son controversiales.^{10,28} Se ha planteado que debido a que el hígado es la principal fuente de producción de PCR y debido a que sus niveles se incrementan con la secreción de citocinas (tales como la IL-6) de varios tejidos, incluyendo los adipocitos, la PCR puede ser solamente un mensajero secundario del proceso inflamatorio.⁵

En la actualidad, las controversias sobre el papel de la PCR en la aterogénesis continúan^{10,25,28} y se considera que la respuesta definitiva estará dada por la disponibilidad

de un fármaco que actúe específicamente sobre la misma.¹⁰

PCR y enfermedad de arterias coronarias

Poco después de su descubrimiento, Kroop y Shackman²⁹ en el año 1954, describieron el incremento en la producción de PCR como un hecho característico de la respuesta en el infarto agudo del miocardio (IAM). En 1978 se describió la cinética de la PCR en el IAM humano.³⁰ En 1982 Beer et al.³¹ describieron niveles elevados de PCR en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, particularmente en angina inestable e IAM. Sin embargo, el interés actual en la PCR y su relación con la enfermedad cardiovascular comenzó en la década del 90.³²⁻³⁴

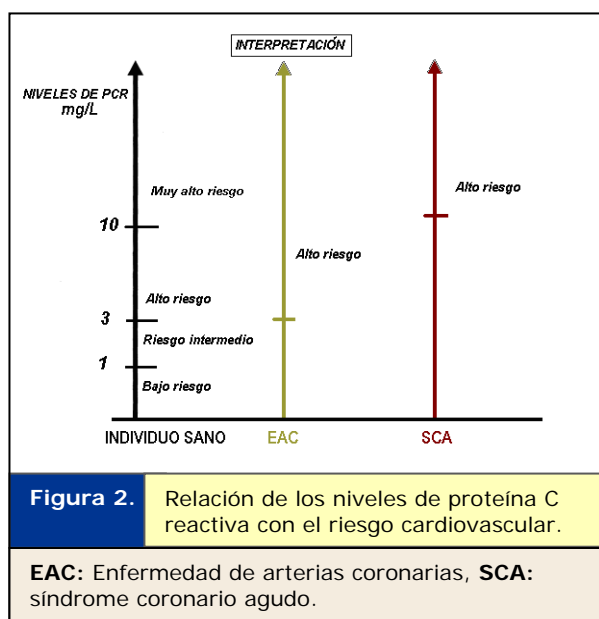
En 1990, Berk et al.³² reportaron concentraciones incrementadas de PCR en pacientes con EAC "activa". En 1995, el estudio ECAT (European Concerted Action on Trombosis), un estudio prospectivo de los factores de la coagulación como posibles marcadores pronósticos en pacientes con angina estable o inestable, reveló que los valores de PCR predijeron eventos coronarios futuros.³³ Estos hallazgos fueron confirmados al reevaluar las muestras con un método más sensible.³⁴

PCR en prevención primaria

Desde el primer estudio publicado en 1997,³⁵ más de 30 estudios epidemiológicos prospectivos de diferentes cohortes han demostrado que las concentraciones elevadas de PCR están asociadas con un incremento en el riesgo de un primer evento cardiovascular, incluyendo IAM y muerte súbita de origen cardíaco en individuos inicialmente saludables.^{4-6,10,19} Algunos de estos estudios concluyeron que la PCR predice riesgo cardiovascular independientemente de los factores de riesgo tradicionales^{4-6,19,35} y que cuando se clasifican en estratos, los niveles basales de PCR proporcionan información pronóstica aditiva a través de todo el espectro de la LDL y del modelo de riesgo de Framingham.^{36,37}

En el año 2003 la AHA y el CDC⁴ presentaron las primeras guías para el uso de las pruebas de PCR como un adjunto a la pre-

dicción de riesgo global en la prevención primaria, particularmente entre individuos con riesgo "intermedio". Los niveles séricos de PCR <1 mg/L, de 1 a 3 mg/L y >3 mg/L se establecieron como representativos de bajo, intermedio y alto riesgo cardiovascular (Figura 2) cuando se añaden a los factores de riesgo tradicionales.⁴



Contrario a lo que previamente se asumió, los individuos que crónicamente presentaran niveles elevados de PCR, >10 mg/L, no son falsos positivos.²⁰ Se considera que tales individuos es muy probable que tengan mayor riesgo vascular, y que la inflamación de varios orígenes puede ser patogénica en el endotelio vascular.^{6,19}

Recientemente fue evaluado un panel de 34 marcadores bioquímicos, medioambientales y de conducta de riesgo vascular para obtener un nuevo modelo de predicción de riesgo global.³⁸ Aunque algunos biomarcadores (fibrinógeno, homocisteína, apolipoproteínas A-I y B, entre otros) fueron predictores independientes de riesgo vascular en esta evaluación, sólo la PCR (representando el riesgo inflamatorio) y la historia parental de IAM antes de los 60 años (representando el riesgo genético) mejoran la evaluación del riesgo global.^{19,38} Basado en la consistencia de estos datos, se desarrolló y se validó un algoritmo de riesgo clínico conocido como score de Reynolds que incorpora la información de estos dos biomarcadores además de los factores de riesgo clási-

cos.^{38,39} Pese a la evidencia epidemiológica que apoya el uso de la PCR para la estratificación de riesgo cardiovascular, aún existen controversias respecto a la utilidad de su aplicación en la práctica clínica. Las evaluaciones críticas sobre los datos que validan el uso de la PCR consideran que como está asociada a factores de riesgo y biomarcadores, que también están asociados a la EAC, en muchos estudios no se controla completamente la presencia de dichos factores.¹⁰ Además, se considera que como la PCR está asociada a los factores del modelo de Framingham, la información adicional proporcionada por la determinación de este marcador sería limitada.^{10,40}

El estudio ERFC (Emerging Risk Factors Collaboration),²¹ un metaanálisis de 54 estudios prospectivos a largo plazo en prevención primaria, evaluó la asociación entre las concentraciones de PCR con el riesgo de eventos vasculares y no vasculares. Los autores encontraron que las concentraciones de PCR estuvieron linealmente asociadas con varios factores de riesgo convencionales y con marcadores inflamatorios. En la interpretación de sus resultados señalan que las concentraciones de PCR tienen una asociación continua con el riesgo de EAC, ictus isquémico y mortalidad vascular, entre otras. También apuntan que las asociaciones con enfermedad vascular isquémica dependen mucho de los factores de riesgo convencionales y de otros marcadores de inflamación.²¹

Por otra parte, el Dr. Paul Ridker, uno de los que encabeza las investigaciones en este campo, en una revisión recientemente publicada que analiza los temas controversiales generados en relación con la PCR, defiende el uso de este biomarcador y aboga por un consenso, en particular, para pacientes en riesgo intermedio para eventos cardiovasculares.⁵ Otros autores también han considerado la utilidad de su introducción en la práctica clínica.^{3,4}

PCR en prevención secundaria

Existen evidencias que demuestran que la PCR es un predictor independiente de eventos cardíacos adversos mayores en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA),

EAC estable, y en pacientes sometidos a revascularización coronaria mediante intervencionismo coronario percutáneo (ICP) o cirugía cardíaca.^{4,6,10}

a. PCR en pacientes con SCA

Hasta la fecha múltiples estudios han reportado que los niveles de PCR en el momento de presentación, al alta hospitalaria, o a los 30 días del SCA, proporcionan información pronóstica tanto a corto como a largo plazo, aún en ausencia de elevación de la troponina.⁴¹⁻⁴⁸

Estudios que relacionan PCR y riesgo a corto plazo han señalado que la elevación de la PCR puede predecir mortalidad a los 14 días.⁴¹ En fecha reciente Schiele et al.⁴² reportaron que niveles elevados de PCR constituyen un factor predictivo, modesto pero independiente, de mortalidad a 30 días en pacientes con SCA, aun después de ser ajustados para co-morbilidades, condiciones hemodinámicas y tratamiento.

Sin embargo, la mayor relación pronóstica de la PCR en el SCA ha sido en la predicción de muerte a mediano-largo plazo. En un estudio prospectivo de pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST), niveles iniciales de PCR >10 mg/L en el ingreso se asociaron con un incremento de riesgo de muerte cardiovascular durante el seguimiento por 20 meses.⁴³ Similares resultados fueron observados en otro estudio donde la PCR permaneció como un predictor independiente de mortalidad después de un seguimiento promedio de 30 meses, pero no se observó asociación con la incidencia de infarto durante el seguimiento.⁴⁴

Nicolli et al.⁴⁵ demostraron que en pacientes con angina inestable, los niveles de PCR y la aterosclerosis coronaria estuvieron independientemente asociados con una peor evolución a los 6 meses de seguimiento. Un estudio recientemente publicado demostró que los niveles basales de PCR al ingreso son un poderoso predictor independiente de mortalidad temprana (30 días) y tardía (1 año) en pacientes con SCA tratados con una estrategia invasiva temprana, sobre todo, en pacientes con troponina positiva.⁴⁷

Por otra parte, Scirica et al.⁴⁸ reportaron que las concentraciones de PCR determinadas un mes después del SCA están independientemente asociadas con el riesgo de fallo cardíaco futuro y muerte cardiovascular, en pacientes tratados con estatinas que fueron seguidos por más de dos años.

Varios estudios han intentado evaluar la compleja relación entre los valores de troponina y PCR en predecir la evolución de pacientes con SCASEST.^{44,49} El estudio GUSTO IV49 (Global Utilization of Strategies to Open occluded arteries), en un seguimiento a pacientes con SCASEST, señaló que niveles incrementados de troponina T y de PCR proporcionan una contribución independiente de mortalidad a los 30 días y que fueron superiores para la troponina. En este estudio los valores de PCR tampoco se relacionaron con la incidencia de IAM. El análisis conjunto de la troponina y la PCR ha demostrado el carácter aditivo e independiente 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 pronóstico.^{44,49}

Si bien las mayores evidencias se han centrado en los casos de SCASEST, los niveles de PCR también se relacionan con más complicaciones en los casos de SCA con elevación del segmento ST (SCACEST).^{46,47}

Grandes estudios prospectivos han mostrado que concentraciones incrementadas de PCR en fase aguda y postinfarto, se asocian con una mayor incidencia de complicaciones incluyendo insuficiencia y muerte cardíaca, independientemente de otros predictores.^{46,50}

En el año 2003 un panel de expertos de la AHA/CDC recomendó la determinación de la PCR como un marcador adicional de pronóstico en pacientes con SCA, señalando que para estos pacientes, niveles >10mg/L (figura 2) pueden tener mejor capacidad predictiva,⁴ lo que ha sido confirmado recientemente.⁴⁶

En la actualidad la estratificación de riesgo de los pacientes con SCA se basa fundamentalmente en variables clínicas, electro-

cardiográficas y angiográficas. Las escalas de riesgo disponibles, aunque útiles para la toma de decisiones terapéuticas, tienen limitaciones.

Se ha planteado que la adición de la determinación de la PCR a modelos utilizados para evaluar el riesgo de eventos recurrentes y pronóstico adverso a corto plazo en pacientes que presentan SCA, pudiera añadir información a la evaluación de riesgo de estos pacientes,^{42,51} aunque algunos autores consideran que aún faltan estudios que confirmen la utilidad de su introducción en la práctica clínica.⁵²

b. PCR en pacientes con EAC estable

Los datos que evidencian el valor de la PCR como predictor de eventos cardiovasculares se derivan en su mayoría de poblaciones en dos extremos: individuos sin EAC o pacientes con SCA. En contraste, existen pocos estudios dirigidos a evaluar la significación pronóstica de la PCR que incluyan pacientes con EAC estable solamente.⁵³ Retterstol et al.⁵⁴ en un seguimiento por 10 años a pacientes con EAC estable, que presentaron IAM previo, encontraron que la PCR predijo muerte de causa cardiovascular. Similares resultados fueron publicados por Arroyo-Espligero et al.,⁵⁵ demostrando que en pacientes con EAC estable, los niveles de PCR predicen eventos cardiacos adversos, con independencia de la presencia o no de lesiones coronarias obstructivas.

El estudio AtheroGene,⁵⁶ en un seguimiento a 1790 pacientes con angina estable, reportó que las concentraciones basales de PCR fueron mayores entre aquellos que experimentaron un evento cardiovascular durante el seguimiento. Los autores concluyeron que la PCR fue un predictor de riesgo cardiovascular, pero añade poca información pronóstica adicional a los factores de riesgo de EAC.

Un estudio prospectivo, realizado en pacientes no diabéticos con EAC estable demostró que niveles de PCR > 1mg/L estuvieron asociados con un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares, sobre todo, en los pacientes que recibieron tratamiento médico, respecto a tratamiento intervencio-

nista o quirúrgico.⁵⁷ Los autores consideran que este marcador podría ser de utilidad para identificar un subgrupo de pacientes con EAC estable en alto riesgo, en los cuales un tratamiento más agresivo debe ser tempranamente indicado.

En el estudio PEACE⁵³ (Prevention of Events With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition), realizado en 3 771 pacientes con EAC estable, se reportó que niveles elevados de PCR estuvieron asociados con un riesgo significativamente mayor de muerte cardiovascular, IAM, o accidente cerebrovascular, después de ajustar para las características basales y tratamiento. El incremento del riesgo fue evidente aún en pacientes con niveles medios de PCR (de 1 a 3 mg/L). Además, niveles elevados de PCR fueron un predictor independiente de riesgo de insuficiencia cardiaca y diabetes.⁵³

Las guías de la AHA/CDC para el uso clínico de la PCR recomendaron que en pacientes con EAC estable la determinación de PCR puede ser de utilidad como un marcador independiente de pronóstico para eventos recurrentes, incluyendo muerte, IAM, o reestenosis después del intervencionismo coronario percutáneo (ICP), señalando que tales pronósticos pueden conducir a pruebas diagnósticas y opciones terapéuticas más agresivas. Niveles de PCR > 3mg/L (figura 2) pueden ser útiles para la predicción de riesgo en los pacientes con EAC estable.⁴

c. PCR en pacientes sometidos a revascularización coronaria percutánea o quirúrgica

Varios estudios han examinado el papel pronóstico de los niveles de PCR en pacientes sometidos a ICP electiva o emergente y con el uso de stent metálico o liberador de fármacos.⁵⁸⁻⁶⁰ Se ha reportado que niveles elevados de PCR pre o post proceder, son un predictor independiente de eventos cardiovasculares adversos tempranos y tardíos, incluida la muerte, IAM, o necesidad de nueva revascularización, así como de reestenosis angiográfica en pacientes estables o con SCA.⁵⁸ Dai et al.⁵⁹ encontraron que los niveles de PCR preproceder son predictores de eventos, pero no de reestenosis clínica, en pacientes con EAC estable. Sin embargo, este tema es aún motivo de controversias,

ya que otros trabajos han reportado resultados divergentes.^{58,60} No obstante, basados en los hallazgos señalados, la determinación de los niveles de PCR ha sido propuesta como una prueba para identificar alto riesgo de eventos recurrentes y reestenosis en pacientes sometidos a ICP, con implicaciones respecto al tratamiento médico e intervencionista a utilizar en estos pacientes.⁵⁸

Algunos estudios han evaluado la posible relación entre niveles elevados de PCR y pronóstico adverso después de la cirugía cardíaca de revascularización miocárdica.^{61,62} Se ha reportado una correlación entre niveles preoperatorios elevados de PCR y mortalidad temprana y tardía después de la cirugía.⁶¹ Niveles de PCR > 10 mg/L son considerados predictores de mortalidad temprana, y > 5 mg/L de mortalidad tardía.⁶¹ También se ha reportado relación entre los niveles de PCR y oclusión temprana del injerto.⁶² Basado en estos datos se ha planteado que los niveles preoperatorios de PCR pudieran usarse en la estratificación de riesgo de estos pacientes.

CONCLUSIONES

No obstante la probada relación entre la PCR y la enfermedad de arterias coronarias, aún existen controversias en cuanto a su papel en el proceso aterotrombótico y su utilidad clínica en la predicción de riesgo. En la actualidad, numerosas investigaciones en este contexto la utilizan como biomarcador de inflamación para evaluar pronóstico en la prevención primaria y secundaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: From vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*. 2008;54:24-38.
2. Abbasi SH, Boroumand MA. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? *Open Cardiovasc Med J*. 2010;23:38-44.
3. Corson MA. Emerging inflammatory markers for assessing coronary heart disease risk. *Current Cardiol Reports*. 2009;11:452-9.
4. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
5. Ridker P M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk moving an inflammatory hypothesis toward consensus *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2129-38.
6. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:A33-A46.
7. Attillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of the pneumococcus. *J Exp Med*. 1930;52:561-71.
8. Macleod C, Avery O. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. II. Isolation and properties of the reactive protein. *J Exp Med*. 1941;73:183-90.
9. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentraxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol*. 1983;34:141-212.
10. Casas JT, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys M B. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Int Med*. 2008;264:295-314.
11. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 1999;7:169-77.

12. Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1112-3.
13. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6:399-409.
14. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation.* 2003;108:1930-2.
15. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol.* 2001;158:1039-51.
16. Hutchinson WL, Noble GE, Hawkins PN, Pepys MB. The pentraxins, C-reactive protein and serum amyloid P component, are cleared and catabolized by hepatocytes in vivo. *J Clin Invest.* 1994;94:1390-6.
17. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem.* 2003;49:1258-71.
18. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem.* 2001;47:418-25.
19. Ridker PM. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem.* 2009;55:209-15.
20. Myers GL, Christenson RH, Cushman M, Ballantyne CM, Cooper GR, Pfeiffer CM, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine. Practice guidelines: Emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem.* 2009;55:378-84.
21. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:132-40.
22. Lakoski SG, Cushman M, Palmas W, Blumenthal R, D'Agostino RB Jr, Herrington DM. The relationship between blood pressure and C-reactive protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1869-74.
23. Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM, Gaunt TR, Day IN, Palmer LJ, et al. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: Mendelian randomization study. *Lancet.* 2005;366:1954-9.
24. Arena R, Arrowood JA, Fei DY, Helm S, Kraft KA. The relationship between C-reactive protein and other cardiovascular risk factors in men and women. *J Cardiopulm Rehabil.* 2006;26:323-27.
25. Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem.* 2009;55:229-38.
26. Bisioendial RJ, Boekholdt SM, Vergeer M, Stroes ESG, Kastelein JJP. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2010;31:2087-95.
27. Jialal I, Verma S, Devaraj S. Inhibition of endothelial nitric oxide synthase by C-reactive protein: clinical relevance. *Clin Chem.* 2009;55:206-8.
28. Anand SS, Yusuf S. C-reactive protein is a bystander of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2010;31:2092-7.
29. Kroop IG, Shackman NH. Levels of C-reactive protein as a measure of acute myocardial infarction. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1954;86:95-7.

30. Kushner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest.* 1978;61:235-42.
31. Beer FC, Hind CRK, Fox KM, Allan R, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J.* 1982;47:239-43.
32. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1990;65:168-72.
33. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med.* 1995;332:635-41.
34. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable patients. *Lancet.* 1997;349:462-6.
35. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336:973-9.
36. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347:1557-65.
37. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med.* 2006;145:21-29.
38. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA.* 2007;297:611-9.
39. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation.* 2008;118:2243-51.
40. Hingorani AD, Shah T, Casas JP, Humphries SE, Talmud PH. C-reactive protein and coronary heart disease: Predictive test or therapeutic target? *Clin Chem.* 2009;55:239-55.
41. Morrow DA, Rifai N, Antman EN, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin I in acute coronary syndromes a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1460-5.
42. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Chopard R, Descotes-Genon V, Dutheil J, on behalf of the 'Reseau de Cardiologie de Franche Comte'. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2010;31:290-7.
43. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients *Circulation.* 2002;105:1412-5.
44. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, FRISC II Investigators. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:979-86.
45. Niccoli G, Biasucci LM, Biscione C, Fusco B, Porto I, Leone AM, et al. Independent prognostic value of C-reactive protein and coronary artery disease extent in

- patients affected by unstable angina. *Atherosclerosis*. 2008;196:779-85.
46. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007;115:e356-75.
 47. Caixeta A, Stone GW, Mehran R, Lee EA, McLaurin BT, Cox DA, et al. Predictive value of C-reactive protein on 30-day and 1-year mortality in acute coronary syndromes: an analysis from the AUCITY trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31:154-64.
 48. Scirica BM, Cannon CP, Sabatine MS, Jarolim P, Sloane S, Rifai N, et al. Concentrations of C-reactive protein and B-type natriuretic peptide 30 days after acute coronary syndromes independently predict hospitalization for heart failure and cardiovascular death. *Clin Chem*. 2009;55:265-73.
 49. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf E, Lindahl B, Siegbhan 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.
 50. Kavsak PA, MacRae AR, Newman AM. Elevated C-reactive protein in acute coronary syndrome presentation is an independent predictor of long-term mortality and heart failure. *Clin Biochem*. 2007;40:326-9.
 51. Correia LCL, Lima JC, Rocha MS, D'Oliveira A, Esteves J. Does high-sensitivity C-reactive protein add prognostic value to the TIMI-Risk Score in individuals with non-ST elevation acute coronary syndromes? *Clin Chim Acta*. 2007;375:124-8.
 52. Kaski JC. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndrome, or does it? *Eur Heart J*. 2010;31:274-7.
 53. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ, et al., for the PEACE Investigators. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115:1528-36.
 54. Retterstol L, Eikvar L, Bohn M, Bakken A, Erikssen J, Berg K. C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction—a 10-year follow-up study. *Atherosclerosis*. 2002;160:433-40.
 55. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Quiles J, Kaski JC. Predictive value of coronary artery stenoses and C-reactive protein levels in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2009;204:239-43.
 56. Sinning JM, Bickel C, Messow CM, Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ et al. Impact of C-reactive protein and fibrinogen on cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris: the AtheroGene study. *Eur Heart J*. 2006;27:2962-8.
 57. Leu H-B, Lin C-P, Lin W-T, Wu T-C, Chen J-W. Risk stratification and prognostic implication of plasma biomarkers in non diabetic patients with stable coronary artery disease. *Chest*. 2004;126:1032-39.
 58. Tousoulis D, Papageorgiou N, Stefanadis C. Is C-reactive protein a prognostic marker after angioplasty? *Heart*. 2009;95:957-9.
 59. Dai DF, Hwang JJ, Lin JL, Lin JW, Hsu CH, Lin CH, et al. Joint effects of N-terminal pro-B-type-natriuretic peptide and C-reactive protein vs. angiographic severity in predicting major adverse cardiovascular events and clinical restenosis after coronary angioplasty in pa-

- tients with stable coronary artery disease. *Circ J*. 2008;72:1316-23.
60. Kang WC, Ahn TH, Moon CI, et al. Comparison of inflammatory markers and angiographic outcomes after implantation of rapamycin and paclitaxel-eluting stents. *Heart*. 2009;95:970-5.
61. Van Straten AHM, Hamad MA, Zundert AJ, Martens EJ, Schonberger JP, Wolf AM. Preoperative C-reactive protein levels to predict early and late mortalities after coronary artery bypass surgery: Eight years of follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:954-8.
62. Hedman A, Larsson PT, Alam M, Wallen NH, Nordlander R, Samad BA. CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Do preoperative inflammatory parameters predict early graft occlusion and late cardiovascular events? *Int J Cardiol*. 2007;120:108-14.

Recibido: 17 de enero del 2011.

Aceptado: 8 de febrero del 2011.