

Proteína C reactiva en el servicio de urgencias: ¿ha encontrado una aplicación clínica?

Juan C. Kaski^a y Daniel Fernández-Bergés^b

^aCentro de Investigación en Biología Cardiovascular. Deputy Head. Division of Cardiac and Vascular Sciences. St. George's. University of London. Reino Unido.

^bSección de Cardiología. Departamento de Medicina Interna. Hospital de Don Benito. Villanueva de la Serena. Badajoz. España.

*For now, CRP remains innocent until proven guilty
Scirica BM, Morrow DA*

La investigación de los factores de riesgo, de los fenómenos trombóticos y más recientemente del papel de la inflamación vascular ha sido fundamental para avanzar en nuestro conocimiento, tanto de la etiopatogenia como de la fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica. Así, hemos entendido de qué manera se establece y se desarrolla una placa ateromatosa estable y de qué forma se transforma en «vulnerable», lo cual representa la causa subyacente más común del síndrome coronario agudo (SCA). Dado que en ambos procesos la inflamación tiene un papel preponderante, numerosos estudios, de forma individual o conjunta, han investigado si la utilización de marcadores del proceso inflamatorio puede mejorar el diagnóstico, la estratificación pronóstica o incluso el tratamiento de forma convincente, para que puedan ser utilizados en la práctica clínica¹.

Sabemos que en los SCA, así definidos desde la irrupción en el uso clínico del biomarcador troponina, una complejísima serie de fenómenos inflamatorios y trombóticos altamente imbricados lleva a la rotura o la fisura de una placa ateromatosa, hasta entonces estable. Comienzan con una cascada que concluirá con la oclusión parcial o total de una o más arterias coronarias, con las consecuencias clínicas conocidas².

Una pregunta clave, que se han formulado tanto los investigadores como los médicos clínicos en la última década, es si los marcadores inflamatorios pueden ser utilizados para mejorar la estratificación clínica de

riesgo de los pacientes con SCA. Entre los marcadores inflamatorios, la proteína C reactiva (PCR) ha sido sin duda la más estudiada tanto en individuos sanos³ como en pacientes estables⁴ y en sujetos con SCA⁵. Entre las razones para su utilización está el hecho de que este marcador es uno de los pocos que reúne varios de los requisitos imprescindibles para que un biomarcador pueda ser de utilidad práctica en un escenario clínico⁶. Entre ellos cabe señalar los siguientes: puede determinarse mediante un ensayo robusto con un buen coeficiente de variabilidad; se relaciona con el proceso etiopatogénico (en este caso, el proceso inflamatorio); aporta información independiente, y tiene una aceptable relación coste-efectividad, una estandarización adecuada, un punto de corte validado, una alta sensibilidad, así como estabilidad y condiciones de almacenamiento sencillas.

A pesar de todas estas ventajas, recientemente se ha puesto en duda la validez de algunas de las conclusiones de los estudios iniciales, que la consideraron un marcador de utilidad para discriminar el riesgo de diferentes poblaciones⁷.

La crítica central se ha centrado fundamentalmente en que, si bien se reconoce su asociación como factor de riesgo independiente, no se ha podido demostrar de manera fehaciente –tal vez por su alta relación con los factores de riesgo conocidos– que el uso de PCR en modelos clínicos mejore la discriminación del riesgo en el paciente individual, ya que su incorporación no parece aumentar de forma significativa el área bajo la curva ROC, que es una forma de evaluar de manera objetiva la utilidad de los marcadores clínicos.

En cuanto a la metodología, se considera necesario que la incorporación de una variable, que demuestra en un determinado modelo estadístico ser factor de riesgo independiente, muestre una eficacia predictiva sensiblemente superior a la que ofrecen los factores de riesgo clásicos; es decir, que mejore de manera significativa el área bajo la curva ROC.

Prueba de ello es la conclusión del último consenso de American Heart Association/American College of Cardiology de 2003⁸, que considera que no hay una indicación de tipo I –hay pruebas científicas y acuerdo general de que el procedimiento o tratamiento es útil y

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 817-24

Correspondencia: Dr. D. Fernández-Bergés
Sección de Cardiología. Departamento de Medicina Interna.
Hospital de Don Benito.
Valle del Jerte, 15. 06700 Villanueva de la Serena. Badajoz. España.
Correo electrónico: polonibo@wanadoo.es

Full English text available from: www.revespcardiol.org

efectivo— para la utilización de la PCR en el SCA, aunque se indica que la PCR tiene una indicación de clase IIa —las pruebas científicas disponibles son conflictivas y/o divergentes en cuanto a la utilidad/eficacia de un procedimiento o tratamiento, pero el peso de las pruebas científicas/opinión está a favor del procedimiento o tratamiento.

A pesar de ello, la PCR no se utiliza de manera sistemática, en Europa en general y en España en particular, como marcador de riesgo cardiovascular en la población general. Tampoco se utiliza como marcador de riesgo o diagnóstico en los servicios de urgencias ni en pacientes con SCA ingresados en la unidad coronaria. Sin embargo, la búsqueda de una utilidad clínica precisa para la PCR continúa en la actualidad en distintos centros del mundo.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Lozano et al⁹ comunican los resultados de un elegante estudio sobre el valor de la determinación seriada de la PCR en pacientes con dolor precordial que acuden al servicio de urgencias sin presentar cambios electrocardiográficos y con valores de troponinas normales.

Los autores parten de la hipótesis de que «la concentración de PCR se elevaría si los síntomas fueran causados por el daño endotelial coronario y la rotura de la placa aterosclerótica».

Los resultados del estudio indican, por un lado, que la variación entre ambas muestras se relaciona de forma muy significativa con la presencia de enfermedad coronaria, y por otro, que la ausencia de diferencia entre la PCR de 24 h y la determinada en el momento del ingreso permite identificar a un subgrupo de pacientes que no presenta eventos cardiovasculares al menos hasta el mes de seguimiento. Los autores señalan que, en este tipo de pacientes, 2 determinaciones seriadas en 24 h que no muestran diferencias, permiten dar altas seguras y descartan la presencia de una enfermedad coronaria significativa. Los pacientes incluidos en este estudio se conocen como de «bajo riesgo», aunque sabemos que «bajo riesgo» no significa «ausencia de riesgo» y que esta población tiene un número de eventos no despreciable en las siguientes 4 semanas al alta de urgencias¹⁰. Así pues, todo esfuerzo que se realice para mejorar la identificación del subgrupo de pacientes con mayor posibilidad de desarrollar eventos coronarios está ampliamente justificado.

Para intentar dar solución, entre otros, a este importante problema se crearon las unidades de dolor torácico (UDT) funcionales, las cuales demostraron una baja incidencia de eventos en el tipo de pacientes incluidos en este estudio, cuando una prueba de esfuerzo (PE) resulta negativa^{11,12}.

Un problema de las UDT funcionales, más allá de las dificultades logísticas que muchos hospitales, en Europa en general y en España en particular, lamentablemente presentan es que una alta proporción de los

pacientes que acuden al servicio de urgencias con dolor precordial (pacientes ancianos, con bloqueos completos de rama, marcapasos ventriculares, hipertrofia ventricular izquierda, problemas osteoarticulares, etc.) no puede realizar una PE, con el añadido de que otras pruebas que la sustituyen con eficacia —como la ecocardiografía de estrés— requieren personal adiestrado para su realización, y otras —como los estudios gammagráficos, la tomografía computarizada o la resonancia magnética— son caras y no se cuenta con ellas en la mayoría de los hospitales. Recientemente se ha comunicado la utilidad de una UDT «estructural» (con un lugar físico establecido y disponible las 24 h), que ha establecido la prevalencia del dolor torácico como motivo de consulta en una población Española. Éste es un dato importante, desconocido hasta el momento y que, además, demuestra la necesidad de un esfuerzo adicional por parte de las autoridades para extender este tipo de unidad de dolor a todo el territorio¹³. Sin embargo, también en este estudio se destacan las limitaciones de la PE, solventadas por la presencia de un cardiólogo las 24 h capacitado, además, para realizar otras pruebas de isquemia miocárdica.

La población que constituye el estudio de Lozano et al⁹ sin duda podría beneficiarse del hallazgo de un marcador biológico simple y práctico que permitiera excluir con certeza a los pacientes «vulnerables». Si el importante hallazgo comunicado por estos investigadores⁹ fuese confirmado en futuros estudios con un mayor número de pacientes, representativos de la población general en España y también en otros países, tendríamos una importante herramienta clínica para la estratificación de pacientes en el servicio de urgencias. Identificar a los pacientes de bajo riesgo, que pueden ser dados de alta de forma segura, es tan importante como identificar a aquellos de alto riesgo que requieren una intervención urgente.

Con respecto a la PCR, se conoce su bajo valor predictivo cuando se determina en el momento del ingreso y se sabe, también, que en el SCA su concentración aumenta a partir de las 12 h del comienzo de los síntomas, alcanzando su concentración máxima a las 48 h. En España, Sánchez et al¹⁴ han señalado estas características cinéticas de la PCR y la necesidad de tener en cuenta estas variaciones a la hora de diseñar estudios sobre marcadores de inflamación. Del mismo modo, Domínguez et al¹⁵ han mostrado cambios circadianos en los valores de PCR y las citocinas, que también deben valorarse al determinar el número y la hora de extracción de las muestras sanguíneas. También el grupo de Strachan¹⁶, en Londres, ha demostrado la importancia de las variaciones circadianas de los marcadores de inflamación y coagulación, que pueden introducir sesgos en los análisis de factores de riesgo en estudios epidemiológicos y enfermedad coronaria.

Además de estas consideraciones, una de las limitaciones de este interesante estudio de Lozano et al⁹ es

el ajuste que los autores han realizado en el modelo de regresión logística. La significativa elevación de este reactante de fase aguda en la determinación correspondiente a las 24 h del dolor torácico de los pacientes que tenían enfermedad coronaria sólo logra un área bajo la curva ROC de 0,68; es decir, posee una escasa capacidad predictiva. La diferencia de PCR entre las dos muestras, por el contrario, presenta en el modelo de regresión logística una muy robusta *odds ratio* (OR), tras ajustarla por el antecedente de hipertensión arterial, enfermedad coronaria preexistente y tratamiento con medicaciones con efecto antiinflamatorio. Para un mejor análisis estadístico es necesario que los modelos sean ajustados por otros factores de riesgo conocidos, aunque éstos no hayan alcanzado significación estadística. Seguramente, de haberlo hecho en este caso, el valor de la OR sería inferior y el área bajo la curva ROC disminuiría, en comparación con el valor comunicado en el estudio (0,77)⁹, que puede ser considerado como de aceptable capacidad predictiva.

Otra limitación del método propuesto por este estudio, que debe ser valorada, la constituye el hecho de que el paciente debe permanecer alrededor de un día ingresado, con lo cual los costes se incrementan, además de generar problemas logísticos en servicios muchas veces colapsados en su atención, salvo que en el hospital se cuente con una UDT estructural.

También los autores destacan otras limitaciones de su investigación: la falta de coronariografía para establecer la presencia real de enfermedad coronaria obstructiva establece un sesgo que hay que valorar. La conocida alta sensibilidad de la PCR no oculta su baja especificidad; por último, el tamaño muestral insuficiente impide establecer conclusiones definitivas. Por todo lo expuesto, el estudio de Lozano et al⁹ es de interés clínico y debe servir como estímulo para generar estudios multicéntricos, con un adecuado tamaño muestral, que permitan definir con certeza si la propuesta de estos autores es de verdadera utilidad clínica. Este paso es imprescindible para obtener una respuesta definitiva a la interesante pregunta que abre este estudio.

La situación actual que atraviesan los marcadores de inflamación en el terreno de la estratificación pronóstica puede definirse como de incertidumbre, ya que hasta el momento actual su uso en práctica clínica no está refrendado por pruebas científicas sólidas.

Demasiadas lagunas en la estandarización de los métodos analíticos impiden comparar y asumir las conductas consecuentes. La PCR es, no obstante, la mejor posicionada, pero el problema continúa siendo su incapacidad de agregar información pronóstica adicional a la aportada por los factores de riesgo convencionales; o, dicho en otras palabras, su incapacidad de mejorar el área bajo la curva ROC y demostrar que aumenta el poder discriminativo de los biomarcadores convencionales.

Aunque su relación con el proceso inflamatorio es innegable y su capacidad como factor de riesgo inde-

pendiente está ampliamente demostrada, su determinación para mejorar la estratificación pronóstica en el paciente individual sigue siendo motivo de controversia.

En relación con los marcadores de inflamación en general, incluida la PCR, es necesario realizar un esfuerzo adicional por parte de los investigadores para lograr estandarizar los métodos de medición, establecer puntos de corte que permitan definir si realmente hay valores que separan a las poblaciones con diferente riesgo de una manera clara, establecer con qué frecuencia y en qué momento deberían extraerse y tener un coste bajo.

También es necesario establecer la metodología más adecuada que deberían seguir futuras investigaciones que incluyan, además de las referidas consideraciones analíticas, un adecuado análisis estadístico. El Grupo de Inflamación de la Sección de Cardiopatía Isquémica de la Sociedad Española de Cardiología está elaborando un documento de recomendaciones metodológicas que permitirán optimizar los escasos recursos con que muchas veces contamos para este tipo de investigaciones, en un intento de rentabilizar al máximo el esfuerzo de los investigadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Moll X. Inflammatory and anti-inflammatory markers in acute coronary syndromes. Ready for use in the clinical setting? *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:615-7.
2. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation.* 2003;108:1664-72.
3. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1387-97.
4. Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, Pogue J, Balion C, Lonn E, et al. Comparative impact of multiple biomarkers and N-terminal-pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Herat Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation.* 2006;114:201-8.
5. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction.* *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1460-5.
6. Jaffe AS, Vatus H. Acute coronary syndrome biomarkers. The need for more adequate reporting. *Circulation.* 2004;110:104-6.
7. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2006;145:35-42.
8. Pearson TA, Mensah GA, Wayne Alexander R, 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.
9. Lozano T, Ena J, Almenar V, Graells M, Molina J, Antorrena I, et al. Evaluación de los pacientes con dolor torácico agudo de origen incierto mediante la determinación seriada de los niveles de

- proteína C reactiva de alta sensibilidad. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:817-24.
10. Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, Garvey JL, Tucker JF, Kaplan AL, et al. Bedside multimarker testing of risk stratification in chest pain units. The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation.* 2001;103:1832-7.
 11. Pastor Torres LF, Pavón-Jiménez R, Reina Sánchez M, Caparros Valderrama J, Mora Pardo JA. Unidad de dolor torácico: seguimiento a un año. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:1021-7.
 12. Sanchis J, Boda V, Yacer A, Núñez J, Ferrero JA, Chorro FJ. Valor de la prueba de esfuerzo precoz en un protocolo de unidad de dolor torácico. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:1089-92.
 13. Bragulat E, López B, Miró O, Coll-Vinent B, Jiménez S, Aparicio MJ, et al. Análisis de la actividad de una unidad estructural de dolor torácico en un servicio de urgencias hospitalario. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:276-84.
 14. Sánchez PL, Rodríguez MV, Villacorta E, Albarrán C, Cruz I, Moreiras JM, et al. Kinetics of C-reactive protein release in different forms of acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:441-7.
 15. Domínguez-Rodríguez A, García-González M, Abreu-González P, Ferrer J, Kaski JC. Relation of nocturnal melatonin levels to C-reactive protein concentration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2006;26:89-93.
 16. Rudnika AR, Rumley A, Lowe GD, Strachan DP. Diurnal, seasonal, and blood-processing patterns in levels of circulating fibrinogen, fibrin D-dimer, C-reactive protein, tissue plasminogen activator, and Von Willebrand factor in a 45-year-old population. *Circulation.* 2007;115:996-1003.