

La actualidad de la proteína C reactiva

J. Sillero F. de Cañete
Consejero-Director del I.E.G.

Como es bien sabido, la proteína C reactiva (PCR) está situada a la cabecera de los reactantes de fase aguda o proteínas de fase aguda, no solamente por razones cronológicas, sino también en atención a su papel fisiopatológico. En este Editorial pretendemos –como reza el encabezado– comentar brevemente nuestro presente conocimiento sobre su síntesis, actividades y la utilidad práctica de su determinación clínica en el contexto de las enfermedades inflamatorias.

I. La reacción de fase aguda incluye una serie de cambios tanto bioquímicos como clínicos que acompañan a las injurias, principalmente inflamatorias pero también de otra índole (traumatismos, quemaduras, cirugía, infartos tisulares, etc.) (1). Aunque el calificativo de «aguda» sugiere su vinculación específica a procesos de desarrollo abrupto y breve, es lo cierto que muchos de sus componentes también son patentes en afecciones de reconocida cronicidad.

La amplitud de la respuesta de fase aguda es extraordinaria. Como se ha anticipado, comprende alteraciones en las concentraciones de diversos componentes proteicos del plasma: –fracciones del complemento (C3, C4, C9, C1 inhibidor...); –factores de los sistemas de coagulación y fibrinólisis (fibrinógeno, plasminógeno, proteína S...); –algunas antiproteasas (p. e., anti- α 1-quimotripsina); –otros reactantes de variada índole (PCR, amiloide sérico A, orosomucoide, antagonista del receptor de la interleucina-1...).

Hay también cambios sistémicos notables:

–neuroendocrinos (fiebre, anorexia, somnolencia, estimulación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal...);
–metabólicos (balance nitrogenado negativo, lipogénesis exaltada, reducción de la neoglucogénesis, hiposideremia e hipercupremia...);
–hematológicos (anemia, leucocitosis y trombocitosis);
–hepáticos, etc.

Todos ellos se inscriben dentro de la respuesta del huésped ante agresiones exógenas en forma de un mecanismo de defensa genérico lo más adaptado posible.

II. La PCR es desde luego un paradigma entre los reactantes de fase aguda. El descubrimiento se debió a TILLET y cols. (2), en 1930, y su denominación se justifica por la capacidad para interaccionar con el polisacárido capsular del neumococo durante la fase aguda de la neumonía típica producida por este microorganismo.

Es sintetizada en el hígado bajo la influencia de varias citocinas proinflamatorias (3): principalmente, interleucina-6, más accesoriamente IL-1, factor de necrosis tumoral alfa y factor de crecimiento transformador beta. Por lo mismo, los ratones «desnudos» de IL-6 no reaccionan fabricando PCR ante la inyección de trementina (4), aunque sí lo hacen bajo el estímulo de lipopolisacárido bacteriano, lo que indica la diversidad de su gobierno de acuerdo con condiciones inflamatorias específicas.

III. La proteína C reactiva es un componente natural de la reacción inmune. Su papel fisiológico tiene facetas antitéticas, pro- y antiinflamatorias (1).

En síntesis, como acciones proflogísticas pueden considerarse éstas:

—capacidad de enlace a fosfololina y por lo tanto a los fosfolípidos de membrana, tanto de microorganismos patógenos como de células propias dañadas. Desde su plataforma en la superficie celular, puede activar la cascada del complemento (5);

—unión a los fagocitos, lo que indica que su actividad proinflamatoria no se limita a la esfera humoral, sino que también participa en la celular (5);

—inducción de la formación de citocinas proinflamatorias (6) y de factor tisular en monocitos (7).

De otra parte, existen actividades de la PCR claramente antiflogísticas:

—previene la adherencia de los neutrófilos al endotelio, requisito necesario para su transferencia tisular, interfiriendo un factor clave, la L-selectina (8);

—reduce la generación de radicales de oxígeno reactivos en los mismos leucocitos neutrófilos;

—y estimula la síntesis del antagonista del receptor para IL-1, un potente antiinflamatorio por su competencia con una citocina de reconocida capacidad proflogística.

En el balance final, es plausible suponer que el predominio de una u otra vertiente del reactante va a depender del «tempo» de la inflamación, es decir, del momento evolutivo en que la flogosis se encuentre.

IV. Como clínicos, nos interesa sobre todo conocer el papel que la determinación de esta proteína de fase aguda tiene en la práctica (9). Los niveles plasmáticos suelen expresarse en mg por litro, y los valores de referencia normales se si-

túan en 2 mg o menos. No obstante, influencias inflamatorias ligeras (incluso focales: una infección dentaria oculta, una pequeña herida) pueden elevarla hasta límites no superiores a los 10 mg. Por eso, no pocos estiman que su verdadero valor patológico se establece por encima de este último nivel.

Sin embargo, existen ciertas situaciones clínicas en las que concentraciones de PCR entre 2 y 10 mg merecen ser ponderadas. Tal es el caso de las artropatías degenerativas (osteoartritis en la literatura anglosajona), que en las fases inflamatorias («poussées» congestivas de los franceses) con agresión activa al cartílago articular, cursan con aumentos de PCR de este tenor (10).

Otro tanto sucede con su valor como marcador de actividad inflamatoria en las lesiones ateroscleróticas coronarias (que pueden encenderse incluso con el concurso de microorganismos tales como la *chlamydia pneumoniae*). El ascenso discreto de las concentraciones de PCR puede ser el único indicio de que una angina se tornará inestable o de que un sujeto asintomático empezará a sufrir manifestaciones clínicas de coronariopatía (11).

En el extremo opuesto están las elevaciones muy marcadas de la PCR, que rebasan incluso los 100 mg. Si tal ocurre, la inflamación probablemente será de estirpe bacteriana (de ahí su utilidad en el terreno de la patología pulmonar inflamatoria, por ejemplo). También es cierto que la PCR se incrementa muy claramente en procesos inflamatorios parenquimatosos frente a los que tienen localización canalicular. Así, un aumento significativo en patología infecciosa urinaria depone en favor de pielonefritis o de complicaciones prostáticas en el varón.

Es notable el paralelismo entre la actividad inflamatoria en la artritis reumatoide y las fluctuaciones en los valores de PCR (10). Pero más sorprendente aún es la normalidad de este reactante en muchos casos de lupus eritematoso sistémico (salvo presencia de poliserositis). En esas condiciones, un aumento franco de PCR aboga en favor de complicaciones bacterianas (valor diagnóstico en las neumonitis lúpicas vs. neumonías bacterianas injertadas en LES (12).

Se ha discutido largamente sobre las ventajas de PCR respecto a otro test estimativo de la reacción de fase aguda, la velocidad de sedimentación globular (VSG). La celeridad del depósito de los eritrocitos en el tubo de Westergreen está esencialmente en relación con el nivel de fibrinógeno plasmático (proteína por lo demás hoy fácilmente dosificable). Pero también se influye por otros factores, como las modificaciones al alza de las inmunoglobulinas (y de ahí su valor orientativo en procesos tales como mieloma múltiple y otras paraproteinemias, con cifras superiores a los 100 mm); por cambios cuali-cuantitativos de los eritrocitos (forma, tamaño

y número de hematíes); por estados fisiológicos como la gestación o la edad avanzada. De este modo, su especificidad deja mucho que desear.

De otro lado, la PCR aventaja a la VSG al contar con una cinética mucho más viva (1): como el amiloide sérico A, se incrementa con rapidez al inicio del estímulo inflamatorio y también se reduce prestamente con la regresión del proceso. En cambio, una flogosis intensa como la de una apendicitis aguda puede cursar durante las primeras fases con VSG dentro de límites normales.

Puede concluirse, por tanto, que la PCR sigue siendo un modelo característico de reactante de fase aguda, que conserva su relevancia tras casi 70 años de su descubrimiento, y que no sólo tiene una función fisiológica útil en el contexto general de la reacción frente a las injurias, sino que resulta de valor en el seguimiento clínico del proceso causal. ◀

Referencias bibliográficas

1. GABAY, C.; KUHSNER, I.: «Acute-phase protein and other systemic responses to inflammation». *N. Eng. J. Med.*, 1999. 340:448-454.
2. TILLET, WS.; FRANCIS, T. Jr.: «Serological reactions with non-protein somatic fraction of pneumococcus». *J. Exp. Med.*, 1930. 52:561-571.
3. KUHSNER, I.: «Regulation of acute phase response by cytokines». *Perspect. Biol. Med.*, 1993. 36:611-622.
4. FATTORI, JJ.; CAPPELLETTI, M.; COSTA, P., et al.: «Defective inflammatory response in interleukin 6 deficient mice». *J. Exp. Med.*, 1994. 180:1.243-1.250.
5. VOLANAKIS, JE.: «Acute phase proteins in rheumatic diseases». In: KOOPMAN, WJ., ed.: *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 13th ed. Williams & Wilkins. Baltimore, 1997.
6. BALLOU, SP.; LOZANSKI, G.: «Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein». *Cytokine*, 1992. 4:361-368.
7. CERMAK, J.; KEY, NS.; BACH, RR., et al.: «C-reactive protein induces human blood monocytes to synthesize tissue factor». *Blood*, 1993. 82: 513-520.
8. ZOUKI, C.; BEAUCHAMP, M.; BARON, C.; FILEP, JG.: «Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through sedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein». *J. Clin. Invest.*, 1977. 100:522-529.
9. MORLEY, JJ.; KUSHNER, I.: «Serum C reactive protein levels in disease». *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1982. 389:406-418.
10. SPECTOR, TD.; HART, DJ.; NANDRA, D., et al.: «Low level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease». *Arthritis Rheum.*, 1997. 40:723-727.
11. HAVERKATE, F.; THOMPSON, SC.; PYKE, SDM., et al.: «Production of C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in apparently healthy men». *N. Engl. J. Med.*, 1997. 336: 973-979.
12. PEPPYS, MB.; LANHAM, JG.; DE BEER, FC.: «C-reactive protein in SLE». *Clin. Rheum. Dis.*, 1982. 8:91-103.