

Proteína C reactiva: de marcador inflamatorio a factor de riesgo cardiovascular. Importancia en pediatría

Jesús Fleta Zaragozano, Beatriz Fleta Asín*, Yanny Paola Delgado Peña, Luis Moreno Aznar**, José Luis Olivares López

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. *Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza
**Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2007;37: 67-77]

RESUMEN

En esta revisión se describen, brevemente, el fenómeno aterosclerótico, la formación de la placa aterosclerótica y los distintos factores de riesgo cardiovascular. Se estudian las características de la proteína C reactiva, su relación con las enfermedades extracardiacas en adultos y su relación con diversas enfermedades de la infancia. Posteriormente se muestra su relación con algunas enfermedades cardiovasculares en la edad adulta y con diversos factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia.

PALABRAS CLAVE

Proteína C reactiva, reactante de fase aguda, marcador inflamatorio, enfermedad cardiovascular, factor de riesgo cardiovascular.

C-reactive protein: from inflammatory marker to cardiovascular risk factor. Importance in pediatrics

ABSTRACT

The purpose of this review is to describe the atherosclerotic process, atherosclerotic plaque formation and cardiovascular risk factors. C-reactive protein and its relation with non vascular diseases in adults and childhood diseases are also studied. At the end, some evidences about the association between C-reactive protein and cardiovascular disease in adults and cardiovascular risk factors in children and adolescents are provided.

KEYWORDS

C-reactive protein, acute phase reactant, inflammation marker, cardiovascular disease, cardiovascular risk factor.

La aterosclerosis constituye la mayor causa de morbilidad y mortalidad del mundo occidental⁽¹⁾. Es la causa directa de enfermedades cardiacas (angina de pecho, infarto agudo de miocardio), vasculares periféricas (claudicación intermitente, accidente cerebrovascular isquémico), insuficiencia renal e hipertensión por lesiones de las arterias renales, entre otras.

En la actualidad se considera que la aterosclerosis es el resultado de dos procesos fisiopatológicos principales: la inflamación y la trombosis. Ambos tienen múltiples

puntos de interrelación y pueden desencadenarse entre sí. En general, la aterosclerosis coronaria, cuando no se complica con trombosis, es una enfermedad relativamente benigna, ya que cuando se pueden prevenir las complicaciones trombóticas la mortalidad se reduce de manera considerable.

En el presente trabajo se revisa la fisiopatología del fenómeno aterosclerótico, se enumeran los distintos factores de riesgo cardiovascular y se estudia con detalle la importancia de la proteína C reactiva (PCR), como reac-

Correspondencia: Jesús Fleta Zaragozano
Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza
E-mail: jfleta@unizar.es
Recibido en junio de 2007. Aceptado para su publicación en septiembre de 2007.

tante de fase aguda y como factor de riesgo cardiovascular. Actualmente la PCR es el marcador de inflamación que atrae más la atención de los investigadores en todo el mundo.

EL FENÓMENO ATEROSCLERÓTICO

La aterosclerosis, también denominada enfermedad aterotrombótica, ha acompañado a la especie humana desde sus principios, pero no ha sido hasta el siglo XX cuando la incidencia de esta enfermedad ha alcanzado una magnitud epidémica, debido fundamentalmente al aumento espectacular de la esperanza de vida, que ha dado, como resultado, un aumento de la incidencia de las enfermedades asociadas al envejecimiento. Por otra parte, se ha experimentado un gran cambio en los hábitos dietéticos, grado de actividad física y en los estilos de vida en su conjunto, favoreciendo el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares⁽²⁾.

La enfermedad cardiovascular por arterioesclerosis de los vasos coronarios y periféricos es la causa principal de muerte en todo el mundo. Las enfermedades cardiovasculares representan el 50% de la tasa de mortalidad en Estados Unidos y en España es responsable del 38% de todas las muertes. Se estima que en el año 2020, el 75% de las muertes se deberán a enfermedad cardiovascular por arterioesclerosis⁽²⁾.

Son numerosos los estudios que confirman el comienzo de la arterioesclerosis en la edad infantil progresando de forma asintomática hasta expresarse clínicamente a partir de la cuarta década de la vida. La correlación entre las lesiones iniciales de la ateromatosis con los niveles elevados de colesterol en sangre también está ampliamente documentada. Estudios necrópsicos y arteriográficos de niños, adolescentes y jóvenes con hipercolesterolemia familiar muestran lesiones arterioescleróticas generalizadas que afectan a la aorta y a los vasos coronarios⁽³⁻⁹⁾. Por otra parte se ha constatado que los niños y adolescentes con niveles más altos de colesterol proceden de familias con alta incidencia de enfermedad cardiovascular^(10,11).

La arterioesclerosis es un término genérico que se refiere al engrosamiento y endurecimiento de las arterias, independientemente de su tamaño. Cuando afecta a arterias de mediano y gran calibre se denomina aterosclerosis y se caracteriza por presentar lesiones circunscritas en la pared arterial denominadas placas de ateroma, compuestas, fundamentalmente, de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias. La aterosclerosis se complica generalmente mediante la rotura de la placa y la formación de un trombo en su superficie, lo que facilita la aparición de isquemia o necrosis, siendo este hecho el responsable de sus manifestaciones clínicas.

La enfermedad aterotrombótica afecta al árbol arterial de forma difusa, lesionando fundamentalmente las arterias que irrigan al corazón (coronarias), cerebro (carótidas, vertebrales y cerebrales) y extremidades inferiores (aorta, ilíacas y femorales).

LA PROGRESIÓN DE LA PLACA ATEROSCLERÓTICA

Según Fuster y Lewis⁽¹²⁾ la progresión de la placa aterotrombótica cursa a lo largo de 5 fases:

–Fase I. Aparece en sujetos menores de 30 años y se caracteriza por la aparición de macrófagos cargados de lípidos o por una infiltración de células espumosas en la zona subendotelial (lesión tipo I). Estas lesiones progresan hasta formar placas con infiltrados de células musculares y depósitos de lípidos extracelulares (lesión tipo II). Ambas lesiones son evidentes incluso en la infancia. Posteriormente, cuando alrededor de las fibras musculares se depositan tejido conjuntivo, fibrillas y depósitos de lípidos se denomina lesión tipo III. En esta fase la pared arterial no está sensiblemente engrosada y no existe estenosis de la luz.

–Fase 2. Está constituida por las lesiones de tipo IV y V que suelen ser asintomáticas. En la primera de ellas hay desestructuración de la íntima, secundaria a la acumulación de lípidos extracelulares junto a tejido fibroso, formando el núcleo lipídico. La lesión V se caracteriza por la existencia de tejido fibroso abundante que cubre el núcleo lipídico. Las lesiones en esta fase son excéntricas, no producen gran estrechez de la luz, pero pueden ser el asiento de fisuras o roturas, pasando a las fases 3 ó 4.

–Fases 3 y 4. Son el resultado de la complicación aguda de una lesión tipo IV o V. Aparece un trombo mural que puede ocluir de forma parcial (fase 3) o completa (fase 4) la luz del vaso, dando lugar a manifestaciones clínicas agudas.

–Fase 5. Aparece ante la organización del trombo por tejido conectivo y posterior depósito de calcio o lesión fibrótica. Existe un aumento de la oclusión y aparecen frecuentemente manifestaciones isquémicas y mayor riesgo de formación de trombos.

El primer paso en el proceso de la aterosclerosis es la disfunción endotelial. Este fenómeno ocurre fundamentalmente en las zonas de bifurcación de las arterias o en zonas de flujo turbulento, donde al perderse las fuerzas laminares de cizallamiento se produce una disminución en la producción de óxido nítrico a nivel endotelial. La hipercolesterolemia, los irritantes del humo del tabaco, los productos glicosados circulantes en la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, los inmunocomplejos, las

aminas vasoactivas y las infecciones dan lugar a daño endotelial. El complejo sistema implica la acción de múltiples factores como las lipoproteínas de baja densidad (LDL), ricas en colesterol, heparán sulfato, radicales libres, macrófagos, moléculas de adhesión de monocitos y factores quimiotácticos varios. Algunos de ellos liberan productos tóxicos que van a producir un nuevo daño endotelial y a perpetuar el proceso⁽¹³⁾. La placa de ateroma formada estenosará parcialmente la luz arterial pero no producirá manifestaciones clínicas hasta que no se rompa y se forme un trombo que podrá ocluir la luz arterial⁽¹⁴⁾. En la tabla I se enumeran diversos biomarcadores de la actividad de la placa aterosclerótica.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Se considera factor de riesgo vascular a cualquier hábito o característica que sirve para predecir la probabilidad que tiene un individuo de desarrollar una enfermedad vascular. No obstante, la existencia de un factor de riesgo no implica obligatoriamente una relación causa-efecto con la enfermedad.

La asociación de la aterosclerosis con algunas enfermedades, como la diabetes mellitus, la dislipemia y la hipertensión arterial, o con hábitos tóxicos como el tabaco, es conocida: son los llamados factores de riesgo clásicos. La prevención de dichos factores de riesgo ha contribuido al descenso registrado de la mortalidad relacionada con la aterosclerosis que se ha observado en los países occidentales. Sin embargo, una porción relevante de los pacientes con cardiopatía isquémica no presenta dichos factores⁽¹⁵⁾.

Recientemente se han descrito varios factores de riesgo cardiovascular «nuevos» que pueden ayudar a explicar esta discrepancia, como la hiperhomocisteinemia, la elevación de la concentración de la lipoproteína A, la alteración del balance entre radicales oxidantes y antioxidantes, la hipercoagulabilidad, el polimorfismo del gen de la enzima convertidora de la angiotensina, la PCR de alta sensibilidad, las infecciones crónicas y las alteraciones del óxido nítrico⁽¹⁶⁾.

La presencia de varios factores de riesgo en un mismo individuo no aumenta su riesgo de forma aditiva sino multiplicativa. Asimismo, el poder predictivo de cada factor es diferente para cada territorio: el colesterol tiene mayor poder predictivo para el territorio coronario, el tabaco para el vascular periférico y la hipertensión arterial (HTA) para el cerebral.^(17, 18, 19)

Entre los factores de riesgo no modificables está la edad, el sexo, los antecedentes familiares de enfermedad vascular y marcadores genéticos. Entre los modificables se encuentran la hipercolesterolemia (LDL), niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), HTA, tabaco, diabetes mellitus, obesidad, hipertrigliceridemia, inactividad física, hipertrofia del ventrículo izquierdo, hiperhomocisteinemia, hiperlipoproteína A, factores hemostáticos y marcadores inflamatorios, entre ellos, la PCR^(2, 16, 20, 21).

LA PROTEÍNA C REACTIVA

En 1930 se describió que durante la fase aguda de la neumonía neumocócica aumentaba mucho la concentración plasmática de una proteína que se denominó C reactiva por su capacidad de reaccionar con el polisacárido C de la cápsula del neumococo^(22, 23). La PCR se sintetiza en los hepatocitos como «proteína de fase aguda» y suele aumentar en procesos inflamatorios, como infecciones, traumatismos, quemaduras, infartos tisulares y neoplasias. La citocinas inflamatorias interleucina I beta, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma, producidas por monocitos y macrófagos de la zona inflamada, inducen su expresión y liberación.

Tabla I. Biomarcadores de actividad de la placa aterosclerótica.

Biomarcadores	
Citocinas	IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF-alfa, sCD 40 ligando, mieloperoxidasa
Moléculas de adhesión	sICAM-1, sVCAM-1, p-selectina
Reactantes de fase aguda	Fibrinógeno, SAA, PCR
Recuento de leucocitos	
Velocidad de sedimentación	
Neopterina	
«Heat shock proteins»	
Adiponectina	
Proteína plasmática A asociada al embarazo	
Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína	
Factor de crecimiento placentario	
Cistatina C	
IL: interleucina PCR: proteína C reactiva SAA: sistema angiotensina-aldosterona sICAM: molécula de adhesión celular intercelular soluble sVCAM: molécula de adhesión celular vascular soluble TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa	
Tomado de Piñón y Kaskj ⁽¹⁶⁾	

La PCR es una proteína compuesta por 5 subunidades de 23 kDa, tiene una vida media de 19 horas y es un marcador muy sensible de inflamación y lesión tisular, con concentraciones sanguíneas que pueden ascender en una variedad de procesos inflamatorios agudos o crónicos, generalmente infecciosos, hasta más de 500 mg/l.

Tradicionalmente la PCR se ha empleado para detectar la existencia y la magnitud de la inflamación, sobre todo en procesos infecciosos. A partir de 1996 varios estudios epidemiológicos descubrieron que podía ser un marcador de disfunción endotelial y aterosclerosis y, por lo tanto, de riesgo cardiovascular. Sus valores basales permiten dividir a la población en 3 grupos, de menos a más riesgo: menor de 1 mg/l, de 1 a 3 mg/l y mayor de 3 mg/l. La llegada de las determinaciones de alta sensibilidad, capaces de cuantificar valores por debajo de 0,3 mg/l, facilitó su análisis como marcador independiente de enfermedad cardiovascular^(24,25).

Más de 20 estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado que predice el riesgo cardiovascular en una gran variedad de situaciones clínicas, como el síndrome metabólico, angina estable, síndrome coronario agudo, tras un infarto agudo de miocardio, incluso sin enfermedad aterosclerótica evidente. Además es capaz de predecir la muerte súbita cardíaca, la enfermedad arterial periférica, la reestenosis después de intervenciones coronarias percutáneas y el riesgo de ictus isquémico⁽²⁶⁾.

Los valores por encima de 10 mg/l no deben ser considerados como indicadores de riesgo cardiovascular ya que pueden ser debidos a procesos infecciosos o traumáticos. También es recomendable hacer dos determinaciones de PCR y tomar de ambas el valor más bajo para usarlo como marcador de riesgo. Los valores de PCR son estables durante largos períodos, no se afectan por la ingesta de alimentos y tampoco experimentan variaciones circadianas; además, para su cuantificación no es necesario que el paciente esté en ayunas.

LA PROTEÍNA C REACTIVA Y ENFERMEDADES EXTRACARDIACAS EN ADULTOS

Parece ser que en individuos normales la PCR puede estar elevada. En donantes de sangre se ha observado que un 2,0% tiene valores de esta proteína superiores a 10 mg/l y en otra muestra de individuos de mediana edad se ha observado que un 6,6% también la tenía elevada; más del 40% tenía relación con infecciones respiratorias agudas y un 20% con el consumo de tabaco.

La PCR se ha relacionado con varias situaciones clínicas: con la monitorización de la respuesta a los antibióticos en pacientes con infecciones bacterianas conocidas y

con la rotura prematura de membranas e infecciones uterinas. También se ha utilizado para diferenciar la actividad de lupus eritematoso o colitis ulcerosa e infecciones, como medida de la actividad de la artritis reumatoide, como detección de complicaciones iniciales en pacientes posoperados y para diferenciar entre infección y enfermedad del injerto contra el huésped.

La PCR ha estado relacionada con otros muchos procesos. En neurología se ha asociado con el pronóstico a corto y largo plazo tras un accidente vascular cerebral al igual que en la enfermedad de Alzheimer, tanto en su forma sistémica como «in situ»^(27,28). También ha mostrado su importancia en la esclerosis múltiple. En el campo de la psiquiatría se ha observado que la PCR está en niveles bajos en procesos como los trastornos bipolares, en comparación con los niveles más altos que aparecen en los enfermos tratados con antidepresivos.

En oftalmología la PCR se ha utilizado en infecciones periorbitarias, mientras que no muestra utilidad en afecciones como endoftalmítis, queratitis y uveítis. También se ha utilizado para detectar el riesgo de presentar cataratas en varones sanos.

En el aparato respiratorio la PCR se puede utilizar como índice de respuesta del tratamiento contra la neumonía y para diferenciar las infecciones endobronquiales de las parenquimatosas pulmonares. Una experiencia clínica muestra que un 35% de pacientes con bronquitis crónica pero sin neumonía presentaba concentraciones elevadas de PCR, hallazgo importante si se tiene en cuenta que los pacientes con cardiopatía isquémica suelen presentar bronquitis crónica como enfermedad concomitante⁽²⁹⁾.

En aparato digestivo se ha utilizado la PCR como indicador pronóstico de pancreatitis aguda y también como indicador de la actividad de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn. En las enfermedades reumáticas se ha utilizado en la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y lupus eritematoso para valorar la actividad de la enfermedad.

En la tabla II se relacionan diversos trastornos que pueden cursar con alteraciones de las tasas de PCR y en la tabla III medicamentos y factores de riesgo que modifican las concentraciones de la PCR.

LA PROTEÍNA C REACTIVA Y ENFERMEDADES PEDIÁTRICAS

La determinación de la proteína C reactiva en pediatría tiene interés en campos tan diferentes como en las enfermedades infecciosas, en enfermedades inflamatorias, en intervenciones quirúrgicas y quemaduras, así como en oncología y transplantes.

En infecciones el interés radica en la capacidad de diferenciar con bastante fiabilidad las infecciones producidas por bacterias y las producidas por virus. En general, las elevaciones de la PCR en infecciones invasivas agudas de tipo bacteriano tienden a ser del rango de 150 a 350 mg/l y en la mayoría de las infecciones virales su valor suele ser menor de 40 mg/l. No obstante, esta diferencia no es absoluta y los valores de la PCR mayores de 100 mg/l también pueden observarse en infecciones no complicadas producidas por adenovirus, citomegalovirus, influenza, sarampión y otros virus⁽³⁰⁾.

La PCR no debe ser empleada para clasificar con precisión la etiología de una infección, pero tiene valor diagnóstico si se emplea en conjunto con otros exámenes y hallazgos físicos y también para control de la respuesta al tratamiento. La PCR también puede ser útil en el seguimiento de la enfermedad de Chagas, malaria e infecciones fúngicas sistémicas en niños recién nacidos⁽³¹⁾. A continuación se hace referencia al valor de la determinación de la PCR en diversas entidades en pediatría.

–Sepsis neonatal. La detección temprana de la sepsis neonatal es, en ocasiones, difícil, debido a las manifestaciones clínicas vagas, inespecíficas o ausentes. Aunque muchos componentes del sistema inmune neonatal están inmaduros, la síntesis hepática de PCR ocurre en respuesta a la inflamación aguda, por lo que la elevación de la PCR en neonatos representa síntesis endógena. Su elevación en neonatos ha sido documentada en condiciones no infecciosas, incluyendo la aspiración de meconio, el síndrome de distres respiratorio, la hipoxia neonatal y la hemorragia intraventricular. Estas entidades pueden imitar clínicamente una infección bacteriana, disminuyendo el valor predictivo positivo de las determinaciones de PCR en el diagnóstico primario de sepsis neonatal. También han sido confirmados falsos positivos en un 8% de neonatos sanos.

En neonatos con infecciones sistémicas bacterianas, la PCR está elevada en el momento del inicio de los signos en la mayoría de los casos. Un valor normal aislado no descarta la infección si se determina tempranamente en el curso de la enfermedad, por la posibilidad de que la muestra preceda al aumento de la PCR. El uso de la PCR en los primeros días de vida es complicado por ser muy inespecífico ya que hasta el tercer día puede elevarse por el estrés secundario al parto.

La sensibilidad del aumento de la PCR en la detección temprana de la sepsis neonatal varía del 47 al 100% y la especificidad del 6 al 97%; los valores predictivos negativos son generalmente más altos que los valores predictivos positivos. Estos rangos tan amplios son el resultado del uso de diferentes puntos de corte, metodología de examen, del modo y tiempo de recolección

Tabla II. Trastornos en los que se han evidenciado alteraciones de la proteína C reactiva.

<ul style="list-style-type: none"> • General • Psiquiatría Depresión mayor Trastornos afectivos • Trastornos neurológicos Enfermedad de Alzheimer Accidente vascular cerebral Esclerosis múltiple • Aparato respiratorio Neumonía • Oftalmología Endoftalmitis Cataratas • Aparato digestivo Pancreatitis aguda Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad de Crohn Colitis ulcerosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades reumáticas Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Artrosis Espondilitis anquilosante • Cardiovascular Insuficiencia cardiaca Angina estable Angina inestable Infarto agudo de miocardio Reestenosis arterial coronaria Enfermedad vascular periférica
---	--

Modificado de García-Moll et al⁽²⁷⁾.

Tabla III. Tratamientos y factores de riesgo cardiovascular que modifican las concentraciones de proteína C reactiva.

Litio	Hipertensión arterial
Diuréticos	Índice de masa corporal
Aspirina	Triglicéridos
Hipolipemiantes	Colesterol HDL (relación inversa)
Tratamiento hormonal sustitutivo	Tabaquismo
Diabetes mellitus	

Tomado de García-Moll et al⁽²⁷⁾.

de las muestras, así como de la definición de infección. Para la mayoría de los autores la PCR no debe ser empleada como criterio para suspender un tratamiento de sepsis neonatal, si no se confirma la existencia de hemocultivos negativos^(32,33).

–Meningitis. Las investigaciones del uso de la PCR en meningitis se concentran en la diferenciación de la etiología bacteriana y viral en los niños en quienes aún resulta difícil y en el uso para el control del tratamiento. Las determinaciones negativas de PCR resultan a favor de la etiología viral y la mayoría de infecciones bacterianas

producen una elevación significativa de la PCR; también puede haber falsos positivos y negativos. El diagnóstico de meningitis con etiología viral o bacteriana no puede ser establecido con certeza mediante el examen de LCR o las manifestaciones clínicas, pero el uso de la PCR puede ser útil como herramienta ante exámenes clínicos sugerentes y otras pruebas de laboratorio para meningitis en niños con fiebre aguda. Las determinaciones de la PCR sirven para el control del tratamiento antibiótico y de las complicaciones infecciosas, asociadas a una segunda elevación de la PCR⁽³⁴⁾.

–Bacteriemia. La bacteriemia ocurre en un 3-4% de los niños con fiebre en un servicio de urgencias. La PCR excede inicialmente los 20 mg/l en el 97% de los episodios bacteriémicos y su disminución, frecuentemente, es la primera indicación de que la infección se está resolviendo, después de instaurar un tratamiento adecuado. La PCR se normaliza dentro de la primera semana en el 58% de los pacientes inmunocompetentes y dentro de las primeras dos semanas en el 93%. Una nueva elevación o su continuo incremento puede indicar complicaciones, por lo que resulta útil para el seguimiento. Una PCR elevada en un niño febril sin evidencia de foco infeccioso señala la necesidad de considerar la posibilidad de una infección bacteriana profunda y de realizar estudios microbiológicos adicionales, como hemocultivos, antes de iniciar antibioterapia empírica. En un paciente asintomático con PCR normal, obtenida después de 24 horas de cuadro clínico, la bacteriemia es poco probable⁽³⁵⁾.

–Enfermedades del tracto respiratorio. Ante infecciones respiratorias bajas, la PCR, la velocidad de sedimentación, el recuento leucocitario y la radiología no pueden realmente distinguir; por sí mismas, si el origen de la infección es viral o bacteriano. No obstante, cuando la PCR es mayor de 40 mg/l y, particularmente, si existe infiltrado alveolar, la etiología bacteriana es muy probable. En casos de fibrosis quística se ha observado que la PCR es predictora, junto a otros indicadores clínicos, de las exacerbaciones respiratorias; sin embargo, en el asma bronquial sin infección concomitante, no aumenta la PCR. En el caso de otitis media aguda los valores de la PCR son más elevados si se trata de etiología bacteriana; sin embargo, una proporción importante de pacientes con otitis bacteriana tiene valores normales y algunos con cultivo negativo tienen muy elevada la PCR. En caso de otras infecciones del tracto respiratorio superior, incluyendo adenovirus, VHB o amigdalitis por estreptococo, la PCR no es útil para el diagnóstico diferencial. Se ha confirmado que la PCR se incrementa en un 100% de los niños con bacteriemia por epiglotitis⁽³⁵⁾.

–Infecciones del tracto gastrointestinal. Existen experiencias que han puesto de manifiesto que la PCR es mejor que la velocidad de sedimentación para distinguir

entre gastroenteritis vírica y bacteriana. En casos graves, la PCR mayor de 120 mg/l debe indicar la toma de cultivos e iniciar antibioterapia empírica⁽³⁶⁾.

–Infecciones del trato urinario (ITU). En niños, especialmente en los más pequeños, la clínica no permite diferenciar entre cistitis y pielonefritis. La ITU eleva la respuesta de citoquinas, por lo que la velocidad de sedimentación y la PCR deben ser valoradas para identificar una infección seria. La elevación de la velocidad de sedimentación y de la PCR puede identificar niños con sintomatología del tracto urinario con riesgo de daño renal, pero ninguno es tan buen predictor de estos problemas como la presencia de fiebre, que asimismo mejora el valor predictivo positivo de estas pruebas. Valores de PCR de 25-50 mg/l pueden sugerir una infección del tracto urinario superior; incluso hospitalización. Sin embargo, son frecuentes los resultados falsos negativos, especialmente en niños con pielonefritis asintomática; asimismo, se han descrito falsos positivos en niños con cistitis no complicada. La PCR sola es insuficiente para diferenciar ITU alta o baja y determinar la necesidad de hospitalización⁽³⁷⁾.

–Infecciones de huesos y articulaciones. La PCR aumenta rápidamente y disminuye hasta niveles normales dentro de la primera semana de tratamiento antibiótico en la mayoría de los casos de osteomielitis sin artritis séptica. La velocidad de sedimentación tiene un grado similar de diferenciación entre osteomielitis con o sin artritis séptica, pero mucho más tarde que la PCR. Un segundo aumento de la PCR puede ser un importante signo de alarma para el agravamiento de infecciones óseas o articulares⁽³⁸⁾.

–Enfermedades inflamatorias crónicas. Los valores de la PCR se correlacionan mejor que la velocidad de sedimentación con la gravedad de la actividad clínica de la enfermedad, tanto como con los hallazgos radiológicos en la artritis idiopática juvenil y es ideal para el seguimiento de la actividad inflamatoria, así como de su resolución y respuesta al tratamiento antiinflamatorio. En el caso de lupus eritematoso sistémico la PCR puede ser útil para el diagnóstico de complicaciones infecciosas y para control de la respuesta a la terapia antimicrobiana.

La PCR no se ha mostrado de especial interés para un diagnóstico específico en el caso de fiebre reumática, ya que niveles elevados pueden encontrarse también en endocarditis infecciosa o ante un fallo cardiaco de cualquier etiología. Sin embargo, un valor normal de PCR en un paciente con sospecha de fiebre reumática aporta una evidencia en contra del diagnóstico. La PCR es significativamente más alta en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y los niveles tienden a ser más elevados en la colitis ulcerosa que en la enfermedad de Crohn. Generalmente los valores de PCR per-

manecen estables mientras la enfermedad está activa, por lo que su elevación podría indicar sobreinfección bacteriana^(39,40).

–Procesos quirúrgicos y quemaduras. Después de una cirugía electiva la PCR se incrementa habitualmente en más de 100 mg/l durante 48-72 horas. En ausencia de complicaciones los valores disminuyen hasta la normalidad 3 a 7 días más tarde y persisten elevadas cuando hay complicaciones en el posoperatorio, como infecciones u otros procesos que involucren necrosis del tejido, por lo que su determinación es de utilidad para el seguimiento. La PCR no se ha mostrado de utilidad para identificar niños con apendicitis o discriminar aquellos que presentan perforación. La PCR aumenta significativamente en niños con quemaduras extensas y sus valores disminuyen al tercer día en pacientes quemados que no desarrollan infección. Sus elevaciones posteriores sugieren complicaciones^(30,41,42).

–Procesos oncológicos y trasplante. No existen elevaciones marcadas de la PCR en pacientes con tumores malignos y, al contrario que la velocidad de sedimentación, no se afecta por la quimioterapia o las transfusiones. La PCR está elevada en la mayoría de episodios de rechazo en pacientes transplantados y con infecciones agudas⁽³⁰⁾.

Podría afirmarse, finalmente, que la determinación de la PCR en pediatría se ha mostrado más útil en casos de seguimiento de las respuestas al tratamiento de pacientes con diagnóstico de infecciones invasivas o enfermedades inflamatorias crónicas o en pacientes con cirugía mayor y quemaduras importantes. Hasta este momento no está justificado el empleo de las tasas de la PCR solas para decidir o retirar un tratamiento antimicrobiano en pacientes con sospecha de sepsis neonatal, meningitis, bacteriemia o neumonía.

LA PROTEÍNA C REACTIVA Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La PCR está relacionada con otros factores de riesgo cardiovascular, como el tabaquismo, tanto con el hábito de fumar, como con el número de cigarrillos consumidos al día. También está relacionada con la diabetes, con el índice de masa corporal, con la hipertensión, con el fibrinógeno, con el consumo de diuréticos y con las tasas de triglicéridos; mantiene, sin embargo, una correlación negativa con los niveles de colesterol HDL^(27,43,44).

Las tasas elevadas de PCR se comportan como un factor pronóstico independiente en personas aparentemente sanas y en pacientes con cardiopatía isquémica: síndromes coronarios agudos y angina estable⁽⁴⁵⁾. En el estudio MRFIT se controlaron 12.866 varones sanos a lo largo de 17 años y se pudo demostrar la asociación entre las tasas de PCR y la mortalidad debida a cardiopatía

isquémica. En el estudio PHS, que incluyó a 22.071 varones sanos, con un seguimiento medio de 14 años se comprobó que los pacientes con tasas elevadas de PCR presentaron más episodios cardiovasculares durante el seguimiento: 1,51 mg/l con infarto de miocardio, 1,36 mg/l con accidente vascular cerebral hemorrágico, 1,38 mg/l con accidente isquémico; los varones sanos que no presentaron episodios de ningún tipo tenían una PCR basal de 1,13 mg/l. De estos resultados se deduce que la concentración basal de PCR es un predictor de infarto de miocardio y de accidente vascular cerebral isquémico⁽⁴⁶⁾.

El estudio ECAT incluyó a 3.043 pacientes, 1.346 con angina inestable, 1.026 con angina estable y 411 con dolor torácico atípico. Se demostró que las concentraciones de PCR eran más elevadas en los pacientes con complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento en comparación con los pacientes sin episodios: 2,15 frente a 1,61 mg/l. En este estudio, sin embargo, no se pudo demostrar que la PCR era un predictor independiente de complicaciones coronarias agudas como se mostraron el fibrinógeno, el antígeno del factor von Willebrand y el antígeno t-PA⁽⁴⁷⁾.

También ha sido estudiada la PCR en una serie de 28.263 mujeres sanas⁽⁴⁸⁾. De ellas fueron seleccionadas 122 mujeres que sufrieron una primera complicación cardiovascular (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral o muerte coronaria) y 244 controles ajustados por edad y tabaquismo. Se comprobó que las mujeres con complicaciones cardiovasculares tenían concentraciones de PCR significativamente mayores que las mujeres sin episodios durante el seguimiento. También se ha demostrado que el tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres aumenta de forma significativa los valores de PCR. Otros estudios han mostrado, además, que las concentraciones de PCR son significativamente más elevadas en mujeres que en varones⁽⁴⁹⁾.

En otros trabajos se ha podido demostrar, en varones aparentemente sanos, que las concentraciones de PCR añadían significación estadística al valor predictivo del colesterol total y colesterol HDL, en la determinación del riesgo de primer infarto de miocardio. También se ha podido observar que la PCR es un potente predictor de mortalidad prematura, por sí sola o combinada con la troponina T, en pacientes con síndromes coronarios agudos^(27,50).

Más recientemente, otros autores han demostrado que la PCR no sólo es un marcador inflamatorio en pacientes con fibrilación auricular, sino que puede desempeñar un papel activo en la fisiopatología de este cuadro^(51,52).

Wang et al⁽⁵³⁾ han estudiado, con datos actualizados del estudio Framingham, la utilidad predictiva de diez biomarcadores, entre ellos, la PCR, y han puesto de mani-

fiesto la utilidad limitada de los mismos para predecir el riesgo cardiovascular a nivel individual, aunque pueden servir para identificar grupos de riesgo.

LA PROTEÍNA C REACTIVA Y SU RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

No son frecuentes los trabajos científicos realizados en población infantil ni adolescente que muestre el valor de la PCR como factor de riesgo cardiovascular; aunque existen algunos trabajos que muestran los valores de PCR en población normal de estas edades, como el de Ford et al⁽⁵⁴⁾ realizado en una población de 3.348 niños, adolescentes y adultos jóvenes de 3 a 19 años de edad. Estos autores establecen valores para cada grupo de edad y demuestran que existe mayor concentración de PCR cuanto más elevada es la edad, y es mayor; además, en mujeres que en varones a partir de los 16 años.

Wärnberg et al⁽⁵⁵⁾, en una muestra de 493 adolescentes de 13 a 18 años de edad, han mostrado que los valores de la PCR son mayores en adolescentes obesos y sobrepesados (1,27 mg/l) que en adolescentes normales (0,83 mg/l), con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,017$). Las diferencias también se han puesto en evidencia separadamente en ambos sexos ($p < 0,001$). Estos autores han encontrado valores de PCR más elevados en varones que en mujeres ($p < 0,05$).

Lambert et al⁽⁵⁶⁾ muestran la existencia de una relación entre la PCR y los criterios que definen el síndrome metabólico en una serie de 2.224 niños y adolescentes canadienses, y Retnakaran et al⁽⁵⁷⁾, más recientemente, han estudiado 236 niños y adolescentes de 10 a 19 años de edad y han comprobado que la PCR muestra tasas

más elevadas cuantos más criterios diagnósticos de síndrome metabólico presenta el paciente. Los pacientes con 0 criterios tenían una PCR de 0,24 mg/l, con 1 criterio 0,51 mg/l, con 2 criterios 0,59 mg/l y con más de 3 criterios 1,41 mg/l, con diferencias significativas entre ellos ($p < 0,0001$). Estos autores no encontraron diferencias en los valores de la PCR entre varones y mujeres.

CONSIDERACIONES FINALES

En la actualidad se considera que la aterosclerosis es un fenómeno inflamatorio crónico. Los hallazgos sobre la PCR como marcador pronóstico de episodios coronarios han aportado nuevos conocimientos sobre la patogenia de la aterosclerosis. La PCR, al igual que otros reactantes de fase aguda, es un marcador sensible de inflamación, pero tiene una especificidad muy baja. La PCR se ve modificada por múltiples factores como la edad, el sexo, el tabaquismo, otros factores de riesgo cardiovascular; la menopausia y algunas enfermedades agudas, así como enfermedades sistémicas.

También hay que tener en cuenta que la PCR presenta grandes variaciones intraindividuales y sus valores pueden variar más del 50% sin causa aparente en una misma persona. Existe controversia para determinar el punto de corte para identificar al paciente de riesgo ya que los diferentes estudios han utilizado distintos puntos de corte para determinar cuándo la PCR está elevada de forma patológica; se ha estimado desde 1,4 mg/l hasta 15 mg/l.

El mayor conocimiento del papel desarrollado por la PCR en las enfermedades cardiacas ayudará a su correcta utilización clínica como marcador de riesgo cardiovascular en personas sanas. Es probable que pueda comportarse como un marcador de riesgo en niños y adolescentes que presentan otros factores de riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kastelein JJP. The future of best practice. *Atherosclerosis* 1999; 143: S17-S21.
2. Cairols M, Castillo J, González-Juanatey JR, et al. Patogenia de la arteriosclerosis. Factores de riesgo. *Rev Clin Esp* 2003; extraordinario n.º 3: 3-11.
3. Schaefer EJ, Levy RI. Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N Engl J Med* 1985; 312: 1300-1310.
4. Muñoz MT, Argente J. Colesterol y aterosclerosis en la infancia. *An Esp Pediatr* 1990; 33: 203-212.
5. Vázquez C, Nuño J, Vázquez J, Seara G. La aterosclerosis, ¿un problema de alimentación infantil? *Nutr Clin* 1986; 6: 32-47.
6. Holman RL, McGill HG, Strong JP, Geer JC. The natural history of atherosclerosis: the early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20th century. *Am J Pathol* 1958; 34: 209-235.
7. Strong JP, McGill HG. The natural history of coronary atherosclerosis. *Am J Pathol* 1962; 40: 37-49.
8. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea: preliminary report. *JAMA* 1953; 152: 1090-1093.
9. McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971; 216: 1185-1187.

10. Newman WP, Freedman DS, Voors AW et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 138-144.
11. Sarría A, Mur M, Moreno L, Bueno M. La aterosclerosis como problema en edades infanto-juveniles. *Sandorama* 1991; 1: 9-14.
12. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-2146.
13. Steimberg D, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95: 1062-1071.
14. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective from the 1990s. *Nature*, 1993; 362: 801-809.
15. American Heart Association. Heart and Stroke facts: 1996 statistical supplement. Dallas: American Heart Association, 1996; 1-23.
16. Piñón P, Kaski JC. Inflamación, aterosclerosis y riesgo cardiovascular: PAPP-A, Lp-PLA2 y cistatina C. ¿Nuevas aportaciones o información redundante? *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 247-258.
17. Cachofeiro V, Miana M, Sanz-Rosa D, Martín-Fernández B, De Las Heras N, Lahera V. Cambios inflamatorios de la pared vascular asociados a hipertensión arterial. *Cardiovascular Risk Factors* 2005; 14: 252-261.
18. Fleta J, Fleta B, Del Corral E. Prevención de las enfermedades cardiovasculares desde la infancia. *Ped Rur Ext* 2004; 34: 227-229.
19. Ruiz MA, Ruiz B. Nuevos factores de riesgo cardiovascular. En: Ruiz MA, ed. Factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes. Madrid: Díaz de Santos, 2003; 289-308.
20. Mosca L. C-reactive protein –to screen or not to screen? *N Engl J Med* 2002; 347: 1615-1617.
21. Fleta J, Rodríguez G, Tejero C, Fleta B, Moreno L, Olivares JL. Espesor de la íntima media de la arteria carótida y factores de riesgo cardiovascular. Importancia de su determinación en la infancia y adolescencia. *Bol Pediatr Arag Rioj Sor* 2005; 35: 47-54.
22. Torradella P, Pérez-Moltó H. La proteína C reactiva en los tiempos de la medicina molecular. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 775-777.
23. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-571.
24. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812.
25. Yeh ET, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 2003; 107: 370-372.
26. Verma S, Szmitko PE, Yeh ETH. C-reactive protein. Structure affects function. *Circulation* 2004; 109: 1914-1917.
27. García-Moll X, Guindo J, Kaski JC. Proteína C reactiva como factor de riesgo coronario. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 303-308.
28. Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Calvo-Romero JM, et al. Proteína C reactiva en la fase aguda del ictus. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 766-769.
29. Sellar-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lebrón-Gallardo M, Toro-Peinado I, Martín-Hita L, Porras-Ballesteros JA. Valor de la determinación de la proteína C reactiva como marcador pronóstico y de infección en pacientes críticos. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 761-765.
30. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology* 1991; 23: 118-124.
31. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-746.
32. Shortland DB, MacFadyen U, Leston A, Harrison G. Evaluation of C-reactive protein values in neonatal sepsis. *J Perinat Med* 1990; 18: 157-163.
33. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Isr J Med Sci* 1994; 430-441.
34. Hansson LO, Axelsson G, Linne T, Aurelius E, Lindquist L. Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of acute meningitis. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 625-630.
35. Peltola H, Jaakkola M. Serious bacterial infections: C-reactive protein as a serial index of severity. *Clin Pediatr* 1988; 27: 532-537.
36. Borgnolo F, Barbone F, Guidobaldi G, Olivo G. C-reactive protein in viral and bacterial gastroenteritis in childhood. *Acta Pediatr* 1996; 85: 670-674.
37. Benson M, Jodal U, Andreasson A, Karlsson A, Rydberg J, Svanborg C. Interleukin 6 response to urinary tract infection in childhood. *Pediatr Infect Dis* 1994; 13: 612-616.
38. Roine I, Faingezicht I, Arguedas A, Herrera JF, Rodríguez F. Serial serum C-reactive protein to monitor recovery from acute hematogenous osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 56-59.
39. Barland P, Lipstein E. Selection and uses of laboratory tests in the rheumatic diseases. *Am J Med* 1996; 100 (suppl 2A): 16S-23S.
40. Nudelman R, Kagan BM. C-reactive protein in pediatrics. *Adv Pediatr* 1983; 30: 517-547.
41. Paajanen H, Somppi E. Early childhood appendicitis is still a difficult diagnosis. *Acta Pediatr* 1996; 85: 459-462.

42. Kudlackova M, Andel M, Hajkova H, Novakova J. Acute phase proteins and prognostic inflammatory and nutritional index in moderately burned children aged up to 3 years. *Burns* 1990; 16: 53-56.
43. García-Lorda P, Bulló M, Balanzá R, Salas-Salvadó J. C-reactive protein, adiposity and cardiovascular risk factors in a Mediterranean population. *Int J Obes* 2006; 30: 468-474.
44. Soto A, Bellido D, Buño M, Pértega S, Martínez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 802-809.
45. Chorro FJ, Sanchís J, Bodi V. La proteína C reactiva como biomarcador de riesgo cardiovascular. *Cardiovascular Risk Factors* 2006; 15: 22-33.
46. Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ, Grandits GA, McCallum L, Tracy RP. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1266-1277.
47. 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: 462-466.
48. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-733.
49. García-Moll X, Zouridakis E, Cole D, Kaski JC. C-reactive protein in patients with chronic stable angina: differences in baseline serum concentration between women and men. *Eur Heart J* 2000; 21: 1598-1606.
50. Kaski JC, García-Moll X. C-reactive protein as a clinical marker of risk. *Circulation* 2000; 102: E63-E64.
51. Hernández A. Proteína C reactiva y fibrilación auricular: Un viejo marcador en busca de un nuevo sitio. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 94-98.
52. Zarauza J, Rodríguez MJ, Fariñas C, et al. Relación entre concentraciones de Proteína C reactiva y recurrencia precoz de la fibrilación auricular tras cardioversión eléctrica. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 125-129.
53. Wang TJ, Gona P, Larson MG et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631-2639.
54. Ford ES, Giles WH, Myers GL, Rifai N, Ridker PM, Mannino DM. C-reactive protein concentration distribution among US children and young adults: Findings from the national Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Clin Chem* 2003; 49: 1353-1357.
55. Wärnberg J, Moreno L, Mesana MI, Marcos A, and the AVENA group. Inflammatory mediators in overweight and obese Spanish adolescents. The AVENA Study. *Int J Obes* 2004; 28: S59-S63.
56. Lambert M, Delving EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levi E. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population based sample of children and adolescents. *Clin Chem* 2004; 50: 1762-1768.
57. Retnakaran R, Zinman B, Connelly PW, Harris SB, Hanley AJG. Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. *J Pediatr* 2006; 148: 176-182.