

Proteína C reactiva: valor en la enfermedad inflamatoria intestinal

MANUEL BARREIRO DE ACOSTA Y FERNANDO MACÍAS GARCÍA

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago, A Coruña, España.

Los biomarcadores serológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se han evaluado ampliamente con fines diagnósticos y como seguimiento de la respuesta al tratamiento, pero su utilidad para la práctica clínica diaria se ha puesto siempre en duda. Entre todos, la proteína C reactiva (PCR) ha sido el más estudiado y el que ha demostrado un rendimiento global mejor. La PCR es un marcador objetivo de inflamación y se correlaciona adecuadamente con la actividad de la enfermedad de Crohn (EC)^{1,2}. Valores normales de PCR se relacionan con una tasa elevada de respuesta a placebo. Sin embargo, a pesar de estas ventajas, dista mucho de ser un marcador ideal³. Los valores de PCR se correlacionan peor con la actividad clínica en los pacientes con colitis ulcerosa (CU) que en la EC⁴.

Puntos clave

- La proteína C reactiva (PCR) es un marcador objetivo de inflamación que se relaciona con la actividad de la enfermedad de Crohn (EC).
- La utilización de la PCR en combinación con otros biomarcadores o pruebas diagnósticas proporciona más información en la EII que su utilización de forma aislada.
- En estudios controlados normales de PCR se relacionan con alta respuesta a placebo.
- Los valores de PCR se correlacionan en menor medida con la actividad clínica en los pacientes con colitis ulcerosa que en la EC.

NECESIDAD DE LOS BIOMARCADORES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Actualmente, en la práctica clínica diaria, el diagnóstico de EII se basa en la combinación de múltiples variables: historia clínica, exploración física, pruebas de laboratorio, exploraciones radiológicas y exploraciones endoscópicas con toma de biopsia para estudio histológico. Esto se debe a la falta de una prueba que actúe como método de referencia. La misma estrategia se sigue para valorar la gravedad del cuadro e intentar predecir su evolución.

En los estudios realizados en el pasado con los biomarcadores inflamatorios en la EII, se perseguían principalmente 2 objetivos: primero, intentar aportar una medida objetiva de la actividad de la enfermedad, en contraposición a la evaluación subjetiva de la sintomatología clínica, y, en segundo lugar, intentar evitar exploraciones invasivas (endoscopia) a los pacientes⁵. Un biomarcador ideal debería tener una serie de características, que están expuestas en la tabla 1, entre las que destacan que debe ser fácil y rápido de realizar y capaz de identificar a los individuos con riesgo de desarrollar una enfermedad.

CARACTERÍSTICAS DE LA PROTEÍNA C REACTIVA

Los reactantes de fase aguda, entre los que se encuentra la PCR (tabla 2)⁶, forman parte de la respuesta del organismo ante situaciones muy variadas, como la infección, la inflamación y la necrosis. La concentración sérica de estas proteínas volverá a sus valores normales una vez solucionada la situación que desencadenó su activación, aunque no todos los factores se corregirán con la misma celeridad. En la EII, la presencia de focos de inflamación intestinal activa supone la activación de los reactantes de fase aguda y la migración de leucocitos hacia el intestino afectado; esto se traduce en la producción de múltiples proteínas, que podrán detectarse posteriormente en el suero o en las heces^{7,8}.

La PCR es una proteína pentamérica compuesta de 5 monómeros. Se produce exclusivamente en los hepatocitos y en escasa cantidad en circunstancias normales (< 1 mg/l). Sin embargo, en respuesta a distintos estímulos proinflamatorios, entre ellos la interleucina (IL) 6, la IL-1 β y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), su producción aumenta rápidamente y puede alcanzar valores pico de 350-400 mg/l. Generalmente, se observan valores entre 10-40 mg/l en casos de inflamación leve o infecciones virales; en casos de inflamación intensa o infecciones bacterianas, los valores pueden aumentar hasta 50-200 mg/l. Sólo se observan valores de PCR > 200-250 mg/l en condiciones extremas o en grandes quemados^{9,10}. La PCR tiene una vida media corta (19 h) en comparación con otras proteínas de fase aguda; sus valores se elevan rápidamente en respuesta a la inflamación, pero desaparecen también tempranamente una vez se ha resuelto.

Aunque la PCR se encuentra aumentada en la mayoría de las enfermedades inflamatorias, incluida la EII, cabe destacar la diferencia de la respuesta de la PCR en los pacientes con EC y CU; mientras que la actividad de la EC se asocia con un aumento importante de la PCR, en la CU esta respuesta parece ser menos intensa. El motivo de esta diferencia sigue siendo desconocido, aunque la explicación posible de esta diferencia en la respuesta de la PCR entre EC y CU podría estar en rela-

ción con la afectación transmural de intestino que ocurre en la EC, mientras que en la CU la inflamación está confinada únicamente a la capa mucosa⁵⁻¹¹.

UTILIDAD DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO Y EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Hay muy pocos estudios que hayan evaluado el valor de la PCR para identificar a los individuos con riesgo de desarrollar EII y, además, la mayoría se han realizado de forma conjunta con otros biomarcadores, aunque no siempre con los mismos.

Un primer estudio evaluó a 82 pacientes adultos aquejados de distintos síntomas abdominales; a todos ellos se realizó una biopsia rectal y se determinaron valores de PCR, velocidad de sedimentación globular (VSG) y α_1 -glucoproteína (orosomucoide). La PCR estaba elevada en todos los pacientes que posteriormente se diagnosticaron de EC (n = 19), en el 50% de los que serían diagnosticados de CU (n = 22), y en ninguno de los 41 pacientes que serían diagnosticados de síndrome de intestino irritable (SII)¹². Otro estudio se realizó con 91 pacientes en edad pediátrica (edad media 11 años) que consultaban por dolor abdominal, diarrea, hemorragia rectal, pérdida de peso o úlceras bucales. A todos los pacientes, se realizó analítica de sangre completa (incluido hemoglobina, leucocitos, plaquetas, VSG y PCR), ileocolonoscopía y tránsito intestinal; de todos ellos, se diagnosticó a 26 pacientes de EC, 13 de CU, 8 de poliposis, 2 de tuberculosis intestinal, 3 de colitis indeterminada, 2 de hiperplasia nodular linfoide y se catalogó a 37 como normales. El mejor biomarcador para diferenciar los pacientes con EII de los normales fue la PCR. De forma similar al estudio previamente referido, el 100% de los pacientes con EC tenían valores elevados de PCR, por tan sólo el 60% de los pacientes con CU y ninguno de los pacientes diagnosticados de poliposis o catalogados como normales¹³. Finalmente, otro estudio con un número mayor de pacientes (n = 203), remitidos por síntomas indicativos de enfermedad digestiva baja, también demostró que la PCR era un buen marcador para diferenciar la EII del SII¹⁴.

En conjunto, todos estos estudios parecen indicar que la PCR es el biomarcador más sensible para el diagnóstico de la EII, con

Tabla 1. Características del marcador ideal

Realización
Simple
Fácil de realizar
No invasivo
Barato
Rápido
Reproducibile
Características
Específico para la enfermedad
Capaz de medir objetivamente la actividad de la enfermedad
Capaz de predecir el curso de la enfermedad
Capaz de realizar el seguimiento del efecto del tratamiento
Valor pronóstico en relación con la morbimortalidad

Tabla 2. Proteínas de fase aguda

	Aumentado	Disminuido
Inhibidores de proteinasas	α_1 -antitripsina, α_1 -antiquimotripsina, α_2 -macroglobulina	
Factores de coagulación	Fibrinógeno, protrombina, factor VIII, plasminógeno, urocinasa	Factor XII
Proteínas del complemento	C1s, C2, B, C3, C4, C5, C1 inhib, C9	
Proteínas transportadoras	Haptoglobina, hemopexina, ceruloplasmina	Albúmina, transferrina, IGF, α -fetoproteína, colinesterasa
Otras	PCR, amiloide A, ferritina, fibronectina, orosomucoide, angiotensinógeno	

IGF: factor de crecimiento similar a la insulina; PCR: proteína C reactiva.

valores que oscilan entre el 50 y el 60% en la CU y entre el 70 y el 100% en la EC, aunque se necesitan más estudios, fundamentalmente para establecer un punto de corte común. De hecho, en la práctica clínica diaria, la sensibilidad de la PCR parece ser más baja, mientras que la especificidad sí podría ser elevada.

UTILIDAD DE LA PROTEÍNA C REACTIVA PARA CONTROLAR LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Los pacientes con más actividad inflamatoria, por regla general, presentan más alteraciones en los biomarcadores; en este sentido, hay un estudio que mostró que la PCR y la VSG se correlacionaban bien con la actividad de la EII, si bien ésta era mayor en el caso de la PCR¹⁵. Ésta es la misma conclusión que se deriva de otros artículos, en los que se demostró que la PCR es el mejor, si no el único, biomarcador que se correlaciona significativamente con el grado de actividad clínica de la EII^{16,17}. El principal problema es que se ha descrito un amplio rango de valores de PCR y la diferenciación entre enfermedad leve y moderada (10-50 mg/l), moderada y grave (50-80 mg/l) y grave (> 80 mg/l) es más que arbitraria, debido a la superposición de los valores en los distintos estudios. La comparación con los valores previamente detectados para cada paciente parece ser más importante que definir un valor de corte exacto para la PCR⁵. Además de la correlación con la actividad clínica, la PCR también ha demostrado correlacionarse bien con la actividad endoscópica e histológica en la EC. En el caso de la CU, esta asociación con la colonoscopia es mucho menor, y no se ha observado ninguna relación de la PCR con la histología¹⁷. En este mismo estudio, no se ha observado correlación entre la PCR y los hallazgos radiológicos tanto en EC como en CU.

UTILIDAD DE LA PROTEÍNA C REACTIVA PARA PREDECIR EL CURSO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La PCR ha demostrado ser un buen predictor del curso y evolución de múltiples enfermedades, sobre todo cardiovasculares y hematológicas¹⁸.

El curso característico de la EII, en que se alternan períodos de brote-remisión, hace especialmente importante la posibilidad de predecir el inicio de un brote, para intentar evitarlo o, si esto no es posible, tratarlo de forma temprana.

Varios estudios han investigado el papel de los biomarcadores para predecir la recaída en la EC. En un estudio prospectivo, se siguió a 101 pacientes ambulatorios con EC, la mitad de los cuales tenían elevada la PCR, lo que se correlacionó bien con la actividad clínica. Aproximadamente, un tercio de los pacientes presentaba actividad clínica con valores normales de PCR y otro tercio presentaba valores elevados de PCR, pero sin evidencia de manifestaciones clínicas. La posibilidad de tener un brote a los 2 años resultó ser mayor en los pacientes con valores elevados de PCR en comparación con los pacientes con va-

lores de PCR dentro de la normalidad¹⁹. Muy recientemente, el grupo francés (GETAID) publicó un estudio en el que se incluyó a 71 pacientes con EC que se encontraban en remisión inducida con medicación. Se determinaron valores de biomarcadores (hemograma, PCR, VSG, α_1 -antitripsina, orosomucoide) cada 6 semanas. En total, 38 pacientes tuvieron un brote (definido como CDAI > 150 con un incremento > 100 puntos sobre su estado basal), con una media de 31 semanas. Sólo 2 biomarcadores fueron predictivos de brote: PCR (> 20 mg/l) y VSG (> 15 mm). Los pacientes en los que coincidían ambas alteraciones, el riesgo de brote era 8 veces superior, con un valor predictivo negativo del 97%, lo que indica que valores normales de PCR y VSG podrían descartar el brote en las 6 semanas siguientes²⁰. Sin embargo, parece claro que actualmente el valor de PCR, sin combinación con otros datos, no puede predecir el riesgo de tener un brote en EC.

En el caso de la CU, hay muchas menos evidencias del valor de la PCR y otros biomarcadores para predecir el curso y la evolución clínica. Hay un estudio prospectivo, en el que se evaluó a 49 pacientes con CU grave tratados con corticoides intravenosos y/o ciclosporina. Al tercer día, la presencia de > 8 deposiciones/día o 3-8 deposiciones/día junto con PCR > 45 mg/l, predecían la necesidad de colectomía en el 85% de los pacientes²¹. En un estudio de seguimiento de 74 pacientes en remisión clínica y endoscópica, no se observó correlación entre la PCR y los brotes de la enfermedad²².

En cuanto a la localización y el patrón evolutivo de la enfermedad, recientemente se ha publicado un estudio australiano con 223 pacientes con EC en el que se dividía a los pacientes entre los que nunca habían presentado PCR elevada (> 10 mg/l) y el resto. Se observó, con diferencias estadísticamente significativas, que el grupo con PCR baja era muy común en los pacientes con enfermedad ileal aislada, y no se observó en ningún paciente con enfermedad colónica pura, con una tendencia lógica a presentar patrón estenosante y una necesidad de resecciones mayor²³.

UTILIDAD DE LA PROTEÍNA C REACTIVA PARA CONTROLAR EL EFECTO DEL TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La modificación del valor de PCR es un buen parámetro para evaluar la respuesta al tratamiento. El descenso de estos valores supone una evidencia objetiva del efecto beneficioso del tratamiento sobre la inflamación intestinal, incluso en pacientes con escasa mejoría sintomática. Por el contrario, valores elevados de PCR de forma mantenida demuestran la ineficacia del tratamiento. En los últimos años, se ha incluido la PCR como un parámetro de medida de respuesta a los diferentes tratamientos biológicos que han ido apareciendo.

Los anticuerpos anti-TNF- α constituyen un tratamiento eficaz en la EC y en la CU. Sin embargo, éstos fracasan en cerca del 25% de las ocasiones. En un estudio con 153 pacientes con EC tratados con infliximab, valores basales de PCR > 5 mg/l antes del inicio del tratamiento se asoció con una tasa mayor de respuesta a éste (76%), en comparación con los pacientes con

PCR < 5 mg/l (46%) ($p = 0,004$)²⁴. Se han obtenido resultados similares en los estudios con los anti-TNF- α humanizados (CDP-571 y CDP-870) y con adalimumab²⁵. En otros estudios se han asociado valores basales bajos o normales de PCR con elevada tasa de respuesta a placebo y de inducción de remisión, lo que ha conllevado críticas en cuanto a los resultados y a la necesidad de incluir valores mínimos de PCR entre los criterios de inclusión de los ensayos clínicos²⁶.

CONCLUSIONES

Se han investigado varios biomarcadores en la EII, pero ninguno ha demostrado ser superior a las actuales herramientas diagnósticas para esta enfermedad. De entre todos ellos, la PCR es una herramienta válida, sobre todo en la EC, dada su buena correlación con la actividad clínica. En el caso de la CU, esta correlación es mucho menor. Aunque otros biomarcadores inflamatorios y reactantes de fase aguda, como la VSG, también pueden aportar información importante de la actividad clínica en la EII, su mayor vida media y su variabilidad, en función de otros muchos factores, los hacen menos útiles en la práctica clínica diaria en comparación con la PCR. La utilización de la PCR en combinación con otros biomarcadores o pruebas diagnósticas proporciona más información al clínico que su utilización de forma aislada.

BIBLIOGRAFÍA



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:661-5.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:580-6.
- Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, Seidelin JB, Heegaard NH. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:359-67.
- Zilberman L, Maharshak N, Arbel Y, Rogowski O, Rozenblat M, Shapira I, et al. Correlated Expression of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Relation to Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease: Lack of Differences between Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Digestion*. 2006;73:205-9.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55:426-31.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340:448-54.
- Niederer C, Backmerhoff F, Schumacher B, Niederer C. Inflammatory mediators and acute phase proteins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Hepato-gastroenterology*. 1997;44:90-107.
- Brignola C, Belloli C, De Simone G, Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A. Analysis of biological variables in Crohn's disease. *Gut*. 1996;38:938-9.
- Tall AR. C-reactive protein reassessed. *N Engl J Med*. 2004;350:1450-2.
- Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet*. 1981;1:653-7.
- Gross V, Andus T, Caesar I, Roth M, Scholmerich J. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1992;102:514-9.
- Shine B, Gould J, Campbell C, Hindocha P, Wilmot RP, Wood CB. Serum C-reactive protein in normal and infected neonates. *Clin Chim Acta*. 1985;148:97-103.
- Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child*. 1995;73:354-5.
- Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, Moodie SJ, Rislely P, Theodossi A, et al. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:409-12.
- Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest*. 1982;12:351-9.
- López Morante AJ, Sáez-Royuela F, Yuguero del Moral L, Martín Lorente JL, Ojeda Giménez C. The usefulness of reactive protein C in managing patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 1993;83:5-9.
- Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:707-12.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield 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.
- Boirivant M, Leoni M, Tariciotti D, Fais S, Squarcia O, Pallone F. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10:401-5.
- Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lemann M, Mary JY; Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). A Simple Biological Score for Predicting Low Risk of Short-Term Relapse in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:551-7.
- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:905-10.
- Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120:13-20.
- Florin TH, Paterson EW, Fowler EV, Radford-Smith GL. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41:306-11.
- Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, et al. A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:818-24.
- Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;129:807-18.
- Lewis JD. C-reactive protein: anti-placebo or predictor of response. *Gastroenterology*. 2005;129:1114-6.