

# Utilidad del marcador serológico proteína C reactiva en la enfermedad inflamatoria intestinal

ANA GUTIÉRREZ CASBAS

Servicio de Gastroenterología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.  
gutierrez\_anacas@gva.es



Roger Ballabriga

## Puntos clave

- Los marcadores de laboratorio constituyen un elemento aditivo, nunca sustitutivo, de los métodos diagnósticos actuales (clínica, radiología, endoscopia e histología) en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EIIC).
- La sensibilidad y especificidad de la proteína C reactiva (PCR) en el diagnóstico de la enfermedad de Crohn (EC) oscila entre el 90 y el 100%, y es tan sólo del 55-81% en la colitis ulcerosa (CU).

- La PCR es, de todos los marcadores de laboratorio, el mejor estudiado y el que mejor se correlaciona con la actividad inflamatoria en la EIIC. Dado que la PCR presenta una vida media corta (19 h) es atractiva para el seguimiento en el tiempo de la actividad en la EIIC, pues se eleva tempranamente tras el inicio de la inflamación y desciende rápidamente tras el cese de la misma.
- La respuesta de la PCR es mucho menos marcada, incluso ausente, en la CU.
- Algunos estudios apoyan el valor de elevación de la PCR en la predicción de la recaída en la EIIC (EC y CU), si bien hay discordancia entre distintos autores.

La enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EIIC) se ha valorado tradicionalmente mediante índices de actividad clínica utilizando síntomas clínicos e índices endoscópicos que evalúan la gravedad de las lesiones inflamatorias. Los marcadores biológicos constituyen un método objetivo y no invasivo útil para medir la inflamación y pueden tener un papel primario o aditivo para determinar la actividad de la enfermedad. No obstante, la utilidad de los distintos marcadores serológicos en la EIIC no está suficientemente clarificada<sup>1,2</sup>. Los biomarcadores que pueden usarse para establecer la actividad de la EIIC se pueden clasificar como se indica en la tabla 1<sup>3</sup>: marcadores serológicos (reactantes de fase aguda, citocinas, y otros), fecales y otros marcadores.

Entre los diferentes marcadores serológicos, la proteína C reactiva (PCR) es la mejor estudiada y la que ha mostrado una mejor correlación con la actividad en la EIIC. Fue descrita por primera vez en 1930 por Tillet y Francis<sup>4</sup>, y fue la primera proteína de fase aguda en ser identificada. Es una proteína pentamérica constituida por 5 subunidades idénticas llamadas protómeros. Cuando se une a su principal ligando (fosfatidilcolina) el complejo formado activa la cascada del complemento (C1-C9) vía C1q, dando lugar a opsonización y fagocitosis<sup>5</sup>.

## FUNCIONES DE LA PROTEÍNA C REACTIVA

### Proteína C reactiva como reactante de fase aguda

En circunstancias normales se sintetiza en mínimas cantidades por el hígado (< 1 mg/l). Los estímulos que inducen una reacción de fase aguda son diversos: infecciosos (bacterias, hongos, micobacterias y virus), inflamatorios, necrosis tisular, estrés, nacimiento, trauma y neoplasias. Como consecuencia de dichos estímulos, los hepatocitos incrementan rápidamente la síntesis de PCR vía interleucina (IL) 6, factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , pudiendo alcanzar picos de 350-400 mg/l. Las elevaciones discretas de la PCR se observan en procesos inflamatorios leves o infecciones virales (10-40 mg/l). Las inflamaciones graves activas o bacterianas se asocian con niveles superiores de PCR (50-200 mg/l), mientras que los niveles

muy elevados son propios de situaciones clínicas muy graves o quemaduras (200-250 mg/l)<sup>6</sup>.

La PCR tiene una vida media muy corta (de 19 h) comparada con otras proteínas de fase aguda, por lo que se eleva muy tempranamente tras el estímulo inflamatorio y desciende rápidamente tras la resolución de la inflamación<sup>7</sup>. Esta característica la hace muy atractiva para la valoración de la evolución de la actividad de la EIIC. Es una prueba barata, fácil de realizar y reproducible entre laboratorios; no depende de la ingesta de alimentos<sup>8</sup> ni del tratamiento farmacológico (excepto que los fármacos administrados actúen sobre el proceso inflamatorio subyacente), por lo que no se precisan ayunos para su realización. Puede verse afectada por procesos que causen insuficiencia hepatocelular, y sus niveles aumentan con la edad, quizá debido a la existencia de procesos patógenos subclínicos. Los genes que codifican la PCR y la proteína amiloide sérica tipo A están localizados próximos en el brazo largo del cromosoma 1 (1q23-24). Los análisis del haplotipo han correlacionado ciertos polimorfismos con una producción basal menor de PCR<sup>9</sup>.

### Otras funciones de la proteína C reactiva

Su función in vivo no ha sido totalmente establecida. Cuando la PCR se une a su principal ligando, la fosfatidilcolina, conteniendo microorganismos o partículas, se produce la activación del complemento clásico y del C1q. Asimismo, desempeña un papel en la opsonización de agentes infecciosos y células dañadas<sup>10</sup>.

### Proteína C reactiva como marcador para el diagnóstico y diagnóstico diferencial de la EIIC

Diversos estudios han determinado el valor de la PCR para diferenciar entre EIIC y otros procesos intestinales (orgánicos o funcionales). Tomados en su conjunto la PCR es el marcador más sensible para la detección de EIIC activa con valores de sensibilidad entre el 50 y el 60% para colitis ulcerosa (CU) y 70-100% para la enfermedad de Crohn (EC), dependiendo del punto de corte usado, aunque el número de estudios es limitado. Se suele asumir una diferencia clara en la respuesta de PCR entre la EC y la CU<sup>1</sup>. Mientras que la EC se asocia a una intensa respuesta de PCR, en la CU la respuesta de PCR es escasa o ausente. No hay una explicación satisfactoria para ello, dado que en la CU se dan cantidades incrementadas de IL-6, IL-1 $\beta$  o TNF- $\alpha$ . Sin embargo, en el estudio de Gross et al<sup>11</sup>, las concentraciones de IL-6 estaban significativamente más in-

**Tabla 1.** Biomarcadores usados para valorar actividad en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica

Serológicos	
RFA	VSG, PCR, orosomucoide, trombopoyetina, plaquetas, fibrinógeno, lactoferrina, amiloide A, $\alpha$ 1-antitripsina
Citocinas	Interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-15), receptores de interleucinas, antagonistas de R de interleucinas, TNF- $\alpha$ , concentración del R del TNF- $\alpha$
Otros	Elastasa, mieloperoxidasa, estearasa leucocitaria, tenascina sérica C, $\beta$ 2-microglobulina, elastasa de neutrófilos, moléculas de adhesión, proteínas angiogénicas
Fecales	Excreción fecal de leucocitos marcados con <sup>111</sup> Indio, productos de leucocitos y proteínas séricas (excreción de $\alpha$ 1-antitripsina, excreción de lisozima, calprotectina, lactoferrina)
Otros	Test de permeabilidad intestinal, lavado de fluido intestinal para inmunoglobulinas y albúmina

IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva; R: receptor; RFA: reactantes de fase aguda; TNF: factor de necrosis tumoral; VSG: velocidad de sedimentación globular. Tomada de la Desai et al<sup>3</sup>.

crementadas en pacientes con EC (IL-6  $\geq$  4 U/ml en un 68,5%) en comparación con los pacientes afectados de CU (21,7%) o con los individuos sanos (0%). Otra posible explicación para el distinto comportamiento de la PCR en la EC respecto a la CU podría radicar en el hecho de que en la última la inflamación está confinada a la mucosa mientras que en la EC es transmural<sup>12</sup>. Estudios recientes sugieren que los polimorfismos del gen de la PCR, localizado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q23-24) influyen en las diferencias interindividuales en la producción basal de PCR en humanos. Hay que interpretar estos datos con gran precaución; no obstante, ya que los estudios originales disponibles en la literatura médica son muy heterogéneos, con números pequeños de pacientes y con definiciones muy diversas de la actividad.

### PCR como marcador de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica

El uso de los marcadores de laboratorio para valorar la actividad de la EIIC permitiría teóricamente evitar la subjetividad (por parte del médico y del paciente) de los índices de actividad clínica, que por otra parte distan de ser perfectos en su correlación con las lesiones endoscópicas e histológicas. Asimismo evitarían la incomodidad e invasividad de los procedimientos endoscópicos. Los pacientes con enfermedad grave suelen presentar con mayor frecuencia marcadores inflamatorios anómalos respecto a los pacientes con inflamación leve. En la EC los valores séricos de la PCR muestran una buena correlación con la actividad medida por el Crohn Disease Activity Index (CDAI, tabla 2) y con otros marcadores de inflamación como la IL-6 y la

excreción fecal de granulocitos<sup>13</sup>. Algunos trabajos han demostrado correlación entre la PCR y las lesiones endoscópicas e histológicas de la mucosa cólica en la EC<sup>14</sup>. Es necesario tener en cuenta que un 10% de los pacientes con EC tienen valores normales de PCR a pesar de presentar criterios clínicos de actividad<sup>15</sup>. Esta situación se ha asociado a localización ileal de la enfermedad, índice de masa corporal bajo, mayor frecuencia de resección intestinal previa y tendencia a desarrollar un fenotipo estenosante. Para la CU, la correlación de la PCR con la actividad clínica es menos marcada, aunque según algún estudio habría una relación entre la extensión y la gravedad de las lesiones de la CU y el aumento del nivel de la PCR<sup>16</sup>.

### Proteína C reactiva como marcador de recaída

La EIIC se caracteriza por períodos de remisión alternantes con brotes de actividad que son a menudo impredecibles. Si existiera algún marcador que estimase adecuadamente el riesgo de recidiva los pacientes podrían tratarse tempranamente, quizá con terapias más agresivas, intentando evitar la recaída. La PCR se ha usado en algunos trabajos con este fin, y los resultados son contradictorios. La combinación de una PCR > 20 mg/l y una velocidad de sedimentación globular (VSG) > 15 mm/primer hora mostró en un estudio un riesgo 8 veces superior de recaída de EC en las siguientes 6 semanas<sup>17</sup>.

### Proeína C reactiva como marcador de evolución y riesgo de cirugía

Hay pocos estudios diseñados para evaluar la utilidad de la PCR como predictor de evolución en la EIIC. Un ensayo

**Tabla 2.** Crohn Disease Activity Index (CDAI). Índice de Best.

Ítems/Días	1	2	3	4	5	6	7	Suma	X Factor	= Subtotal
N.º de heces muy blandas o líquidas								2		
Dolor abdominal 0 = no; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = severo								5		
Estado general 0 = bueno; 1 = aceptable; 2 = malo; 3 = muy malo; 4 = terrible								7		
N.º de manifestaciones clínicas: artritis/artralgia; iritis/uveítis; eritema nodoso/ pioderma/afas; fisura anal/fistula/abceso; otras fistulas; fiebre > 38,5 en la última semana								20		
Tomando antidiarreicos 0 = no; 1 = sí								30		
Masa abdominal 0 = no; 1 = dudosa; 2 = sí								10		
Hematocrito varón (47%); mujer (42%) – valor actual								6		
Peso corporal – Peso estándar – Porcentaje por debajo del peso estándar								1		

Los apartados 1, 2 y 3 hacen referencia a lo ocurrido al paciente en los 7 días previos a la consulta.

Tras la suma se obtendrá una puntuación que corresponderá a: CDAI < 150 = no activo; CDAI 150-250 = brote leve; CDAI 250-350 = brote moderado; CDAI > 350 = brote severo.

prospectivo efectuado en Oxford estudió a 49 pacientes con CU grave tratados previamente con esteroides y/o ciclosporina. En el día 3, un número de deposiciones > 8 al día o entre 3 y 8, junto con una cifra de PCR  $\geq$  45 mg/l predijo con una certeza del 85% la necesidad de colectomía<sup>18</sup>.

### Proteína C reactiva como marcador de respuesta al tratamiento

Un descenso de la PCR tras una terapia constituye un índice del efecto de ésta sobre la inflamación intestinal, a pesar de que no se evidencie una clara mejoría clínica en el paciente. Los fármacos anti-TNF- $\alpha$  han probado su eficacia en los pacientes con EIIC. Sin embargo, un porcentaje no despreciable de los mismos no responde a este tratamiento, sin que se haya establecido con seguridad cuáles son los factores que condicionan la respuesta. Estudios clínicos recientes muestran que las cifras séricas elevadas de PCR (5-10 mg/l) se asocian con una menor respuesta del grupo placebo, y que especialmente en este grupo de pacientes el fármaco activo obtiene mayores diferencias con respecto al grupo control en estudios que han utilizado tratamientos anti-TNF incluyendo infliximab, adalimumab, certolizumab y otros tratamientos biológicos, como natalizumab<sup>19,20</sup>. No obstante, dado que la capacidad de la PCR para discriminar entre respondedores y no respondedores a terapias biológicas dista de ser perfecta, actualmente no se puede recomendar la exclusión en los ensayos clínicos de pacientes con PCR normal, pues de este modo se impediría a un número considerable de pacientes beneficiarse de estos tratamientos.

## CONCLUSIONES

A pesar de que se han estudiado diversos marcadores de laboratorio en la EIIC, ninguno ha demostrado ser ideal o superior a las actuales herramientas diagnósticas. La PCR es una de las proteínas más importantes sintetizadas por el hígado en respuesta a un estímulo de fase aguda mediado por IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  originado en el lugar de la inflamación. En la EC la PCR constituye un buen marcador para medir la actividad inflamatoria, si bien un 10% de los pacientes con PCR persistentemente normal tienen criterios clínicos de actividad. Sin embargo, en la CU la situación es distinta, y la PCR se correlaciona peor con la actividad clínica. La probabilidad de recidiva es superior en pacientes con EC y PCR elevada, pero su capacidad predictiva es limitada. Algunos ensayos clínicos parecen mostrar que en los pacientes con PCR normal la respuesta a placebo es mayor, y por tanto se plantea la necesidad de seleccionar a los candidatos a ensayos clínicos con terapias biológicas en función de la PCR que presenten; no obstante, este aspecto no está hoy día suficientemente claro. La PCR debe ser considerada como un marcador aditivo, nunca sustitutivo, a la práctica clínica, integrándose en el manejo global del paciente con EIIC.

## BIBLIOGRAFÍA



● Importante ● Muy importante

1. ●● Vermiere S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55:426-31.
2. ●● Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:117-29.
3. ●● Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:247-55.
4. Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of the Pneumococcus. *J Exp Med*. 1930;52:561-71.
5. Mold C, Baca R, Du Clos TW. Serum amyloid P component and C-reactive protein opsonize apoptotic cells for phagocytosis through Fc $\gamma$  receptors. *J Autoimmun*. 2002;19:147-54.
6. Tall AR. C-reactive protein reassessed. *N Engl J Med*. 2004;350:1450-2.
7. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical up-to date. *J Clin Invest*. 2003;111:1805-12.
8. Torrabadella de Reynoso P, Pérez-Molto H. C-reactive protein in the era of molecular medicine. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:775-7.
9. Carlson CS, Aldred SF, Lee PK, Tracy RP, Schwartz SM, Rieder M, et al. Polymorphisms within the C-reactive protein (CRP) promoter region are associated with plasma CRP levels. *Am J Hum Genet*. 2005;77:64-77.
10. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology*. 1991;23:118-24.
11. Gross V, Andus T, Caesar I, Shölmerich J. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1992;102:514-9.
12. ●● Vermiere S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:661-5.
13. ●● Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, Seidelin JB, Heegaard NH. Established and emerging biological markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:359-67.
14. ●● Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen 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.
15. Florin TH, Paterson E, Wowler 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.
16. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, Pallone F, Marcheggiano A, Iannoni C. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10:41-5.
17. Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lémann M, Mary JY, et al. Biological markers of short term relapse in Crohn's disease (CD). *Gastroenterology*. 2001;20:A-53.
18. ●● 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.
19. Louis E, Vermiere S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, et al. A positive response to infliximab in Crohn's disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:818-24.
20. ●● Sands BE, Abreu MT, Ferry GD, Griffiths AM, Hanauer SB, Isaacs KL, et al. Design issues and outcomes in IBD clinical trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:22-8.