

La proteína C reactiva en la escena inflamatoria: todavía un largo y sinuoso camino

C-Reactive Protein in the Inflammatory Scene: Still a Long and Winding Road

DANIEL FERNÁNDEZ-BERGÉS^{MTSAC, FESC}

En las últimas décadas, la inflamación y la obesidad han merecido particular atención como explicación de la etiopatogenia de la aterosclerosis. (1, 2)

La demostración de la producción de factor de necrosis tumoral alfa por parte del tejido adiposo blanco y que su neutralización por anticuerpos específicos producía un aumento de sensibilidad a la insulina en animales obesos (3) generó un enorme interés en el estudio del tejido adiposo, que con el tiempo se ha reconocido como un verdadero órgano endocrino. (2)

La obesidad en la mayoría de los sujetos se asocia con cambios en la función de los adipocitos y los macrófagos expresando un “nivel crónico leve de inflamación” (*chronic low-grade inflammation*) que incrementa la resistencia a la insulina (RI) y el desarrollo de diabetes mellitus (DM). (4)

El tejido graso es la fuente principal de interleucina 6 (IL-6), de demostradas acciones inflamatorias. Esta citocina también se asocia a la RI e incrementa el riesgo de DM, incluso en forma independiente del peso corporal. (5)

Los adipocitos, asimismo, producen adiponectina; esta citocina, de acciones antiateroscleróticas, aumenta la sensibilidad a la insulina a través de la inhibición de la producción de glucosa hepática, mejora la utilización periférica de la glucosa e incrementa la oxidación de los ácidos grasos. Su síntesis está reducida en la RI, la obesidad, el síndrome metabólico (SM) y la DM.

Últimamente se ha quitado el peso central que durante años se le dio a la RI, mientras que gana adeptos la teoría de la lipotoxicidad centrada en la resistencia a la leptina y el depósito ectópico de lípidos. (6)

En definitiva, la obesidad preferentemente troncular se vincula a un estado de RI, que determina una condición proinflamatoria con la elevación de numerosas adipocitocinas como la IL-6, el factor de necrosis tumoral, la leptina y otras, con una disminución de adiponectina. También se activan mecanismos protrombóticos, como el incremento del fibrinógeno y

el deterioro de la fibrinólisis por aumento del PAI 1. Todas estas situaciones favorecen la aparición de otros factores de riesgo mayor como la DM, la hipertensión arterial y la dislipidemia. Resulta comprensible que en este escenario el desarrollo de enfermedad aterosclerótica podría ser una cuestión de tiempo.

Se acepta que la obesidad predispone a la aparición de DM, enfermedad que a su vez se ha constituido en uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Yusuf y colaboradores, (7) en un estudio multicéntrico, han insistido en la importancia de la obesidad troncular como factor de riesgo cardiovascular mayor.

Entre los factores de riesgo y la posibilidad de que se presente enfermedad cardiovascular existe un posible intermediario: el síndrome metabólico, que en su definición incluye el incremento del perímetro abdominal como uno de sus componentes esenciales.

Este síndrome ha merecido particular atención y mucho se ha discutido en cuanto a su validez para la determinación pronóstica o en la causalidad de sus componentes. (8, 9)

La Organización Mundial de la Salud (10) recientemente ha aconsejado quitar de su definición a los pacientes que padecen DM o enfermedad cardiovascular, dado que no tiene sentido incluir a aquellos que ya presentan lo que se quiere predecir. Se ha comunicado (11) y también alertado que el impacto de esta medida en la prevalencia del SM deja casi un cuarto de la población adulta en la necesidad de recibir prevención primaria.

Dentro de este probablemente continuo “obesidad-síndrome metabólico-diabetes-¿enfermedad cardiovascular?”, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas) se ha esgrimido y también discutido ampliamente como mediador necesario del proceso inflamatorio. (12)

En este número de la *Revista Argentina de Cardiología*, Benozzi y colaboradores (13) analizan la asociación de una determinación única de PCRas con

Rev Argent Cardiol 2012;80:433-5. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v80.i6.1040>

VEASE CONTENIDO RELACIONADO: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v80.i6.906> Rev Argent Cardiol 2012;80:455-60.

Unidad de Investigación Cardiovascular GRIMEX: Programa de Investigación en Enfermedades Cardiovasculares PERICLES. Badajoz, España. e-mail: polonibo@gmail.com

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

^{FESC} Fellow of the European Society of Cardiology

la obesidad y el SM en un estudio observacional y transversal.

Este interesante trabajo, que incluyó 467 adultos de entre 18 y 67 años seleccionados de una población que concurrió a un hospital público de la provincia de Buenos Aires entre los años 2009 y 2011, encuentra que los sujetos con SM tienen una concentración de PCRas significativamente mayor y que se incrementó a medida que aumentaba el número de componentes del SM.

En las limitaciones hacen notar que el diseño transversal del estudio impide establecer la relación causal entre SM y PCRas y que “sólo se verificó la asociación entre ambos parámetros”.

Sin duda, es una interesante investigación, que tiene el mérito de establecer por primera vez el perfil de una población americana con fuerte ascendencia europea a través del estudio de la asociación de un marcador inflamatorio con el SM y la obesidad.

No obstante, existen ciertos aspectos insoslayables en la metodología y las conclusiones del estudio que deben destacarse: la descripción de los criterios de exclusión no es suficiente para conocer las características de la muestra y el hecho de que no sea un estudio poblacional aleatorizado hace que no se puedan conocer los posibles sesgos que la investigación conlleva. Una población seleccionada de un hospital incluye, seguramente, patologías diversas -aunque muchas hayan sido acertadamente excluidas- que pueden sesgar los resultados.

Se echa en falta en la investigación la determinación razonada de un tamaño muestral; la prevalencia de SM que arroja el estudio es baja y esto probablemente esté influido por el tipo y el número de pacientes incluidos, este último muy bajo para un período de 2 años.

Los hallazgos de una fuerte asociación entre la PCRas y el SM y sus diversos componentes en estos pacientes es un hecho interesante, aunque conocido, y debería evitarse en las conclusiones del resumen y del artículo referir que los “resultados obtenidos evidencian la fuerte relación existente entre tejido adiposo, enfermedad cardiovascular e inflamación” (la cursiva me pertenece), o que la “PCRas puede resultar de utilidad para aplicar estrategias preventivas y terapéuticas que ayuden a controlar las epidemias de DM y ECV que afectan a la población mundial”.

Las conclusiones deben estar en concordancia con los objetivos que generaron la investigación y con los resultados obtenidos; siguiendo esta línea, lo que encuentra el trabajo es una asociación significativa entre la PCRas, el SM y sus componentes.

El valor de la PCRas como determinante de enfermedad cardiovascular viene siendo esgrimido a la vez que denostado desde hace años. (12) Su valor predictivo independiente como determinante de eventos cardiovasculares se ha demostrado, pero también se acepta que su contribución a mejorar el área bajo la curva ROC es muy baja, aunque ello ha llevado, y esto es muy importante, al desarrollo de nuevas técnicas estadísticas como el IDI (*Integrated Discrimination*

Improvement Statistics) y el NRI (*Net Reclassification Improvement*) para demostrar que aunque no mejore el área bajo la curva, sí permite reclasificar pacientes de diferente riesgo. (14)

Ridker ha destacado, en relación con el estudio JUPITER, (15) que la demostración que está faltando es que un tratamiento que actúe selectivamente sobre una PCRas elevada provoque disminución de eventos cardiovasculares. (16)

De momento, las recientes Guías europeas (17) para prevención cardiovascular ubican a la PCRas en un nivel de evidencia bajo (Clase IIb, nivel B; GRADE: débil), recomendando que no sea medida en individuos asintomáticos de riesgo bajo ni en individuos de riesgo alto para estimar el riesgo de ECV a los 10 años (Clase III, nivel B; GRADE: fuerte).

Todo ello indica que todavía tenemos un largo y sinuoso camino por delante continuando y profundizando las investigaciones que permitan entender mejor la fisiopatología de la aterosclerosis. Trabajos como el de Benozzi y colaboradores (13) contribuyen a mantener el interés en la vía inflamatoria, a la vez que comprometen a realizar el seguimiento de estos pacientes tratando de establecer la causalidad de los mediadores inflamatorios con esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26. <http://doi.org/dn6vvp>
2. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008;29:2959-71. <http://doi.org/bz9bhv>
3. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91. <http://doi.org/c6dtb4>
4. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al; Atherosclerosis Risk in Communities Study. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003;52:1799-805. <http://doi.org/d7ss8c>
5. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Cherry L, Whincup PH, Sattar N. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 2007;30:1200-5. <http://doi.org/d6w5g2>
6. Unger RH, Scherer PE. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:345-52. <http://doi.org/ft4tvh>
7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005;366:1640-9. <http://doi.org/fv3pkf>
8. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32. <http://doi.org/cqfvx3>
9. Mente A, Yusuf S, Islam S, McQueen MJ, Tanomsup S, Onen CL, et al; INTERHEART Investigators. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2390-8. <http://doi.org/b2tttdn>
10. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010;53:600-5. <http://doi.org/db4v6p>

11. Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. *DARIOS study*. *Rev Esp Cardiol (Engl)* 2012;65:241-8.
12. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2006;145:35-42.
13. Benozzi SF, Perruzza F, Pennacchiotti GL. Proteína C Reactiva: un marcador bioquímico asociado con el síndrome metabólico y la obesidad abdominal. *Rev Argent Cardiol* 2012;80:455-60. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v80.i6.906>
14. Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R Sr, O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:92-7. <http://doi.org/czbb2d>
15. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207. <http://doi.org/dd48t8>
16. Ridker PM. The time for cardiovascular inflammation reduction trials has arrived: how low to go for hsCRP? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1222-4. <http://doi.org/c8tbw8>
17. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.