

Proteína C Reactiva como Indicador de Engrosamiento de Íntima Media Carotídea en Obesos

José G. Montero Mentado, Rafael J. Montero Mentado, Freddy D. Salazar Pérez,
Ivanna C. Golfetto Miskiewicz, Eudoro R. Montero Fuenmayor, Isbelia Mentado Pérez

Recibido: febrero 2020

Aceptado: marzo 2020

Resumen

Antecedentes: La obesidad constituye un estado subclínico de inflamación, que promueve complicaciones cardiovasculares. **Objetivo:** Establecer la relación entre la concentración de proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) y el engrosamiento de la íntima media carotídea en obesos. **Método:** estudio transversal, descriptivo y comparativo. Se determinaron variables antropométricas, parámetros bioquímicos, concentración de PCRus, y grosor de íntima media carotídea (GIMC) en obesos normolipémicos y dislipidémicos. **Resultados:** se evaluaron 45 pacientes obesos normolipémicos y dislipidémicos, con una edad media de $36 \pm 9,23$ años y $38,33 \pm 8,30$ años respectivamente, sin diferencias significativas en peso, talla, circunferencia abdominal y presión arterial. La PCRus se encontró en $0,967 \pm 0,73$ mg/dl en el grupo normolipémico, y $1,328 \pm 0,75$ mg/dl, en el grupo dislipidémico, con significancia estadística ($p=0,022$) y una media de grosor de íntima media de $0,87 \pm 0,23$ mm y $0,95 \pm 0,20$ mm. Los pacientes con valores de PCRus ≥ 1 mg/dl, presentaron un mayor peso, índice de masa corporal (IMC) y circunferencia abdominal. Se encontró una correlación de 0,361 entre el GIMC y PCRus, y en el grupo normolipémico, una correlación de 0,423 ($p=0,004$). Igualmente, se encontró una correlación de 0,336 entre el GIMC y la circunferencia abdominal en los normo-

lipémicos. **Conclusión:** La PCRus ≥ 1 mg/dl en pacientes obesos, se correlacionó con un mayor peso, el IMC y la circunferencia abdominal, así como aumento del GIMC y presencia de placas de ateroma. En pacientes obesos normolipémicos, se encontró correlación moderada entre el grosor de íntima media carotídea, con la PCRus y circunferencia abdominal.

Palabras Clave: arterioesclerosis; obesidad; proteínas de fase aguda.

Reactive c-protein as an indicator of Carotid media-intima Thickness in Normolipemic Obese patients

José G. Montero Mentado, Rafael J. Montero Mentado, Freddy D. Salazar Pérez, Ivanna C. Golfetto Miskiewicz, Eudoro R. Montero Fuenmayor, Isbelia Mentado Pérez.

Abstract

Background: Obesity is a condition of subclinical inflammation, which promotes cardiovascular complications. **Objective:** To establish the relationship between the concentration of high sensitive C reactive protein (CPRhs) and carotid media-intima thickness in obese normolipidemic patients. **Methods:** cross-sectional, descriptive and comparative study. Anthropometric variables, biochemical parameters, CPRhs concentration, and carotid media-intima thickness (IMT) were determined in normolipemic and dyslipidemic obese patients. **Results:** 45 normolipidemic and dyslipidemic patients were evaluated, with an average age of $36 \pm 9,23$ years and $38,33 \pm 8,30$ years respectively, without significant differences in weight, height,

* Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela
E.mail: José Gregorio Montero josegmonterom4@gmail.com

PROTEÍNA C REACTIVA COMO INDICADOR DE ENGROSAMIENTO DE ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEA EN OBESOS

*abdominal circumference and blood pressure. The CPRhs was found in $0,967\pm 0,73\text{mg/dl}$ in the normolipidemic group, and $1,328\pm 0,75\text{mg/dl}$ in the dyslipidemic group, with statistical significance ($p=0.022$) and an average IMT of $0,87\pm 0,23\text{mm}$ and $0,95\pm 0,20\text{mm}$ respectively. Patients with CPRhs $\geq 1\text{mg/dl}$ values had higher weight, body mass index (BMI) and abdominal circumference. A correlation of 0,361 was found between the IMT and CPRhs, and in the normolipidemic group, a correlation of 0,423 ($p=0.004$). The correlation of 0,336 was found between IMT and abdominal circumference in normolipidemic patients. **Conclusion:** CPRhs $\geq 1\text{mg/dl}$ in obese patients, was correlated with increased weight, BMI and abdominal circumference, as well as increased IMT and presence of atherosclerosis plaques. In obese normolipidemic patients, a moderate correlation was found between carotid media-intima thickness with IMT and abdominal circumference, may suggest the use of these markers in primary atherosclerotic disease prevention in obese patients.*

Keywords: *arteriosclerosis; obesity; acute phase proteins.*

Introducción

La obesidad constituye un problema de salud pública que afecta a todas las edades, sexos y estratos socioeconómicos, encontrándose presente en un 30 % de la población mayor de 20 años de edad de la región capital venezolana. Según datos aportados por el Estudio Venezolano de Salud Cardiometabólica (EVESCAM).¹⁻⁴

En la obesidad se observa un aumento de tejido adiposo que se traduce en un aumento del índice de masa corporal (IMC). Se ha descrito que el tejido adiposo presenta una elevada producción y secreción de una variedad de moléculas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-8 (IL-8) y la proteína C reactiva (PCR), que pueden tener efectos locales en la fisiología de la célula adiposa y también efectos sistémicos en otros órganos, lo que sugiere que los obesos pueden presentar un estado inflamatorio subclínico o de bajo grado, que participa en la patogénesis de muchas de las enfermedades asocia-

das a la obesidad, como la aterosclerosis.^{1,2-5-27}

Es así que considerando, que los pacientes obesos se encuentran en un estado de inflamación crónica de bajo grado permanente, se buscó en la presente investigación, establecer la relación entre la concentración de proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) y engrosamiento de íntima media carotídea en pacientes obesos.

Métodos

Estudio descriptivo, comparativo, correlacional, de corte transversal, que incluyó a los pacientes obesos que acudieron a consulta en el servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Universitario Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela, con selección de muestra no probabilística intencional, con muestreo aleatorio estratificado. Se calculó incluyendo datos del EVESCAM,⁴ que consideró para la Región Capital, una población de 3.163.796, prevalencia de obesidad del 30 %, nivel de confianza del 90 %, con margen de error del 9%, para una muestra de 84 pacientes. Se tomaron para el análisis 90 pacientes obesos que acudieron a consulta en el Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Universitario Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela, en el período comprendido entre octubre de 2018 a junio de 2019 y cumplieron con todas las fases del protocolo de investigación.

Los criterios de inclusión fueron: edad 18 a 50 años, IMC $\geq 30\text{ Kg/m}^2$, residenciados en área Metropolitana de Caracas. Se excluyeron las embarazadas, los portadores de enfermedad reumática o autoinmune, transplantados o inmunosuprimidos, con evidencia clínica de proceso infeccioso agudo, antecedente de enfermedad coronaria. o neoplásica, tratamiento crónico con esteroides, antecedente de enfermedad cerebrovascular, tratamiento con hipolipemiantes orales o antiinflamatorios no esteroideos, o presentar diagnóstico de hipertensión arterial, diabetes mellitus o patología tiroidea. Se tomaron en cuenta para la investigación, parámetros de antecedentes personales, antropométricos, y exámenes de laboratorio, de la muestra estudiada. Los pacientes fueron clasificados según criterios de dislipidemia de la Sociedad Americana de Endocrinología Clínica y el Colegio Americano

de Endocrinología (AACE/ACE)⁴. Una vez divididos ambos grupos, se seleccionaron de forma aleatoria e intencional 45 pacientes de cada grupo, a los cuales se les realizaron las mediciones de PCRus y de las variables por ultrasonido, para un total de 90 pacientes. Se determinó el grosor de la íntima media carotídea (modo B), el porcentaje de estenosis carotídea según la reducción del diámetro y la velocidad sistólica máxima (VSM) mediante ecosonografía doppler de arteria carotídea bilateral, con equipo de ecosonografía con uso de traductor lineal multifrecuencia de 7,5-10 MHz. La información fue analizada realizando tablas en el programa Microsoft Office Excel® 2014 y realizando el análisis de las variables en el programa SPSS24®. Se realizaron correlaciones, utilizando la prueba de correlaciones de Pearson, con su categorización según su coeficiente en: 0-0,25 bajo o escasa, 0,26-0,50 leve a moderada, 0,51-0,75 moderada a alta, 0,76-1 buena a excelente. Los valores de P de dos colas $\leq 0,05$ fueron considerados significativos.

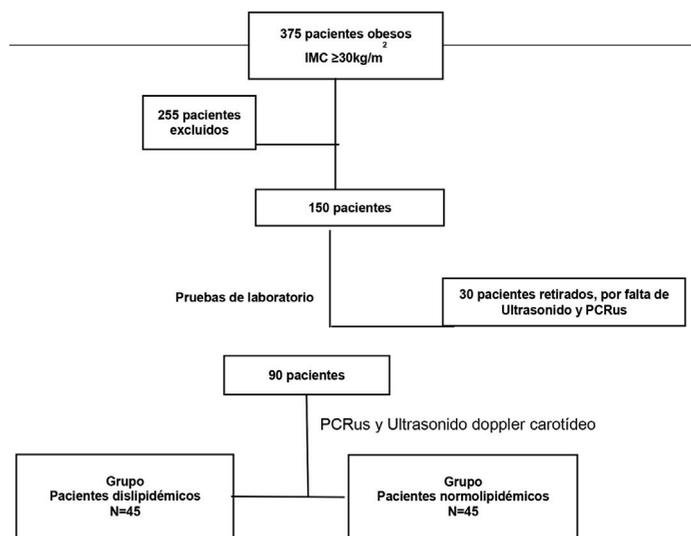
Resultados

Se evaluaron 375 pacientes obesos, definidos como aquellos que presentaron un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²; de estos, 255 pacientes fueron excluidos por presentar al menos un criterio de exclusión, mientras que 30 pacientes fueron excluidos, por no poder cumplir todas las fases de la investigación. De los 90 pacientes restantes, se conformaron dos subgrupos, uno de pacientes normolipémicos, y uno de pacientes dislipidémicos, compuesto por 45 pacientes cada uno. **Figura 1.**

En cuanto a la evaluación de características generales de la población en cada uno de los grupos, edad media fue $36 \pm 9,23$ años para el grupo normolipémico, y de $38,33 \pm 8,30$ años, para el grupo dislipidémico, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0,863$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la evaluación del peso, talla, circunferencia abdominal, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica, por lo que se consideró a los grupos como homogéneos. **Tabla 1.**

Al evaluar los resultados de parámetros bioquí-

Figura 1. Selección de los pacientes en estudio



micos en la muestra estudiada, en el grupo dislipidémico se encontraron mayores valores de glicemia, ácido úrico, colesterol, HDL colesterol, LDL colesterol, VLDL colesterol y triglicéridos, con respecto al grupo normolipémico, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Destaca, que el grupo dislipidémico, aparte de cumplir con alguno de los criterios de dislipidemia, presentó una media de glicemia en ayunas de $92,98 \pm 11,3$ mg/dl, a diferencia del grupo normolipémico, con un valor de $85,27 \pm 11,77$ mg/dl, con significancia estadística ($p=0,002$). De igual forma, el valor promedio de ácido úrico sérico fue mayor en el grupo dislipidémico ($4,22 \pm 0,91$ mg/dl), con respecto al grupo normolipémico ($3,67 \pm 0,94$ mg/dl) $p=0,009$. **Tabla 1.**

En cuanto a los valores séricos de PCRus, ésta se encontró positiva para el valor de referencia ($>0,5$ mg/dl) en ambos grupos, encontrándose medias de $0,967 \pm 0,73$ mg/dl en el grupo normolipémico, y mayores concentraciones en el grupo dislipidémico, con un valor promedio de $1,328 \pm 0,75$ mg/dl ($p=0,022$).

Con respecto a los parámetros obtenidos con la realización del ultrasonido Doppler carotídeo, se evaluó la arteria carotídea a nivel cervical, de ambos lados del cuello encontrando una media de grosor de íntima media en pacientes normolipémicos de

PROTEÍNA C REACTIVA COMO INDICADOR DE ENGROSAMIENTO DE ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEA EN OBESOS

0,87 ± 0,23mm del lado derecho y 0,87 ± 0,21mm del lado izquierdo, mientras que en los pacientes dislipidémicos, dicho valor fue de 0,95 ± 0,20mm y 0,94 ± 0,17mm respectivamente, sin diferencias estadísticas entre ambos grupos (p=0,113 y 0,099). No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos al considerar otros parámetros como el índice de rigidez arterial y velocidad sistólica máxima. **Tabla 1.**

Considerando el valor límite de PCRus para con-

ferir riesgo cardiovascular, según lo reportado en la literatura en 1mg/dl, 10 se dividió a la muestra total (n=90 pacientes), sin considerar los valores de los otros parámetros bioquímicos (ver **Tabla 2**), obteniéndose 47 pacientes con PCRus <1mg/dl, y 43 pacientes con PCRus ≥1mg/dl. Se encontró que aquellos pacientes con valores de PCRus ≥1mg/dl, presentaron un mayor peso, índice de masa corporal y circunferencia abdominal, con diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo con

Tabla 1. Características generales de los pacientes

Variable	Pacientes Normolipémicos*	Pacientes Dislipidémicos*	p
Edad (años)	36 ± 9,23	38,33 ± 8,30	0,863
Sexo			0,384
Femenino - n (%)	30 (66,7)	26 (57,8)	
Masculino - n (%)	15 (33,3)	19 (42,2)	
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	129,76 ± 12,97	125,02 ± 13,9	0,99
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	80,47 ± 9,78	80,31 ± 8,67	0,937
Frecuencia cardíaca (lpm)	78,89 ± 10	76,82 ± 9	0,308
Peso (kg)	102,04 ± 18,45	102,73 ± 13,38	0,84
Talla (m)	1,67 ± 0,1	1,68 ± 0,08	0,431
Índice de masa corporal (kg/m ²)	36,53 ± 5,21	36,22 ± 4,3	0,763
Circunferencia abdominal (cm)	110,49 ± 12,79	109,67 ± 10,49	0,74
Glicemia (mg/dl)	85,27 ± 11,77	92,98 ± 11,3	0,002
HDL colesterol (mg/dl)	47,58 ± 10,57	41,27 ± 7,8	0,002
LDL colesterol (mg/dl)	90,19 ± 28,65	134,31 ± 33,15	0
PCR ultrasensible (mg/dl)	0,967 ± 0,73	1,328 ± 0,75	0,022
Colesterol total (mg/dl)	149,34 ± 29,23	212,81 ± 41,33	0
VLDL colesterol (mg/dl)	17,19 ± 6,65	39,45 ± 12,8	0
Triglicéridos (mg/dl)	86,47 ± 32,94	200,09 ± 61,84	0
Ácido Úrico (mg/dl)	3,67 ± 0,94	4,22 ± 0,91	0,009
Grosor íntima media derecha (mm)	0,87 ± 0,23	0,95 ± 0,20	0,113
Velocidad sistólica máxima derecha	72,41 ± 21,61	76,47 ± 19,75	0,355
Porcentaje de estenosis carotídea derecha	0,71 ± 3,19	5,77 ± 10,49	0,003
Índice de rigidez arterial derecho	0,787 ± 0,18	0,81 ± 0,135	0,455
Grosor íntima media izquierda (mm)	0,87 ± 0,21	0,94 ± 0,17	0,099
Velocidad sistólica máxima izquierda	67,96 ± 19,67	73,33 ± 20,38	0,209
Porcentaje de estenosis carotídea izquierda	1,78 ± 6,29	3,39 ± 7,82	0,283
Índice de rigidez arterial izquierdo	0,75 ± 0,14	0,83 ± 0,11	0,13

*Promedio ± DE

Tabla 2. Características de los pacientes según valor de PCRus para riesgo cardiovascular

Característica	PCRus <1mg/dl (n=47)*	PCRus ≥1mg/dl (n=43)*	P valor
Edad (años)	36,23 ± 9,71	38,19 ± 7,679	0,291
Sexo masculino, n (%)	17 (36,2)	17 (39,5)	0,742
Peso (kg)	96,91 ± 12,43	108,37 ± 17,46	0,001
Talla (m)	1,68 ± 0,09	1,679 ± 0,10	0,833
Índice de masa corporal (kg/m ²)	34,55 ± 3,78	38,38 ± 0,95	<0,001
Circunferencia abdominal (cm)	106,98 ± 10,84	113,47 ± 11,65	0,008
Presión arterial sistólica (mmHg)	129,51 ± 12,96	125,07 ± 14,01	0,122
Presión arterial diastólica (mmHg)	79,28 ± 9,77	81,60 ± 8,46	0,232
Frecuencia cardíaca (lpm)	78,62 ± 10,07	77,02 ± 9,03	0,433
Glicemia (mg/dl)	84,98 ± 11,84	93,65 ± 10,8	<0,001
HDL colesterol (mg/dl)	45,94 ± 10,27	42,77 ± 9,02	0,125
LDL colesterol (mg/dl)	105,76 ± 41,64	119,34 ± 32,51	0,09
PCR ultrasensible (mg/dl)	0,64 ± 0,31	1,71 ± 0,70	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	167,23 ± 48,06	196,2 ± 43,17	0,004
VLDL colesterol (mg/dl)	24,52 ± 12,63	32,47 ± 16,58	0,012
Triglicéridos (mg/dl)	124,21 ± 63,32	164,12 ± 82,56	0,011
Ácido Úrico (mg/dl)	3,83 ± 0,93	4,10 ± 0,97	0,181
Grosor íntima media derecha (mm)	0,86 ± 0,21	0,96 ± 0,22	0,026
Velocidad sistólica máxima derecha	66,68 ± 16,96	82,93 ± 21,22	<0,001
Porcentaje de estenosis carotídea derecha	0,29 ± 1,39	6,46 ± 10,83	0,001
Índice de rigidez arterial derecho	0,79 ± 0,18	0,82 ± 0,13	0,395
Grosor íntima media izquierda (mm)	0,86 ± 0,19	0,96 ± 0,18	0,016
Velocidad sistólica máxima izquierda	65,42 ± 16,87	76,43 ± 21,95	0,01
Porcentaje de estenosis carotídea izquierda	1,23 ± 5,72	4,07 ± 8,19	0,063
Índice de rigidez arterial izquierdo	0,76 ± 0,14	0,82 ± 0,12	0,026
Pacientes con ateromatosis carotídea n (%)	2 (4,26)	14 (32,6)	0,001
Pacientes dislipidémicos n (%)	18 (38,3)	27 (62,8)	0,02

*Promedio ± DE

valores de PCRus menor a 1mg/dl. Dicho comportamiento se observó también al evaluar parámetros

bioquímicos como la glicemia (p=<0,001), colesterol total (p=0,004), VLDL colesterol (p=0,012) y trigli-

PROTEÍNA C REACTIVA COMO INDICADOR DE ENGROSAMIENTO DE ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEA EN OBESOS

céridos ($p=0,011$). Así mismo, se observó un mayor grosor de íntima media carotídea bilateral, en los pacientes que presentaron valores de PCRus $\geq 1\text{mg/dl}$. Vale destacar, que sólo un 4,26 % de los pacientes con PCRus $< 1\text{mg/dl}$, presentaron una placa de ateroma en el ultrasonido doppler carotídeo, mientras que sí la tuvieron 32,6 % de los pacientes con PCRus $\geq 1\text{mg/dl}$.

Al realizar pruebas de correlación estadística entre el grosor de la íntima media carotídea con respecto a niveles de PCRus en toda la muestra ($n=90$), se encontró un valor de correlación de Pearson de 0,361 (leve-moderada), con significancia $< 0,001$ (bilateral) **Figura 2**. Dicho comportamiento fue similar al analizar los grupos de estudio, con respecto al promedio de grosor de íntima media carotídea, observándose significancia estadística en ambos grupos, dado por: grupo dislipidémico, correlación de Pearson 0,370 (leve-moderada) positiva, significancia bilateral 0,012, y grupo normolipémico, con correlación de Pearson 0,303 (leve-moderada), con significancia bilateral 0,043. **Figura 3**. Por su parte, al analizar el grosor de íntima media carotídea de ambos lados del cuello, se encontró en el grupo normolipémico en el lado derecho correlación de Pearson 0,257 (leve-moderada), con significancia bilateral 0,088, mientras que en el lado izquierdo fue de 0,324 (leve-moderada), con significancia bilateral 0,03.

En vista de los resultados obtenidos previamente al analizar los pacientes con PCRus $\geq 1\text{mg/dl}$ y variables determinantes de obesidad, como la circunferencia abdominal, se analizó la correlación entre esta variable, con el grosor de íntima media carotídea ($n=90$), encontrando un valor de correlación de Pearson de 0,336 (leve-moderada), con significancia (bilateral) 0,001. Al analizar ambos grupos por separado se encontró una correlación positiva leve a moderada en ambos grupos, normolipémicos y dislipidémicos, sin embargo únicamente hubo significancia estadística en el grupo normolipémico, con una correlación de Pearson 0,423 (leve-moderada), con significancia bilateral 0,004. **Figura 4**.

Figura 2. Grosor de íntima media carotídea con respecto a niveles de PCRus en paciente obesos

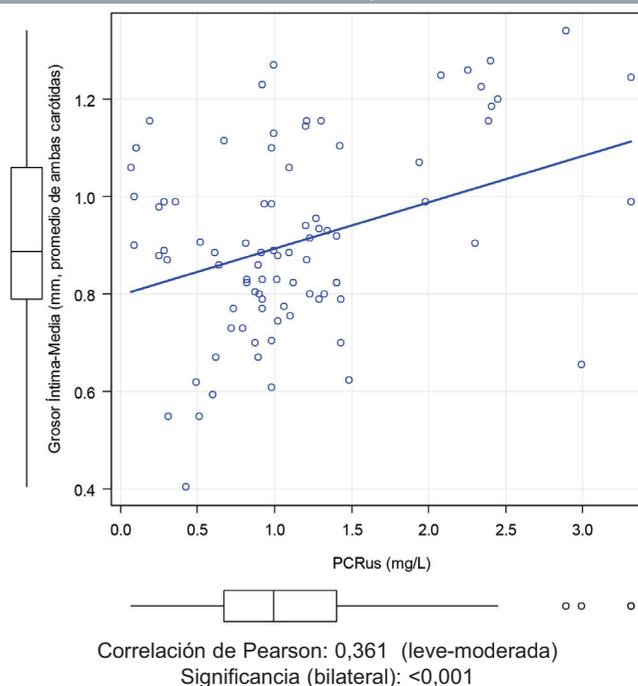


Figura 3. Promedio de grosor de íntima media carotídea con respecto a niveles de PCRus en pacientes obesos dislipidémicos y normolipémicos.

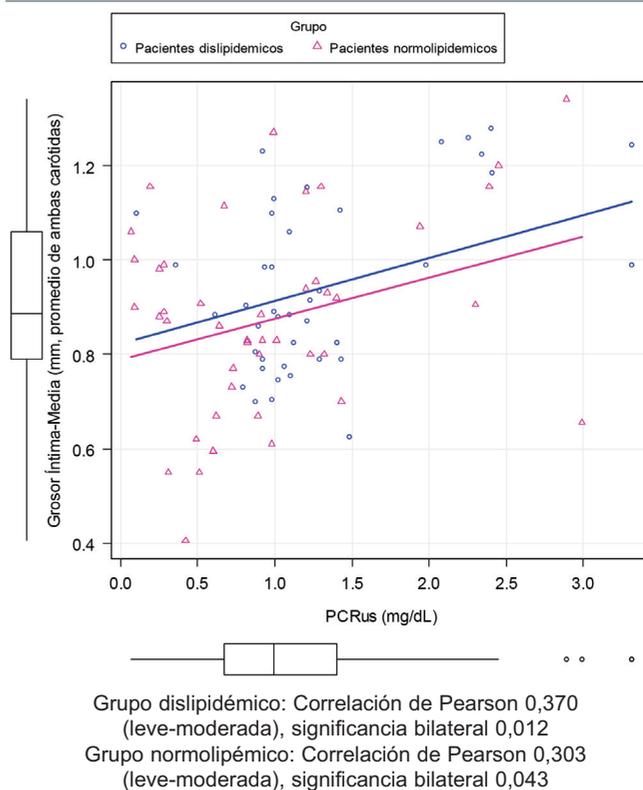
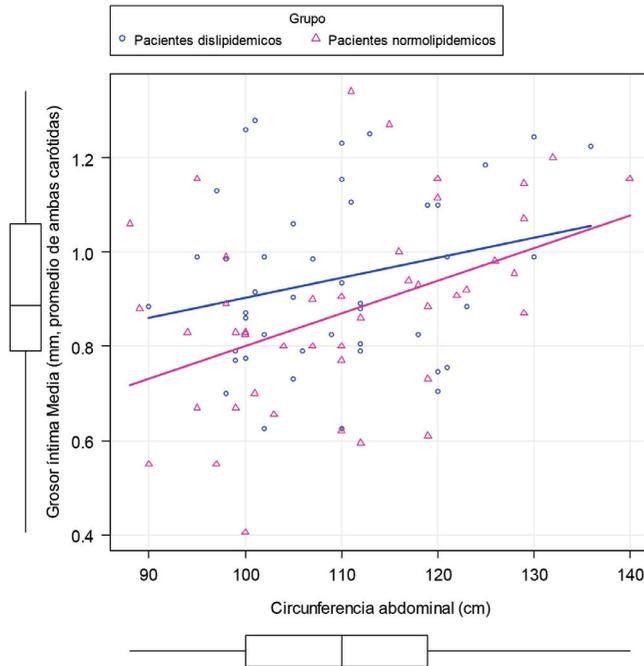


Figura 3. Promedio de grosor de íntima media carotídea con respecto a niveles de PCRus en pacientes obesos dislipidémicos y normolipidémicos.



Grupo dislipidémico: Correlación de Pearson 0,370 (leve-moderada), significancia bilateral 0,012
 Grupo normolipidémico: Correlación de Pearson 0,303 (leve-moderada), significancia bilateral 0,043

Discusión

Los resultados obtenidos reflejan que los pacientes obesos, es decir con un IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$, presentan elevación de PCRus, considerado como valores mayores o iguales a $0,5\text{mg/dl}^{28}$, a pesar de tener parámetros bioquímicos de lípidos séricos dentro de rango de normalidad. Igualmente, se encontró que aquellos pacientes obesos dislipidémicos, presentaron valores más elevados de PCRus, con respecto a aquellos pacientes obesos normolipidémicos. Dichos valores sugieren, que si bien la dislipidemia pareciera ser un factor que influye en mayores concentraciones séricas de PCRus, el sólo hecho de ser obeso, aumenta las concentraciones de éste parámetro inflamatorio.

Éstos resultados guardan relación con estudios que han reportado que la obesidad se expresa como un estado de inflamación crónica de bajo grado, relacionada con el desarrollo de comorbilidades y mal pronóstico cardiovascular. Además, se ha pro-

puesto que dicho estado inflamatorio, está relacionado de manera crítica con las vías metabólicas de los nutrientes y las complicaciones asociadas con la obesidad, como la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. Los efectos inflamatorios de la obesidad pueden ser sistémicos, causando trastornos metabólicos y alterando las funciones celulares. La inflamación de bajo grado asociada a la obesidad parece originarse principalmente de la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo. Por lo tanto, la interacción entre monocitos, macrófagos y mediadores inflamatorios puede desempeñar un papel fundamental en la patogénesis de ésta enfermedad.⁶

La evidencia sugiere que la PCR no solo es un marcador inflamatorio, sino que también participa activamente en el proceso de aterosclerosis. De hecho, varios estudios confirman que la PCRus predice eventos cardiovasculares en mujeres y hombres sanos, así como en individuos con factores de riesgo tradicionales o con enfermedad cardiovascular (ECV). La capacidad de la PCRus para predecir el riesgo de ECV es independiente de los factores de riesgo tradicionales, siendo además un factor de riesgo adicional para la enfermedad de la arteria coronaria cuando se asocia con altos niveles plasmáticos de colesterol.²⁸ Sus niveles se correlacionan directamente con varios factores de riesgo cardiovascular, como el índice de masa corporal, el tabaquismo, la presión arterial sistólica, los niveles séricos de triglicéridos y colesterol total, frecuencia cardíaca, glicemia en ayunas y enfermedad cardiovascular o antecedentes de accidente cerebrovascular y de manera inversa con los niveles de HDL.

En nuestro estudio, se encontraron mayores concentraciones de colesterol total, VLDL colesterol, triglicéridos en aquellos pacientes que presentaron concentraciones de PCRus $\geq 1\text{mg/dl}$. Igualmente, 62% de los pacientes dislipidémicos, se encontraron con PCRus $\geq 1\text{mg/dl}$. Sin embargo, a pesar de lo reportado en nuestro estudio, no se encontró significancia estadística en las concentraciones de HDL y LDL colesterol, entre los pacientes que presentaron elevación PCRus $\geq 1\text{mg/dl}$.

En el grupo de pacientes obesos dislipidémicos

PROTEÍNA C REACTIVA COMO INDICADOR DE ENGROSAMIENTO DE ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEA EN OBESOS

encontramos, concentraciones de glucosa y ácido úrico séricos mayores con respecto al grupo de obesos normolipémicos, lo cual sugiere que la dislipidemia puede asociarse a hiperglicemia e hiperuricemia. Se ha reportado asociación entre una dieta de alto contenido calórico y de carbohidratos, con dislipidemia, hiperglicemia e hiperuricemia,¹⁰ sin embargo en nuestra investigación no se caracterizó dicha variable.

En lo relativo a los parámetros obtenidos con la realización del ultrasonido Doppler carotídeo, es de hacer notar que en la literatura se ha establecido un valor de grosor de íntima media carotídea menor a 0,7mm como normal para la población de raza hispana o mestiza, por lo que valores mayores son considerados como engrosamiento carotídeo, y así marcador de enfermedad aterosclerótica²⁹. Los resultados obtenidos en el presente estudio, reflejan que ambos grupos de pacientes obesos, presentaron engrosamiento de íntima media carotídea, sin diferencia estadística. Sin embargo, se encontró un mayor porcentaje de estenosis carotídea ($3,39 \pm 7,82$ %) en el grupo de pacientes obesos dislipidémicos. Estos resultados sugieren, que sólo el ser obeso, pareciera influir en el desarrollo temprano de enfermedad aterosclerótica.

Los resultados obtenidos, reflejaron que aquellos pacientes que presentaron un valor de PCRus mayor o igual a 1mg/dl, considerado como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, presentaron mayor peso, IMC y circunferencia abdominal, así como elevación de las concentraciones séricas de glucosa, colesterol total y triglicéridos, con respecto a aquellos pacientes obesos que presentaron PCRus menor a 1mg/dl, por lo que se sugiere la influencia de éstos factores como determinantes en la elevación sérica de éste parámetro inflamatorio. Así mismo, se observó un mayor grosor de íntima media carotídea bilateral, en aquellos pacientes que presentaron valores de PCRus ≥ 1 mg/dl, encontrando en éste grupo mayor cantidad de pacientes con hallazgo de placa de ateroma en el ultrasonido doppler carotídeo. Éstos resultados guardan relación con datos de estudios epidemiológicos observacionales, que apoyan la hipótesis inflamatoria de la enfermedad aterosclerótica, donde se demuestran

que los niveles circulantes elevados de PCRus, o de hecho, casi cualquier otro marcador inflamatorio circulante, están asociados con un mayor riesgo de futuros eventos cardiovasculares, incluso después de ajustar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular clásicos establecidos.⁷

Aunque la respuesta de la PCR es inespecífica y se desencadena por muchos trastornos no relacionados con la enfermedad cardiovascular, los modelos matemáticos que incorporan PCR de alta sensibilidad, también conocida como PCRus, mejoran la predicción del riesgo cardiovascular. Los niveles elevados de PCR predicen fuertemente las complicaciones tromboticas de la aterosclerosis, principalmente el infarto de miocardio y sus resultados adversos, tales como insuficiencia ventricular izquierda, muerte cardíaca y ruptura ventricular.³⁰ En este estudio, se encontró una correlación positiva moderada significativa entre el grosor de íntima media carotídea con respecto a los niveles de PCRus en pacientes obesos, tanto dislipidémicos, como normolipémicos.

Es de destacar, que se encontró una correlación positiva moderada, entre el engrosamiento de íntima media carotídea y la circunferencia abdominal, con significancia estadística en el grupo normolipémico, pero no en el dislipidémico. Este resultado sugiere que la circunferencia abdominal pareciera ser determinante en la patogénesis de la enfermedad aterosclerótica en pacientes obesos normolipémicos, lo que tiene relación con lo reportado por Ramírez y cols en 2012, que estableció que los niveles séricos de PCR, y por lo tanto la inflamación subclínica, parecen estar relacionados con el aumento en los índices de medidas antropométricas en la población suramericana, como el índice de masa corporal y la circunferencia abdominal.³¹

Si bien se sabe que la dislipidemia, especialmente, niveles elevados de LDL colesterol, se relaciona con niveles mayores de PCRus, se ha descrito en obesos normolipémicos, que la IL-6, es la responsable, como citoquina proinflamatoria en la estimulación de la producción de PCR en el hígado y se ha reportado que entre el 25 % al 30 % de la IL-6 circulante se produce en el tejido adiposo

subcutáneo, por lo que los sujetos obesos que presentan mayor cantidad de tejido adiposo capaz de sintetizar IL-6, podrían presentar mayores niveles séricos de PCRus, como se evidenció en este estudio. Estos datos sugieren que la inflamación sistémica de bajo grado puede causar enfermedades vasculares que pueden conducir a eventos cardiovasculares importantes.⁷ Sin embargo en nuestro estudio, no se encontró diferencia significativa en los valores de LDL colesterol, entre los pacientes que presentaron PCRus mayor o menor a 1mg/dl, mientras que la concentración de triglicéridos y VLDL, mostró significativamente mayores concentraciones en el grupo con PCRus \geq 1mg/dl.

Por otra parte, la detección con métodos no invasivos de patrones arteriales anormales, desde el punto de vista estructural y funcional, ha adquirido gran valor particularmente en aquellos individuos de riesgo intermedio para enfermedad cardiovascular. Numerosos estudios incluyen la medida del grosor de la íntima media carotídea (GIMC) por ultrasonido, para evaluación temprana y seguimiento de la aterosclerosis, convirtiéndose la arteria carótida en una diana muy atractiva para el estudio de éstos pacientes por su fácil acceso. En diversos estudios el GIMC ha demostrado ser un predictor de accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares, lo cual ha sido confirmado por meta-análisis.³² Asimismo, se ha relacionado linealmente con el número de factores de riesgo cardiovasculares, demostrándose que existe una asociación entre la tasa de colesterol total y la arteriosclerosis de la arteria carótida,¹¹ como se encontró en nuestro estudio, en donde se evidenció mayor engrosamiento carotídeo en los pacientes dislipidémicos.

Del mismo modo, el estudio "PREVEND", que incluyó 8.139 pacientes asintomáticos, observó una relación entre PCRus y las características angiográficas y, en consecuencia, la inestabilidad clínica de la placa aterosclerótica.³³ Los resultados del estudio Rotterdam sugieren que un GIMC menor de 1,1mm puede representar una respuesta adaptativa a alteraciones del flujo, diámetro luminal, o presión, mientras que un GIMC mayor reflejaría aterosclerosis, elevándose cinco veces la probabilidad de eventos cardiovasculares en muje-

res y casi dos veces en hombres. Diversos estudios han observado aterosclerosis asintomática en una proporción relativamente alta de los individuos con hipercolesterolemia primaria.³⁴ Sin embargo, se encontraron pocos estudios que caracterizaran el GIMC en pacientes obesos normolipémicos, no encontrándose valores de referencia de normalidad de GIMC en ésta población.

No obstante, aunque la asociación de estos biomarcadores inflamatorios con ECV parece ser independiente de otros factores de riesgo, la utilidad de estos biomarcadores en la predicción del riesgo clínico merece debate, ya que aún no se encuentra su determinación dentro de las recomendaciones iniciales en las últimas guías sobre riesgo de ECV.^{7,27} Por su parte, de acuerdo con las pautas sobre "Biomarcadores emergentes para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular" del Laboratorio de la Academia Nacional de Bioquímica Clínica de los Estados Unidos, no se debe determinar PCRus en la población general para evaluar el riesgo cardiovascular. Sin embargo, puede usarse para estratificar el riesgo cardiovascular en adultos con riesgo intermedio de enfermedad coronaria, como lo son las personas obesas,^{7, 17,28} como se mostró en nuestro estudio, en donde los pacientes a pesar de encontrarse normolipémicos, presentaron alteraciones a nivel del GIMC, como en las concentraciones de PCRus, con una correlación significativa moderada positiva.

Considerando lo expuesto, hay estudios que han propuesto el uso de fármacos como las estatinas, como medida terapéutica inicial en aquellos pacientes con elevación de la PCRus y riesgo cardiovascular intermedio, como prevención primaria de eventos cardiovasculares. De hecho, el uso de fármacos como la lovastatina en el tratamiento de 5.742 individuos, en el estudio AFCAPS/TexCAPS, redujo la aparición del primer evento coronario tanto en individuos con altos niveles de colesterol como en aquellos con altos niveles de PCRus, incluso con bajo perfil de lípidos.^{28,35} Esta medida terapéutica pudiera considerarse en aquellos pacientes obesos, que presentaron valores elevados de PCRus (\geq 1mg/dl), con perfil de lípidos dentro de rango de normalidad, que

PROTEÍNA C REACTIVA COMO INDICADOR DE ENGROSAMIENTO DE ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEA EN OBESOS

en nuestro estudio, estuvo representado por 37,2% de la muestra evaluada.

Es importante destacar que la evaluación de riesgos y beneficios debe impulsar el desarrollo de tratamientos antiinflamatorios en ECV. La aterosclerosis es para toda la vida y, por lo tanto, pareciera poco probable que la generación actual de medicamentos antiinflamatorios sistémicos se prescriba alguna vez en un entorno de prevención primaria, particularmente debido a las grandes ganancias en la reducción del riesgo en los últimos años con tratamientos antihipertensivos, hipolipemiantes y abandono del hábito tabáquico.⁷

Conclusiones

- En pacientes obesos normolipémicos, se encontró correlación moderada significativa entre los niveles séricos de PCRus y el grosor de íntima media carotídea, pudiendo sugerir el uso de este marcador en prevención primaria de enfermedad aterosclerótica en pacientes obesos.

- Concentraciones de PCRus >1mg/dl en pacientes obesos, se correlacionan con un mayor peso, índice de masa corporal y circunferencia abdominal, confirmando mayor riesgo cardiovascular. Igualmente, se correlaciona con engrosamiento de íntima media carotídea y presencia de placas de ateroma.

- Se encontró correlación positiva entre la PCRus y la circunferencia abdominal, con significancia estadística en obesos normolipémicos, pudiendo sugerir que ésta variable es determinante en el engrosamiento carotídeo de éstos pacientes, no así en los obesos dislipidémicos.

Referencias

1. Fernández-Giusti AJ, Amemiya-Hoshi I, Acosta-Evangelista ZL, Solís-Acosta H, Cambillo-Moyano E, Gutarra-Vela M, Guillermo-Sánchez B. Proteína C reactiva y su relación con la adiposidad abdominal y otros factores de riesgo cardiovascular en escolares. *Acta Med Per.* 2015;32(4):229-234.
2. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *Am J Cardiol.* 2010;106(1):56-61
3. Ramírez M, Sánchez R. Relación entre los niveles séricos de la proteína C reactiva y medidas antropométricas; una revisión sistemática de los estudios realizados en Suramérica. *Nutr Hosp.* 2012;27(4):971-977
4. Pirámide de Investigadores del EVESCAM (Estudio Venezolano de Salud Cardiometaabólica). Resúmenes de los trabajos preliminares de Investigación de la Pirámide Investigativa del Proyecto EVESCAM de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (hasta Junio 2017) *Med Interna (Caracas)* 2017; 33(3):162-179
5. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(11):633-643

6. Mattos RT, Medeiros NI, Menezes CA, Fares RC, Franco EP, et al. Chronic Low-Grade Inflammation in Childhood Obesity Is Associated with Decreased IL-10 Expression by Monocyte Subsets. *PLoS ONE.* 2016;11(12):1-14
7. Welsh P, Grassia G, Botha S, Sattar N, Maffia P. Review article: Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect?. *Br J Pharmacol.* 2017;174(22):3898-3913
8. Armstrong SM, Sugiyama MG, Fung KY, Gao Y, Wang C, et al. A novel assay uncovers an unexpected role for SR-BI in LDL transcytosis. *Cardiovasc Res.* 2015;108(2):268-77
9. Uemura H, Katsuura-Kamano S, Yamaguchi M, Bahari T, Ishizu M, et al. Relationships of serum high sensitivity C-reactive protein and body size with insulin resistance in a Japanese cohort. *PLoS ONE.* 2017; 12(6):1-11
10. Mozos I, Malainer C, Horbańczuk J, Gug C, Stoian D, et al. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:1058-74
11. Espinoza M, Ruiz N, Leal U, Urbaneja H, Rojas S, et al. La Proteína C Reactiva se asocia al grosor de la íntima media de la arteria carótida en pacientes con hipercolesterolemia aislada. *Invest. clín.* 2010; 51(1):65-75.
12. Ramírez M, Sánchez C, Pérez A, Millán E. Evaluación del efecto de la ingesta de una alta carga de ácidos grasos saturados sobre los niveles séricos de la proteína C reactiva, α 1-antitripsina, fibrinógeno y α 1-glicoproteína ácida en mujeres obesas. *Nutr Hosp.* 2010;25(1):72-79
13. Ramírez M, Medina A, Querales C, Millán E, Sánchez C. Evaluación del efecto de la ingesta de una sobrecarga de glucosa sobre los niveles séricos de la proteína C reactiva y de la α 1-antitripsina en mujeres obesas. *Nutr. Hosp.* 2008;23(4):340-347.
14. Flier J, Maratos E. Biología de la obesidad. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna.* Vol 1. 17a ed. México: McGraw-Hill; 2012. 462-8
15. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000
16. Moreno, M. Definición y clasificación de la obesidad. *Rev. Med. Clin. Condes -* 2012; 23(2) 124-128
17. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi. Obesidad y corazón. Puesta al día. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(2):140-149
18. Balas-Nakash M, Perichart-Perera O, Benítez-Arciniega A, Tolentino-Dolores M, Mier-Cabrera J, Vadillo-Ortega F. Asociación entre adiposidad, inflamación y factores de riesgo cardiovascular en un grupo de escolares mexicanos. *Gaceta Médica de México.* 2013;149(1):196-203
19. Gomes F, Telo D, Souza P. Obesidad y enfermedad arterial coronaria: papel de la inflamación vascular. *Arq Bras Cardiol* 2010;94(2):260-266
20. Cao, H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol.* 2014; 220(2):T47-59.
21. Fernández-Alfonso MS. Regulation of Vascular tone. *Hypertens* 2004;44:255-256
22. Harrell J, Johansson R, Evans T, Sebranek J, Walker B, et al. Preserved microvascular endothelial function in young, obese adults with functional loss of nitric oxide signaling. *Front Physiol.* 2015; 3: 376- 87.
23. Fernández-Alfonso MS, Gil-Ortega M, García-Prieto CF, Aranguez I, Ruiz-Gayo M, Somoza B. Mechanisms of Perivascular Adipose Tissue Dysfunction in Obesity. *Int J End.* 2013; 40: 53-60
24. Gil-Ortega M, Stucchi P, Guzmán-Ruiz R, Fernández-Alfonso MS, Somoza B. Adaptive nitric oxide overproduction in perivascular adipose tissue during early diet-induced obesity. *Endocrinology.* 2010;151(7):3299-3306

25. Valdecantos MP. Obesidad y estrés oxidante: papel de la suplementación con antioxidantes de la dieta. *Rev Invest Clin.* 2009;61(2):127-139
26. Martínez-Abundis E. Participación de la mitocondria en el desarrollo de estrés oxidativo en la obesidad. *Bioq.* 2005;30(3):82-89
27. Domínguez O, Patiño D. Proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) como marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular. *Medicina & Laboratorio.* 2008;14(9-10):457-78
28. Cardoso IL, Paulos AT. C Reactive Protein and Cardiovascular Disease. *Int Arch Cardiovasc Dis.* 2017; 1: 3-10
29. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, et al. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc Med* 2006; 11(3):201-211
30. Badimon L, Peña E, Arderiu G, Padró T, Slevin M, et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front. Immunol.* 2018; 9: 430-8
31. Ramírez M, Sánchez C. Relación entre los niveles séricos de la proteína C reactiva y medidas antropométricas; una revisión sistemática de los estudios realizados en Suramérica. *Nutr Hosp.* 2012;27(4):971-77
32. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and metaanalysis. *Circulation* 2007; 115(4):459-67.
33. Geluk CA, Post WJ, Hillege HL, Tio RA, Tijssen JG, et al. C-reactive protein and angiographic characteristics of stable and unstable coronary artery disease: Data from the prospective PREVEND cohort. *Atherosclerosis.* 2008. 196:372-82.
34. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med.* 2001. 344: 1959-65.
35. Baldassarre D, De Jong A, Amato M, Werba JP, Castelnuovo S, et al. Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. *Ann Med* 2008; 40(1):21-44.