

Importancia de la determinación de Proteína C Reactiva (PCR) como marcador de inflamación y riesgo cardiovascular. Estudio en individuos obesos de la Ciudad de Corrientes

Sartor, P. - Gauna Pereira, M. C.

Cátedra de Fisiología Humana - Carrera de Bioquímica - Facultad de Cs. Exactas y Naturales y Agrimensura - UNNE.
Av. Libertad 5450 - (3400) Corrientes - Argentina.
Tel./Fax: +54 (03783) 425753 int. 153 - E-mail: mcgauna@exa.unne.edu.ar

INTRODUCCION

Es reconocido el rol que juega la inflamación en el desarrollo de la cardiopatía isquémica, la aterosclerosis y las enfermedades en el sistema vascular periférico.²⁴ De esto se deduce que la elevación de las proteínas de fase aguda reconocidas como **marcadores de inflamación**, tendrá mucho valor en el pronóstico de este tipo de enfermedades cardíacas.^{5,12,15, 28,29}

Una de estas moléculas sintetizadas por el hígado en una respuesta inflamatoria de fase aguda es la **Proteína C Reactiva (PCR)**.^{15,28} Existen en la actualidad numerosas investigaciones que avalan a la PCR como marcador de riesgo cardiovascular.^{7,22,23,25,26,27,32,33} A pesar de ello, aún no se ha podido hacer uso clínico de este marcador, como tampoco ha sido posible definir valores de referencia ni punto de corte. Esto se debe a que la determinación de la concentración de PCR está sujeta a una serie de factores que no permiten realizar un buen estudio epidemiológico de su comportamiento.^{14,19}

Los factores de riesgo que provocan un incremento en la probabilidad de padecer accidentes cardiovasculares, han sido objeto de estudio para los investigadores, desde hace más de 20 años.⁴ La identificación de dichos factores, permite que sean tratados prematuramente con el fin de disminuir la alta mortalidad causada por estos accidentes.^{1,17,21}

Ciertos factores de riesgo cardiovascular han sido totalmente reconocidos, entre ellos se encuentran la obesidad, la diabetes mellitus, las dislipidemias, la hipertensión, los hábitos tóxicos como el tabaquismo y antecedentes familiares directos de accidentes cardiovasculares, entre otros.^{5,8,11,16}

En un estudio realizado sobre una población de 2484 individuos, incluidos en el The Hoorn Study los investigadores concluyeron que la PCR tiene valor predictivo de la mortalidad cardiovascular, sobre todo en asociación con otros factores de riesgo.¹⁰

Por lo expresado, en el presente estudio hemos analizado los cambios en los niveles séricos de la PCR en pacientes que poseen otro factor de riesgo cardiovascular como es la obesidad.

La **obesidad** se define como un aumento de la cantidad de tejido adiposo, que en circunstancias normales constituye aproximadamente el 15% del peso corporal³¹, y está asociada positiva e independientemente con la ocurrencia de enfermedades cardiovasculares.¹⁴ El 20% de la población de la Ciudad de Corrientes padece esta enfermedad⁶; cifra que contribuye con los datos estadísticos de la mayoría de la población occidental que en las últimas décadas también ha incrementado alarmantemente el número de sujetos que padecen esta afección, convirtiéndose en un verdadero problema de la salud pública.^{2,9,20}

MATERIALES Y METODOS

1. Sujetos experimentales

Se trabajó con 60 individuos, provenientes de diferentes zonas de la ciudad de Corrientes, aplicando criterios de inclusión y de exclusión preestablecidos, según el siguiente esquema:

Grupo I: Individuos obesos (n = 30), IMC < 25, de ambos sexos con edades entre 40 – 60 años

Grupo II: Individuos normopeso (n = 30), IMC ≥ 25 de ambos sexos con edades entre 40 – 60 años

Criterios de exclusión:

Embarazo, individuos que padezcan enfermedades consideradas factores de riesgo cardiovascular (salvo obesidad para el primer grupo), fumadores, consumo de medicamentos contra la obesidad y individuos que cursen al momento de la toma de muestra con alguna afección de carácter inflamatorio agudo.

2. Métodos y Técnicas utilizadas

a. Se realizó una encuesta semiestructurada conteniendo ítems correspondientes a medidas antropométricas: peso, talla, diámetro de cintura y diámetro de cuello. Dichas medidas se realizaron con balanza de hasta 150 kg de capacidad y cinta métrica metálica. El IMC (Índice de Masa Corporal) fue calculado a partir de la fórmula Quetelet (IMC = peso/talla). El Comité de Expertos propuso una clasificación del IMC con intervalos de 25 a 29.9 para sobrepeso, 30 a 39.9 para obesidad y mayor o igual a 40 para obesidad mórbida, basándose principalmente en la asociación entre el IMC y la mortalidad.³⁰

b. Se obtuvo el suero de estos individuos quienes presentaban ayuno previo de 10 horas al momento de la extracción de sangre. Se determinó Proteína C Reactiva (cuantitativa) por método inmunoturbidimétrico con látex (Línea Turbitest AA – Wiener-lab).

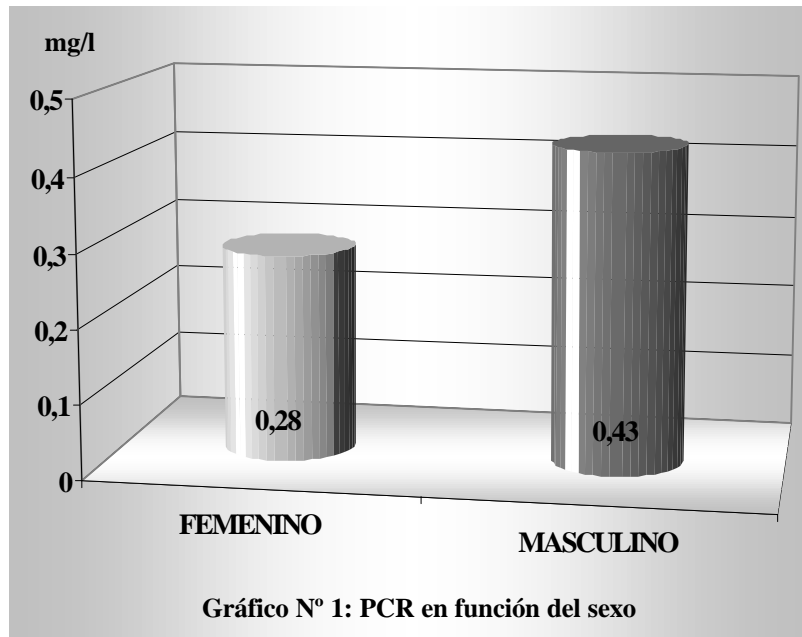
3. Análisis de los datos

Se elaboró una planilla con los datos de cada sujeto, incluyendo edad, sexo, peso, talla, presiones sistólica y diastólica, dieta, actividad física y antecedentes familiares. Se realizó para cada grupo análisis estadístico descriptivo, utilizando el software Statistix (Analytical Software Versión 1.0).¹⁸

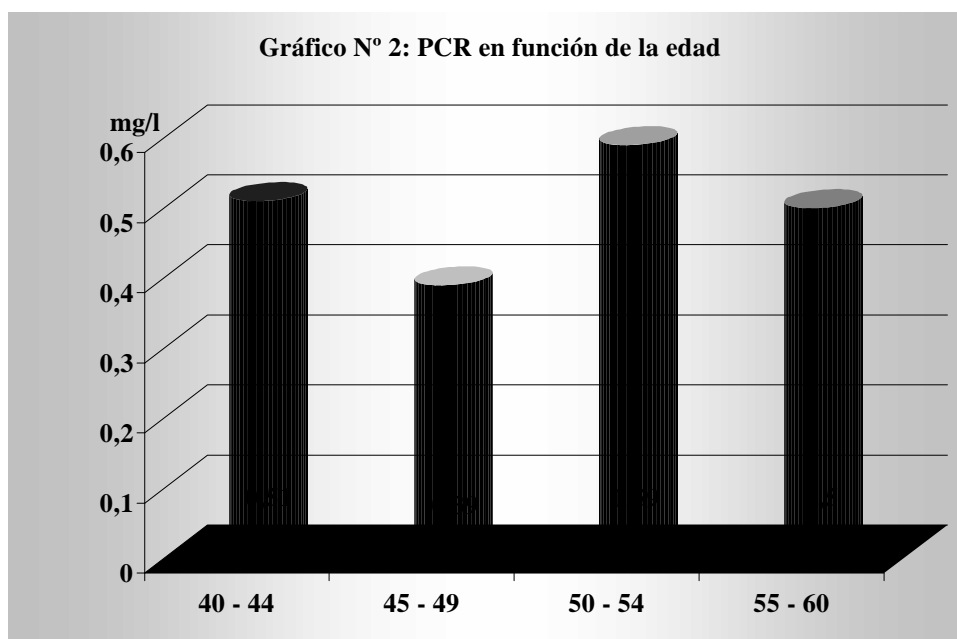
Para observar las variaciones de la Proteína C Reactiva en función de la variación de la edad, sexo e IMC (test de comparación) se realizó el análisis de la Varianza a una vía (One Way Anova), utilizando el mismo Software indicado anteriormente.

RESULTADOS Y DISCUSION

Analizando la variación de la PCR en función del sexo, la media observada fue mayor para el sexo masculino; la evaluación de la varianza de ambos grupos sin embargo, no arrojó diferencias significativas (One Way Anova - $p > 0.05$) **Gráfico N° 1.**



Tampoco demostró poder discriminante el análisis de la variancia considerando a la PCR en función de la edad (One Way Anova - $p > 0.05$), que fuera categorizada por quinquenios. Comparando las medias obtenidas en cada grupo según progresaba la edad, éstas no mostraron una tendencia definida. **Gráfico N° 2.**



Considerando ahora a estas dos variables independientes en conjunto (sexo y edad categorizada por decenio), se observa que se mantiene el mismo resultado estadístico que fuera hallado analizando concentración de PCR vs edad, pero no con respecto a la concentración de PCR vs sexo (General AOV/AOCV - $p < 0.05$). **Gráfico N° 3.**

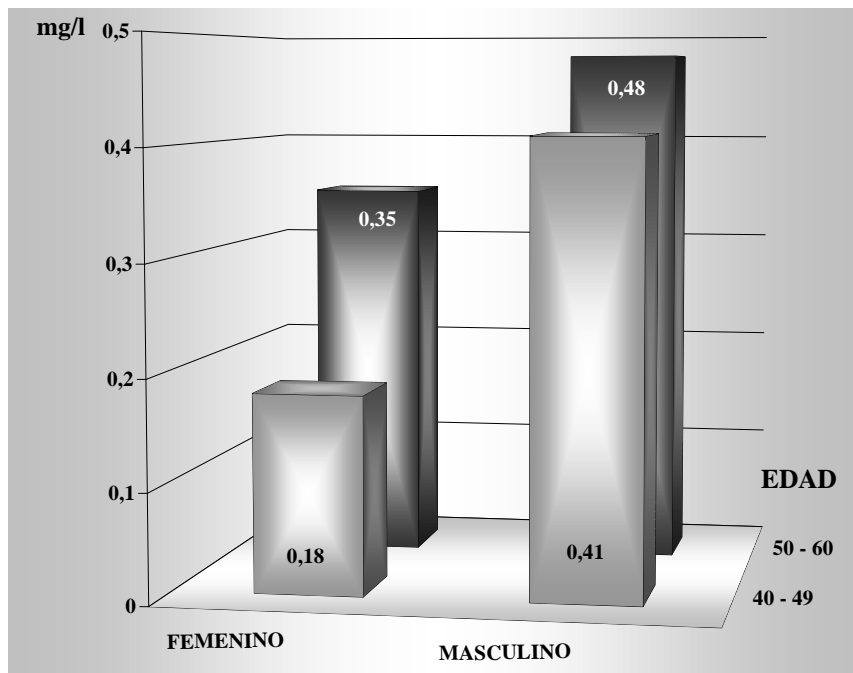
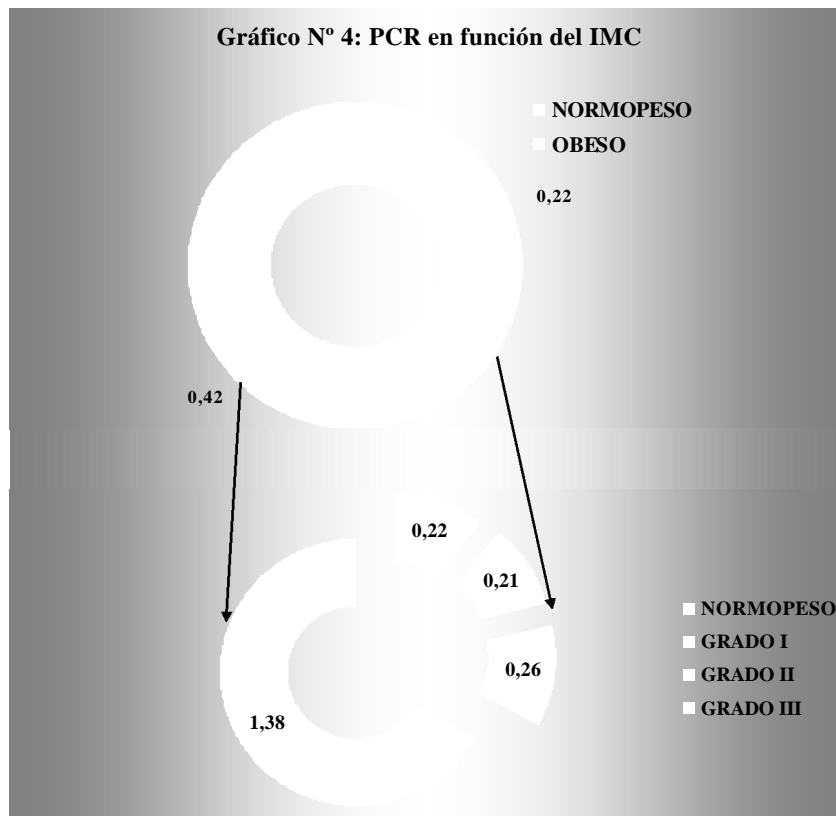


Gráfico N° 3: Concentración de PCR vs edad y sexo

Analizando por último la relación entre la concentración de PCR en función del IMC, en primer lugar se separaron dos poblaciones estimando a los normopesos y obesos: no se obtuvieron diferencias significativas (One Way Anova - $p > 0.05$). Si se diferenciaba a los distintos grados de obesidad según los criterios de la OMS, se obtuvieron 4 nuevas categorías: normopeso ($IMC < 25$) – obesidad de grado I ($25 \leq IMC \leq 29.9$) – obesidad de grado II ($30 \leq IMC \leq 39.9$) – obesidad de grado III ($IMC \geq 40$). Bajo esta nueva categorización el análisis de la varianza arrojó diferencias significativas (General AOV/AOCV - $p < 0.05$). Realizando la comparación de medias con el test de Scheffe, se estableció como significativamente diferente al grupo Obesidad de grado III con respecto del resto. **Gráfico N° 4.** Estos resultados concuerdan con los de la mayoría de los autores de la bibliografía consultada. A pesar que aún no está recomendado un estudio masivo de la población para conocer sus niveles de esta proteína en sangre, los investigadores consideran que cada nuevo análisis al respecto permite refinar más las probabilidades que tiene cada individuo de beneficiarse de la medición de la proteína. Así, creen que llegará el momento en que la medición de la PCR constituirá una herramienta útil para evaluar a poblaciones con riesgo cardiovascular, como lo es la población obesa.



BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAN HEART ASSOCIATION. Heart and stroke facts: 1996 Statistical Supplement. Dallas, American Heart Association, 1996;1-23.
2. BJORNTORP P. *Visceral obesity. A civilization syndrome*. Obes Res 1993; (1):206 – 222
3. CANALES F, ALVARADO E, PINEDA E. *Manual para el Desarrollo del Personal de Salud*. Segunda Edición. Serie Paltex para Ejecutores de Programas de Salud. N° 35. 1994.
4. CONIGLIO RI. *Aterosclerosis coronaria: Criterios para la detección de individuos de alto riesgo. I. Estudios presuntivo y confirmatorio*. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana 1994; Vol XXVIII, N° 4, 519 – 527.
5. GARCÍA MOLL X, KASKI JC. *Cardiopatía Isquémica: Marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular*. Rev Esp Cardiol 1999; 52: 990-1003.
6. GRACIANO F, AZULA J, VALLEJOS J, RASMUSSEN R, BRIZUELA M, FERNÁNDEZ C. *Encuesta de prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la provincia de Corrientes*. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas 2000 de la UNNE. Ciencias Médicas. Trabajo N° 60. ISBN 950-656-034-X.
7. GUSSEKLOO J, SCHAAP MCL, FROLICH M, BLAUW GJ, WESTENDORP RGJ. *C-Reactive Protein is a Strong but Nonspecific Risk Factor of Fatal Stroke in Elderly Persons*. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 2000; 20:1047.
8. HUERTA MG, NADLER JL. *Role of inflammatory pathways in the development and cardiovascular complications of type 2 diabetes*. Curr Diab Rep 2002 Oct;2(5):396-402.
9. ILADIBA: *La obesidad, una epidemia no reconocida*. Artículo de revisión. ILADIBA. XII (1): 54 (enero), 1998 XII (11): 19-20; 24 (noviembre), 1998 <http://www.iladiba.com/enfermedades/htm/obesidad.asp>
10. JAGER A, VAN HINSBERG VWM, KOSTENSE PJ, EMEIS JJ, YUDKIN JS, NIJPELS G, DEKKER JM, HEINE RJ, BOUTER LM, STEHOUWER CDA. *Von Willebrand Factor, C-Reactive Protein, and 5-Years Mortality in Diabetic and Nondiabetic Subjects*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 1999; 19:3071.
11. KRAUSS RM, WINSTON M, FLETCHER BJ, GRUNDY SM. *Obesity: Impact on Cardiovascular Disease*. Circulation 1998; 98: 71-0152
12. LIUZZO G, BIASUCCI LM, GALLIMORE GR, GRILLO RL, REBUZZI AG, PEPYS MB et al. *The prognostic value of C-reactive and serum amyloid A protein in severe unstable angina*. N Engl J Med 1994; 331: 417-424.
13. LLOYD-JONES DM, LEVY D, BREZIS M, EVANS MK, ZONDERMAN AB, JOHNSON WR, RIDKER PM, BURING JE, COOK NR. *C-Reactive Protein in the Prediction of Cardiovascular Events*. N Engl J Med 2003; 348: 1059-1061
14. MACY EM, HAYES TE, TRACY RP. *Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implication for the reference intervals and epidemiological applications*. Clin Chem 1997; 43: 52-58.
15. MARGNI RA. *Inmunología e Inmunología. Fundamentos*. 5ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Páginas 435-472. Buenos Aires. 1996.
16. MARGAGLIONE M, et al: *C-Reactive Protein in Offspring Associated with the Occurrence of Myocardial Infarction in First-Degree Relatives*. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 2000; 20:198.
17. Mc GOVERN PG, PANKOW JS, SHAHAR E, DOLISZNY KM, FOLSOM AR, BLACKBURN. H et al, for the Minnesota Heart Survey Investigators. *Recent trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, medical care, and risk factors*. N Engl J Med 1996; 334: 884-890
18. NORMAN G, STREINER D. *Bioestadística*. Mosby/ Doyma Libros S.A. Pags 83 – 94. Madrid.1996.
19. PEARSON TA, MENSARH GA, ALEXANDER RW, ANDERSON JL, CANNON RO, CRIQUI M, FADL YY, FORTMANN SP, HONG Y, MYERS GL, RIFAI N, SMITH SC JR, TAUBERT K, TRACY RP, VINICOR F. *Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association*. Circulation 2003; 107: 499-511.
20. PISABARRO R, et al: *Primera Encuesta Nacional de Sobrepeso y Obesidad*. Rev Med Uruguay 2000; Vol 16 – N° 1, 31 – 38.
21. REYNOLDS, T. M ET AL. *Accuracy of Cardiovascular Risk Estimation*. Clin Chem 2003; 49: 706-707.
22. RIDKER PM, BURING JE, SHIH J, MATIAS M, HENNEKENS CH. *Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular event among apparently healthy women*. Circulation 1998; 98: 731-733.
23. RIDKER PM. *Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention*. Circulation 2003; 107: 363-369
24. RIDKER PM, CUSHMAN M, STAMPFER MJ, HENNEKENS CH. *Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men*. N Engl J Med 1997; 336: 973-979
25. RIDKER PM et al. *C-Reactive Protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. N Engl J Med 2000; 342:836-843.
26. RIDKER PM, RIFAI N, CLEARFIELD M. *Measurement of C-reactive protein for the targeting of stistical therapy in the primary prevention of acute coronary events*. N Engl J Med 2001; 334: 1959-65.
27. RIFAI, N., RIDKER, P. M. *Population Distributions of C-reactive Protein in Apparently Healthy Men and Women in the United States: Implication for Clinical Interpretation*. Clin Chem 2003; 49: 666-669 .
28. ROJAS MONTOYA W. *Inmunología*. 10ª Edición. Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB). Páginas 20 a 91. Medellín, Colombia. 1995.
29. SPENCE JD, NORRIS J. (2003). *Infection, Inflammation, and Atherosclerosis*. Stroke 2003; 34: 333-334.
30. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: *El estado físico: uso e interpretación de la antropometría*. Informe de un Comité de Expertos de la OMS. OMS, Serie de Informes Técnicos; 854. Pags 11,12,367, 387. Impreso en España. 1995.
31. WEST J. *Best & Taylor. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*. 12ª Ed. Editorial Panamericana. Pág 930-931. Bs Aires. 1995.
32. YEH ETH, WILLERSON JT. *Coming of Age of C-Reactive Protein: Using Inflammation Markers in Cardiology*. Circulation 2003; 107: 370-371
33. ZIMMERMAN MA, SELZMAN CH, COTHREN C, SORENSEN AC, RAEBURN CD, HARKEN AH. *Diagnostic Implications of C-Reactive Protein*. Arch Surg 2003; 138: 220-224.