

# Proteína C reactiva y su relación con adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en niños sanos

Mónica Acevedo<sup>a</sup>, Pilar Arnáiz<sup>a,b</sup>, Salesa Barja<sup>b</sup>, Claudia Bambs<sup>a</sup>, Ximena Berríos<sup>c</sup>, Beatriz Guzmán<sup>c</sup>, Jacqueline Carvajal<sup>a</sup>, Berta Cassis<sup>b</sup> y Carlos Navarrete<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Enfermedades Cardiovasculares. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

<sup>b</sup>Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

<sup>c</sup>Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

**Introducción y objetivos.** En adultos, la proteína C reactiva es un marcador de riesgo cardiovascular que se asocia a los factores de riesgo tradicionales y metabólicos y predice eventos cardiovasculares.

**Métodos.** Estudiamos la concentración de proteína C reactiva ultrasensible para establecer su relación con medidas de adiposidad, factores de riesgo tradicionales y aterosclerosis subclínica en niños. El objetivo ha sido la evaluación de factores de riesgo clásicos, antropometría, lípidos, glucemia y proteína C reactiva en ayunas, junto con evaluación de la función endotelial mediada por flujo en la arteria braquial y el grosor intimomedial de la arteria carótida.

**Resultados.** Se estudió a 112 niños (58 varones) con una media  $\pm$  desviación estándar de edad de  $11,3 \pm 1,9$  años. La media de proteína C reactiva del grupo fue  $0,9 \pm 1,5$  mg/l. En los varones, la proteína C reactiva se correlacionó en forma directa y significativa con el índice de masa corporal, la masa grasa total, la grasa troncal y la cintura y el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL). En las mujeres, se asoció sólo al índice de masa corporal. Los varones en el tercil superior de proteína C reactiva presentaron mayor índice de masa corporal, grasa total, cintura y cLDL. El factor que mejor determinó una proteína C reactiva ultrasensible elevada en el grupo total fue el índice de masa corporal (*odds ratio* [OR] = 2,04 [1,30-3,21]). No se demostró asociación entre proteína C reactiva y porcentaje de dilatación de la arteria braquial mediada por flujo o grosor de la carótida.

**Conclusiones.** Este estudio indica que la proteína C reactiva ultrasensible se asocia en forma directa y significativa al grado de adiposidad, especialmente el índice de masa corporal, pero no a marcadores de aterosclerosis subclínica en niños.

**Palabras clave:** Proteína C reactiva. Factores de riesgo. Adiposidad. Niños. Obesidad.

Correspondencia: Dra. M. Acevedo.  
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares. Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Lira 85, 1.º piso. Santiago. Chile.  
Correo electrónico: macevedo@med.puc.cl

Recibido el 2 de enero de 2007.  
Aceptado para su publicación el 22 de junio de 2007.

## Relationship of C-Reactive Protein to Adiposity, Cardiovascular Risk Factors and Subclinical Atherosclerosis in Healthy Children

**Introduction and objectives.** In adults, C-reactive protein is a marker of cardiovascular risk. It is associated with both classical and metabolic risk factors and is a predictor of cardiovascular events. The aim was to investigate the relationship of the C-reactive protein concentration to classical cardiovascular risk factors, measures of adiposity subclinical atherosclerosis in children.

**Methods.** The values of traditional risk factors, anthropometric parameters, fasting lipids, glucose and C-reactive protein levels were recorded. In addition, the carotid artery intima-media thickness was measured, and brachial artery endothelial function was assessed using flow-mediated dilation.

**Results.** The study included 112 children (58 male) with a mean age of  $11.3 \pm 1.9$  years. The mean C-reactive protein concentration was  $0.9 \pm 1.5$  mg/L. In males, there were significant direct correlations between the C-reactive protein concentration and body mass index, total fat mass, central adiposity, waist circumference, and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol level. In females, C-reactive protein was associated with only body mass index. Boys in the highest C-reactive protein tertile had a significantly higher body mass index, total fat mass, LDL cholesterol level, and waist circumference. In the whole group, the best predictor of an elevated ultrasensitive C-reactive protein concentration was the body mass index (*odds ratio*=2.04 [1.30–3.21]). No relationship was found between the C-reactive protein concentration and the percentage flow-mediated dilation of the brachial artery or the carotid intima-media thickness.

**Conclusions.** The results indicate that, in children, there is a significant direct relationship between the ultrasensitive C-reactive protein concentration and measures of adiposity, particularly body mass index. However, no relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis was observed.

**Key words:** C-reactive protein. Risk factors. Adiposity. Children. Obesity.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

DMF: dilatación mediada por flujo arteria braquial.  
IMC: índice de masa corporal.  
IMT: grosor intimomedial carotídeo.  
PCp50: porcentaje del percentil 50 para perímetro de cintura.  
PCRus: proteína C reactiva ultrasensible.

## INTRODUCCIÓN

La evidencia indica que la patogénesis de la aterosclerosis comienza en la niñez. Estudios de anatomía patológica han demostrado la presencia de precursores tempranos de aterosclerosis, como las estrías lipoideas y el engrosamiento intimal, en arterias de niños<sup>1</sup>. Actualmente, las guías de la Sociedad y el Colegio Americano de Cardiología en prevención primaria en niños y adolescentes incluyen sólo el estudio de los factores de riesgo tradicionales, basándose en que éstos continúan en la edad adulta, y se relacionan con cambios ateroscleróticos a esa edad<sup>2</sup>.

Sin embargo, hoy se sabe que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria<sup>3</sup>. La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda, altamente sensible como marcador de inflamación general. En estudios experimentales, se ha determinado la presencia de PCR en arterias que presentan lesiones ateroscleróticas. También se ha demostrado que, en forma directa, la PCR induce la producción de otras células inflamatorias y que disminuye la expresión de la óxido nítrico sintetasa<sup>4</sup>. Es decir, desde el punto de vista biológico, la PCR participa en el proceso aterogénico. En adultos, la PCR, detectada con técnicas ultrasensibles (PCRus), se asocia a los factores de riesgo tradicionales y su concentración predice eventos cardiovasculares.

Sin embargo, existen pocos estudios que hayan investigado la concentración de PCRus y su relación con los factores de riesgo clásicos, parámetros de adiposidad, función endotelial y grosor carotídeo en niños sanos. La mayoría de los estudios se han realizado en niños obesos o hipercolesterolémicos. La ventaja de estudiar a niños desde el punto de vista biológico es que se elimina un factor de confusión, de gran importancia en los adultos, como es la presencia de enfermedad coronaria ya establecida.

El objetivo del presente estudio fue investigar los valores de PCRus en niños sanos y relacionarlos con medidas antropométricas de adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y con la función endotelial, medida a través de la dilatación de la arteria braquial mediada por flujo (DMF) y el grosor intimomedial de la carótida (IMT).

## MÉTODOS

El marco muestral de este estudio se constituyó con los hijos o los nietos de los sujetos adultos que participaron en un estudio epidemiológico realizado por el Departamento de Salud Pública de nuestra universidad en el año 2004. En esa oportunidad, se seleccionó a adultos de familias nucleares de distintas comunas de Santiago y se les realizó una encuesta sobre factores de riesgo cardiovascular, perfil lipídico, glucemia, determinación de presión arterial y PCRus. Las comunas fueron elegidas por muestreo aleatorio, trietápico, estratificado por edad y situación socioeconómica. En el presente estudio, que se realizó entre octubre de 2005 y diciembre de 2006, se invitó a participar a los hijos o nietos de los participantes del estudio antes mencionado, que no presentaban factores de riesgo cardiovascular ni enfermedad aterosclerótica y tenían una PCR normal. Se utilizó, por lo tanto, el mismo tipo de muestreo, para obtener una muestra representativa. Se captó a niños entre 6-13 años.

Los adultos a cargo de cada niño firmaron un consentimiento informado, aprobado por el Comité de Ética de la Universidad.

Una enfermera contactó a los niños seleccionados por vía telefónica para invitarlos a participar, e instruir a los padres y abuelos sobre recomendaciones generales, que incluyeron: *a*) acudir siempre acompañados por un adulto al centro; *b*) ayuno de mínimo 12 h para las muestras de exámenes; *c*) no acudir al centro si el niño hubiera estado enfermo entre 1 día y las 2 semanas previas a la citación, y *d*) suspender la toma de medicamentos al menos 12 h antes de la visita al centro.

## Recolección de datos

Todos los niños fueron evaluados entre las 8.00 y las 10.00. Se realizó una encuesta sobre datos demográficos e historia clínica y se registró la información sobre los factores de riesgo de los padres y abuelos, además de un cuestionario sobre actividad física y alimentación. Se excluyó a los niños con hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedades metabólicas e inflamatorias.

El examen físico de los niños fue realizado por una cardióloga pediatra, y las mediciones de DMF e IMT, por 2 cardiólogas y una enfermera entrenada en ecografía vascular. Las muestras de sangre se extrajeron después de realizadas las técnicas ecográficas.

## Mediciones antropométricas y de desarrollo puberal

Una enfermera pediátrica realizó las mediciones de peso y talla en forma controlada, con balanza de palanca y estatímetro marca SECA®, descalzos, vestidos con ropa interior y una bata. Se calcularon los

índices talla/edad (T/E), peso/talla (P/T) e índice de masa corporal (IMC) (peso en kg/cuadrado de la talla en m), expresados en percentiles y como valor z ( $z = \text{valor medido} - \text{mediana} / 1 \text{ desviación estándar}$ ). Se utilizó como referencia las curvas NCHS-CDC<sup>5</sup> del año 2000, y se definió obesidad como  $\text{IMC} \geq \text{p95}$ , sobrepeso o riesgo de obesidad entre p85 y p94, eutrofia entre p84 y p10 y bajo peso menor que el p10. El IMC se expresa como valor z para transformar su valor en variable continua, adecuada a edad y sexo. Ya que la composición corporal en la edad infantil es evolutiva, se utilizó el mismo patrón de referencia<sup>5</sup>.

Para estimar obesidad central se midió el perímetro de cintura con cinta métrica plástica inextensible, y se promedió 2 mediciones. Se utilizó como referencia una distribución percentilica en población infantil multirracial<sup>6</sup>, expresada como porcentaje del percentil 50 ( $\text{PCp50} = (\text{medida real} / \text{p50})$

100. Se utilizaron las distribuciones percentílicas para cintura debido a los cambios en la composición y la forma corporal de acuerdo con la edad y el desarrollo.

Por último se midieron 4 pliegues cutáneos: bicipital, tricípital (TC), subescapular (SE) y suprailiaco con un calíper Lange<sup>®</sup> y circunferencia braquial de acuerdo con normas internacionales<sup>7</sup>. Se utilizó la razón de pliegues subescapular/tricípital (SE/TC) como indicador indirecto de grasa troncal<sup>8</sup>. Se estimó también el porcentaje de masa grasa total a través de las fórmulas de Slaughter<sup>9</sup>, que utilizan pliegues TC y SE.

El estadio de maduración sexual se evaluó mediante el índice de Tanner<sup>6</sup>.

### Presión arterial

La presión arterial se tomó en decúbito supino, después de 10 min de reposo y en el brazo derecho, en una pieza con temperatura controlada. Se realizaron 3 controles, separados por 5 min, y se promedió los valores. Se utilizó un equipo oscilométrico automático (Dynamap Pro 100, Criticon<sup>®</sup>) con manguito pediátrico y adulto. Se consideró hipertensión si la presión sistólica o la diastólica eran  $\geq \text{p95}$  para sexo, edad y talla del patrón de referencia internacional (NIH 1996).

### Exámenes de sangre

Todas las muestras fueron obtenidas por punción venosa, con ayuno de 12 h. Se determinó: PCRus, por método nefelométrico (nefelómetro Dade Behring BN II; límite de detección, 0,1 mg/l); colesterol total, cHDL y triglicéridos, por métodos enzimáticos estándar (analizador Yací); cLDL, por fórmula de Friedewald, y glucemia, por método de glucosa oxidada.

### Medición de aterosclerosis subclínica

Para la medición de IMT y DMF se utilizó un equipo Hewlett Packard Sonos 5500 con un transductor lineal de alta frecuencia (5-13 MHz). Ambas determinaciones se realizaron en forma cegada al resultado de los exámenes de sangre.

#### *Grosor íntima-media carotídeo*

Se realizó según las recomendaciones del consenso realizado en Mannheim en el año 2004<sup>10</sup>. La imagen se centró en la pared posterior de cada arteria carótida común, donde se eligió un segmento de 1 cm proximal a la bifurcación carotídea de cada lado. Para la medición, se usó un *software* con detección automática de bordes (M' Ath<sup>®</sup> Std). Todas las mediciones se realizaron *off-line* y en fin de diástole. Para el análisis estadístico se consideró el mayor valor de IMT entre el lado derecho y el izquierdo. El coeficiente de variación intraoperador de nuestro grupo es del 3,8%.

#### *Estudio de función endotelial*

Se realizó según las recomendaciones publicadas en el año 2002<sup>11</sup>. Con el niño en posición supina, y con un manguito de presión arterial en el antebrazo no dominante, se exploró la arteria braquial por sobre el pliegue del codo y se realizó la medición de su diámetro basal. Luego, se infló el manguito de presión al menos 50 mmHg por sobre la presión arterial sistólica de reposo del niño por 5 min (fase hiperémica), después de lo cual se liberó el manguito, y se produjo la respuesta posthiperémica. Ambas mediciones, basal y posthiperémica, se realizaron en diástole, durante 3 ciclos cardíacos, y de íntima a íntima usando un calíper electrónico. El DMF se calculó como el porcentaje de cambio en el diámetro arterial posthiperémico con respecto al basal. No se realizó la etapa de dilatación independiente de óxido nítrico con nitroglicerina por la edad de los niños y el peligro de hipotensión.

### Análisis estadístico

Para la descripción de resultados se expone media  $\pm$  desviación estándar. La distribución de la PCRus es marcadamente asimétrica, por lo que esta variable se presenta en los resultados en mediana e intervalo intercuartílico. En todos los análisis que involucraron PCRus en forma continua se utilizó  $\log(\text{PCRus})$  para corregir asimetría y estabilizar la varianza. La asociación entre  $\log(\text{PCR})$  y las demás variables se estudió mediante correlación de Pearson, mediante modelos de regresión lineal múltiple ajustados por edad y sexo, y modelos de regresión logística ajustados por edad y sexo para el cálculo de las *odds ratio* (OR). Para estos últimos se consideró como respuesta PCRus  $> 0,43$ ,

correspondiente a la mediana muestral. Para todos los análisis se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Estudiamos un total de 112 niños, 58 varones y 54 mujeres. El porcentaje de prepúberes varones fue del 30% y las mujeres, el 55% ( $p < 0,01$ , test exacto de Fisher, diferencia esperable en una muestra representativa de la población de niños de esa edad). En cuanto a estado nutricional, de acuerdo con el IMC, el 65% era eutrófico, el 22% tenía sobrepeso, el 10% era obeso y el 3%, de bajo peso, distribución comparable a la que presenta la población escolar chilena<sup>8</sup>. Sólo 1 niña presentó un valor alto de PCRus, de 14,7 mg/l, señal de infección, por lo cual se la excluyó del análisis. Con respecto a DMF, en 9 niños no se obtuvo imágenes satisfactorias de la arteria braquial. En todos los niños se realizó la medición del grosor carotídeo.

En la tabla 1 se resumen las características demográficas, antropométricas y bioquímicas de los niños y las niñas estudiados. La edad promedio del grupo fue  $11,3 \pm 1,9$  años. Con respecto a los parámetros demográficos, no se encontraron diferencias entre niños y niñas. Una diferencia significativa entre niños y niñas se encontró en la relación de pliegues SE/TC, que fue mayor en las niñas ( $p < 0,01$ ).

La mediana de PCRus fue 0,43 mg/l (intervalo intercuartílico, 0,69 mg/l). No se encontraron diferencias

significativas en los valores de PCRus entre niños y niñas. En la tabla 2 se presentan las correlaciones de Pearson entre PCRus y parámetros antropométricos, bioquímicos y de aterosclerosis subclínica para la muestra total. Al analizar a los niños y las niñas en forma separada, se encontró una correlación significativa entre PCRus e IMC, masa grasa total, perímetro de cintura, relación pliegues SE/TC y cLDL en los varones, tanto púberes como prepúberes. En las mujeres, sin embargo, solamente se encontró una relación significativa entre PCRus e IMC, zIMC, masa grasa total y PCp50 en las púberes. No se encontró asociación entre PCRus y edad, colesterol total, cHDL, triglicéridos, presión arterial, glucemia, IMT o DMF ni en varones ni en mujeres.

El log(PCR) se asoció en forma significativa con IMC, zIMC, masa grasa total, perímetro de cintura y glucemia, ajustado por edad y sexo. No se observó diferencias significativas para colesterol, triglicéridos, presión arterial, IMT o DMF. Los valores de estas variables, para PCRus dividida en terciles, se presentan en la tabla 3.

Para determinar los factores de mayor riesgo en determinar una PCRus elevada (PCRus  $> 0,43$  mg/l, que fue la mediana muestral) se realizó un análisis de regresión logística ajustado por edad y sexo. Se encontró una asociación significativa para IMC (OR = 1,28; 1,1-1,5), zIMC (OR = 2,04; 1,3-3,2), masa grasa total (OR = 1,1; 1,04-1,15) y perímetro de cintura (OR = 1,09; 1,03-1,14). Los resultados se muestran en la tabla 4.

**TABLA 1. Variables demográficas y de laboratorio**

Variable	Niños (n = 58) Media $\pm$ DE	Niñas (n = 54) Media $\pm$ DE	Grupo total (n = 112) Media $\pm$ DE
Edad (años)	11,3 $\pm$ 1,9	11,1 $\pm$ 1,8	11,2 $\pm$ 1,9
IMC	19 $\pm$ 3	19 $\pm$ 3	19 $\pm$ 3
zIMC	0,46 $\pm$ 0,95	0,54 $\pm$ 0,99	0,50 $\pm$ 0,96
Cintura (cm)	69 $\pm$ 9	70 $\pm$ 11	70 $\pm$ 10
PCp50 (%)	106 $\pm$ 12	108 $\pm$ 16	107 $\pm$ 14
MGT (%)	23 $\pm$ 10	26 $\pm$ 9	25 $\pm$ 9
SE/TC (mm) <sup>a</sup>	0,76 $\pm$ 0,22	0,88 $\pm$ 0,28	0,82 $\pm$ 0,26
PAS (mmHg)	102 $\pm$ 7	101 $\pm$ 9	102 $\pm$ 8
PAD (mmHg)	55 $\pm$ 5	56 $\pm$ 6	55 $\pm$ 5
PCRus (mg/l) <sup>b</sup>	0,38 $\pm$ 0,6	0,55 $\pm$ 0,8	0,43 $\pm$ 0,69
log PCRus	-0,74 $\pm$ 1	-0,6 $\pm$ 1,08	-0,67 $\pm$ 1,04
Glucemia (mg/dl)	86 $\pm$ 5	83 $\pm$ 6	85 $\pm$ 5
Colesterol total (mg/dl)	146 $\pm$ 23	153 $\pm$ 26	149 $\pm$ 24
cHDL (mg/dl)	56 $\pm$ 11	56 $\pm$ 11	56 $\pm$ 11
cLDL (mg/dl)	76 $\pm$ 23	83 $\pm$ 19	80 $\pm$ 22
Triglicéridos (mg/dl)	64 $\pm$ 31	68 $\pm$ 33	66 $\pm$ 32
IMT máximo (mm)	0,65 $\pm$ 0,06	0,64 $\pm$ 0,07	0,64 $\pm$ 0,06
IMT medio (mm)	0,51 $\pm$ 0,03	0,51 $\pm$ 0,04	0,51 $\pm$ 0,04
DMF (%)	9,4 $\pm$ 4,4	9,8 $\pm$ 3,8	9,6 $\pm$ 4,1

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; DMF: dilatación mediada por flujo arteria braquial; IMC: índice de masa corporal; IMT: grosor intimomedial carotídeo; MGT: masa grasa total; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCp50: porcentaje p50 para perímetro de cintura; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; SE/TC: razón pliegue cutáneo subescapular/tricipital; zIMC: valor z para el IMC.

<sup>a</sup>La diferencia entre sexos es significativa ( $p < 0,01$ ).

<sup>b</sup>Mediana e intervalo intercuartílico.

**TABLA 2. Correlación entre proteína C reactiva ultrasensible y parámetros antropométricos, bioquímicos y de aterosclerosis subclínica en niños**

Variable	Niños (n = 58), r	Niñas (n = 54), r	Muestra total (n = 112), r	p*
Edad (años)	-0,04	-0,2	-0,12	NS
Peso (kg)	0,27	0,14	0,2	0,031
IMC	0,37	0,29	0,33	< 0,001
zIMC	0,29	0,43	0,37	< 0,001
Cintura (cm)	0,41	0,2	0,3	< 0,01
PCp50 (%)	0,47	0,3	0,38	< 0,001
MGT (%)	0,49	0,22	0,37	< 0,001
SE/TC (mm)	0,33	0,14	0,24	0,012
Glucemia (mg/dl)	-0,28	-0,24	-0,26	< 0,01
Colesterol total (mg/dl)	0,26	-0,05	0,1	NS
cHDL (mg/dl)	0,005	-0,11	-0,05	NS
cLDL (mg/dl)	0,28	-0,013	0,15	NS
Triglicéridos (mg/dl)	-0,09	0,02	-0,03	NS
PAS (mmHg)	0,02	0,03	0,02	NS
PAD (mmHg)	-0,02	-0,1	-0,06	NS
IMT medio (mm)	-0,01	-0,008	-0,01	NS
DMF (%)	0,04	0,14	0,09	NS

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; DMF: dilatación mediada por flujo arteria braquial; IMC: índice de masa corporal; IMT: grosor intimomedial carotídeo; MGT: masa grasa total; NS: p > 0,1; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCp50: porcentaje p50 para perímetro de cintura; r: coeficiente de correlación de Pearson, sin ajustar; SE/TC: relación pliegue cutáneo subescapular/tricipital; zIMC: valor z para el IMC.

\*p para muestra total.

**TABLA 3. Distribución de medidas antropométricas, lípidos, presión arterial, grosor intimomedial carotídeo y dilatación mediada por flujo de la arteria braquial según terciles de proteína C reactiva ultrasensible**

Variable	PCR < 0,27 mg/l (n = 35) Media ± DE	PCR 0,27-0,66 mg/l (n = 37) Media ± DE	PCR > 0,66 mg/l (n = 39) Media ± DE	p*
IMC	18 ± 3	19 ± 3	20 ± 3	< 0,01
zIMC	0,14 ± 1,1	0,37 ± 0,9	0,9 ± 0,8	< 0,01
Masa grasa total (%)	22 ± 9	22 ± 9	30 ± 9	< 0,01
Perímetro cintura (cm)	67 ± 8	68 ± 9	74 ± 11	< 0,01
PCp50 (%)	102 ± 11	105 ± 11	114 ± 16	< 0,01
Colesterol total (mg/dl)	149 ± 24	145 ± 24	152 ± 25	NS
cLDL (mg/dl)	79 ± 19	75 ± 20	84 ± 24	NS
cHDL (mg/dl)	57 ± 11	58 ± 13	55 ± 9	NS
Triglicéridos (mg/dl)	70 ± 37	61 ± 29	68 ± 31	NS
PAS (mmHg)	101 ± 7	103 ± 9	101 ± 8	NS
PAD (mmHg)	55 ± 4	57 ± 6	54 ± 6	NS
DMF (%)	9 ± 3	10 ± 4	10 ± 5	NS
IMT medio (mm)	0,50 ± 0,03	0,51 ± 0,04	0,51 ± 0,04	NS

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; DMF: dilatación mediada por flujo arteria braquial; IMC: índice de masa corporal; IMT: grosor intimomedial carotídeo; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCp50: porcentaje p50 para perímetro de cintura; zIMC: valor z para el IMC.

\*Valor de p de tendencia para respuesta log(PCR) ajustado por edad y sexo; NS indica que p > 0,10.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio indican que los valores de PCRus se asocian en forma directa y significativa a indicadores antropométricos de adiposidad, pero no a parámetros de enfermedad aterosclerótica subclínica en población pediátrica sana.

El conocimiento de los valores de PCRus en niños ha cobrado importancia, ya que sólo recientemente se ha incorporado el estudio de este marcador para de-

terminar su relación con enfermedad cardiovascular en niños y adolescentes. Los valores de PCRus en los niños de este estudio fueron significativamente más bajos que los valores en adultos publicados<sup>12</sup>. En niños sanos, la mediana de PCRus va de 0,2 a 0,5 mg/l<sup>12</sup>. Nuestros resultados son comparables con los de Ford et al<sup>13</sup> en 3.348 niños en la encuesta NHANES en el 2003, cuya mediana de PCRus es igual a la nuestra (0,4 mg/l), sin diferencia significativa entre niños y niñas.

**TABLA 4. Riesgo de PCRus elevada según medidas antropométricas, lípidos, presión arterial, glucemia, dilatación mediada por flujo y grosor intimomedial carotídeo**

Variable	OR*	p
IMC	1,28 (1,10-1,5)	< 0,01
zIMC	2,04 (1,3-3,21)	< 0,01
Masa grasa total (%)	1,10 (1,04-1,15)	< 0,001
Perímetro cintura (cm)	1,09 (1,03-1,14)	< 0,01
PCp50 (%)	1,12 (1,07-1,16)	< 0,01
Colesterol total (mg/dl)	1 (0,99-1,02)	NS
cLDL (mg/dl)	1,01 (0,99-1,03)	NS
cHDL (mg/dl)	0,99 (0,96-1,03)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	0,99 (0,98-1,01)	NS
PAS (mmHg)	1,04 (0,98-1,09)	NS
PAD (mmHg)	0,98 (0,91-1,05)	NS
Glucemia (mg/dl)	0,94 (0,87-1,02)	NS
IMT medio (mm)	1,49 (0,10-9)	NS
DMF %	1,10 (0,99-1,22)	NS

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; DMF: dilatación mediada por flujo arteria braquial; IMC: índice de masa corporal; IMT: grosor intimomedial carotídeo; OR: *odds ratio*; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCp50: porcentaje p50 para perímetro de cintura; zIMC: valor z para el IMC.

\*OR para PCR > 0,43 (mediana muestral), ajustado por edad y sexo mediante regresión logística, en forma independiente; NS indica que  $p > 0,1$ .

Desde el punto de vista clínico, la importancia de esclarecer el papel patogénico de la PCRus en los niños nace por su relación con lesiones ateroscleróticas ya establecidas en niños menores de 15 años de edad, independientemente de otros factores de riesgo<sup>14</sup>. En adultos, hoy se acepta que la PCR tiene un papel patogénico en la placa aterosclerótica: puede activar el complemento y las células endoteliales<sup>15,16</sup>, alterar la producción de óxido nítrico<sup>17</sup> y mediar, entre otros, la producción de factor tisular<sup>18</sup>. En la actualidad, la Asociación y el Colegio Americano de Cardiología recomiendan la medición de PCRus en adultos para mejorar la predicción de riesgo cardiovascular en las personas que presentan un riesgo intermedio (10-20%) según la escala de Framingham<sup>19</sup>.

Los determinantes más importantes de los valores de PCRus en nuestra población fueron IMC, zIMC y otros estimadores clínicos de adiposidad como, el porcentaje de masa grasa total, el perímetro de cintura y la razón de pliegues subescapular/tricipital (indicador de obesidad troncal). Los estudios que han evaluado la relación de la PCRus con factores de riesgo tradicionales y antropometría en niños «sanos» son escasos. Sin embargo, nuestros datos coinciden con los resultados de estos estudios<sup>20-22</sup>. En el trabajo de Cook et al<sup>20</sup>, el índice ponderal fue el mejor determinante de PCRus, tanto en niños como niñas, y en el estudio de Ford<sup>21</sup>, el IMC. Asimismo, la magnitud de los coeficientes de correlación entre PCRus y medidas de adiposidad encontrados en nuestro estudio fue semejante a lo publicado. Si bien esta magnitud fue baja, ello puede atri-

buirse a que los niños sanos presentan menos de factores de riesgo y bajas cifras de PCRus.

La explicación de por qué se relacionan PCRus y adiposidad se basa en numerosos estudios en adultos que han demostrado que en los sujetos obesos y con sobrepeso hay un estado proinflamatorio<sup>23</sup>. En la actualidad se postula que mayores cifras de PCRus en ellos se deben a la mayor expresión de interleucina 6 o factor de necrosis tumoral en el tejido adiposo intraabdominal. Esto explicaría la estrecha y significativa relación entre IMC o zIMC y PCRus, tanto en adultos<sup>23</sup> como en niños en sobrepeso u obesos<sup>24-26</sup>. Recientemente, se ha publicado que la PCRus también es un marcador de resistencia insulínica y diabetes en adultos<sup>27,28</sup>. Finalmente, la obesidad se asocia a altas concentraciones de leptina y a bajas cifras de adiponectina (proteína antiinflamatoria y antiaterogénica<sup>29</sup>), proteínas producidas exclusivamente por el tejido adiposo. De esta manera, el estado de inflamación crónica (PCRus elevada) junto con los bajos valores de adiponectina y la mayor prevalencia de factores de riesgo metabólicos podrían favorecer el desarrollo futuro de aterosclerosis tanto en adultos y niños obesos.

A diferencia de lo que sucede en adultos, en niños no se ha demostrado en forma constante la asociación de PCRus a dislipemia. En nuestra muestra, la PCRus sólo se asoció en forma significativa al cLDL en los varones, y no encontramos relación con otros lípidos plasmáticos. Desde el punto de vista fisiopatológico, este hallazgo es interesante, ya que se ha demostrado que la PCR podría mediar la captación de LDL por el macrófago en la placa aterosclerótica y así relacionarse con el desarrollo de aterosclerosis<sup>17</sup>. A diferencia de lo que ocurre en adultos, la falta de correlación de PCRus con otros factores de riesgo en nuestro estudio, como presión arterial o glucemia, indica que dicha asociación puede comenzar más tarde en la vida, o requerir de mayor inflamación.

Existe evidencia en nuestro medio sobre la presencia de complicaciones metabólicas que acompañan a la obesidad infantil y que previamente se consideraban sólo propias de la población adulta<sup>8,30</sup>. De este conocimiento nació nuestra preocupación por estudiar estos parámetros en niños, ya que la prevalencia de exceso de peso en la población escolar chilena es de alrededor del 38%. Como reportan Freedman et al<sup>14</sup> en estudios de seguimiento de Bogalusa, existe una alta probabilidad de que estos niños continúen siendo obesos y desarrollen otros factores de riesgo cardiovascular hacia la vida adulta<sup>31,32</sup>. Juonala et al<sup>33</sup> han publicado recientemente que, además de los factores de riesgo tradicionales, las cifras de PCRus en la niñez tienden a mantenerse en la edad adulta. En un estudio recientemente publicado en 51 niños y adolescentes españoles sanos, pero hijos de al menos un padre con hipertensión, se demostró que los valores de PCRus eran más altos<sup>34</sup>. Asimismo, en ese grupo de niños también encontraron una relación

significativa entre marcadores de obesidad y PCRus, al igual que en nuestro estudio. Si se confirma que la inflamación subclínica es predictora de eventos cardíacos, al igual que de diabetes mellitus tipo 2, el conocimiento de cómo se comporta este marcador, tempranamente en la edad pediátrica, cobrará mayor importancia.

Finalmente, no encontramos asociación entre PCRus y las medidas de aterosclerosis subclínica estudiadas. Los estudios reportados en niños sanos son escasos. Järvisalo et al<sup>22</sup>, con 79 niños finlandeses, demostraron que la PCRus se asociaba a una alteración de la función endotelial y al engrosamiento carotídeo. No tenemos explicación para las diferencias entre ese estudio y el nuestro, ya que los valores de PCRus, DMF y otros factores de riesgo fueron muy semejantes a los nuestros. Una explicación podría ser la existencia de factores protectores genéticos y/o ambientales en nuestra población. Sin embargo, la escasez de publicaciones en cuanto a asociación entre PCRus y alteración de la función y anatomía vascular en niños sanos indica que aún queda mucho por investigar. Lo que ha sido demostrado, es que en niños con obesidad mórbida, hay relación entre la PCRus y la alteración de la dilatación de la arteria braquial y el IMT en comparación con niños eutróficos. Sin embargo, la información actual es insuficiente para definir si estas alteraciones arteriales tempranas en niños obesos las causa solamente la inflamación presente o son consecuencia de una mayor carga de factores de riesgo asociados, y la inflamación no es más que un epifenómeno.

Los resultados obtenidos estimulan el desarrollo de nuevos programas enfocados a la prevención e intervención precoz del sobrepeso y la obesidad en la población pediátrica. El incentivo de la actividad física, podría ser el «medicamento ideal» para utilizar desde la infancia hasta la vejez<sup>35</sup>.

### Limitaciones del estudio

Nuestro estudio tiene las siguientes limitaciones: *a*) el número de niños estudiados es pequeño; *b*) dado que corresponde a un estudio transversal, no es posible establecer relaciones causa-efecto en los hallazgos, por lo que la necesidad de estudios prospectivos es crucial, y *c*) dada la limitación del tamaño muestral, la falta de correlación entre edad y PCRus puede estar sujeta a error.

### CONCLUSIONES

Este estudio aporta evidencia sobre una estrecha relación entre un marcador de inflamación subclínica, la PCRus, y marcadores clínicos de obesidad. Sólo el seguimiento de estos niños podrá aclarar si la PCRus es causa o consecuencia del proceso aterogénico y si es reversible el daño existente. Asimismo, la relación de este marcador con parámetros de adiposidad en niños

hace imperioso investigar más su relación con otros parámetros metabólicos que puedan aumentar el riesgo de diabetes y otras enfermedades crónicas en la edad adulta.

### BIBLIOGRAFÍA

- Zieske AW, Tracy RP, McMahan CA, Herderick EE, Homma S, Malcom G, et al. Elevated serum C-reactive protein levels and advanced atherosclerosis in youth. *Circulation*. 2005;25:1237-43.
- Kavey REW, Daniels SR, Lauer RM, Atkinns DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation*. 2003;107:1562-6.
- Ross R. Mechanisms of disease: Atherosclerosis — An inflammatory disease. *New Engl J Med*. 1999;340:115-26.
- Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation*. 1999;100:96-102.
- National Health and Nutrition Examination Survey. Anthropometry Procedures Manual 2002. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/bm.pdf>
- Fernández J, Redden D, Pietrobelli A, Allison D. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-american and mexican-american children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;145:439-44.
- Moran A, Jacobs DR, Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes*. 1999; 48:2039-44.
- Barja S, Arteaga A, Acosta AM, Hodgson MI. Resistencia insulínica y otras expresiones del síndrome metabólico en niños obesos chilenos. *Rev Med Chile*. 2003;131:259-68.
- Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA. Skinfold equation for estimation of body fatness in children and youth. *Human Biology*. 1998;60:709-23.
- Touboul P, Hennerici MG, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, Ebrahim S, et al. Mannheim Intima-Media Thickness Consensus. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:346-9.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:257-65.
- Ridker PM, Rifai N. En: MediEdition, editor. C-reactive protein and cardiovascular disease. Boston: MediEdition; 2006.
- Ford ES, Wayne HG, Myers GL, Rifai N, Ridker PM, Mannino M. C-reactive protein concentration distribution among US children and young adults: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Clin Chem*. 2003;49:1353-7.
- Freedman DS, Kettel L, Dietz W, Srinivasan S, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2001;108:712-18.
- Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*. 2001. 103:2531-4.
- Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102:2165-8.
- Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages. *Circulation*. 2001;103:1194-7.
- Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med*. 2000;32:274-8.

19. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al; Centers for Disease Control and Prevention, American Heart Association. 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. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000;149:139-50.
21. Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children. *Circulation*. 2003;108:1053-8.
22. Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari JSA, Hartiala J, et al. Elevated C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1323-8.
23. Visser M, Bouter LM, McQuillan G, Wener M, Harris T. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282:2131-5.
24. Wu DM, Chu NF, Shen MH, Chang JB. Plasma C-reactive protein levels and their relationship to anthropometric and lipid characteristics among children. *J Clin Epidemiol*. 2003;56:94-100.
25. Valle M, Martos R, Gascón F, Cañete R, Zafra MA, Morales R. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab*. 2005;31:55-62.
26. Visser CA, Bouter LM, McQuillan G, Wener M, Harris T. Low grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001;107:e13.
27. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and the risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286:327-34.
28. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PWF. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004;110:380-5.
29. Pischon T, Rimm EB. Adiponectin: A promising marker for cardiovascular disease. *Clin Chem*. 2006;52:797-9.
30. Burrows R, Gattas V, Leiva L, Barrera G, Burgueño M. Biological, familial and metabolic characteristics of infantile and juvenile obesity. *Rev Med Chile*. 2001;129:1155-62.
31. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns. *JAMA*. 2003;290:2277-83.
32. Davis PH, Dawson JD, Ryley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation*. 2001;104:2815-9.
33. Juonala M, Viikari JSA, Ronnema T, Taittonen L, Marniemi J, Raitakari OT. Childhood C-reactive protein in predicting CRP and carotid intima-media thickness in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1883-8.
34. Diaz JJ, Arguelles J, Malaga I, Perillán C, Vijande M, Malaga S. C-reactive protein is elevated in the offspring of parents with essential hypertension. *Arch Dis Child*. 2007;92:304-8.
35. Elosua R. Actividad física. Un eficiente y olvidado elemento de la prevención cardiovascular, desde la infancia a la vejez. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:887-90.