

Proteína C reactiva ultrasensible como marcador proinflamatorio y su asociación con la obesidad

Ultrasensitive C reactive protein as a proinflammatory marker and its association with obesity

Pablo Adrián Sánchez Reyes,* Daniel Alejandro Seniscal Arredondo,[†] Santiago Taracena Pacheco,[‡] Ana Karen Ramírez Fuentes,[§] Victoria Villanueva Jiménez,[§] Luis Felipe Benítez Benítez,[§] Pavel Yael Arias Siu,[§] Enrique Juan Díaz Greene[¶]

Citar como: Sánchez RPA, Seniscal ADA, Taracena PS, Ramírez FAK, Villanueva JV, Benítez BLF et al. Proteína C reactiva ultrasensible como marcador proinflamatorio y su asociación con la obesidad. Acta Med GA. 2023; 21 (1): 46-50. <https://dx.doi.org/10.35366/109021>

Resumen

Introducción: la proteína C ultrasensible (PCRus) es un biomarcador inflamatorio producido principalmente en el hígado. La obesidad ha sido ligada a un proceso inflamatorio crónico y tiene una conexión cercana con dicho biomarcador al sobreexpresar citocinas proinflamatorias derivadas del tejido adiposo. **Objetivo:** estudiar la asociación de la obesidad con la elevación de la PCRus como marcador proinflamatorio en población mexicana. **Material y métodos:** estudio retrospectivo y transversal. Se utilizaron registros de PCRus en pacientes de la clínica de medicina preventiva en un hospital privado de la Ciudad de México, de enero a junio de 2019. Población: 672 pacientes mayores de 20 años; 419 hombres y 253 mujeres, con datos de índice de masa corporal (IMC) y PCRus < 10 mg/L. Se realizó regresión lineal múltiple con transformaciones logarítmicas de PCRus, IMC y sexo. **Resultados:** el coeficiente para el logaritmo natural de IMC resultó positivo y estadísticamente significativo ($p < 0.001$), el coeficiente para sexo masculino resultó negativo y estadísticamente significativo ($p < 0.001$), el modelo obtuvo una $R^2 = 0.17$. **Conclusiones:** la elevación de PCRus se encontró asociada de manera positiva con el IMC y positiva con el sexo femenino; sin embargo, el modelo es poco explicativo, ya que existen elevaciones del PCRus en ambos grupos, aunque fue mayor en pacientes con obesidad, con o sin comorbilidades, esto sugiere que la PCRus es un marcador inflamatorio asociado a obesidad en población mexicana.

Palabras clave: obesidad, proteína C reactiva ultrasensible, marcador proinflamatorio, inflamación sistémica crónica.

Abstract

Introduction: usCRP is an inflammatory biomarker produced in the liver. Obesity has been associated with a chronic inflammatory process and linked with said biomarker by overexpressing pro-inflammatory cytokines produced in adipose tissue. **Objectives:** study the association between elevated usCRP as a pro-inflammatory marker in patients with a diagnosis of obesity in the Mexican population. **Material and methods:** retrospective and cross-sectional study; registries of usCRP in patients of the preventive medicine clinic in a private hospital in Mexico City were reviewed from January to June 2019. The population included 672 patients, of which 419 were male and 253 female at least 20 years of age, in whom usCRP values < 10 mg/L. We performed a multiple linear regression with logarithmic transformations of usCRP, BMI, and sex. **Results:** the coefficient for the natural logarithm for the BMI was positive and statistically significant ($p < 0.001$), the coefficient for the male sex turned a negative and statistically significant result ($p < 0.001$), and the model obtained an $R^2 = 0.17$. **Conclusions:** a positive association between elevated usCRP, female sex, and BMI were found; however, this model does not manage to explain all elevations in usCRP, meaning that we found elevations in both groups. More significant elevations were found in obese patients, with or without comorbidities, thus suggesting that usCRP is an inflammatory marker associated with obesity in Mexican population.

Keywords: obesity, ultra-sensitive C reactive protein, proinflammatory marker, chronic systemic inflammation.

www.medigraphic.org.mx

* Jefe médico, Clínica Diagnóstica.

[†] Residente Medicina Interna. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

[§] Servicio Social de la Universidad del Valle de México, Área de Investigación y Enseñanza.

[¶] Jefatura de la División de Educación Médica.

Hospital Angeles Pedregal. Ciudad de México.

Correspondencia:

Dr. Enrique Juan Díaz Greene

Correo electrónico: ensenanza.hap@saludangeles.com



Aceptado: 22-06-2022.

Abreviaturas:

PCRus = proteína C reactiva ultrasensible.
HAP = Hospital Angeles Pedregal.
IMC = índice de masa corporal.
ENSANUT = Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad y el sobrepeso se definen como la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, con un índice de masa corporal $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ para sobrepeso y $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ para obesidad.¹ Se trata de una enfermedad crónica y se ha convertido en la primera causa de enfermedad metabólica y cardiovascular, en la que México ocupa el segundo lugar a nivel mundial.² De acuerdo con la ENSANUT³ 2018, el porcentaje de adultos con sobrepeso y obesidad es de 75.2% (39.1% sobrepeso y 36.1% obesidad, respectivamente).³ La obesidad es un factor de riesgo para diversas enfermedades (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, hígado graso no alcohólico, entre otras), por lo cual se le ha otorgado importancia para prevenir el desarrollo de complicaciones.⁴

Este estudio busca contestar si existe una relación entre la PCRus y el IMC en la población mexicana.

Proteína C reactiva ultrasensible

La proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) es una proteína homopentamérica de fase aguda. Se eleva en diversas condiciones en las que se desarrolla una respuesta inflamatoria sistémica.⁵ Se produce principalmente en el hepatocito y en menor cantidad en tejido adiposo, músculo liso, células inmunológicas y endotelio.^{5,6} En particular ha sido utilizada como un biomarcador útil en la práctica clínica para diversas enfermedades como: resistencia a la insulina, obesidad, apnea del sueño, cáncer y enfermedad cardiovascular.^{7,8} La obesidad ha sido ligada a un proceso inflamatorio crónico y tiene una conexión cercana con dicho biomarcador al sobreexpresar las citocinas proinflamatorias derivadas del tejido adiposo, entre las que se encuentran el aumento de la producción y secreción de interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), así como disminución de la producción de adiponectina.⁷ El aumento de los niveles circulatorios de mediadores inflamatorios, en particular IL-6, se ha asociado con la estimulación de los hepatocitos para sintetizar y producir un marcador de inflamación sistémica de bajo grado, la proteína C reactiva.⁹

La asociación entre un índice de masa corporal aumentado y la elevación de la PCRus se produce con mayor frecuencia en mujeres en América y Europa.⁸ Dicha pro-

teína se ha descrito como un marcador importante en el desarrollo de aterosclerosis con el que se puede detectar un mayor riesgo para presentar eventos cardiovasculares.^{10,11} El Colegio Americano de Cardiología describe los puntos de corte de la PCRus para estimar la existencia de riesgo cardiovascular, considerando un valor normal $< 1 \text{ mg/L}$.¹²

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: estudio retrospectivo y transversal; se revisaron los registros de PCRus en pacientes de la Clínica Diagnóstica de un hospital privado de la Ciudad de México en el periodo de enero a junio de 2019. Para definir obesidad se utilizó la clasificación por medio del índice de masa corporal (IMC) de la Organización Mundial de la Salud. Para la medición por laboratorio de PCRus, se utilizó como punto de corte el propuesto por el Colegio Americano de Cardiología para estratificación de riesgo cardiovascular, en el que se clasifica en: bajo riesgo ($< 1 \text{ mg/L}$), riesgo moderado ($\geq 1 \text{ mg/L}$) y riesgo alto ($\geq 3 \text{ mg/L}$). Un valor $\geq 10 \text{ mg/L}$ se considera como respuesta inflamatoria de fase aguda.

Criterios de inclusión y exclusión: los pacientes incluidos fueron hombres y mujeres mayores de 20 años que contaran con registro de medidas antropométricas y cuantificación por laboratorio de PCRus $< 10 \text{ mg/L}$.

Población: se estudiaron 672 pacientes con una mediana de edad de 43 años (rango 22-85 años) incluyendo, 419 (62.35%) hombres y 253 (37.65%) mujeres. Las características generales de la población por grupos y criterios establecidos se describen en la *Tabla 1*.

Análisis estadístico: se realizó un análisis descriptivo de las variables de edad, IMC y PCRus con medidas de

Tabla 1: Características poblacionales (N = 672).

Características	n (%)
Género	
Hombres	419 (62.35)
Mujeres	253 (37.65)
Edad (años)	
Media [rango]	43.09 [22-85]
Mujeres, mediana [percentil 25-75]	42 [35-48]
Hombres, mediana [percentil 25-75]	43 [37-49]
Índice de masa corporal (kg/m^2)	
< 30	559 (83.2)
≥ 30	113 (16.8)
Mujeres, mediana [percentil 25-75]	22.4 [22.2-27.2]
Hombres, mediana [percentil 25-75]	26.9 [24.9-29.5]
Proteína C reactiva ultrasensible (mg/L)	
< 1	265 (41.4)
≥ 1 -9.99	375 (58.6)

Tabla 2: Distribución de los niveles de PCRus de acuerdo a sexo y edad.

Características	Clasificación por riesgo, n (%)			Nivel de PCRus	
	0-1.9 mg/L	2.0-2.9 mg/L	3.0-9.9 mg/L	Media	Mediana
Total	434 (64.5)	101 (15)	137 (20.5)	1.9	1.28
Sexo					
Masculino	279 (66.5)	72 (17.2)	68 (16.3)	1.84	1.25
Femenino	155 (61.3)	29 (11.5)	69 (27.2)	2.16	1.35
Edad (años)					
20-29	20 (69.0)	6 (20.6)	3 (10.4)	1.92	1.74
30-39	158 (69.6)	24 (10.5)	45 (19.9)	1.89	1.08
40-49	154 (59.7)	48 (18.6)	56 (21.7)	2.08	1.56
50-59	81 (67.5)	15 (12.5)	24 (20.0)	1.82	1.20
60-69	17 (51.6)	8 (24.2)	8 (24.2)	2.17	1.88
70-79	3 (75.0)	0 (0)	1 (15.0)	1.46	0.77
≥ 80	1 (100.0)	0 (0)	0 (0)	1.33	1.33

PCRus = proteína C reactiva ultrasensible.

Tabla 3: Resultados de regresión lineal múltiple.

Coefficiente	Estimado	IC 2.5%	IC 97.5%	p (β = 0)	Coefficiente estandarizado	R ² parcial
β ₀ (intercepto)	-8.38	-9.84	-6.93	< 0.001	0.18 *	NA
β ₁ [Ln (IMC)]	2.71	2.25	3.15	< 0.001	0.38*	0.17
β ₂ (masculino)	-0.31	-0.45	0.17	< 0.001	-0.29*	0.03

Ln = logaritmo natural. IMC = índice de masa corporal. NA = no aplica.

* Tamaño de efecto pequeño.

tendencia central (media y desviación estándar) o mediana y cuantiles 25% y 75%, dependiendo de la distribución de la variable numérica, utilizando prueba de Shapiro-Wilk y gráfico Q-Q para hipótesis nula de normalidad. Las variables de sexo, e hígado graso se describen mediante proporciones.

Para la estadística inferencial se realizó una regresión lineal múltiple por mínimos cuadrados ordinarios con variable dependiente logaritmo natural de PCRus y variables independientes logaritmo natural de edad e IMC y sexo.

RESULTADOS

De 672 pacientes, 113 cumplieron el criterio de obesidad, con prevalencia de 16.8%; de los cuales, 75.9% fueron

hombres y 24.1% mujeres. La distribución de la PCRus de acuerdo con edad y sexo de los pacientes se describe en la *Tabla 2*. Se utilizó inicialmente modelo con variables independientes de logaritmo natural de IMC y edad, además de sexo. En dicho modelo se obtuvo $R^2 = 0.17$, sin datos de colinealidad (factor de inflación de varianza < 5 para todas las variables); sin embargo, en dicho modelo la edad resultó con un error estándar muy alto, con $p = 0.20$ para prueba de hipótesis de coeficiente para variable edad = 0, por lo que no se rechaza y se elimina variable para siguiente modelo. El modelo queda de la siguiente manera: $\text{Ln (PCRus)} = \beta_1 \text{Ln (IMC)} + \beta_2 \text{Masculino} + \beta_0$. Se obtiene una $R^2 = 0.17$. En la evaluación de los residuos no se rechaza hipótesis nula de normalidad (gráfico Q-Q y prueba de Shapiro-Wilk $p = 0.06$) (*Tabla 3, Figuras 1 y 2*).

DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo y transversal, se buscó correlacionar un reactante de fase aguda como la PCRus en población mexicana con diferentes medidas antropométricas y encontrar una correlación con diferentes estados de los pacientes. Los resultados nos permitieron demostrar correlación entre la población femenina, un IMC en rango de obesidad y un valor de PCRus elevado de manera significativa.

Esto tiene una serie de implicaciones, particularmente en relación al pronóstico de los pacientes cuyas condiciones implican una elevación de la PCR, como un metaanálisis publicado en el 2017 que tiene como intención el demostrar una relación independiente entre la proteína C reactiva y la mortalidad por cualquier causa,¹³ incluyendo a 83,995 pacientes de 14 ensayos clínicos, reportando un riesgo relativo (RR) de 1.75 (IC 95% 1.55-1.98) para mortalidad por cualquier causa, 2.03 (IC 95% 1.65-2.50) para mortalidad cardiovascular y 1.25 (IC 95% 1.13-1.38) para mortalidad a causa de cáncer. Esto aumenta el valor pronóstico que tiene este tipo de marcador para una visión más objetiva de los factores de riesgo con los que cuentan nuestros pacientes.

En cuanto a su disminución como parte de la protección para efectos adversos, el ensayo ACCELERATE¹⁴ demostró beneficio para el riesgo cardiovascular cuando se mejoraban los niveles de lípidos en pacientes con una PCRus mayor a 2 mg/L, contrastando con la terapia para disminución de lípidos con PCRus menor a esto que no mostraba beneficio.

La evidencia mencionada le atribuye a la PCRus un rol importante en nuestra comprensión del riesgo cardiovascular, así como un marcador adecuado para la elección de terapias y dirección del tratamiento en pacientes metabólicamente complejos.

Nuestros hallazgos son comparables con un estudio de cohorte publicado en el año 2019 que presentó las diferencias raciales de los niveles de PCRus en una población estadounidense de 9,341 pacientes,¹⁵ encontraron una asociación entre la PCRus elevada y las mujeres caucásicas de su población en comparación con los hombres de la misma raza con una probabilidad predicha (PP) de 0.35 (IC 95% = 0.34-0.36). Esto podría implicar una mayor intensidad en la respuesta inflamatoria de los pacientes femeninos y la población reportada, posiblemente retando los valores de referencia ya establecidos para una población uniforme que no se comporta como tal.

Se plantea la posibilidad de realizar como siguiente paso, un estudio prospectivo en el que se utilicen mediciones secuenciales de PCRus como marcador proinflamatorio a través del tiempo como herramienta diagnóstica para valoración del riesgo de progresión a enfermedad metabólica y sus complicaciones.

CONCLUSIONES

En este estudio, encontramos una correlación positiva entre el IMC y PCRus, así como una asociación positiva entre sexo femenino y PCRus. En el modelo obtenido se observa que la variable de IMC es la más explicativa del

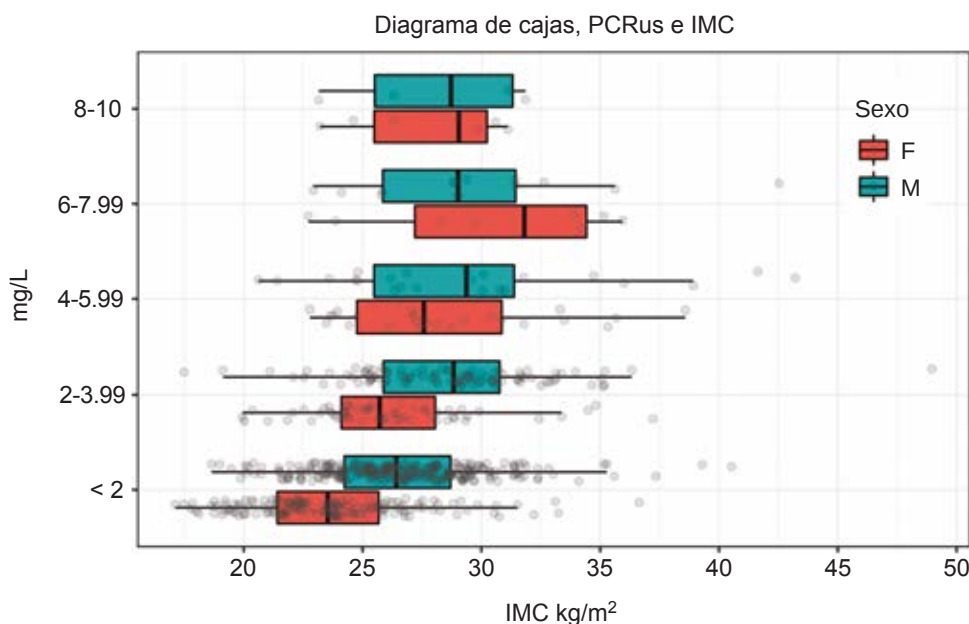
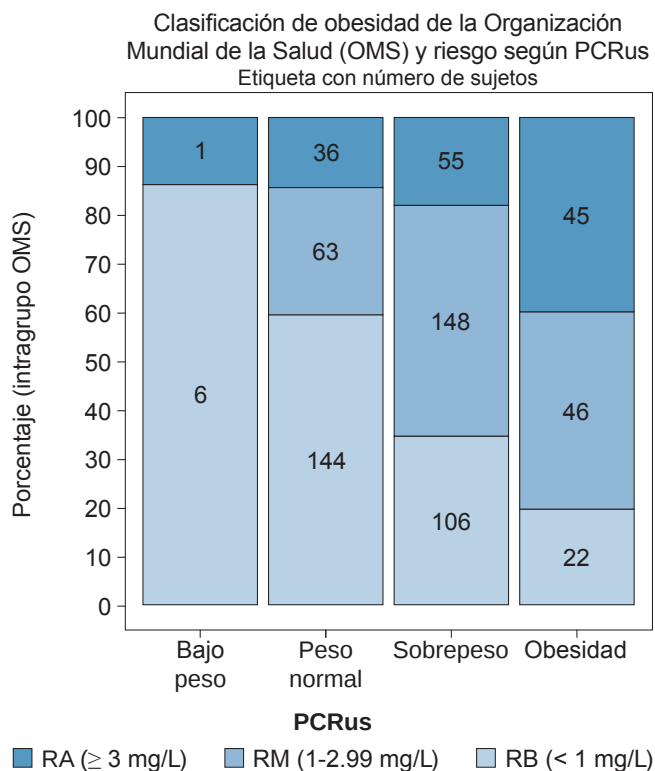


Figura 1:

Gráfica comparativa entre pacientes con y sin obesidad con PCRus. PCRus = proteína C reactiva ultrasensible. IMC = índice de masa corporal.

Figura 2: Clasificación de obesidad y riesgo según PCRus.
PCRus = proteína C reactiva ultrasensible.



modelo (R^2 parcial de 0.17). Es importante además señalar que el tamaño del efecto de los coeficientes es pequeño. Este modelo sólo explica 17% de la varianza, además de requerir transformación exponencial para su aplicación, por lo que no puede usarse como modelo predictor.

Concluimos que la PCRus se eleva de manera significativa con obesidad y que, a pesar de ser un marcador inespecífico, sí tiene valor como marcador proinflamatorio.

Limitaciones del estudio: nuestro estudio tiene limitaciones potenciales. Los resultados están basados en pacientes de la clínica diagnóstica de un hospital privado, por lo que consideramos que hay un sesgo de selección de pacientes y puede no ser representativo de la población mexicana. El diseño del estudio no permite establecer causalidad; además, por la forma de adquisición de los datos, no permite considerar factores de confusión que pudieran ser responsables de la elevación de PCRus.

El valor normal para la PCRus es un valor que extrapolamos de estudios para enfermedad cardiovascular, faltan estudios para evaluación de puntos de corte específicos para obesidad.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Who.int. [citado en octubre del 2021]. 2021. Disponible en: <https://who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15 (5): 288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
3. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2018 [Internet]. Consultado en octubre 2018. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
4. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. 2016; 22 Suppl 3: 1-203. doi: 10.4158/EP161365.GL.
5. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaikow F, Mazza JJ et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. *WJ*. 2016; 115 (6): 317-321.
6. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018; 9: 754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.
7. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003; 111 (12): 1805-1812. doi: 10.1172/JCI18921.
8. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013; 14 (3): 232-244. doi: 10.1111/obr.12003.
9. Ellulu MS, Khaza'i H, Rahmat A, Patimah I, Abed Y. Obesity can predict and promote systemic inflammation in healthy adults. *Int J Cardiol*. 2016; 215: 318-324. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.089.
10. Zimmermann E, Anty R, Tordjman J, Verrijken A, Gual P, Tran A et al. C-reactive protein levels in relation to various features of non-alcoholic fatty liver disease among obese patients. *J Hepatol*. 2011; 55 (3): 660-665. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.017.
11. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *Am J Cardiol*. 2010; 106 (1): 56-61. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.02.017.
12. Ridker PM. A test in context: high-sensitivity C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67 (6): 712-723. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.037.
13. Li Y, Zhong X, Cheng G, Zhao C, Zhang L, Hong Y et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017; 259: 75-82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.003.
14. Puri R, Nissen SE, Arsenault BJ, St John J, Riesmeyer JS, Ruotolo G et al. Effect of C-reactive protein on lipoprotein(a)-associated cardiovascular risk in optimally treated patients with high-risk vascular disease: a prespecified secondary analysis of the ACCELERATE trial. *JAMA Cardiol*. 2020; 5 (10): 1136-1143. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2413.
15. Farmer HR, Wray LA, Xian Y, Xu H, Pagidipati N, Peterson ED et al. Racial differences in elevated C-reactive protein among US older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2020; 68 (2): 362-369. doi: 10.1111/jgs.16187.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.