

Proteína C-Reactiva y su relación con adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en niños sanos de la Región Metropolitana.

Mónica Acevedo, Pilar Arnaíz, Salesa Barja, Ximena Berríos, Claudia Bambs, Beatriz Guzmán, Jacqueline Carvajal, Berta Cassis, Carlos Navarrete (Estadístico).

Departamentos de Enfermedades Cardiovasculares, Pediatría y Salud Pública, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: La proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus) es un marcador de riesgo (FR) emergente. En adultos, se asocia a la mayoría de los FR metabólicos, al desarrollo de diabetes y predice eventos cardiovasculares futuros. Dado que la aterosclerosis puede comenzar en la niñez, es importante conocer los niveles de este marcador y sus relaciones con los FR clásicos en la población pediátrica.

Objetivo: Determinar los niveles de PCRus y establecer su relación con medidas antropométricas de adiposidad, FR tradicionales y medidas de aterosclerosis subclínica en niños de Santiago.

Método: Estudio prospectivo en hijos de sujetos sanos de la zona urbana de Santiago. En todos los niños se realizó una encuesta sobre FR clásicos, se evaluó antropometría, maduración puberal y perfil lipídico, glicemia y PCR ultrasensible (Dade Behring) en muestra de sangre en ayunas. En todos se realizó además estudio de función endotelial por dilatación mediada por flujo en arteria braquial (DMF) y del grosor íntima-media carotídeo (IMT).

Resultados: Se incluyeron en este análisis 88 niños (51% hombres), edad 10 ± 2 (promedio DS) años. La PCRus del grupo fue 0.88 ± 1.47 mg/L (mediana = 0.38 mg/L). En ambos sexos, la PCRus se correlacionó en forma directa a índice de masa corporal (IMC, expresado en puntaje z), a estimación clínica de grasa corporal: masa grasa total (MGT), grasa troncal, perímetro de cintura (PC) y a colesterol LDL ($p < 0.04$). Los niños en el tercil superior de PCR presentaron mayor: zIMC, MGT, PC y LDL que los niños en los terciles inferiores (ver tabla). Los factores de riesgo para determinar una PCR elevada, en forma aislada, fueron: zIMC (OR=2.25 {1.25-4.04}), MGT (OR=1.09 {1.03-1.15}) y PC (OR=1.06 {1.01-1.11}). No se demostró asociación entre PCRus y DMF o IMT.

Conclusión: La PCRus se asocia en forma directa a índices de adiposidad y a colesterol LDL en niños. En este estudio no se demostró asociación de este marcador a medidas de aterosclerosis subclínica. El seguimiento de esta población será importante para poder determinar si la presencia de inflamación subclínica se traducirá en mayor desarrollo de enfermedad aterosclerótica en la edad adulta.

Palabras claves: inflamación, factores de riesgo, niños, obesidad.

Correspondencia: Dra. Mónica Acevedo B.
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 85, 1er Piso, Santiago, Chile
Teléfono: 3543334 - Fax: 6325275
Email: macevedo@med.puc.cl

Variable	PCR < 0.27		PCR 0.27- 0.69		PCR > 0.69		P. tendencia
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	
Edad (años)	10	2	10	2	10	2	NS
Z IMC	18	3	19	3	21	4	0.0008
MGT (%)	21	9	22	9	29	9	0.004
P. Cintura (cm)	66	8	68	9	73	12	0.008
LDL (mg/dl)	77	20	79	20	84	25	0.04
HDL (mg/dl)	55	10	53	13	55	10	NS
Triglicéridos (mg/dl)	67	34	64	30	69	28	NS
Glicemia (mg/dl)	84	6	85	4	83	6	0.03

C-reactive protein in relation to adiposity, cardiovascular risk factor and subclinical atherosclerosis in healthy children from Santiago, Chile

Background: Ultrasensitive C-reactive protein (USCRP) is an emergent cardiovascular risk factor (RF). In adults, USCRP is associated to most metabolic RF, to diabetes and future cardiovascular events. Since atherosclerosis may develop in childhood, the relation of USCRP to classic RF in children deserves attention.

Aim: To correlate USCRP levels with adiposity, traditional RF and subclinical atherosclerosis in children from Santiago

Methods: Children from healthy parents living in urban areas of Santiago were prospectively studied. A survey of traditional RF, anthropometric measurements, pubertal maturation, serum lipid profile, serum blood sugar level and USCRP (Dade Behring) were determined in all children in a fasting sample. Endothelial function was assessed by flow mediated vasodilation of the brachial artery (FMD) and intimal media thickness (IMT)

Results: 88 children (51% males) aged 10±2 years were studied. Mean USCRP was 0.88 mg/L (SD 1.47, median 0.38). In both gender groups USCRP was directly correlated to body mass index (BMI, z score), total body fat (TBF), central adiposity measured by skin folds, waist circumference (WC) and LDL cholesterol ($p < 0.04$). Children at top tercile USCRP level exhibited greater BMI, total body fat, central adiposity, WC and LDL level as compared to those in the lower USCRP tercile (Table). Independent predictors of high CRP levels were BMI (OR 2.55, 95%CI 1.25-4.04), MGT (OR 1.09 (1.03-1.15)) and WC (OR 1.06 (1.01-1.11)). There was no association between USPCR and FMV or IMT.

Conclusion: USCRP is directly associated to adiposity indices and serum LDL level in children. This study showed no association of USCRP and indices of subclinical atherosclerosis. Follow up of these children will help determine whether subclinical inflammation will predict the appearance of atherosclerosis when they reach adult age.

Key words: risk factors, children, obesity, inflammation

Variable	CRP < 0.27		CRP 0.27- 0.69		CRP > 0.69		P. (trend)
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Age (years)	10	2	10	2	10	2	NS
Z-BMI	18	3	19	3	21	4	0.0008
TBF (%)	21	9	22	9	29	9	0.004
WC (cm)	66	8	68	9	73	12	0.008
LDL (mg/dl)	77	20	79	20	84	25	0.04
HDL (mg/dl)	55	10	53	13	55	10	NS
Triglycerides (mg/dl)	67	34	64	30	69	28	NS
Serum blood sugar (mg/dl)	84	6	85	4	83	6	0.03

Recibido el 31 de octubre de 2006, aceptado el 17 de enero de 2007

Rev Chil Cardiol 2007; 26: 43-54

Introducción

La evidencia actual 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 estrías lipóideas y engrosamiento intimal, en arterias de niños¹. Actualmente, las guías de la AHA/ACC en prevención primaria en niños y adolescentes incluyen sólo el estudio de los factores de riesgo tradicionales, basándose en que estos factores continúan en la edad adulta y se relacionan a cambios ateroscleróticos a esa edad².

Sin embargo, hoy se sabe que la aterosclerosis es también una enfermedad inflamatoria³. La proteína C-reactiva (PCR) es la principal proteína de fase aguda y en humanos, su concentración es altamente sensible como marcador de inflamación general y su nivel se correlaciona estrechamente con los niveles séricos de otras citoquinas pro-inflamatorias. En sujetos sanos, los niveles de PCR son extremadamente bajos y se han desarrollado técnicas ultrasensibles (us) para su determinación. En estudios experimentales, la PCR ha sido encontrada en arterias con lesiones ateroscleróticas y se ha demostrado que en forma directa, induce la producción de otras células inflamatorias y moléculas de adhesión y disminuye la expresión de la óxido nítrico sintetasa⁴. Es decir, desde el punto de vista biológico, se encuentra involucrada en el proceso aterogénico. En adultos los niveles de PCR se asocian a los factores de riesgo tradicionales y han demostrado ser predictores de eventos cardiovasculares futuros en sujetos en prevención primaria y secundaria.

Existen pocos estudios que hayan investigado los niveles de PCR y su relación con los factores de riesgo clásicos y parámetros antropométricos de obesidad en niños. En nuestro país no existen datos sobre los niveles de PCRus y su relación a estos factores en la población pediátrica. Así mismo, no existen datos sobre su relación con marcadores de aterosclerosis subclínica como función endotelial y grosor de la carótida. La ventaja de estudiar a niños desde el punto de vista científico es que se elimina un factor confundente de gran importancia en los adultos, como lo es la presencia de enfermedad coronaria ya establecida.

El objetivo del presente estudio fue investigar los niveles de PCRus en niños de Santiago y relacionarlos con medidas antropométricas de adiposidad y factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Del mismo modo,

como objetivo secundario, estudiamos la relación de la PCR con 2 marcadores de aterosclerosis subclínica como la función endotelial a través de la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial y el grosor íntima-media de la carótida.

Métodos

Estudio prospectivo que se está realizando en la ciudad de Santiago desde octubre de 2005. En este trabajo se incluyeron los resultados de los niños ingresados hasta agosto de 2006.

Se reclutaron niños entre 6 y 13 años de edad, hijos o nietos de sujetos que participaron en un estudio epidemiológico previo desarrollado por el Departamento de Salud Pública de la Universidad en la zona urbana de Santiago entre los años 2003-2004. Los niños provienen de 4 sectores del gran Santiago: Pudahuel, La Florida, La Pintana y Macul, y pertenecen a un estrato socioeconómico medio, medio-bajo y bajo.

Los adultos a cargo de cada niño firmaron un consentimiento informado para su participación en el estudio. El Comité de Ética de la Universidad aprobó el estudio.

Los padres o abuelos de los niños seleccionados primero fueron contactados telefónicamente por la enfermera coordinadora a cargo del proyecto, para informarlos acerca del estudio e instruirlos sobre las recomendaciones generales del mismo, antes de acudir al centro universitario para su participación. Estas recomendaciones generales fueron: a) Acudir siempre acompañados por un adulto a cargo, b) Ayunas de mínimo 12 hrs. con ingesta de alimentos livianos por 24 horas previas a la citación para toma de muestras de exámenes, c) No acudir al centro si el niño/a estaba enfermo/a ese día, o durante la semana previa a la citación y d) Suspender ingesta de medicación al menos 12 hrs. antes de la visita al centro.

No se incluyeron en el estudio niños con antecedentes previos de hipertensión arterial, enfermedades metabólicas ni inflamatorias.

Recolección de Datos

Todos los niños fueron evaluados en el centro universitario en primer lugar por una enfermera pediátrica, quien realizó una encuesta general con los datos

demográficos aportados por los mismos niños o sus padres/abuelos. La encuesta incluyó antecedentes socioeconómicos, psicosociales, de actividad física y nutricionales. Una vez finalizada la encuesta, la misma enfermera entrenada realizó las mediciones antropométricas y de desarrollo puberal. El examen físico de los niños fue realizado a continuación por una cardióloga pediátrica. Las mediciones de función endotelial e IMT se realizaron por 2 cardiólogas (una de adultos y una pediatra) y una enfermera entrenada en ecografía vascular/cardíaca. Las muestras de sangre se extrajeron después de realizadas las técnicas ecográficas.

Mediciones antropométricas y de desarrollo puberal

En cada niño una enfermera pediátrica entrenada en la evaluación antropométrica midió 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 / Talla² en m), expresados en percentiles y como puntaje z ($z = \text{valor medido} - \text{mediana} / 1\text{DS}$). Se utilizó como referencia las curvas NCHS-CDC año 2000, definiéndose obesidad como IMC p95, sobrepeso o riesgo de obesidad entre p85 y p94, eutrofia entre p84 y p10 y bajo peso menor a este último^{5,6}. El IMC se expresa como puntaje “z” para corregir sus variaciones de acuerdo a edad y sexo, ya que la composición corporal en la edad infantil es evolutiva, de modo que los rangos de referencia para normalidad de IMC también lo son.

Para estimar obesidad central se midió el perímetro de cintura con cinta métrica plástica inextensible, sobre el borde lateral superior del íleon derecho, al final de una espiración normal, promediándose dos mediciones. Se utilizó como referencia una distribución percentilar de perímetro de cintura en población infantil multiracial⁷, expresándose como porcentaje del percentil 50 (PCPp50) = $(\text{valor medido} / \text{percentil } 50) \times 100$. Se utilizan las distribuciones percentilares para perímetro de cintura debido a los cambios en composición y forma corporal de acuerdo a la edad y desarrollo.

Por último se midieron cuatro pliegues cutáneos: bicipital, tricípital (TC), subescapular (SE) y supraíliaco con un cáliper Lange® y circunferencia braquial de acuerdo a normas internacionales⁸. Se utilizó además la razón de pliegues subescapular/tricípital (SE/TC) como

indicador indirecto de grasa troncal⁹. Se estimó también el porcentaje de masa grasa total a través de las fórmulas de Slaughter, que utilizan pliegues TC y SE¹⁰.

El estadio de maduración sexual se evaluó mediante el índice de Tanner⁶.

Presión Arterial

La presión arterial se tomó en decúbito supino, después de 10 minutos de reposo y en el brazo derecho, en una pieza con temperatura controlada. Se realizaron 3 controles, separados por 5 minutos, promediándose los valores. Se utilizó un equipo oscilométrico automático (Dynamap Pro 100, Criticon®) con manguito pediátrico escolar y adulto. Se consideró hipertensión si la presión sistólica o diastólica era mayor o igual al 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 al menos 12 hrs. Se determinó:

- a) Proteína C-reactiva Ultrasensible: Fue medida por método nefelométrico Dade Behring (Nefelómetro Dade Behring BN II). Límite de detección 0.1 mg/L.
- b) Colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos: Fueron medidos usando los métodos enzimáticos estándar con reactivos ad-oct (analizador Yací).
- c) Colesterol LDL: Fue calculado por fórmula de Friedwald.
- d) Glicemia: Método glucosa oxidasa.

Medición de Aterosclerosis Subclínica

a) Grosor Intima-Media Carotídeo (IMT): Se realizó según las recomendaciones del consenso en medición del grosor mio intimal carotídeo realizado en Mannheim 2004¹¹. Para la medición del IMT se utilizó un equipo Hewlett Packard Sonos 5500 con un transductor lineal de alta frecuencia (5-13 Mhz). La imagen se focalizó 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® Std). Todas las mediciones se realizaron “off-line” y en fin de diástole. El valor de IMT máximo y medio registrados para el análisis estadístico correspondió al mayor

valor de IMT entre el lado derecho e izquierdo. Las mediciones se realizaron en forma ciega al resultado de los exámenes de sangre. El coeficiente de variación intraoperador de nuestro grupo es de 3.8 %

- b) Estudio de función endotelial: Se realizó según las recomendaciones internacionales¹². Se utilizó el mismo transductor y equipo ecográfico detallado previamente. Con el niño en posición supina y en posición confortable, pieza con temperatura controlada, se colocó un manguito en el antebrazo no dominante. Se escaneó la arteria braquial por sobre el pliegue del codo, lo más horizontal posible, para obtener una visión óptima de las interfases lumen-íntima para hacer la medición basal. Luego, se procedió con la fase de hiperemia, que se indujo por presión aplicada sobre el antebrazo con un manguito que se infló al menos 50 mm Hg. por sobre la presión arterial sistólica de reposo por 5 minutos. Al liberarse el manguito, se produjo la respuesta hiperémica. La medición del diámetro de la arteria post hiperemia reactiva, se efectuó entre los 45-60 segundos post liberación del manguito, en diástole, en 3 ciclos cardíacos. Se midió de íntima a íntima, utilizando un calíper electrónico (software M'Ath® Std). El porcentaje de dilatación de la arteria se calculó al restar el diámetro de la arteria post hiperemia menos el diámetro basal, dividido por el diámetro basal multiplicado por 100. Todas las mediciones se realizaron off-line por 2 operadoras. No se realizó la etapa de dilatación independiente de NO con nitroglicerina por la edad de los niños y el peligro de hipotensión.

Análisis Estadístico

Para la descripción de resultados, usamos promedio y desviación estándar para describir las variables edad, peso, zIMC, determinación de masa grasa, pliegues, cintura, determinaciones de lípidos, glicemia y PCRus. Se consideró significativo una $p < 0.05$. Dado que la PCR no se distribuyó en forma normal, para los cálculos de correlaciones y regresión lineal se usó logaritmo de PCRus. Se excluyó sólo un valor de PCRus de 1 niño que tuvo una PCR de 14.7 mg/L. Para el estudio de correlaciones se usó coeficiente de correlación de Pearson. Para el análisis de los datos, se dividió al grupo en 3 terciles de PCRus.

Finalmente, las estimaciones de "odds ratio" se efectuaron mediante regresión logística, tomando como referencia para PCRus elevada, dos puntos de corte: 1) la mediana de PCRus (0.38 mg/L) del grupo y, 2) el valor de PCRus en el tercil superior (0.69 mg/L). Con ambos puntos de corte se efectuó la regresión logística.

Resultados

En el análisis de los datos se incluyeron un total de 88 niños, con número casi idéntico de hombres y mujeres (51-50% respectivamente). El 39,6% de los niños estudiados eran prepúberes. En cuanto a estado nutricional, de acuerdo a IMC, el 64,8% era eutrófico, 21,6% sobrepeso, 10,2% obeso y 3,4% de bajo peso. Esta distribución es comparable a la de la población escolar chilena (www.junaeb.cl). Sólo 1 niño presentó un valor alto de PCRus (14.7 mg/L), sugerente de infección, el que se excluyó del análisis. Con respecto al análisis de DMF, en 9 niños no se obtuvieron imágenes satisfactorias de la arteria braquial. En todos los niños se pudo realizar la medición del grosor carotídeo.

En la tabla 1 se resumen las características demográficas, antropométricas y bioquímicas de los niños estudiados. La edad promedio del grupo fue de 10 ± 2 años. Con respecto a los parámetros demográficos, no se encontraron diferencias entre niños y niñas. En los parámetros de laboratorio, sólo se demostró una diferencia significativa en el valor de glicemia, que estuvo en rango normal en ambos grupos, pero fue mayor en el sexo femenino ($p = 0.015$). La PCRus, como era esperable, no se distribuyó en forma normal (Figura 1), por lo que en los análisis se usó logaritmo de PCRus. El valor promedio de PCRus fue 0.88 ± 1.47 mg/L (mediana = 0.38, $p_{25-75} = 0.20-0.87$) mg/L. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de PCRus entre niños y niñas. En la tabla 2 se presentan los resultados del análisis univariado entre la PCRus y los parámetros antropométricos, bioquímicos y de aterosclerosis subclínica (DMF e IMT). Se encontró una correlación significativa de la PCRus con el zIMC (figura 2a), la masa grasa total (figura 2b), perímetro de cintura (figura 2c), relación pliegues SE/TC y colesterol LDL. Hubo una tendencia no significativa a asociación de PCRus con el colesterol total y ausencia de correlación de ésta con triglicéridos, colesterol HDL, DMF o IMT.

Tabla 1. Variables Demográficas y de laboratorio

Variable	n	Promedio	DS	Mediana
Edad (años)	88	10	2	10
IMC (Kg/m ²)	88	19	3	18.6
zIMC	88	0.56	0.9	0.65
P. Cintura (cm)	88	69	10	69
MGT (%)	88	24	9	18.5
SE/TC (mm)	88	0.72	0-3	0.72
PA sistólica (mmHg)	88	102	8	102
PA diastólica (mmHg)	88	56	6	55
PCR us (mg/L)	87	0.88	1.47	0.38
Log PCRus	87	- 0.7	1	- 0.9
Glicemia (mg/dL)	88	84	6	85
Colesterol Total (mg/dL)	88	148	24	144
Colesterol DHL (mg/dL)	88	54	11	55
Colesterol LDL (mg/dL)	88	80	22	78
Triglicéridos (mg/dL)	88	67	31	58
IMT máximo (mm)	88	0.64	0.06	0.64
IMT medio (mm)	88	0.50	0.03	0.50
DMF (%)	79	9.6	4.4	8.3

IMC: Índice de masa corporal; z IMC: puntaje z para IMC; MGT: Masa grasa total, por fórmula de Slaughter; PA: presión arterial; IMT: grosor íntima-media carotídeo; DMF: Dilatación mediada por flujo arteria braquial.

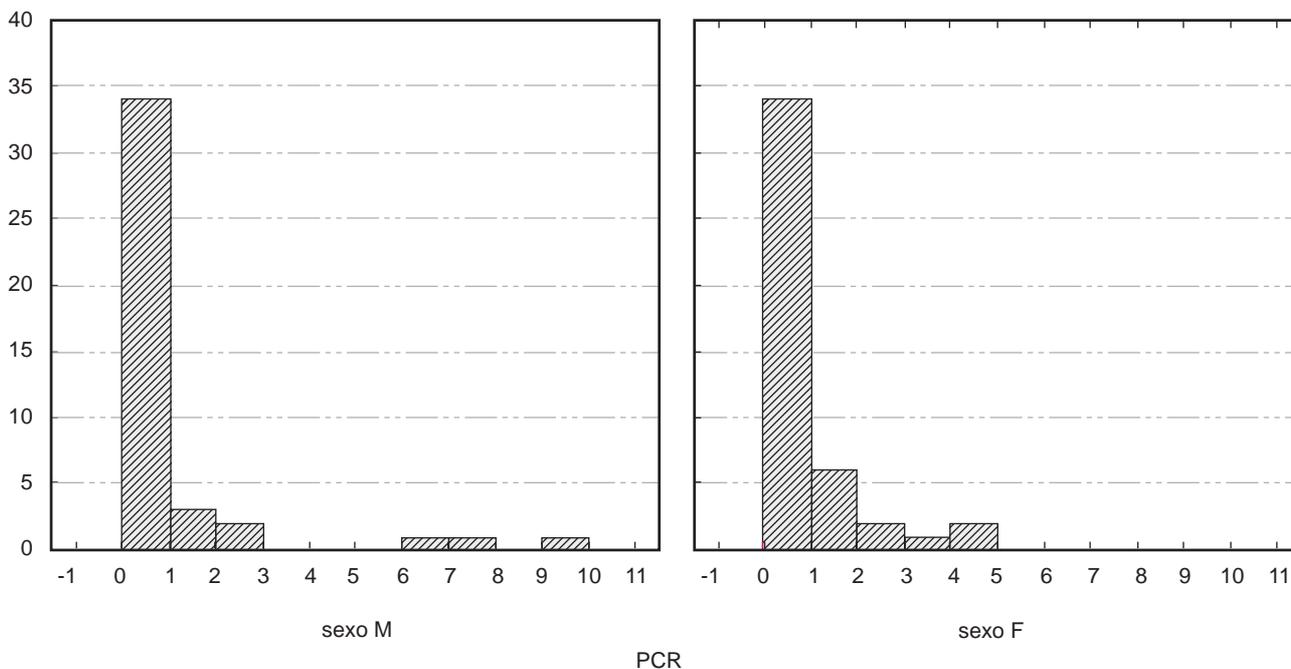


Figura 1. Distribución de Proteína C-Reactiva ultrasensible en la población estudiada por sexo.

Tabla 2. Análisis univariado entre Proteína C-reactiva ultrasensible, parámetros antropométricos, bioquímicos, dilatación por flujo y grosor intima-media en niños.

Variable	Coefficiente Correlación Pearson (R)	p
Edad (años)	0.07	0.5
Peso (Kg.)	0.32	0.05
zIMC (Kg/m ²)	0.36	0.0006 *
Perímetro de Cintura (cm)	0.28	0.008*
PCPp50	0.35	0.0008*
MGT (%)	0.38	0.0004*
PSE/TC (mm)	0.22	0.04*
Colesterol Total (mg/dL)	0.19	0.07
Colesterol LDL (mg/dL)	0.22	0.04*
Triglicéridos (mg/dL)	0.02	0.8
Colesterol DHL (mg/dL)	-0.01	0.9
PA sistólica (mmHg)	0.04	0.7
DMF (%)	0.12	0.3
IMT medio (mm)	-0.11	0.3.

*p<0.05; para todos los análisis se usó logaritmo de PCRus. IMC: índice de masa corporal; zIMC: puntaje z para IMC; PCPp50: porcentaje del percentil 50 del perímetro de cintura; MGT: Masa grasa total, por fórmulas de Slaughter; PSE: pliego cutáneo subescapular, TC: tricípital PA: presión arterial; IMT: grosor intima-media carotídea; DMF: Dilatación mediada por flujo arteria braquial

Figura 2a

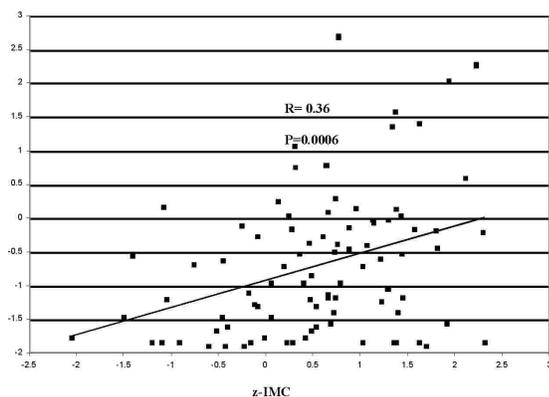


Figura 2b

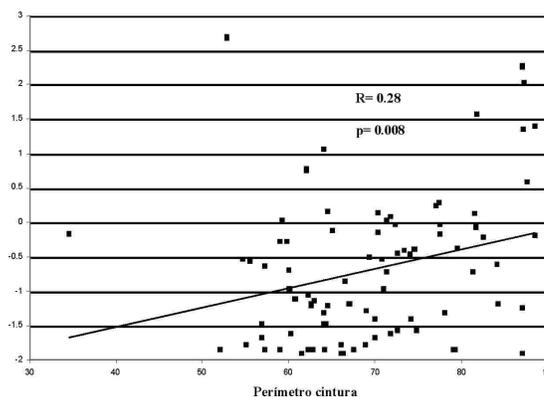


Figura 2c

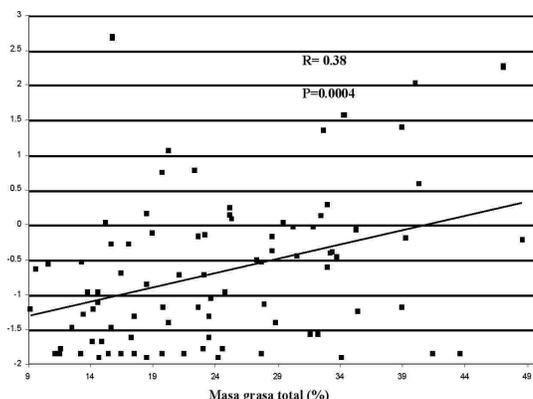


Figura 2. Gráficos de correlaciones de proteína C-reactiva ultrasensible y zIMC (2a), masa grasa total (2b) y porcentaje del p50 del perímetro de cintura (2c)

Dado que no se encontraron puntos de corte claros de PCRus en la muestra, ésta se dividió en 3 terciles (tabla 3). Los niños en el tercil superior de PCRus de PCRus presentaron mayor zIMC, masa grasa

total, colesterol LDL, y perímetro de cintura que los niños en los terciles inferiores (ver tabla 3). No se observaron diferencias en la DMF ni el IMT según terciles de PCRus (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de medidas antropométricas, lípidos, presión arterial, glicemia, porcentaje de dilatación mediada por flujo en la arteria braquial y grosor íntima-media carotídeo según terciles de proteína C-reactiva ultrasensible.

Variable	PCR < 0.27 MG/L			PCR 0.27 - 0.69 MG/L			PCR > 0.69 MG/L			P tendencia*
	N	Media	DS	N	Media	DS	N	Media	DS	
IMC (kg/m ²)	30	18	2.98	29	19	3	29	21	4	0.0008*
zIMC	30	0.23	1.08	29	0.49	0.76	29	0.95	0.80	0.0006*
MGT (%)	30	21	9	29	22	9	29	29	9	0.0004*
Perímetro cintura (cm)	30	66	8	29	68	9	29	73	12	0.008*
PCPp50	30	102	12	29	105	10	29	113	17	0.0008*
Colesterol total (mg/dl)	30	145	22	29	145	25	29	152	26	0.07
Colesterol LDL (mg/dl)	30	77	20	29	79	20	29	84	25	0.04*
Colesterol HDL (mg/dl)	30	55	10	29	53	13	29	55	10	NS
Triglicéridos (mg/dl)	30	67	34	29	64	30	29	69	28	NS
PA Sistólica (mmHg)		101	7	29	104	9	29	101	9	NS
PA Diastólica mmHg)	30	55	6	29	58	6	29	54	6	NS
Glicemia (mg/dl)	30	84	6	29	85	4	29	83	6	0.03*
DMF (%)	30	8.6	3	21	9.7	4.8	25	10.6	5	NS
IMT medio (mm)	30	0.51	0.03	29	0.51	0.04	28	0.50	0.04	NS

p tendencia*: corresponde a... IMC: índice de masa corporal; MGT: masa grasa total; PCPp50: porcentaje del percentil 50 del perímetro de cintura; PA: presión arterial; IMT: grosor íntima-media carotídea; DMF: Dilatación mediada por flujo arteria braquial.

Para determinar los factores de mayor riesgo en determinar una PCRus elevada se realizó análisis de regresión logística. A diferencia de los adultos, en los niños no existen referencias para puntos de corte (en cuanto a riesgo cardiovascular) en PCRus, de modo que se utilizaron 2 valores: 1) La PCRus del tercil superior en esta población, o sea 0.69 mg/L, y 2) la mediana de PCRus de este grupo, 0.38 mg/L. Los Odds Ratio para el punto de corte de PCRus = 0.38 mg/L fueron: perímetro de cintura: OR = 1.04 (IC= 1.0-1.09), masa grasa total : OR = 1.07 (IC= 1.02-1.12), zIMC: OR = 1.83 (IC= 1.11-3.01) y relación pliegues SE/TC (índice de obesidad troncal): OR = 10.09 (IC= 1.6-64.1). Para PCR > 0.69 mg/L, los Odds Ratio fueron: para masa grasa total: OR = 1.09 (IC= 1.03-1.15), perímetro de cintura: OR = 1.06 (IC=1.01-1.11) y para zIMC: OR = 2.25 (IC = 1.25-4.04). Con este último punto de corte de 0.69, el odds ratio para relación SE/TC no resultó ser significativo.

Discusión

En este estudio prospectivo en niños sanos, hemos demostrado que los niveles de PCRus se asocian en forma directa y significativa a indicadores antropométricos de adiposidad y a colesterol LDL. En concordancia con esto, los niños en el tercil más alto de PCRus eran más obesos, tenían mayor porcentaje de grasa total, mayor perímetro de cintura (marcador de adiposidad intraabdominal) y colesterol LDL más elevado. En esta muestra, no demostramos relación entre la PCRus con parámetros de enfermedad aterosclerótica subclínica.

Este es el primer estudio en nuestro país en que, además de los factores de riesgo tradicionales para enfermedad aterosclerótica, se ha incorporado un marcador de riesgo emergente como es la PCRus, y se la ha asociado a marcadores intermedios de aterosclerosis subclínica en la población pediátrica.

En nuestro medio, el reporte de valores de PCRus en niños es importante, ya que sólo recientemente a nivel mundial se ha incorporado el estudio de este marcador y su relación a enfermedad cardiovascular en niños y adolescentes. Tal como sucede en adultos, la distribución de los valores de PCRus en nuestra población no fue normal (figura 1). Así mismo, los valores de PCRus fueron significativamente más bajos en los niños en comparación a adultos en Chile (mediana = 1.1 (p25-75=0.6-2.1 mg/l, reportado por nuestro mismo grupo este año)¹³, lo que también ha sido reportado en la literatura mundial¹⁴. En niños, en el contexto internacional, los niveles que se han dado a conocer por otros grupos van de 0.2 a 0.5 mg/L (mediana). Nuestros resultados son comparables a lo reportado por Ford y col¹⁵ en una de las series más grandes publicadas, de 3.348 niños en la encuesta de Salud y Nutrición Americana (NHANES) en el año 2003. En este estudio, la mediana de PCRus fue de 0.4 mg/L, similar a la nuestra de 0,38 mg/L. Así mismo, y al igual que lo que se ha publicado¹⁶, la PCRus no presentó diferencias entre niños y niñas.

Desde el punto de vista clínico, la importancia de esclarecer el rol patogénico de la PCR en los niños nace por la relación, independiente de otros factores de riesgo, entre la PCR y el hallazgo anatómico patológico de lesiones ateroscleróticas en niños menores de 15 años de edad¹. En adultos, hoy se acepta que la PCR tiene un rol patogénico en la placa aterosclerótica: puede inducir activación del complemento¹⁷, activar a las células endoteliales para que expresen moléculas de adhesión^{18,19}, alterar la producción de óxido nítrico²⁰ y mediar la producción de factor tisular²¹ entre otros. La AHA/ACC recomiendan su uso en adultos, para mejorar la predicción de riesgo cardiovascular en aquellas personas en riesgo intermedio (10-20%) según el puntaje de Framingham²².

Pocos son los estudios en que se ha evaluado la relación de la PCRus con factores de riesgo tradicionales y antropometría en niños. Los determinantes más importantes de los niveles de PCRus en nuestra población fueron el zIMC y estimadores clínicos de adiposidad: porcentaje de masa grasa total, perímetro de cintura y relación de pliegues subescapular/tricipital, un indicador de obesidad troncal. Nuestros datos coinciden con los presentados recientemente por algunos autores^{16,23-25}. En el trabajo de Cook et al²³, la adiposidad, medida a través del índice ponderal fue el mejor determinante de

PCRus. En el de Wu et al²⁴, aparte del IMC, los niveles de PCRus se relacionaron a HDL bajo. Curiosamente, en el trabajo aquí reportado, no se encontró relación entre la PCRus y el HDL o triglicéridos, pero sí una relación directa y significativa con el colesterol LDL.

Numerosos estudios en adultos, han sugerido que en los sujetos obesos y con sobrepeso existe un estado proinflamatorio²⁶ y se han planteado diferentes mecanismos para relacionar obesidad y niveles elevados de PCRus. Hoy se postula que los niveles más altos de PCRus en sujetos sobrepeso u obesos se deben a la mayor expresión de citoquinas proinflamatorias, como interleuquina 6 o factor de necrosis tumoral a nivel del tejido adiposo intraabdominal y hepático. Es decir, la liberación de interleuquina 6 por el tejido adiposo puede generar un estado de inflamación crónica en personas con exceso de grasa visceral. De esta manera se podría explicar la estrecha y significativa asociación entre zIMC y PCRus. Por otro lado, la obesidad se asocia a altas concentraciones de otros mediadores como leptina y a bajos niveles de adiponectina. La adiponectina es una hormona antiinflamatoria y antiaterogénica sintetizada exclusivamente por el tejido adiposo. De esta manera, el estado de inflamación crónica más los niveles bajos de adiponectina y la prevalencia de factores de riesgo metabólicos, podrían favorecer, todos en conjunto, el desarrollo aterogénico también en niños obesos. Lo que ha sido demostrado recientemente en adultos es que la alteración de estos parámetros se encuentra frecuentemente presente en sujetos con síndrome metabólico. De hecho, recientemente se ha publicado que la PCRus en adultos es un marcador de resistencia insulínica y diabetes^{27,28}.

En niños, la asociación de la PCRus a lípidos no ha sido un hallazgo reproducible. En esta muestra, la PCRus sólo se asoció en forma significativa al LDL, pero hubo una tendencia de asociación también a colesterol total (tabla 2). Si bien no podemos explicar el por qué de esta relación en nuestro estudio, desde el punto de vista fisiopatológico es extremadamente interesante, ya que se ha demostrado que la PCR puede mediar la captación de LDL por el macrófago a nivel de la placa aterosclerótica²¹. La falta de correlación de la PCRus con los otros factores de riesgo como la presión arterial, triglicéridos y glicemia en nuestro estudio como en otros reportados en niños, a diferencia de lo que se ha publicado en adultos, sugiere que dicha asociación puede comenzar más tarde en el desarrollo del niño, o bien requerir de mayores niveles de inflamación.

Existen ya referencias 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^{10,29}. De este conocimiento ha nacido nuestra preocupación por estudiar estos factores de riesgo, tanto clásicos como emergentes, en niños chilenos ya que la prevalencia de exceso de peso en nuestra población escolar⁶ se mantiene en alrededor del 38% y existe una alta probabilidad de que continúe en la vida adulta.

Como reporta Freedman y col² en estudios de seguimiento de Bogalusa, el 77% de los niños obesos mantiene la obesidad después de los 17 años y ésta se asocia a factores de riesgo cardiovascular posteriores^{30,31}. Por su parte, Juonala y col³² han publicado recientemente que, además de los factores de riesgo tradicionales, los niveles de PCRus en la niñez son predictores de los niveles de este factor en la edad adulta. El significado pronóstico de este hallazgo, sin embargo, no se conoce. Como se ve, el uso de la PCRus en la práctica clínica en la población pediátrica, requiere de mayor investigación.

En este estudio no encontramos asociación entre las medidas de aterosclerosis subclínica estudiadas y PCRus. Existen escasos estudios que hayan investigado la relación de la PCRus y estos marcadores intermedios de aterosclerosis en niños sanos. Uno de ellos es el de Järvisalo et al.³³, quienes en 79 niños finlandeses sanos demostraron que la PCRus elevada se asociaba a una alteración de la función endotelial y al engrosamiento de la carótida. En vista de sus hallazgos, estos autores plantearon un rol patogénico de la PCRus en la aterosclerosis temprana. No tenemos explicación para las diferencias entre este estudio y el nuestro, ya que los niveles de PCRus y de otros factores de riesgo allí reportados fueron casi iguales a los nuestros. Así mismo, los valores de dilatación de la arteria braquial fueron muy semejantes a los aquí reportados y más aún, los valores de IMT en nuestro estudio fueron significativamente mayores que el del estudio finlandés. La única explicación que podemos argumentar es que en nuestro grupo de niños santiaguinos puedan existir otros factores protectores genéticos y/o ambientales involucrados. Sin embargo, apoyando nuestros resultados está el estudio de Juonala

et al.³², en el que si bien se demostró que la PCRus de la infancia se correlacionaba positivamente con la de la edad adulta, estos valores no predijeron el grosor mio-intimal carotídeo.

Se puede concluir por el momento que la escasez de publicaciones en cuanto a asociaciones entre PCRus y alteración de la función y anatomía vascular en niños sanos sugieren que aún queda mucho por investigar.

Por el contrario, lo que sí ya está muy demostrado es que en niños “obesos mórbidos”, existe relación entre a PCRus y la alteración de la dilatación de la arteria braquial y el grosor intima-media carotídeo en comparación a niños sanos. Sin embargo, la información actual es insuficiente para definir si estas alteraciones arteriales tempranas en niños obesos son causadas solamente por la inflamación presente o bien son consecuencia de una mayor carga de factores de riesgo asociados y que la inflamación no es más que un epifenómeno.

Los resultados de este estudio, en cuanto a la asociación de estado inflamatorio y adiposidad y a la ausencia de signos de aterosclerosis subclínica en nuestra muestra de niños, estimulan a continuar la batalla en Chile por prevenir en forma eficaz y disminuir la prevalencia de la obesidad infantil y otros factores de riesgo cardiovascular asociados. Así mismo, aportan evidencia para estimular el desarrollo de programas más efectivos para el tratamiento de la obesidad infantil, en especial focalizada a aquellos grupos de mayor riesgo en etapas de la vida en que pareciera aún existir un daño vascular reversible.

Conclusión

Este estudio aporta evidencia sobre una estrecha asociación entre un marcador de inflamación subclínica, la PCRus, y marcadores clínicos de obesidad (tanto general como abdominal).

Sólo el seguimiento de estos niños podrá aclarar si la PCRus es causa o consecuencia del proceso aterogénico y si existe reversibilidad del daño existente. Así mismo, la asociación 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.

Referencias

1. 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: 1237-1243.
2. 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: 712-718.
3. ROSS R. Mechanisms of Disease: Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 115-126.
4. LAGRANDE 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.
5. National Health and Nutrition Examination Survey. Anthropometry Procedures Manual. <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/bm.pdf> 2002.
6. MINSAL, Unidad de Nutrición: Norma para la evaluación nutricional del niño, entre 6 y 18 años. In. Santiago: MINSAL; 2003.
7. 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. *Journal of Pediatrics* 2004; 145: 439-444.
8. SLAUGHTER MH, LOHMAN TG, BOILEAU RA. Skinfold equation for estimation of body fatness in children and youth. *Human Biology* 1998; 60: 709-723.
9. 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.
10. BARJA S, ARTEAGA A, ACOSTA AM, HODGSON MI. Resistencia insulínica y otras expresiones del síndrome metabólico en niños obesos chilenos. *Revista Médica de Chile* 2003; 131: 259-268.
11. TOUBOUL P, HENNERICI MG, ADAMS H, AMARENCO P, DESVARIEUX M, EBRAHIM S, et al. Mannheim Intima-Media Thickness Consensus. *Cerebrovascular Diseases* 2004; 18: 346-349.
12. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 39: 257-265.
13. ACEVEDO M, CHAMORRO G, ORELLANA L, KRAMER V, BAMBS C, CASTELLÓN JM, et al. Relación entre capacidad aeróbica máxima, componentes del síndrome metabólico e inflamación subclínica en sujetos estudiados en una Unidad de Cardiología Preventiva Ambulatoria. *Revista Chilena de Cardiología* 2006; 25: 35-43.
14. RIDKER PM, RIFAI N. C-reactive protein and cardiovascular disease. Boston, MA: MediEdition 2006.
15. 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. *Clinical Chemistry* 2003; 49: 1353-1357.
16. FORD ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children. *Circulation* 2003; 108: 1053-1058.
17. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. [Review] [31 refs]. *Annals of Medicine*, 2000; 32: 274-8.
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.[erratum appears in *Circulation* 2001 Oct 16;104: 1992 Note: Chang J [corrected to Cheng JS]]. *Circulation* 2001; 103: 2531-4.
19. PASCERI V, WILLERSON JT, YEH ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-8.
20. VENUGOPAL SK, DEVARAJ S, YUHANNA I, SHAUL P, JIALAL I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439-1441.
21. ZWAKA TP, HOMBACH V, TORZEWSKI J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1194-1197.
22. PEARSON TA, MENSAH GA, ALEXANDER RW, ANDERSON JL, CANNON RO, 3rd, Criqui M, et al. Centers for Disease C, Prevention, American Heart A. 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.
23. 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: 139-150.
24. WU D-M, CHU N-F, SHEN M-H, CHANG J-B. Plasma C-reactive protein levels and their relationship to anthropometric and lipid characteristics among children. *Journal of Clinical Epidemiology* 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 M, BOUTER LM, MCQUILLAN G, WENER M, HARRIS T. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-2135.
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: 380-385
29. BURROWS R, GATTAS V, LEIVA L, BARRERA G, BURGUEÑO M. Biological, familial and metabolic characteristics of infantile and juvenile obesity. *Revista Médica de Chile* 2001; 129: 1155-1162.

30. DAVIS PH, DAWSON JD, RYLEY WA, LAUER RM. Carotis intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation* 2001; 104: 2815-9.
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: 2277-2283.
32. JUONALA M, VIIKARI JSA, RONNEMAA 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. Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 2006; 26: 1883-1888.
33. JÄRVISALO 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. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 2002; 22: 1323-1328.