



Proteína C reactiva y factores de riesgo clásicos en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable

C-reactive protein (CRP) and the classic risk factors in patients with stable coronary artery disease.

Flor de la Caridad Heres Álvarez¹, Amalia Peix González¹, Jorge Bacallao Gallestey², Omar González Greck¹, Roger Ravelo Dopico³, Josanne Soto Matos⁴, Amaury Flores Sánchez¹

¹ Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

² Centro de Referencias de la Aterosclerosis de la Habana (CIRAH)..

³ Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

⁴ Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: La proteína C reactiva (PCR) ha emergido como un importante predictor de riesgo de enfermedad cardiovascular. La capacidad predictiva de la PCR pudiera estar vinculada con su relación con los factores de riesgo cardiovascular.

Objetivo: Identificar la posible relación entre los niveles de PCR y los factores de riesgo cardiovascular clásicos en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable.

Métodos: Se estudiaron 189 pacientes con enfermedad arterial coronaria estable demostrada angiográficamente. Las variables fundamentales fueron: sexo, índice de masa corporal, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus y perfil lipídico. Los niveles de PCR fueron determinados por un método de alta sensibilidad.

Resultados: Los niveles de PCR fueron superiores en las mujeres con respecto a los hombres (3,25 vs. 2,25 mg/L). Aunque los valores de PCR fueron superiores en presencia de cada uno de los factores de riesgo cardiovascular evaluados, la diferencia fue más notable en el caso de la obesidad (3,88 vs. 1,54 mg/L). Se encontró correlación positiva de los niveles de PCR con el índice de masa corporal ($r = 0,191$; $p = 0,003$) y con las concentraciones de triglicéridos ($r = 0,138$; $p = 0,033$) mientras que existió una correlación negativa entre los niveles de PCR y los de colesterol HDL ($r = -0,150$; $p = 0,026$). A mayor cantidad de factores de riesgo presentes, mayores niveles de PCR.

Conclusión: Niveles superiores de PCR se relacionan con el sexo femenino y con los factores de riesgo clásicos, fundamentalmente la obesidad y la dislipidemia, en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable.

Palabras clave: proteína C reactiva, factores de riesgo clásicos, enfermedad arterial coronaria.

ABSTRACTS

Introduction: C-reactive protein (CRP) has emerged as an important indicator of risk for cardiovascular disease. Its predictive capacity could be linked to its relation with the cardiovascular risk factors.

Objective: To identify the relationship between C-reactive protein levels and the cardiovascular classic risk factors in patients with stable coronary artery disease.

Methods: A total of 189 patients with angiographically determined stable coronary artery disease were studied. Sex, body mass index, smoking, hypertension, diabetes mellitus, lipids and CRP were evaluated. The CRP levels were determined by a high sensitive method.

Results: The CRP values were higher in women as compared to men (3.25 vs. 2.25 mg/L). Although the CRP values were higher when either cardiovascular risk factor was present, the most remarkable difference was for obese patients (3.88 vs. 1.54 mg/L). Positive correlations were observed both between CRP and body mass index ($r = 0.191$, $p = 0.003$) and CRP and triglycerides concentrations ($r = 0.138$, $p = 0.033$), whereas a negative correlation was observed between CRP and HDL cholesterol ($r = -0.150$, $p = 0.026$). CRP levels increased with the increasing number of cardiovascular risk factors.

Conclusions: Higher C-reactive protein levels are related to female sex and to classic cardiovascular risk factors, mainly obesity and dislipidemia, in patients with stable coronary artery disease.

Key words: C- reactive protein, classic risk factors, coronary artery disease.

Correspondencia: Dra. Flor de la Caridad Heres Álvarez.

Calle 17 entre Paseo y A, Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP: 10400. flor.heres@infomed.sld.cu



INTRODUCCIÓN

La inflamación desempeña un papel determinante en el inicio y progresión del proceso aterotrombótico, así como en sus manifestaciones clínicas.¹⁻³ La proteína C reactiva (PCR), un reconocido marcador de inflamación, constituye un predictor independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular en prevención primaria y un marcador pronóstico para eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC).⁴⁻⁷

La determinación de los niveles de PCR mediante métodos de alta sensibilidad permite detectar la inflamación de bajo grado característica de la aterosclerosis.⁴ Niveles séricos de < 1mg/L, de 1 a 3 mg/L y > 3mg/L se han establecido como representativos de bajo, mediano y alto riesgo cardiovascular, respectivamente.⁴ La estabilidad por largo tiempo durante el almacenamiento, larga vida media y carencia de variación diurna, son factores que han contribuido a que este sea el biomarcador inflamatorio más extensamente evaluado en la actualidad.⁴⁻⁵

No se ha definido si la PCR tiene un papel causal en el desarrollo de la aterosclerosis o si otros factores están involucrados en su relación con la EAC.^{8,9} En este contexto, la relación entre la PCR y los factores de riesgo cardiovascular ha sido tema de interés, ya que se considera que la capacidad predictiva de la PCR pudiera estar dada, al menos en parte, por su relación con los

factores de riesgo.^{9,10} Sobre esta base, la determinación y monitoreo de la PCR podría ser de utilidad para evaluar la respuesta a las intervenciones terapéuticas dirigidas a la prevención cardiovascular.^{5,7,9}

Niveles elevados de PCR se han relacionado con diversos factores y marcadores de riesgo cardiovascular tales como el tabaquismo, la hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia y obesidad, así como con las concentraciones de fibrinógeno; según se reporta en numerosos estudios poblacionales.¹⁰⁻¹⁴ Sin embargo, son limitados los estudios realizados con pacientes con EAC que evalúan esta relación.

El propósito del presente trabajo fue identificar la posible relación entre los niveles de PCR y la presencia de los factores de riesgo clásicos en pacientes con EAC estable demostrada angiográficamente.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal que incluyó 189 pacientes con diagnóstico de EAC estable. Se consideró EAC cuando, según la angiografía coronaria electiva, los pacientes presentaron estenosis $\geq 50\%$ en al menos uno de los vasos coronarios epicárdicos. Los pacientes con síndrome coronario agudo ocurrido en los tres meses previos y los que presentaran enfermedades inflamatorias, infecciosas o neoplásicas así como tratamiento con drogas inmunosupresoras fueron excluidos. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética



Institucional y todos los pacientes dieron el consentimiento informado para participar en el estudio.

Definiciones

El tabaquismo fue definido como el consumo de tabaco en el año precedente. La hipertensión arterial se definió como presión sanguínea sistólica ≥ 140 mmHg y/o presión sanguínea diastólica ≥ 90 mmHg o tratamiento con fármacos para la hipertensión. La diabetes mellitus fue definida como cifras de glicemia en ayunas ≥ 7 mmol/L o tratamiento para esta afección. Se consideró normopeso: índice de masa corporal (IMC) entre 18,6 y 24,9 Kg/m², sobrepeso: IMC entre 25 y 29,9 Kg/m² y obesidad: IMC ≥ 30 Kg/m². Los valores de lípidos sanguíneos con alguna de las siguientes características, se consideraron patológicos: Colesterol (c) total: > 5 mmol/L, cLDL: > 3 mmol/L, cHDL: $< 0,9$ mmol/L en hombres ó $< 1,2$ mmol/L en la mujer, triglicéridos: $> 1,71$ mmol/L.¹⁵

Ensayos de laboratorio

I. Se trabajó con muestras de suero obtenidas a partir de sangre venosa periférica, previo ayuno de 12 horas. Las variables del perfil lipídico fueron determinadas por métodos enzimáticos directos, de la firma comercial *Roche Diagnostics*. Los niveles séricos de PCR se determinaron mediante un método inmunoturbidimétrico de alta sensibilidad: CRPHS (*Tina-quant Cardiac C-reactive Protein (Latex) High Sensitive*), de la firma comercial *Roche Diagnostics*. Este ensayo tiene rango

de detección de 0,1 - 20 mg/L; coeficiente de variación interensayo de 5,70% para valores de 0,52 mg/L y 2,51% para valores de 4,95 mg/L y un límite inferior de detección de 0,03mg/L.

Análisis estadístico

Como medida de resumen para las variables categóricas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas (porcentaje) y para las variables cuantitativas la media y la desviación estándar (\pm DS) o la mediana y rango intercuartil (25-75%) según correspondió. Para evaluar la correlación entre los niveles de PCR y las variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró estadísticamente significativa un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la **Tabla No.1** se resumen las características demográficas y clínicas de los 189 pacientes con diagnóstico de EAC estable incluidos en el estudio. Se observó mayor prevalencia de hipertensión, sobrepeso y obesidad. Predominaron los pacientes tratados con aspirina, e inhibidores de la enzima convertora de angiotensina. Los valores medios del colesterol total, c LDL y triglicéridos se encontraron por encima de los valores de referencia. La mediana de los niveles de PCR fue de 3,24 mg/L (rango intercuartil: 4,64 mg/L).



Tabla No.1: Características clínicas y demográficas de los pacientes estudiados.

Enfermedad arterial coronaria (n=189)	
Edad (años)	62,2 (±8.64)
Sexo (masculino)	147 (77.8)
Tabaquismo	52 (27.5)
Hipertensión arterial	150 (79.4)
Diabetes mellitus	60 (31.7)
IAM previo	76 (40.2)
IMC (kg/m ²)	27,24 (±4.86)
Normopeso	62 (32.8)
Sobrepeso	79 (41.7)
Obesidad	45 (23.8)
Aspirina	175 (93.6)
Estatinas	21(11.3)
IECA	108 (58.1)
Hipoglicemiantes orales	25 (13.4)
Insulina	12 (6.5)
Colesterol total (mmol/L)	5,96(±1.59)
cLDL (mmol/L)	3,72 (±1.23)
cHDL (mmol/L)	0,86 (±0.28)
Triglicéridos (mmol/L)	2,36 (±1.77)
PCR (mg/L)	3.24 (4,64)

IAM: Infarto agudo del miocardio, **IMC:** índice de masa corporal. **IECA:** Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, **cLDL:** Colesterol unido a proteína de baja densidad, **cHDL:** Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, **PCR:** Proteína C reactiva.

Las variables continuas se expresan como media (± desviación estándar) o mediana (rango intercuartil) y las categóricas como frecuencia absolutas (porcentajes).

En la **Tabla No.2** se resume el comportamiento de los niveles de PCR según la presencia o no de los factores de riesgo cardiovascular. La mediana de las concentraciones de PCR fue superior para las mujeres, con respecto a los hombres (3,25 vs. 2,25 mg/l respectivamente). Los niveles de PCR fueron superiores en el grupo de pacientes donde el factor de riesgo evaluado estaba presente en comparación con el grupo

donde el factor estuviera ausente. Estas diferencias fueron más notables entre el grupo de pacientes hipertensos en comparación con los no hipertensos (2,84 vs. 1,54 mg/L) y en el grupo de obesos respecto al que no presentaba esta condición (3,88 vs. 1,54 mg/L).

Tabla No.2: Comportamiento de los niveles de Proteína C reactiva según la presencia de factores de riesgos cardiovasculares.

Factor de riesgo	PCR (mg/L)
Sexo masculino	
Si	2.25 (1.20-4.76)
No	3.25 (1.51-6.25)
Tabaquismo	
Si	2.99 (1.39-5.33)
No	2.51 (1.27-4.87)
Diabetes mellitus	
Si	3.23 (1.89-6.51)
No	2.18 (1.26-4.38)
Hipertensión arterial	
Si	2.84 (1.55-4.98)
No	1.54 (0.89-3.50)
IAM previo	
Si	2.93 (1.17-4.71)
No	2.37 (1.35-4.89)
Obesidad	
Si	3.88 (1.97-7.55)
No	1.54 (0.68-2.69)

PCR: Proteína C reactiva, **IAM:** Infarto agudo del miocardio. La **PCR** se expresa como mediana (rango intercuartil).

Al analizar las variables cuantitativas (**Tabla No.3**), se encontró correlación positiva entre los niveles de PCR y el IMC ($r= 0,191$, $p= 0,003$) y entre los niveles de PCR y las concentraciones de triglicéridos ($r = 0,138$, $p= 0,033$) mientras que existió una correlación



negativa entre los niveles de PCR y los de cHDL ($r = -0,150$, $p = 0,026$).

Tabla No.3: Correlación entre la Proteína C reactiva según la presencia y factores de riesgos cardiovasculares.

Variables	Coefficiente de correlación (valor de p)
IMC (Kg/m ²)	0.191 (0.003)
Colesterol total	0.060 (0.361)
cLDL (mmol/L)	-0.07 (0.920)
cHDL (mmol/L)	-0.150 (0.026)
Triglicéridos	0.138 (0.033)

IMC: Índice de masa corporal, **cLDL:** Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, **cHDL:** Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

La mediana de los niveles de PCR se incrementó según aumentó el número de factores de riesgo cardiovascular presentes en los pacientes (desde uno hasta 6 factores de riesgo) (**Figura No.1**).

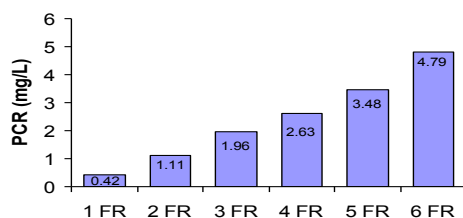


Figura No.1: Niveles de proteína C reactiva (PCR) en relación con el número de factores de riesgo (FR). Los niveles de PCR se expresan como mediana.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que existe una relación entre los niveles de PCR y la presencia de los factores de riesgo cardiovascular, reconocidos como clásicos, en pacientes con EAC estable. Además, proporcionan información sobre el comportamiento de las concentraciones de PCR en pa-

cientes con EAC de la población cubana. La mediana de los niveles de PCR, mayor de 3 mg/L, se corresponde con niveles de alto riesgo de complicaciones aterotrombóticas⁴ y constituyen una evidencia de la inflamación de bajo grado presente en los pacientes con EAC estable.

PCR según la presencia de los factores de riesgo clásicos

En el presente estudio, las concentraciones de PCR fueron superiores para las mujeres, respecto a los hombres, en lo que coinciden la mayoría de los estudios realizados en diferentes poblaciones.^{10-12,16-19} Garcia Moll, et al.¹⁶, en un estudio prospectivo con pacientes con EAC estable, encontraron niveles superiores de PCR en el sexo femenino, aunque el índice de eventos cardiovasculares fue similar para ambos sexos. Un metaanálisis recientemente publicado reportó que la correlación entre la PCR y el IMC es mayor en las mujeres que en los hombres.¹⁷ Khera et al.¹⁸ también reportan niveles superiores de PCR en el sexo femenino. Estos autores encontraron que el incremento en el IMC se asocia con mayor incremento en los niveles de PCR en las mujeres que en los hombres, un hallazgo que puede, en parte, explicar las diferencias basadas en el género en los niveles de PCR.¹⁸ Es posible que el tejido adiposo disfuncional acelere más la inflamación en las mujeres al compararlas con los hombres.¹⁸

Por otra parte, los resultados del presente trabajo coinciden con numerosos estudios poblacionales que reportan relación entre los factores



de riesgo clásicos y los niveles de PCR.¹⁰⁻¹² En un metaanálisis, que incluyó 54 estudios prospectivos, se reportó que las concentraciones de PCR son más altas en individuos fumadores que en no fumadores y en personas con diabetes, respecto a los no diabéticos.¹⁰ Además, las concentraciones de PCR se correlacionaron directamente con el colesterol no HDL, triglicéridos, tensión arterial, IMC, e inversamente con el c HDL.¹⁰

Estudios realizados con pacientes con EAC estable han reportado resultados semejantes.²⁰⁻²² Sabatine et al.²⁰ encontraron que los niveles más elevados de PCR estuvieron asociados con el sexo femenino y los factores de riesgo tradicionales: hipertensión, diabetes, tabaquismo y mayor IMC. Veselka et al.²¹ reportaron que niveles de PCR mayores de 3mg/L, se asocian con una mayor presencia de los factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión, hipertrigliceridemia y diabetes mellitus). Tataru et al.²² encontraron que los niveles de PCR tuvieron correlación directa con el IMC e inversa con el cHDL, así como asociación entre los niveles de PCR y años de tabaquismo. En dicho estudio, las concentraciones de PCR en pacientes con antecedentes de IMA fueron más altas que en los controles,²² resultados que concuerdan con los del presente trabajo.

Un estudio, con pacientes con síndrome coronario agudo, reportó que los niveles de PCR son más altos en las mujeres que en los hombres y se relacionan con el tabaquismo, síndrome me-

tabólico y obesidad.²³ Sin embargo, estos autores no encuentran relación con la diabetes mellitus y la dislipidemia, pero, en este trabajo solo se consideró dislipidemia y no se evaluaron las variables lipídicas de forma individual.²³

Inflamación y factores de riesgo clásicos

Se considera que el tabaquismo es el estímulo medioambiental más fuerte para la producción de PCR, lo que se ha vinculado a los efectos proinflamatorios del tabaco.^{1,24} El tabaquismo favorece la disfunción endotelial, mediante la formación de radicales libres que inducen la producción de citocinas inflamatorias; así como la quimiotaxis y la adherencia de monocitos al endotelio.^{1,24} El efecto del tabaquismo sobre los niveles de PCR se mantiene tiempo después del cese de este hábito, lo que refleja la persistencia del daño tisular subyacente.²⁵

La relación entre los niveles de PCR y la presencia de obesidad, así como la correlación con el IMC encontrada en el presente trabajo concuerda con los resultados de numerosos estudios epidemiológicos que identifican una fuerte asociación entre la PCR e indicadores de adiposidad, predominantemente antropométricos.^{10,14,17,26,27}

Choi et al.¹⁷, en un metanálisis que incluye diferentes poblaciones, encontraron que la obesidad se asocia con niveles elevados de PCR. Aronson et al.²⁸, en un estudio con pacientes con angina estable, reportaron que el IMC tiene una correlación lineal con el incremento de los



niveles de PCR. La adiposidad se considera el factor biológico más importante de las concentraciones de PCR.²⁹ Estos hallazgos apoyan la hipótesis que relaciona el incremento de la adiposidad con un estado de inflamación sistémica de bajo grado.^{2,29} El tejido adiposo disfuncional secreta adipocinas como la leptina que regulan la producción, por los adipocitos y otras células, de numerosas quimocinas y citocinas proinflamatorias como la interleucina -6, principal inductora de la síntesis de PCR por el hígado.^{1,2,27,29} Además, se ha descrito que los adipositos maduros también son capaces de producir PCR bajo estímulos inflamatorios.²

Las consecuencias clínicas de la disfunción del tejido adiposo visceral, reconocida como adiposopatía, incluyen la hipertensión arterial, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, dislipidemia y síndrome metabólico.³⁰ La PCR, como biomarcador de inflamación, puede reflejar la relación patofisiológica entre la obesidad y los factores de riesgo cardiovascular, sobre todo si se tiene en cuenta que la relación entre adiposidad y niveles de PCR se mantiene aun en individuos no obesos.²⁸

Se ha observado que niveles elevados de PCR predicen la incidencia de diabetes mellitus tipo 2, aún después de ser ajustado para obesidad y otros determinantes de diabetogénesis.⁵ Otros autores también han reportado niveles elevados de PCR en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, los que se han correlacionado con la severidad del estado glucémico.^{10,20,21} Se ha

reconocido que la hiperglicemia asociada con la diabetes está asociada con un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias por las células endoteliales vasculares.³¹ Además, la diabetes promueve el estrés oxidativo mediado por especies reactivas de oxígeno y grupos carboxilos.¹

Por otra parte, existen evidencias de que los niveles basales de PCR se asocian con un riesgo incrementado de desarrollar hipertensión.⁵ Se ha reportado una relación lineal entre los niveles de PCR y la presión sanguínea.⁵ Datos básicos sugieren que el incremento de la presión sanguínea puede estimular una respuesta proinflamatoria y que la inflamación endotelial puede promover los cambios en la pared arterial que caracterizan el estado hipertensivo.¹ La angiotensina II puede propiciar la inflamación intimal al estimular la producción de especies reactivas de oxígeno e incrementar la expresión de mediadores proinflamatorios por las células endoteliales y células musculares lisas.^{1,32}

El presente estudio demostró una correlación positiva entre los niveles de PCR y los de triglicéridos y una correlación negativa con los de HDL, no así con otras variables lipídicas. Estos resultados coinciden con los de otros trabajos publicados ^{12, 22} y sugieren que un perfil lipídico desfavorable puede facilitar una respuesta inflamatoria sistémica.¹ Sin embargo, llama la atención que, a semejanza de los resultados del presente estudio, otros autores no reportan relación entre los niveles de PCR y las concen-



traciones de cLDL, pese a que se conoce que la LDL modificada provoca una respuesta inflamatoria en la pared arterial que desencadena muchos de los procesos biológicos que participan en la aterosclerosis.¹

Se ha reconocido que los triglicéridos pueden potenciar la inflamación en las células endoteliales vasculares. El papel de la HDL en relación con la inhibición de la inflamación podría explicar la correlación negativa encontrada entre estas dos variables.³³ Recientes estudios consideran que la HDL participa en la respuesta inmune innata y adquirida a través de la inhibición de la función de las células presentadoras de antígenos, de la reducción de la expresión de los mediadores inflamatorios y modulando la actividad de las células de la respuesta inmune durante la aterogénesis, lo que se vincula con su papel ateroprotector.^{33,34}

En coincidencia con nuestros resultados, Jeemon et al.¹¹ encontraron que los niveles de PCR se incrementan significativamente desde los individuos que presentan uno o ningún factor de riesgo hasta los que presentan 3 ó más. El estudio DARIOS Inflamatorio,¹³ que evaluó diferentes grupos de pacientes con riesgo metabólico, reportó que los niveles de PCR aumentan en progresión ascendente según la presencia de obesidad, síndrome metabólico o diabetes mellitus. Otros autores han reportado resultados semejantes cuando se estudian pacientes con EAC.³⁵

En resumen, el presente estudio muestra la relación entre la PCR y los factores de riesgo cardiovascular, fundamentalmente la adiposidad; relación que pudiera estar basada en la contribución de los factores de riesgo al proceso inflamatorio de bajo grado involucrado en el desarrollo de la aterotrombosis.^{1,29} El hecho de que, ante la presencia de diabetes mellitus la diferencia no fuera tan marcada, puede deberse al efecto antiinflamatorio que se le ha atribuido a los fármacos utilizados para el tratamiento de esta enfermedad.⁹

Aunque el diseño transversal de esta investigación no permite establecer relaciones de causalidad, nuestros hallazgos contribuyen a evidenciar que la inflamación, evaluada mediante los niveles de PCR, está vinculada con las alteraciones inducidas por los factores de riesgo tradicionales que dan lugar a la aterosclerosis y sus complicaciones.¹⁻³

CONCLUSIONES

En pacientes con enfermedad arterial coronaria estable, niveles superiores de PCR se relacionan con el sexo femenino y con los factores de riesgo clásicos, fundamentalmente la obesidad y la dislipidemia. Estos resultados resultan de utilidad en la interpretación de los niveles de este biomarcador de inflamación en el contexto de la enfermedad arterial coronaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105:1135-43.



- 2 Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Russo PE, et al. Adipose tissue and vascular inflammation in coronary artery disease. *World J Cardiol.* 2014; 6: 539–54.
- 3 Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res.* 2014; 114:1867-79.
- 4 Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. 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.
- 5 Ridker PM. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem.* 2009; 55: 209-15.
- 6 Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012; 367:1310–20.
- 7 Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol.* 2013; 168:5126-34.
- 8 Strang F, Schunkert H. C-Reactive Protein and Coronary Heart Disease: All Said—Is Not It? *Mediators Inflamm.* 2014; vol. 2014, Article ID 757123, 7 pages. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/757123>. [Consultado 22/9/2014].
- 9 Heres-Álvarez F, Peix-González A. La proteína C reactiva como blanco terapéutico en la prevención cardiovascular: ¿ficción o realidad? *Rev Esp Cardiol.* 2011; 11 Supl E: 30–5.
- 10 The Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al: C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375:132-40.
- 11 Jeemon P, Prabhakaran D, Ramakrishnan L, Gupta R, Ahmed F, Thankappan KR, et al. Association of high sensitive C-reactive protein (hsCRP) with established cardiovascular risk factors in the Indian population. *Nutr Metabolism.* 2011; 8:19. Disponible: <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/8/1/19>. [Consultado 22/9/2014].
- 12 Halcox JP, Roy C, Tubach F, Banegas JR, Dallongeville J, De Backer G, et al. C-reactive protein levels in patients at cardiovascular risk: EURIKA study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014; 14:25. Disponible: <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/14/25>. [Consultado 22/9/2014].
- 13 Fernández-Berges D, Consuegra-Sánchez L, Peñafiel J, Cabrera de Leon A, Vila J, Felix-Redondo FJ, et al. Perfil metabólico-inflamatorio en la transición obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus en población mediterránea. Estudio DARIOS Inflamatorio. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67:624–31.
- 14 Klisic AN, Vasiljevic ND, Simic TP, Djukic TI, Maksimovic MZ, Matic MG. Association between C-reactive protein, anthropometric and lipid parameters among healthy normal weight and overweight postmenopausal women in Montenegro. *Lab Medicine.* 2014; 45: 12-16.
- 15 Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular: versión resumida. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61:1-49.
- 16 García-Moll X, Zouridakis E, Cole D, Kaski JC. C-reactive protein in patients with chronic stable angina: differences in baseline serum concentration between women and men. *Eur Heart J.* 2000; 21:1598–1606.
- 17 Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Rev.* 2013; 14: 232–44.
- 18 Khera A, McGuire D, Murphy S, Stanek H, Das S, Vongpatanasin W, et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:464-9.
- 19 Shaffer LE. Analysis of factors affecting the sex difference in C-reactive protein levels. 2009. Tesis Doctoral. The Ohio State University. Disponible: http://rave.ohiolink.edu/etdc/view?acc_num=osu1243253719 [Consultado 22/4/2013].
- 20 Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ, et al., for the PEACE Investigators. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation.* 2007; 115:1528-36.
- 21 Veselka J, Procházková S, Duchonová R, Bolomová I, Urbanová T, Tesar D. Relationship of C-reactive protein to adverse cardiovascular events in patients treated by percutaneous coronary intervention. *Int Heart J.* 2005; 46:195-204.
- 22 Tataru MC, Heinrich J, Junker R, Schulte H, Von Eckardstein A, Assmann G, et al. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J.* 2000; 21:1000–08.
- 23 Gupta S, Gupta VK, Gupta R, Arora S, Gupta V. [Relationship of high-sensitive C-reactive protein with cardiovascular risk factors, clinical presentation and angiographic profile in patients with acute coronary syndrome: An Indian perspective.](#) *Indian Heart J.* 2013; 65: 359-65.
- 24 Tonstad S, Cowan JL. C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: a review. *Int J Clin Pract.* 2009; 63: 1634–41.
- 25 Hastie CE, Haw S, Pell JP. Impact of smoking cessation and lifetime exposure on C-reactive protein. *Nicotine Tob Res.* 2008; 10:637-42.
- 26 Ramírez MM, Sánchez C. Relación entre los niveles séricos de la proteína C reactiva y medidas antropométricas; una revisión sistemática de los estudios realizados en Suramérica. *Nutr Hosp.* 2012; 27:971-7.
- 27 Brooks GC, Michael J, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *Am J Cardiol.* 2010; 106:56 – 61.
- 28 Aronson D, Goldberg A, Roguin A, Petcherski S, Rimer D, Gruberg L, et al. [Effect of obesity on the relationship between plasma C-reactive protein and coronary artery stenosis in patients with stable angina.](#) *Atherosclerosis.* 2006; 185:137-42.
- 29 Rocha VZ, Libby P, Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2009; 6: 399-409.
- 30 Bays H, Dujovne CA. Adiposopathy is a more rational treatment target for metabolic disease than obesity alone. *Curr Atheroscler Rep.* 2006; 8:144–56.
- 31 Guzmán-Flores JM, López-Briones. Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. *Gac Med Mex.* 2010; 148:381-9.
- 32 Androulakis E, Tousoulis D, Papageorgiou N, Latsios G, Siasos G, Tsioufis C, et al. Inflammation in hypertension: current therapeutic approaches. *Curr Pharm Des.* 2011; 17:4121-31.
- 33 Yu B, Wang S, Peng D, Zhao S. HDL and immunomodulation: an emerging role of HDL against atherosclerosis. *Immunol Cell Biol.* 2010; 88: 285–90.
- 34 Sala F, Catapano AL, Norata GD. High density lipoproteins and atherosclerosis: emerging aspects. *J Geriatr Cardiol.* 2012; 9: E1-E7.
- 35 Alber HF, Wanitschek MM, de Waha S, Ladurner A, Suessenbacher A, Dörler J, et al. High-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and prevalence and severity of coronary artery disease in 5641 consecutive patients undergoing coronary angiography. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 372–80.

Recibido: 09-11-2014

Aceptado: 18-11-2014

