
La Proteína C Reactiva se asocia al grosor de la íntima media de la arteria carótida en pacientes con hipercolesterolemia aislada.

Milagros Espinoza⁴, Nelina Ruiz^{2,5}, Ulises Leal³, Hermaliz Urbaneja³, Susan Rojas⁴, Ursula Orozco⁴, Norkis Pinto⁴ y Smirna Castrillo⁴.

¹Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC),

²Centro de Investigaciones en Nutrición (CEINUT), Facultad de Ciencias de la Salud,

³Unidad de Atención Médico Integral de la Universidad de Carabobo (UAMI),

⁴Departamento de Investigación y Desarrollo Profesional, Escuela de Bioanálisis y

⁵Departamento de Morfofisiopatología, Escuela de Bioanálisis, Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

Palabras clave: Proteína C reactiva, PCR, Grosor íntima media carotídea, hipercolesterolemia, aterosclerosis subclínica.

Resumen. Estudios han comprobado que concentraciones elevadas de colesterol total a expensas del colesterol LDL y marcadores de inflamación, se relacionan con aterosclerosis subclínica. El objetivo del estudio fue determinar la asociación de los niveles séricos de la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) con la medida del grosor de la íntima media carotídea (GIMCa) en pacientes hipercolesterolémicos. La investigación fue descriptiva, transversal e incluyó 100 pacientes divididos en grupo control (normocolesterolémico) y grupo estudio (hipercolesterolémico). No se observaron diferencias en edad y distribución por género entre los grupos. El índice de masa corporal, circunferencia abdominal, colesterol total y sus fracciones, GIMCa y PCRus se encontraron significativamente elevados en el grupo estudio. Sólo en el grupo hipercolesterolémico, el GIMCa se asoció significativamente con la PCRus. En el grupo estudio, el GIMCa promedio se elevó a través de los cuartiles de PCRus, adquiriendo su máximo valor en el cuarto cuartil. El análisis de regresión lineal múltiple identificó al colesterol unido a la LDLc y a la PCRus como predictores del GIMCa sólo en el grupo estudio. La evidencia encontrada apoya otros datos que apuntan a que no sólo el colesterol unido a la LDL sino también la PCRus podría ser un importante factor de cambios ateroscleróticos tempranos en la arteria carótida de pacientes con hipercolesterolemia aislada.

C-Reactive Protein is asociated to carotid intima media thickness in patients with isolated hypercholesterolemia.

Invest Clin 2010; 51(1): 65 - 75

Key words: C reactive protein, hs-CRP, carotid intima media thickness, hypercholesterolemia, subclinical atherosclerosis.

Abstract. Studies have shown that high concentrations of total cholesterol at the expense of LDL cholesterol and markers of inflammation are linked with subclinical atherosclerosis. This study was aimed to associate the carotid intima media thickness (IMT) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with isolated hypercholesterolemia. The investigation was descriptive, transverse and included 100 patients divided into a control group (normocholesterolemic) and a study group (hypercholesterolemic). There were no significant differences in age and gender distribution among the groups. The body mass index, waist circumference, total cholesterol and its fractions, IMT and hs-CRP were significantly elevated in the study group. Only in the hypercholesterolemic group, the IMT was significantly associated with hsCRP. In the study group, the mean IMT rose by quartiles of hs-CRP, reaching its highest level in the fourth quartile. The multiple linear regression analysis identified LDL cholesterol and hs-CRP as predictors of IMT only in the study group. The findings support other data suggesting that not only the LDL cholesterol but also hs-CRP could be an important factor for early atherosclerotic changes in the carotid artery of patients with isolated hypercholesterolemia.

Recibido: 13-01-2009. Aceptado: 16-09-2009.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular (ECV) guardan estrecha relación con el colesterol sanguíneo. La extensión de las lesiones ateroscleróticas se correlaciona con el aumento de las concentraciones séricas de colesterol total (CT), a expensas del colesterol LDL (1, 2). La elevación de la LDL constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y de aterosclerosis subclínica y avanzada (3). Al disminuir las concentraciones de colesterol, consecuentemente se reduce la mortalidad por enfermedad coronaria (4).

Actualmente se considera a la aterosclerosis como una enfermedad inflamatoria crónica. El descubrimiento de marcadores inflamatorios sistémicos que reflejan este proceso, ha facilitado el diagnóstico temprano de esta patología, permitiendo la identificación de los pacientes de alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y la instauración de una terapia anti-inflamatoria destinada a disminuir el impacto de esta enfermedad (5).

Entre los marcadores de inflamación, la Proteína C Reactiva de elevada sensibilidad o ultrasensible (PCRus), es el factor independiente que mejor predice futuros eventos cardiovasculares en sujetos sanos y

en pacientes con ECV establecida (6, 7), constituyendo no sólo un marcador de enfermedad cardíaca sino también un agente proaterogénico y proinflamatorio (8).

Por otra parte, la detección con métodos no invasivos de patrones arteriales anormales, desde el punto de vista estructural y funcional, ha adquirido gran valor particularmente en aquellos individuos de riesgo intermedio. Numerosos estudios incluyen la medida del grosor de la íntima media carotídea (GIMCa) por ultrasonido, convirtiéndose la arteria carótida en una diana muy atractiva para el estudio de la aterosclerosis por su fácil acceso (9, 10). En diversos estudios el GIMCa ha demostrado ser un predictor de accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares (11, 12) y esto ha sido recientemente confirmado por meta-análisis (13). Asimismo, se ha relacionado linealmente con el número de factores cardiovasculares (1), demostrándose que existe una asociación entre la tasa de colesterol total y la arteriosclerosis de la arteria carótida (14).

Makita y col. (15) demostraron que el GIMCa se incrementa progresivamente al elevarse la PCRus en sujetos seleccionados de una población general, encontrándose que dicha asociación fue fuertemente dependiente de la edad y de la presencia de factores de riesgo cardiovascular. En el presente estudio se evaluaron individuos con hipercolesterolemia aislada. El objetivo de la investigación fue determinar la asociación de los niveles séricos de PCRus con el GIMCa en dichos individuos, comparándolos con sujetos sanos normocolesterolémicos de edad similar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trató de un estudio descriptivo, de corte transversal, que incluyó una muestra de 100 pacientes que acudieron a una consulta privada de un Centro de Salud, de la

Ciudad de Valencia, estado Carabobo, Venezuela, entre julio 2007 y julio 2008. El estudio se condujo de conformidad con los lineamientos establecidos por la Norma de Investigación Clínica (16) y antes de la realización de cualquier procedimiento del estudio, todos los participantes conocieron de la investigación y firmaron un consentimiento, el cual fue aprobado por el comité de ética del referido centro.

Se tomó como criterio de exclusión, aquellos pacientes que presentasen enfermedad crónica grave (insuficiencia hepática, insuficiencia renal y cáncer), diabetes mellitus, infecciones sistémicas, embarazo, antecedentes personales de enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial no controlada, cardiopatía isquémica e infarto al miocardio), tabaquismo, cirugía o trauma mayor reciente, patologías inflamatorias crónicas, enfermedades autoinmunes, enfermedad endocrina conocida, dislipidemia familiar conocida, enfermedades inflamatorias (artritis reumatoidea o espondilitis anquilosante), hipertrigliceridemia aislada, dislipidemia mixta, tratamiento hipolipemiante, ingesta de antiinflamatorios o AINES. Todo paciente con PCRus por encima de 10 mg/L fue excluido del estudio con el fin de evitar el sesgo por valores elevados de PCRus relacionados con procesos infecciosos y/o inflamatorios agudos (17).

A los pacientes que aceptaron participar en el estudio, se les aplicó una encuesta diseñada para la recolección de datos personales, hábitos (tabaco y alcohol), consumo de medicamentos, antecedentes familiares y personales.

Después de cumplir un reposo de 15 minutos se determinó la presión arterial empleando un esfigmomanómetro de mercurio calibrado aplicando el método auscultatorio. Para los pacientes hipertensos incluidos en el estudio, el control de la presión arterial fue verificado a través del monitoreo ambulatorio de presión arterial en

24 horas (MAPA). Se midió peso, talla y circunferencia abdominal (CA) siguiendo los protocolos recomendados (18). El peso se midió en una balanza (HealthMeter) previamente calibrada (precisión = 0,1 g); la talla se midió con ayuda del estadiómetro de la balanza (precisión = 1 mm); la CA se determinó utilizando una cinta métrica no extensible (precisión = 1 mm) colocándola a la altura del punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca, con el paciente en bipedestación al final de la espiración no forzada. Las mediciones antropométricas se realizaron sin zapatos y con ropa mínima. Se calculó el índice de masa corporal o IMC mediante la siguiente fórmula: peso(kg)/talla(m²) (19).

Se les tomó muestra sanguínea obtenida por punción venosa, con ayuno de 12 a 14 horas. Se determinó PCRus, por método nefelométrico (nefelómetro Turbox Orion Diagnostic; límite de detección, 0,1 mg/L); colesterol total y triglicéridos, por métodos enzimáticos estándar (analizador ChemWell 2910); colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad (LDLc), por fórmula de Friedewald y colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad (HDLc), por método de precipitación (20).

Los criterios diagnósticos aplicados a las variables bioquímicas estudiadas fueron: CT elevado, valores > 200 mg/dL, LDLc elevada, valores \geq 160 mg/dL; triglicéridos elevados, valores \geq 150 mg/dL (21); PCRus de riesgo, valores \geq 1,0 mg/L (17,22).

La determinación de colesterol total y LDLc, permitió agrupar los pacientes incluidos en el estudio, en dos grupos: control, pacientes aparentemente sanos normocolesterolémicos; estudio, pacientes con niveles elevados de colesterol total, a expensas del colesterol LDL.

A ambos grupos se les realizó ecograma carotídeo mediante técnica de ultrasonido en modo B, en el que se utilizó un equipo Siemens CV70, en 2D y Duplex-Dop-

pler color, empleando un transductor de 5-10 (7,5 MHz), con una resolución para la imagen de 0,1 mm. Se midió el grosor de la íntima media de la carótida común derecha e izquierda, siendo definido como la distancia existente entre la interfase luz-íntima y la interfase media-adventicia, de la pared distal carotídea. Se efectuaron tres mediciones en milímetros (mm) de cada íntima media (común derecha y común izquierda). El resultado se obtuvo tras dividir entre seis, las determinaciones obtenidas de cada lado (23).

Se definió un GIMCa aumentado cuando su valor se encontró por encima del percentil 95 para género, edad y raza blanca indicado por Roman y col. (27). Todas las ecografías fueron realizadas por el mismo médico cardiólogo y en forma ciega.

Análisis estadístico

Se utilizó el software SPSS versión 12. Se usó el test de Shapiro-Wilk para conocer si los datos continuos siguieron la distribución normal. Los datos descriptivos se expresaron como promedio (\bar{X}) \pm desviación estándar (DE). Para las comparaciones entre los dos grupos, se empleó la prueba t de Student para las variables continuas de distribución normal y la prueba de Mann Whitney para aquellas de distribución anormal. Para analizar las diferencias entre variables categóricas, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado aplicando la corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher según fuera necesario. Se establecieron cuartiles para la PCRus debido a que no se distribuyó normalmente. La asociación entre variables continuas se determinó mediante el coeficiente de correlación de Pearson o rango de correlación de Spearman. Se aplicó análisis de regresión lineal múltiple para establecer los predictores del GIMCa en el grupo estudio. Para todos los análisis se consideró estadísticamente significativo, un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En el estudio participaron 100 pacientes, distribuidos en dos grupos (control y estudio). El grupo control estuvo conformado por 50 pacientes, de los cuales 30 (60%) fueron del género femenino ($37,9 \pm 5,0$ años) y 20 (40%) del masculino ($37,1 \pm 3,2$ años), mientras que el grupo estudio, constituido igualmente por 50 pacientes, siendo 27 (54%) mujeres ($41,5 \pm 7,2$ años) y 23 (46%) hombres ($37,7 \pm 6,1$ años). No se observaron diferencias en la distribución por género entre los grupos. Se evidenciaron diferencias significativas según género para IMC (femenino: $24,8$ vs. masculino: $27,4$ kg/m²; $p < 0,01$), CA (femenino: $82,9$ vs. masculino: $92,1$ cm; $p < 0,01$) y HDLc (femenino: $47,0$ vs. masculino: $40,5$ mg/dL; $p < 0,001$). Al comparar los promedios obtenidos en ambos grupos (control y estudio), se encontraron diferencias significativas para IMC, CA, co-

lesterol total y sus fracciones, GIMCa y PCRus (Tabla I).

Cuando se analizó el grupo total se encontró que GIMCa y PCRus se correlacionaron positivamente con PAS, IMC, CA, colesterol total, LDLc y negativamente con HDL ($p < 0,001$); de igual forma GIMCa y PCRus se encontraron asociadas ($r = 0,641$; $p < 0,01$). En el grupo hipercolesterolémico, el GIMCa sólo se asoció significativamente con la PCRus; en el mismo grupo, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre PCRus y las variables antropométricas, clínicas y bioquímicas medidas (Tabla II). Para el caso del grupo control, el GIMCa no se correlacionó con ninguna de las variables estudiadas, mientras que la PCRus se asoció positivamente con la presión arterial sistólica (PAS) ($r = 0,374$; $p < 0,001$).

El GIMCa se elevó con la PCRus en el grupo hipercolesterolémico ($F = 4,033$; $p = 0,013$) pero no así en el grupo control

TABLA I
CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO HIPERCOLESTEROLÉMICO Y GRUPO CONTROL

Variables	Grupo control (n=50)	Grupo estudio (n= 50)	p
Edad (años)	$38 \pm 4,4$	$39,7 \pm 7,1$	0,092
PAS (mm Hg)	$119 \pm 2,4$	$129 \pm 3,4$	0,060
PAD (mm Hg)	$79 \pm 2,4$	$80 \pm 9,0$	0,685
Pulso (latidos/min)	$76 \pm 3,2$	$73 \pm 12,9$	0,155
IMC (kg/m ²)	$23,8 \pm 1,1$	$28,4 \pm 5,7$	0,000
CA (cm)	$78,5 \pm 4,8$	$96,2 \pm 12,9$	0,000
CT (mg/dL)	$149 \pm 16,4$	$254 \pm 28,6$	0,000
HDLc (mg/dL)	$50 \pm 5,1$	$37 \pm 4,7$	0,000
LDLc (mg/dL)	$75 \pm 17,1$	$191 \pm 30,4$	0,000
TGL (mg/dL)	$120,2 \pm 11,7$	$124,0 \pm 23,9$	0,435
PCRus (mg/L)	$0,72 \pm 0,26$	$2,12 \pm 0,59$	0,000
GIMCa (mm)	$0,71 \pm 0,10$	$1,08 \pm 0,14$	0,000

PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. IMC: Índice de Masa Corporal. CA: Circunferencia Abdominal: CT: Colesterol total. LDLc: colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad. HDLc: colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad. TGL: triglicéridos. PCRus: Proteína C reactiva ultrasensible. GIMCa: Grosor de la íntima media de arteria carótida. Valores en media \pm desviación estándar.

TABLA II
CORRELACIÓN DEL GROSOR DE LA ÍNTIMA MEDIA DE LA ARTERIA CARÓTIDA Y PROTEÍNA C REACTIVA ULTRASENSIBLE CON LAS VARIABLES EVALUADAS EN EL GRUPO HIPERCOLESTEROLÉMICO

Variable	Grosor de la íntima media de la arteria carótida		Proteína C reactiva ultrasensible	
	r	p	r	p
Edad (años)	0,217	0,287	0,250	0,218
Género	0,053	0,688	0,083	0,688
PAS (mm Hg)	0,058	0,231	0,303	0,132
PAD (mm Hg)	0,243	0,780	0,233	0,252
Pulso (latidos/min)	0,218	0,286	0,000	0,852
IMC (kg/m ²)	0,053	0,795	0,080	0,697
CA (cm)	0,144	0,483	0,088	0,669
CT (mg/dL)	0,041	0,842	0,238	0,242
HDLc (mg/dL)	0,251	0,216	0,160	0,435
LDLc (mg/dL)	0,017	0,935	0,283	0,162
TGL (mg/dL)	0,008	0,969	0,123	0,548
PCRus (mg/L)	0,410	0,037	-	-

PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. IMC: Índice de Masa Corporal. CA: Circunferencia Abdominal. CT: Colesterol total. LDLc: colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad. HDLc: colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad. TGL: triglicéridos. PCRus: Proteína C reactiva ultrasensible. Coeficientes de Pearson o de Spearman según el caso. n= 50.

(F=0,729; p=0,540). En el grupo estudio, el GIMCa promedio se elevó a través de los cuartiles de PCRus adquiriendo su máximo valor en el cuarto cuartil, observándose diferencias significativas entre el cuarto y primer cuartil y entre el cuarto y segundo cuartil (p<0,05). Lo anterior no ocurrió en el grupo control, donde el GIMCa se mantuvo sin variaciones significativas a través de los cuartiles de PCRus (Fig. 1).

Se encontraron diferencias significativas en la distribución de los individuos según su nivel de PCRus y GIMCa. La mayor proporción de los pacientes controles (92%) mostraron valores de PCRus de bajo riesgo, por el contrario, en el grupo estudio, 92% presentó cifras de PCRus ≥ 1 mg/L (p<0,0001). En el 84% de los pacientes controles se encontró un GIMCa normal,

mientras que en la mayoría de los pacientes incluidos dentro del grupo estudio (96,2%) se observó un GIMCa aumentado (p<0,0001). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la elevación de la PCRus por encima de 1 mg/L y el aumento del GIMCa por encima de los puntos de corte establecidos para edad, sexo y raza blanca en el grupo total (p<0,0001), sin embargo cuando se analizaron los grupos por separado, desapareció la asociación.

La Tabla III muestra el análisis de regresión lineal múltiple para establecer los predictores del GIMCa en el grupo estudio. De las variables introducidas sólo la PCRus y la LDLc resultaron predictoras del GIMCa. El modelo explicó el 20% de la variación del GIMCa en los pacientes hiperco-

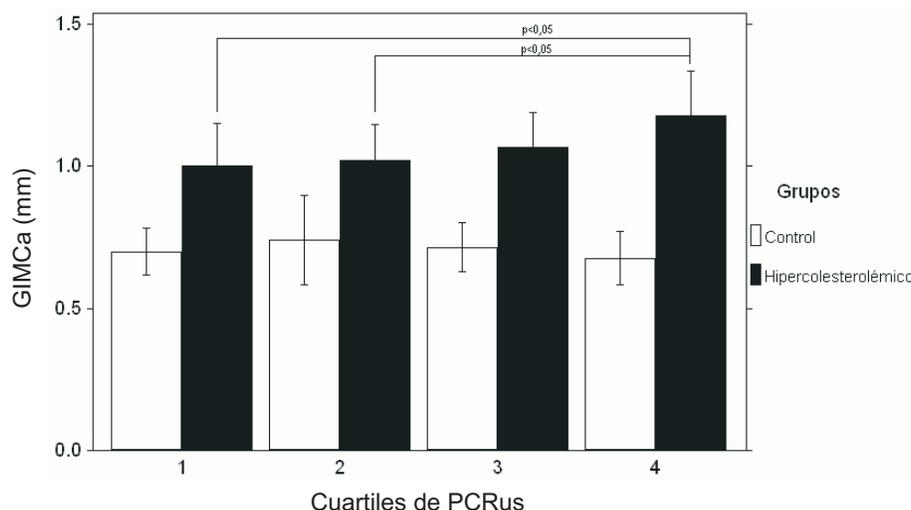


Fig. 1. Grosor de la íntima media de la arteria carótida (GIMCa) promedio en el Grupo Control y Estudio según Cuartiles de Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCRus). Los cuartiles de PCRus en el grupo control fueron: primero, 0-0,57mg/L; segundo: 0,58-0,65 mg/L; tercero: 0,66-0,83 mg/L; cuarto: \geq 0,84 mg/L; en el grupo hipercolesterolémico: primero, 0-1,68 mg/L; segundo: 1,69-2,04 mg/L; tercero: 2,05-2,71 mg/L; cuarto: \geq 2,72 mg/L.

TABLA III
 PREDICTORES DEL GROSOR DE LA ÍNTIMA MEDIA DE LA ARTERIA CARÓTIDA EN PACIENTES HIPERCOLESTEROLÉMICOS

	β no estandarizado	β estandarizado	Coficiente β (IC 95%)	p
Constante	0,549		0,211-0,887	0,002
PCRus	0,090	0,402	0,029-0,150	0,004
LDLc	0,0017	0,315	0,000-0,003	0,023

El modelo incluyó edad, género, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, pulso, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, colesterol total, colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad, colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad, triglicéridos y proteína C reactiva ultrasensible, como variables independientes. Se muestran sólo aquellas variables que permanecieron estadísticamente significativas luego del proceso de eliminación por pasos. IC: intervalo de confianza.

lesterolémicos (r múltiple = 0,448; $p = 0,005$). En contraste, ninguna de las variables estudiadas se asoció independientemente al GIMCa en el grupo control.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se demostró aterosclerosis subclínica en pacientes con hipercolesterolemia aislada. En estos pacientes el grosor de la íntima media carotídea, una medida de aterosclerosis precoz,

se elevó progresivamente al incrementarse la proteína C reactiva, adquiriendo su máximo valor en el cuarto cuartil de PCRus.

El GIMCa es un marcador válido de la progresión de la enfermedad aterosclerótica (2). Por su parte, la PCRus representa un marcador de inflamación que predice la progresión de la aterosclerosis carotídea en pacientes de edad media y/o con riesgo cardiovascular bajo o medio (25). De manera similar, la presente investigación evaluó pacientes con riesgo cardiovascular medio,

puesto que se trató de individuos con hipercolesterolemia aislada, algunos de los cuales presentaron sobrepeso y obesidad abdominal, excluyéndose fumadores, diabéticos e hipertensos no controlados. Los resultados obtenidos en el presente estudio coinciden con lo reportado por Cheng y col. (26) y por Ye y col. (27) en pacientes con hipercolesterolemia familiar sin los factores cardiovasculares principales, en quienes se demostró un GIMCa significativamente elevado en relación al grupo control y una asociación independiente de la PCRus con la extensión de la aterosclerosis. Resultados similares también se han encontrado en individuos de diverso riesgo cardiovascular participantes de una cohorte del Estudio de Framingham (28).

Un 92% de los pacientes hipercolesterolémicos estudiados mostró valores de PCRus ≥ 1 mg/L. El papel de la PCR en el proceso inflamatorio aún se encuentra en el campo especulativo, proponiéndose que a niveles de riesgo, ésta desempeñaría un papel primordial en el proceso de aterogénesis (29). En este sentido los resultados revelaron que 96,2% de los pacientes hipercolesterolémicos presentaron GIMCa aumentado. El estudio Rotterdam (30) sugirió que un GIMCa menor de 1,1 mm puede representar una respuesta adaptativa a alteraciones del flujo, diámetro luminal, o presión, mientras que un GIMCa mayor reflejaría aterosclerosis, elevándose cinco veces la probabilidad de eventos cardiovasculares en mujeres y casi dos veces en hombres (31). Diversos estudios han observado aterosclerosis asintomática en una proporción relativamente alta de los individuos con hipercolesterolemia primaria (32, 33).

Si bien varios estudios han asociado niveles elevados de PCRus con aumento del GIMCa, esto no ha sido confirmado en todos los trabajos. A pesar de esa heterogeneidad de resultados en la literatura, un meta-análisis estableció que los estudios

que demuestran la relación directa entre GIMCa y PCRus son mayoría, probando ausencia de sesgo de publicación (34). El mismo análisis encontró que la hipercolesterolemia influencia dicha asociación, lo cual concuerda con los resultados obtenidos. Diferencias en las características de los individuos estudiados y el protocolo empleado para realizar la medición del GIMCa podrían jugar un papel importante en las discrepancias de los resultados.

En el grupo total de individuos estudiados se observó una asociación significativa del GIMCa y de la PCR con PAS, IMC, CA, colesterol total, LDLc y HDLc, sin embargo, cuando se analizó el grupo estudio por separado no se observaron. Otros autores han demostrado tales asociaciones en estudios poblacionales (35), individuos dislipidémicos (36) o con hipercolesterolemia familiar (26, 27). Se desconocen las causas de este resultado discordante, pero podría ser atribuido al número reducido de pacientes hipercolesterolémicos evaluados. Esto mismo también pudo influir para que no se encontrara una asociación significativa entre la alteración del GIMCa y el aumento de la PCRus por encima de 1 mg/L en los individuos hipercolesterolémicos.

En el análisis de regresión lineal múltiple realizado, sólo la PCRus y el colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad se asociaron al GIMCa, explicando el 20% de su variación. Esta evidencia podría implicar no sólo a la LDLc, con su rol pro-aterogénico, sino también a la inflamación en la patogénesis de la aterosclerosis evidenciada en los individuos con hipercolesterolemia aislada. Se ha demostrado que la PCRus, durante el estadio temprano del proceso aterosclerótico, es un marcador de actividad, más que de extensión de la enfermedad (37). La PCR parece tener un papel patogénico en la placa aterosclerótica ya que es capaz de activar las células endoteliales (38). La PCR puede mediar la captación de

la LDL por el macrófago en la placa aterosclerótica (39) y la unión de la PCR depositada en el tejido con la LDL degradada enzimáticamente podría promover la activación del complemento, favoreciendo el desarrollo y progresión de la lesión aterosclerótica, sobretodo, en las etapas tempranas de la misma (8).

En conclusión, en este estudio se demostró que la PCRus y el colesterol unido a la LDL se asociaron al grosor de la íntima media carotídea en pacientes hipercolesterolémicos, lo cual apoya otras evidencias que apuntan a que ambos constituyen importantes factores de aparición temprana de aterosclerosis y de cambios en la arteria carótida. Los hallazgos encontrados subrayan la importancia de la terapia anti-inflamatoria y no sólo hipolipemiente en individuos con hipercolesterolemia aislada. Se requieren estudios prospectivos que confirmen los resultados obtenidos.

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo (CDCH-UC), por el financiamiento a través del proyecto de ayuda menor N° 210-08.

A la Unidad de Atención Médico Integral de la Universidad de Carabobo (UAMI-UC).

REFERENCIAS

1. **Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E.** Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000; 31(10):2426-2430.
2. **De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ.** Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109(23 Suppl 1):III33-38.
3. **De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Mangner V, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio J, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D.** Resumen Ejecutivo: Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78(4):439-456.
4. **La Rosa JC, Hunninghake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Gotto AM Jr, Grundy SM, Rakita L, Robertson RM, Weisfeldt ML.** The cholesterol facts: a summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease: a joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 1990; 81(5):1721-1733.
5. **Fuster V, Wayne R, O'Rourke R.** The Heart. 10^{ma} Ed. Vol I. McGraw Hill Interamericana:NY; 2005, p 1066-1077.
6. **Ridker PM.** C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(21):2129-2138.
7. **Mora S, Musunuru K, Blumenthal RS.** The clinical utility of high-sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease and the potential implication of JUPITER on current practice guidelines. *Clin Chem* 2009; 55(2):219-228.
8. **Paffen E, DeMaat MP.** C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? *Cardiovasc Res* 2006; 71(1):30-39.
9. **Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernández-Hernández R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaut E, Woo KS, Zannad F, Zureik M.** Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels,

- Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23(1):75-80.
10. **A collaborative report from Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease.** ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): Executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(6):1239-1312.
 11. **Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, Rosamond WD, Evans G.** Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 2000; 151(5):478-487.
 12. **O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr.** Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999; 340(1):14-22.
 13. **Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M.** Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115(4):459-467.
 14. **Cantú C, Rodríguez J, Reynoso M, Marmolejo R, Barinañarmenteria R.** Factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis carotídea detectada por ultrasonografía. *Salud Pública Mex* 1999; 41(6):452-459.
 15. **Makita S, Nakamura M, Hiramori K.** The association of C-reactive protein levels with carotid intima-media complex thickness and plaque formation in the general population. *Stroke* 2005; 36(10):2138-2142.
 16. **De Roy, PG.** Helsinki and the Declaration of Helsinki. *World Med J* 2004; 50(1):9-11.
 17. **Myers GL, Rifai N, Tracy RP, Roberts WL, Alexander RW, Biasucci LM, Catravas JD, Cole TG, Cooper GR, Khan BV, Kimberly MM, Stein EA, Taubert KA, Warnick GR, Waymack PP.** CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation* 2004; 110(25):e545-549.
 18. **Lohman TG, Roche AF, Martorell R.** Anthropometric standardization reference manual. 2^{ra} Ed. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988, p 19-25.
 19. **World Health Organization.** Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization; 1995.
 20. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens, Approved Guideline, NCCLS publication H18-A, Villanova, PA; 1990, p 121-165.
 21. **Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III).** Final report. *Circulation* 2002; 106(25):3143-3421.
 22. **Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ, Hsia J, Gersh BJ, Rifai N, Ridker PM, Pfeffer MA, Braunwald E, 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(12):1528-1536.
 23. **Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R.** Intimal plus medial thickness of the arterial wall. A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74(6):1399-1406.
 24. **Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E, American Society of Echocardiography; Society for Vascular Medicine and Biology.** American society of echocardiography report. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vase Med* 2006; 11(3):201-211.

25. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Etani H, Hori M. C-reactive protein predicts carotid atherosclerosis progression in mild to moderate risk and middle-aged patients. *Clin Invest Med* 2006; 29(2):77-82.
26. Cheng HM, Ye ZX, Chiou KR, Lin SJ, Charng MJ. Vascular stiffness in familial hypercholesterolaemia is associated with C-reactive protein and cholesterol burden. *Eur J Clin Invest* 2007; 37(3):197-206.
27. Ye ZX, Cheng HM, Chiou KR, Charng MJ. Relation of C-reactive protein and carotid intima media thickness in Taiwanese with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102(2):184-187.
28. Thakore AH, Guo CY, Larson MG, Corey D, Wang TJ, Vasani RS, D'Agostino RB Sr, Lipinska I, Keaney JF Jr, Benjamin EJ, O'Donnell CJ. Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2007; 99(11):1598-1602.
29. Legrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HWM, Verheugt FW, Wolbink GJ, Hack CE. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100(1):96-102.
30. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness: adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28(12):2442-2447.
31. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146(6):483-494.
32. Giral P, Filitti V, Levenson J, Pithois-Merli I, Plainfosse MC, Mainardi C, Gold A, Simon A. Relation of risk factors for cardiovascular disease to early atherosclerosis detected by ultrasonography in middle-aged normotensive hypercholesterolemic men. *PCV Metra Group. Atherosclerosis* 1990; 85(2-3):151-159.
33. Fiscaro M, Da Col PG, Tonizzo M, Fonda M, Bollini M, Cattin L. Early carotid atherosclerosis in asymptomatic adults with primary moderate hypercholesterolemia: a case-control study. *Atherosclerosis* 1994; 106(2):255-261.
34. Baldassarre D, De Jong A, Amato M, Werba JP, Castelnovo S, Frigerio B, Veglia F, Tremoli E, Sirtori CR. Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. *Ann Med* 2008; 40(1):21-44.
35. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med* 1991; 229(3):225-231.
36. Blackburn R, Giral P, Bruckert E, Andre JM, Gonbert S, Bernard M, Chapman MJ, Turpin G. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(12):1962-1968.
37. Mosca L. C-reactive protein: to screen or not to screen? *N Engl J Med* 2002; 347(20):1615-1617.
38. Pasterkamp G, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102(18):2165-2168.
39. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages. *Circulation* 2001; 103(9):1194-1197.