

## Determinantes del Valor de la Proteína C Reactiva en Individuos de Nivel Socioeconómico Muy Bajo

Luis C. L. Correia, Rafaela Penalva, Helena Correia, Ana M. Ladeia, Marta Menezes, Isaac Suzart, Agnaluce Moreira, José Carlos Lima, Bernardo Galvão, Armênio C. Guimarães

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** Se ha descrito inflamación sistémica exacerbada en individuos de bajo nivel socioeconómico, con todo, estudios sobre determinantes de los valores de proteína C reactiva sólo se han realizado en países desarrollo.

**Objetivo:** Identificar predictores de PCR en individuos de bajo nivel SE en un país en desarrollo y evaluar si la PCR está relacionada al nivel SE en ese escenario.

**Métodos:** Se reclutaron ochenta y ocho individuos de nivel SE muy bajo de un comunidad pobre, semi-rural en Brasil, se utilizaron 32 individuos de nivel SE alto como muestra de comparación. La PCR de alta sensibilidad se midió por nefelometría.

**Resultados:** Entre los individuos de bajo nivel SE, los predictores independientes de PCR fueron índice de masa corporal  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (P<0,001), hábito de fumar (P=0,005) y condiciones infecciosas agudas (P=0,049). El grupo con bajo nivel SE (mediana=2,02 mg/l; variación intercuartil: 0,92 - 4,95 mg/dl) presentó niveles más altos de PCR al compararlo con el grupo de alto nivel SE (1,16 mg/l, variación intercuartil: 0,55 - 2,50 mg/dl, P=0,03). El índice de masa corporal fue más alto ( $27 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup> vs  $25,5 \pm 3,2$  kg/m<sup>2</sup>; P=0,07) y la prevalencia de infección aguda fue mayor (32% vs 3%, P=0,002) en el grupo con bajo nivel SE. Tras la exclusión de individuos con sobrepeso o condiciones infecciosas, los valores de PCR fueron similares entre los grupos con bajo y alto nivel SE (0,93 mg/l vs 1,08 mg/l, P=0,28).

**Conclusión:** Adiposidad, condiciones infecciosas y tabaco son predictores de PCR en individuos con nivel SE muy bajo. Los primeros dos factores son los determinantes de la exacerbación de la inflamación en individuos de muy bajo nivel SE. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 205-211)

**Palabras clave:** Proteína C, inflamación, clase social, riesgo, enfermedades cardiovasculares.

### Introducción

Hay escasez de datos referentes a la comparación del impacto de la enfermedad aterosclerótica entre grupos de diferentes niveles socioeconómicos (SE)<sup>1-3</sup>. Poblaciones económicamente desfavorecidas y países en desarrollo presentan mayor mortalidad debido a enfermedades cardiovasculares en comparación con las regiones más desarrolladas del globo<sup>4,5</sup>. La falta de control de los factores de riesgo y acceso a tratamiento médico son causas plausibles para este contraste social. Además de ello, las condiciones ambientales impuestas por un bajo nivel SE pueden aumentar la inflamación subclínica<sup>6</sup>, que es un factor de riesgo para eventos cardiovasculares<sup>7-9</sup>.

La proteína C reactiva (PCR) es el mejor marcador inflamatorio validado en términos de predicción de riesgo

cardiovascular<sup>10</sup>. Estudios realizados en países desarrollados identificaron predictores de PCR y mostraron que grupos con nivel SE más bajo presentaron mayores niveles de inflamación<sup>11,12</sup>. Sin embargo, esto no ha sido evaluado en países en desarrollo, donde las condiciones sociales de la clase más son aun peores. Así, el presente estudio buscó identificar los determinantes de la PCR en una población representativa del estrato social más bajo en un país en desarrollo, Brasil. Además de ello, para evaluar si la PCR está relacionada con el nivel SE, se compararon individuos de bajo nivel SE con un grupo de individuos de alto nivel SE.

### Métodos

#### Población muestral

Los criterios de selecciones fueron direccionados a una población de nivel SE muy bajo, como se observa frecuentemente en países en desarrollo. Se reclutaron individuos en un suburbio semi-rural de nivel SE muy bajo, llamado Monte Gordo, en la ciudad de Camaçari, estado de Bahía, región Nordeste de Brasil. Una escuela de enseñanza

Correspondencia: Luis Cláudio Lemos Correia •

Av. Princesa Leopoldina 19/402 - Graça - 40150-080 - Salvador, BA - Brasil

E-mail: lccorreia@cardiol.br, lccorreia@terra.com.br

Artículo recibido el 11/12/08; revisado recibido el 28/05/09; aceptado el 21/07/09.

secundaria ubicada en la ciudad sirvió como base para la selección de los individuos. Se invitaron a todos los padres de alumnos a participar en el estudio y se reclutaron 82 que aceptaron la invitación. Posteriormente, se reclutaron individuos de alto nivel SE en una Facultad de Medicina privada en la capital del estado, Salvador, que queda a aproximadamente 100 km de Camaçari. Se invitaron a todos los padres de alumnos del primer año a participar en el estudio y se reclutaron 32 que aceptaron la invitación. Considerando que fueron reclutados los individuos de 2 niveles SE diferentes, de escuelas específicas, los grupos pueden ser definidos como muestras no probabilísticas.

### Protocolo del estudio

Los individuos fueron sometidos a entrevista, examen físico, examen dental, recolección de sangre y examen de heces en un único día. Los datos demográficos levantados fueron edad, género, raza/etnia, nivel SE, nivel educacional. Con relación a los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, los datos levantados fueron: historia de diabetes, hipertensión, tratamiento para hipertensión, dislipidemia, tratamiento para colesterolemia, hábito de fumar, alcoholismo, menopausia, uso de terapia de reposición hormonal, historia familiar de infarto de miocardio antes de los 55 años en hombres y antes de los 65 años en mujeres, inactividad física, altura, peso y circunferencias de cintura y cadera.

Se evaluaron las variables ambientales tales como enfermedad periodontal, condiciones infecciosas y parasitosis intestinal. Todos los participantes clasificaron su etnia como blanca, negra u otras. Para definir el nivel SE de cada participante se utilizó el cuestionario adoptado por la Sociedad Brasileña de Institutos de Investigación, tomando en consideración informaciones sobre bienes materiales y nivel educacional del miembro de la familia responsable por los mayores ingresos. Esta clasificación divide el nivel SE en cinco clases, de A (el nivel más alto), B, C, D y E (el nivel SE más bajo). La cantidad de ejercicio físico por semana se estimó en base al *International Physical Activity Questionnaire*<sup>13</sup>, que toma en cuenta actividades recreativas y no recreativas. La inactividad física se definió como < 150 minutos/semana de ejercicio moderadamente intenso<sup>14</sup>. El hábito de fumar se definió como actual, pasado o nunca. La presión arterial fue medida 3 veces mediante un sistema automático digital (OMRON, Shimogyo-ku, Kyoto, Japón), y se utilizó la media aritmética como valor final. La evaluación periodontal fue realizada por dentistas entrenados y la enfermedad periodontal se definió como la pérdida inserción  $\geq 3$  mm de por lo menos un diente<sup>15</sup>. Los individuos con sobrepeso se definieron como aquellos cuyo índice de masa corporal (IMC) era  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. La presencia de infección aguda fue evaluada el mismo día de la medición de la PCR y fue definida por por lo menos uno de los siguientes factores: 1) síntomas agudos similares a la gripe; 2) faringitis aguda; 3) diarrea aguda; 4) síntomas urinarios agudos; 5) fiebre. El examen de heces se realizó para la presencia de parasitosis intestinal por los métodos de Baermann-Moraes e Hoffman<sup>16</sup>. Se recolectaron muestras de plasma para la medición de glucosa, lípidos y PCR como medida de inflamación sistémica. Se usaron métodos enzimáticos comerciales para determinar los niveles de

colesterol total, lipoproteína de alta densidad (HDL-colesterol) y triglicéridos (Dimension Clinical Chemistry System, Dade-Behring, Newark, Delaware, EEUU)<sup>17</sup>. La lipoproteína de baja densidad (LDL-colesterol) se calculó mediante la fórmula de Friedewald. La PCR de alta sensibilidad (PCR-AS) se midió a través de un método nefelométrico inmunoenzimático disponible comercialmente (Dade-Behring, Newark, Delaware, EEUU).

### Análisis de datos

Los datos demográficos, factores de riesgo y ambientales fueron descritos como frecuencias relativas para variables categóricas y como promedios y desviación estándar para variables continuas. Considerando su distribución no normal, la proteína C reactiva fue descrita como mediana y variaciones intercuartiles. A fin de ser tratada como variable paramétrica, la PCR fue sometida a transformación logarítmica y asumió distribución normal. Primeramente, las variables categóricas se evaluaron como predictores de la PCR en el análisis univariado mediante comparación de los valores de PCR entre grupos definida por la presencia o ausencia de cada variable independiente. Por ejemplo, la PCR se comparó entre individuos de etnia negra *versus* sin etnia negra y así sucesivamente. Para este análisis, se utilizó el test *t* de Student para comparar la transformada logarítmica de la PCR. Se evaluaron variables numéricas como predictores univariados de la transformada logarítmica de la PCR mediante regresión lineal y coeficiente de correlación de Pearson. Después, a fin de evaluar los predictores independientes de PCR, se incluyeron variables con nivel de significancia  $\leq 10\%$  en el abordaje multivariado a través del análisis de covarianza, tomando la transformada logarítmica de la PCR como la variable dependiente. Se utilizó una técnica *backward* para establecer las variables independientemente asociadas con la PCR.

Segundo, como forma de evaluar si los predictores independientes de la PCR en la población de bajo nivel SE tienen un papel en la determinación de un perfil inflamatorio diferente en esos individuos, se seleccionó una muestra de nivel SE alto y se comparó la transformada logarítmica de la PCR entre los dos grupos por el test *t* de Student. Entonces, variables que se mostraron predictoras de la PCR en el análisis multivariado se compararon entre los dos grupos, a fin de identificar los factores que intermedian la relación entre el nivel SE e inflamación. Finalmente, se ajustó la diferencia en la PCR entre los grupos para variables intermediarias (predictores de PCR que diferían entre esos dos grupos) a través del análisis de covarianza. Se utilizó el programa SPSS versión 10.0 (Chicago, Illinois, EEUU) en el análisis estadístico y un valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en el análisis multivariado de los predictores de PCR. A fin de proporcionar un poder estadístico del 80%, está establecido que son necesarios 20 individuos para cada covariable del análisis multivariado<sup>18</sup>. Considerando que se estudiaron 82 individuos, un máximo de 4 covariables en el modelo determinan poder estadístico adecuado. Las covariables incluidas en el modelo de análisis de covarianza se determinaron por el análisis

univariado, de forma que el tamaño de la muestra idea sólo se conoció posteriormente.

## Resultados

### Características de la población de bajo nivel socioeconómico

Se estudiaron 82 individuos de la comunidad de Monte Gordo. Como se muestra en la Tabla 1, la población de este estudio consistió, en general, en jóvenes adultos ( $46 \pm 10$  años), principalmente mujeres de etnia negra. El nivel de escolaridad fue muy bajo, el 44% no había completado la enseñanza primaria, y sólo el 5% había completado la enseñanza secundaria. En el 71% de los casos el ingreso mensual no superaba un salario mínimo. Con relación a los factores de riesgo tradicionales, el grupo generalmente presentaba presión arterial, lípidos plasmáticos y glucosa plasmática dentro de los límites normales y había una baja prevalencia de diabetes, tabaquismo y alcoholismo. La hipertensión estaba presente en el 27% de los individuos. El índice de masa corporal (IMC) promedio era  $27 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup> y el 65% de los participantes presentaba sobrepeso (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>). La inactividad física fue identificada en el 28% de los individuos. Con relación a la salud en general, había una prevalencia del 35% de enfermedad periodontal (evaluada en 54 individuos) y una prevalencia del 32% de condición infecciosa aguda en el momento de la evaluación de la PCR. Entre los individuos con inflamación aguda, el 63% fue identificado como presentando síntomas similares a la gripe y el 23% con síntomas urinarios. La parasitosis intestinal, evaluada en 64 pacientes, sólo se observó en el 6% de ellos. Así, la población del estudio consistió en individuos de muy bajo nivel SE, peso corporal frecuentemente por encima de la variación normal y condiciones infecciosas comúnmente observadas. Ningún individuo relató historia de infarto de miocardio o AVC.

### Determinantes de inflamación en la muestra poblacional de bajo nivel SE

El nivel de PCR presentó un promedio de 2,0 mg/l (variación intercuartil de 0,92 - 4,95 mg/l). Cuando se comparó el promedio de la PCR entre los grupos, demostrada por la presencia o ausencia de características clínicas o factores de riesgo (Tabla 2), individuos con sobrepeso (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) mostraron niveles más altos (4,08 mg/l) al compararlos con aquellos que presentaban peso normal (1,22 mg/l,  $P < 0,001$ ), así como los fumadores (4,84 mg/l vs 1,86 mg/l,  $P = 0,01$ ) e individuos hipertensos (4,59 mg/l vs 1,70 mg/l,  $P = 0,007$ ). Individuos con inflamación aguda presentaban una tendencia a niveles más altos de PCR (3,60 mg/l vs 1,79 mg/l,  $P = 0,10$ ). En oposición, el alcoholismo estaba asociado a niveles más bajos de PCR (0,94 mg/l vs 2,35 mg/l,  $P = 0,02$ ). Los niveles de proteína C reactiva no estaban asociados con género, etnia, nivel de escolaridad, ingresos, actividad física, parasitosis o diabetes. Cuando se probó la asociación lineal entre las variables continuas y la transformada logarítmica de la PCR, el IMC ( $r = 0,51$ ,  $P < 0,001$ ), la circunferencia de la cintura ( $r = 0,47$ ,  $P < 0,001$ ),

Tabla 1 - Características demográficas y clínicas del grupo con bajo nivel socioeconómico

VARIABLES CATEGÓRICAS	FRECUENCIA
Tamaño de la muestra	82
Sexo femenino	67 (82%)
Afrodescendientes	69 (84%)
Nivel de escolaridad	
Enseñanza primaria incompleta	36 (44%)
Enseñanza primaria	32 (39%)
Enseñanza secundaria	4 (5%)
Muy bajos ingresos	58 (71%)
IMC $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>	53 (65%)
Hipertensión	22 (27%)
Diabetes	6 (7%)
Fumante	8 (10%)
Inactividad física	23 (28%)
Alcohol $\geq 2$ días/semana	8 (10%)
Terapia con estatinas	1 (1%)
Terapia con estrógeno	5 (6%)
Enfermedad periodontal	19/54 (35%)
Inflamación aguda	26 (32%)
Parasitosis intestinal	4/64 (6%)
VARIABLES NUMÉRICAS	PROMEDIO $\pm$ SD
Edad (años)	46 $\pm$ 10
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27 $\pm$ 4,9
Circunferencia de la cintura (cm)	88 $\pm$ 12
PAS (mmHg)	135 $\pm$ 21
PAD (mmHg)	82 $\pm$ 12
Colesterol total (mg/l)	199 $\pm$ 42
HDL-colesterol (mg/l)	50 $\pm$ 14
LDL-colesterol (mg/l)	124 $\pm$ 34
Triglicéridos (mg/l)	128 $\pm$ 130
Glucosa (mg/dl)	85 $\pm$ 40
Proteína C reactiva (mg/l) - mediana	2,0

Muy bajos ingresos: no más de 1 salario mínimo por mes (equivalente a US\$ 227,00). Inactividad física - < 150 minutos por semana de ejercicio moderado. Inflamación aguda - posible infección aguda el día de la recolección de sangre para medición de la proteína C reactiva. IMC - índice de masa corporal; PAS - presión arterial sistólica; PAD - presión arterial diastólica.

la edad ( $r = 0,23$ ,  $P = 0,038$ ) y el LDL-colesterol ( $r = 0,22$ ,  $P = 0,047$ ) presentaron correlación positiva con la PCR (Tabla 2). Las variables asociadas con la PCR en el análisis univariado a un nivel de confianza  $\leq 10\%$  fueron incluidas en el análisis multivariado como variables independientes (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, hipertensión, tabaquismo, inflamación aguda, alcoholismo y LDL-colesterol). A pesar de que la circunferencia de la cintura presentó una correlación significativa con la PCR, ésta no fue incluida en el modelo debido a su intensa colinealidad con

el IMC ( $r = 0,89$ ,  $P < 0,001$ ). Para determinar cuál de esas dos variables debería ser incluida en el modelo, se realizó una correlación parcial con el IMC y la circunferencia de la cintura, teniendo el  $\log$ -PCR como la variable dependiente. Después del ajuste para circunferencia de la cintura, el IMC mostró una tendencia a mantener su asociación con la PCR ( $r = 0,21$ ,  $P = 0,07$ ). Por otro lado, la circunferencia de la cintura perdió completamente su asociación con el  $\log$ -PCR después del ajuste para el IMC ( $r = 0,05$ ,  $P = 0,67$ ). Así, se seleccionó el IMC como el marcador de adiposidad en el presente estudio.

**Tabla 2 - Asociación entre proteína C reactiva y características demográficas/clínicas del grupo con bajo nivel socioeconómico**

Característica clínica	Mediana de proteína C reactiva (mg/l)		Valor P
	Variable presente	Variable ausente	
Sexo femenino	2,27	1,77	0,70
Afrodendientes	1,87	3,05	0,47
Baja escolaridad	1,92	2,31	0,77
Muy bajos ingresos	1,94	4,34	0,33
Hipertensión	4,59	1,79	0,007
Diabetes	3,52	1,92	0,16
Fumante	4,84	1,86	0,01
IMC $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>	4,08	1,22	< 0,001
Inactividad física	1,65	2,43	0,41
Alcohol $\geq 2$ días/semana	0,94	2,35	0,02
Terapia con estrógeno	2,35	1,96	0,48
Enfermedad periodontal	2,50	1,73	0,32
Inflamación aguda	3,60	1,79	0,10
Parasitosis intestinal	2,89	1,82	0,64

Característica clínica	Correlación con proteína C reactiva en la forma de transformada logarítmica	
	Coefficiente de Pearson (R)	Valor P
Edad (años)	0,23	0,038
IMC (ml/l)	0,51	< 0,001
Circunferencia de la cintura (cm)	0,47	< 0,001
PA Sistólica (mmHg)	0,14	0,20
PA Diastólica (mmHg)	0,12	0,35
Colesterol total (mg/l)	0,17	0,12
HDL-colesterol (mg/l)	0,02	0,85
LDL-colesterol (mg/l)	0,22	0,047
Triglicéridos (mg/l)	- 0,01	0,62
Glucosa (mg/dl)	< 0,001	1,0

*Muy bajos ingresos - no más de 1 salario mínimo por mes (equivalente a U\$S 227,00). Inactividad física - < 150 minutos por semana de ejercicio moderado. Inflamación aguda - infección aguda el día de la recolección de sangre para medición de la proteína C reactiva. IMC - índice de masa corporal; PA - presión arterial.*

En el análisis multivariado, las variables que permanecieron predictores independientes de PCR fueron IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> ( $P < 0,001$ ;  $\beta = 0,41$ , IC95% = 0,20 - 0,61), tabaquismo ( $P = 0,005$ ;  $\beta = 0,48$ , IC95% = 0,15 - 0,82) e inflamación aguda ( $P = 0,049$ ;  $\beta = 0,21$ , IC95% = 0,001 - 0,42). Por otro lado, edad, hipertensión, alcoholismo y LDL-colesterol perdieron su significancia estadística (Tabla 3).

### Inflamación en los grupos de bajo y alto nivel SE

Como grupo de comparación, se seleccionaron 32 individuos de alto nivel SE, de acuerdo con el protocolo del estudio. A diferencia del grupo con bajo nivel SE, este grupo opuesto tenía sólo un 7% de los individuos con baja escolaridad y el 97% tenían ingresos superiores a un salario mínimo. Cuando se comparó la PCR entre las dos muestras, el grupo con bajo nivel SE (2,02 mg/l; variación intercuartil: 0,92 - 4,95 mg/dl) presentó niveles más altos que el grupo de alto nivel SE (1,16 mg/l, variación intercuartil: 0,55 - 2,50 mg/dl,  $P=0,03$ ) - Figura 1, Panel A. El grupo de bajo nivel SE era más joven, tenía más individuos del sexo femenino y de etnia negra. Con relación a los predictores de PCR determinados por el análisis multivariado en el grupo con bajo nivel SE, el tabaquismo fue similar entre los dos grupos, pero el IMC fue más alto y la inflamación aguda fue más frecuente en el grupo con bajo nivel SE (Tabla 4). Así, esas dos variables podrían explicar la diferencia en la PCR entre los dos grupos. Para probar esta hipótesis, se utilizó un modelo de análisis de covarianza para predecir el  $\log$ -PCR, tomando como grupo con bajo nivel SE, IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> e inflamación aguda como covariables. En este análisis, el grupo con bajo nivel SE perdió significancia estadística después del ajuste para las otras dos variables ( $P = 0,17$ ). Por esa razón, cuando el subgrupo de 34 individuos con IMC normal y sin condiciones infecciosas fue analizado, los niveles de PCR fueron similares entre los grupos de bajo (0,93 mg/l) y alto (1,08 mg/l,  $P = 0,28$ ) nivel SE - Figura 1, Panel B.

**Tabla 3 - Análisis multivariado de la previsión de la proteína C reactiva en la forma de transformada logarítmica C a través de análisis de covarianza en los individuos de bajo nivel socioeconómico (N = 82)**

Variable independiente	Modelo inicial	Modelo final	
	Valor de P	Coefficiente $\beta$ de regresión (IC95%)	Valor de P
Hipertensión	0,22		
Fumante	0,014	0,48 (0,15 - 0,82)	0,005
IMC $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>	0,009	0,41 (0,20 - 0,61)	< 0,001
Alcohol $\geq 2$ días/semana	0,22		
Inflamación aguda	0,056	0,21 (0,001 - 0,42)	0,049
Edad	0,97		
LDL-colesterol	0,52		

*El modelo final contiene sólo predictores significativos de proteína C reactiva en la forma de transformada logarítmica. IMC - índice de masa corporal.*

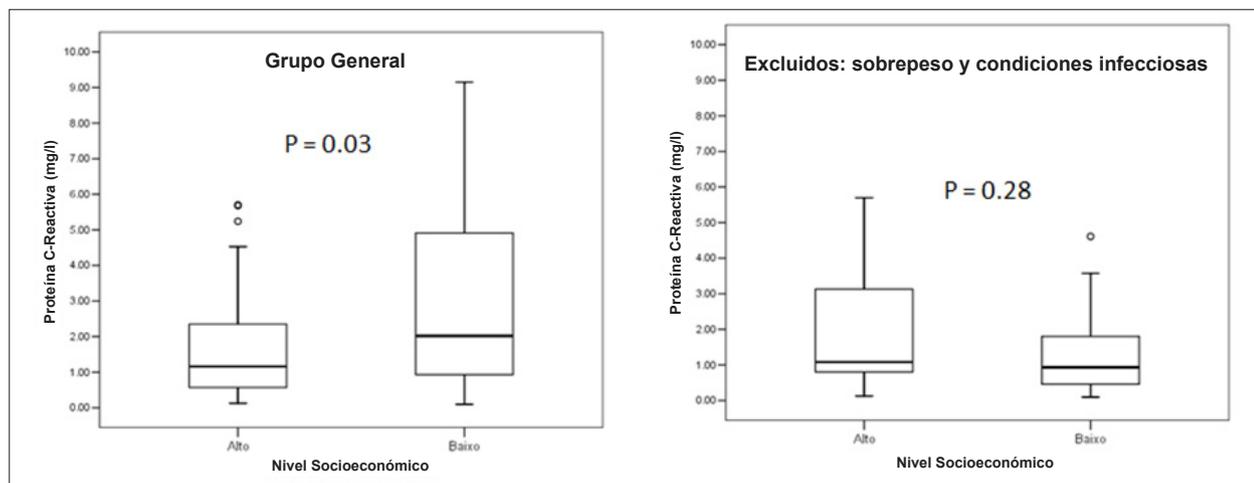


Fig. 1 - Panel A compara los valores de proteína C reactiva entre individuos de bajo nivel socioeconómico versus aquellos con nivel socioeconómico alto, Panel B hace la misma comparación con los 34 individuos con IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> sin condición inflamatoria aguda (21 de bajo nivel socioeconómico y 13 de alto nivel socioeconómico). El límite superior fue establecido en 10 mg/l, a pesar de algunos valores estar por encima de ese límite.

Tabla 4 - Comparación de datos demográficos y predictores independientes de la proteína C reactiva entre grupos con nivel socioeconómico bajo y alto

	Bajo Nivel SE	Alto Nivel SE	Valor de P
Tamaño de la muestra	82	32	
Edad (años)	48 ± 10	56 ± 7	0,001
Sexo femenino	82%	57%	0,007
Afrodescendientes	84%	50%	< 0,001
Muy bajos ingresos	72%	3%	< 0,001
Baja escolaridad	44%	7%	< 0,001
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	27 ± 4,9	25,5 ± 3,2	0,07
Fumantes	9,8%	10%	0,97
Infección aguda	32%	3%	0,002

SE - socioeconómico. Muy bajos ingresos: no más de 1 salario mínimo por mes (equivalente a US\$ 227,00). Inflamación aguda - infección aguda el día de la recolección de sangre para medición de la proteína C reactiva. Enfermedad periodontal - 55 pacientes evaluados en el grupo bajo nivel SE y 20 pacientes en el grupo alto nivel SE. Parasitosis intestinal - 60 pacientes evaluados en el grupo bajo nivel SE y 17 pacientes en el grupo alto nivel SE.

## Discusión

El presente estudio indica que adiposidad, tabaquismo y condiciones infecciosas agudas son los predictores independientes de la PCR en individuos de nivel SE muy bajo en un país en desarrollo, Brasil. Predictores clínicos y sociales de la PCR en la población en general fueron descritos en estudios realizados en países desarrollados, tales como Estados Unidos de América<sup>12,19</sup>, Finlandia<sup>20</sup>, Alemania<sup>21</sup>, Inglaterra<sup>11</sup>, Italia<sup>22</sup>, y Bélgica<sup>22</sup>. Así, la novedad del presente trabajo es la investigación de los predictores ambientales de la PCR en individuos de muy bajo nivel SE, con relación a los datos que se presentaron en la literatura. Además de ello,

un grupo de individuos con alto nivel SE se comparó al de bajo nivel SE, a fin de probar la hipótesis de que el nivel SE influye en inflamación de grado bajo. Realmente, los niveles de PCR fueron más altos en el grupo con bajo nivel SE y esa diferencia fue estadísticamente explicada por el IMC más alto y mayor prevalencia de infecciones agudas al momento de la evaluación.

La adiposidad se ha descrito consistentemente como el determinante aislado más importante de los niveles de PCR en la población en general, de acuerdo con evidencias experimentales de que los adipocitos secretan interleucina-6<sup>23</sup>, el principal estímulo para la biosíntesis de PCR y que el tejido adiposo subcutáneo humano expresa el mRNA de la PCR<sup>24</sup>. En el presente estudio, el sobrepeso fue el principal predictor independiente de la PCR en individuos de bajo nivel SE. Así, estos datos indican que la gran importancia de la adiposidad observada en estudios realizados en países desarrollados permanece un fenómeno de magnitud similar en los ambientes de nivel SE más bajo. Es interesante notar que el IMC presentó tendencia a ser más alto en el grupo de bajo nivel SE y esta variable fue un predictor de PCR en esos individuos. La razón para la diferencia en el IMC entre los niveles SE no fue evaluada por el estudio, pero se puede especular que el consumo de grasa y carbohidratos altamente energéticos es posiblemente mayor en el grupo de bajo nivel SE, en oposición a una dieta más balanceada en el grupo de alto nivel SE<sup>25</sup>.

En estudios epidemiológicos se utilizaron dos medidas de adiposidad: IMC, una medida de la adiposidad total, y la circunferencia de la cintura (CC), una medida de la adiposidad central. En nuestro estudio, ambas medidas estaban asociadas con la PCR, pero cuando el IMC y la circunferencia de la cintura se incluyeron en el mismo modelo, se demostró que el primero era el predictor independiente. Datos anteriores mostraron que en mujeres, el IMC es un predictor más fuerte que la CC, mientras que en los hombres la CC es el más importante<sup>22</sup>. Así, la predominancia de mujeres en nuestra muestra puede ser la razón para una asociación más fuerte del IMC.

Después de la adiposidad, el tabaquismo fue el segundo determinante más importante de la PCR. Esto está de acuerdo con datos anteriores en la bibliografía, que muestran este factor de riesgo como predictor de la PCR<sup>26,27</sup>. Este fenómeno puede ser mediado por la aterosclerosis subclínica, que es más prevalente en fumadores. No obstante, la prevalencia del hábito de fumar no varió de acuerdo con el nivel SE, no siendo responsable por la heterogeneidad de la PCR entre los dos grupo SE.

La infección aguda fue otro predictor del nivel de PCR en el análisis multivariado y este hallazgo está íntimamente relacionado con el nivel SE, porque los factores ambientales asociados a la baja condición SE lleva a una mayor vulnerabilidad a infecciones comunes. En verdad, la infección aguda en el momento de la evaluación de laboratorio era diez veces más prevalente en el grupo de bajo nivel SE, comparado con el grupo de alto nivel SE. Éste puede ser una hallazgo limitado a las condiciones SE muy bajas, porque cuando el estudio MESA (*Multiethnic Study of Atherosclerosis*) comparó diferentes niveles SE en los EEUU, no hubo diferencia con relación a la infección reciente<sup>12</sup>. De hecho, nuestra población presentaba un nivel SE mucho peoe comparado con el del estudio MESA: El 71% tenía ingresos  $\leq$  227 dólares estadounidenses, comparados con un promedio de 3.125 dólares en la población del estudio MESA. Mientras que en nuestra muestra sólo el 5% completó la enseñanza secundaria (nueve años de educación escolar), en el estudio MESA la mediana era de 14 años de educación escolar. Así, sólo en condiciones de extrema pobreza encontradas en el tercer mundo, la infección aguda demuestra ser uno de los factores responsables por la asociación inversa entre el nivel SE y la inflamación de grado bajo. De acuerdo con las directrices clínicas, individuos con infección aguda no debería tener el riesgo cardiovascular evaluado por la PCR. No obstante, el objetivo del presente estudio no fue evaluar el riesgo cardiovascular. El objetivo fue evaluar el estado inflamatorio real de estos dos tipos poblacionales. Así, ese criterio de exclusión no fue aplicado.

Factores de riesgo tales como hipertensión, envejecimiento y LDL-colesterol presentan una asociación significativa con niveles elevados de PCR en el análisis univariado, pero no en el modelo multivariado, sugiriendo que factores de riesgo tradicionales se asocian indirectamente con la PCR, a través de una relación primaria con la adiposidad, como se demostró anteriormente<sup>19</sup>. Además de ello, éste es el primer análisis en evaluar el efecto de la enfermedad periodontal y de la parasitosis en un estudio que toma en consideración el nivel SE. Sorprendentemente, estos factores inflamatorios no estaban relacionados con la PCR, pero no podemos excluir la posibilidad de un error tipo II como justificativa para esta falta de asociación. Esta cuestión precisa ser aclarada en futuros estudios.

Las limitaciones del presente estudio deben ser reconocidas. Primeramente, con relación a la selección de la muestra: los grupos de nivel SE era muestras no probabilísticas, lo que limita la generalización de los presentes datos. Para evitar un sesgo de selección adicional, todos los padres fueron invitados, y todos los que respondieron positivamente fueron incluidos en el estudio. De esta manera, no hubo

influencia de los investigadores en la selección de los pacientes. Además de ello, nuestra muestra presentaba una gran predominancia de mujeres y la validez externa de nuestras conclusiones a individuos del sexo masculino es limitada. Finalmente, las muestras de los niveles SE alto y bajo no fueron similares con relación a edad, género y etnia. Esta heterogeneidad se debió al hecho de que las muestras se obtuvieron en dos ambientes diferentes. Sin embargo, ya que estas variables no presentaron una asociación con los niveles de PCR, éstas no funcionaron como factores de confusión en la comparación de la inflamación entre los dos grupos SE. El tamaño de la muestra es otro aspecto importante que precisa ser discutido. Para computar siete covariables en el análisis multivariado, sería necesarios 140 individuos para obtener un poder estadístico ideal. Por lo tanto, el tamaño real de la muestra puede no haber identificado predictores independientes adicionales de inflamación debido al poder estadístico insuficiente.

Segundo, hay evidencias consistentes de que la PCR está influenciada por las condiciones psicológicas, tales como escepticismo, o falta de consideración<sup>28-30</sup>. Estos factores psicológicos, cuando se asocian con el nivel SE, pueden estar causalmente relacionados con la enfermedad cardiovascular. Así, el hecho de que este estudio no haya evaluado las condiciones psicológicas debería ser visto como una limitación a resolver en futuros estudios. Tercero, debido a la naturaleza transversal del estudio, no es posible garantizar que la relación entre la PCR y sus predictores sea de naturaleza causal. No obstante, varios criterios científicos de causalidad (tales como consistencia con datos anteriores de la bibliografía, relación dosis-respuesta con relación al IMC, poder estadístico, falta de explicación alternativa y plausibilidad biológica), sugieren que la adiposidad, el tabaquismo y la infección causan el aumento de la PCR y no al contrario.

La relevancia clínica de los presentes datos se basan en algunas observaciones: primero, la carga de la enfermedad cardiovascular es mayor en países en desarrollo<sup>4,5</sup>, justificando los esfuerzos continuos para obtener el conocimiento de ese fenómeno epidemiológico; segundo, la inflamación se estableció como un factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular en estudios longitudinales, indicando una asociación independiente con eventos cardiovasculares<sup>8</sup> y por tests aleatorizados mostrando que la reducción de la inflamación está relacionada con el beneficio clínico<sup>9</sup>; tercero, al sugerir mecanismos alternativos de aumento de inflamación en sociedades con bajo nivel SE, el presente estudio indica un camino potencial para la prevención de enfermedad cardiovascular. Con relación a esta última observación, reconocemos que este estudio debe ser considerado como generador de hipótesis. Además precisa demostrarse que una disminución en la actividad inflamatoria y riesgo cardiovascular serán resultantes de la mejora en las condiciones SE de poblaciones pobres.

De esta forma, el presente estudio sugiere que adiposidad, tabaquismo e infecciones comunes están asociados con la carga inflamatoria de sociedades pobres. Estudios adicionales deberán concentrarse en el impacto antiinflamatorio del control de factores de riesgo tradicionales y en la mejora de las condiciones de vida de comunidades pobres.

## Agradecimientos

Agradecemos a la Profesora Inês Lessa por las sugerencias relacionadas a los aspectos metodológicos.

## Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

## Referencias

1. Lutsey PL, Diez Roux AV, Jacobs DR Jr, Burke GL, Harman J, Shea S, et al. Associations of acculturation and socioeconomic status with subclinical cardiovascular disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Public Health*. 2008; 98 (11): 1963-70.
2. Tillin T, Chaturvedi N, Forouhi NG, Smith GD, McKeigue PM. Cardiovascular disease mortality in relation to childhood and adulthood socioeconomic markers in British South Asian men. *Heart*. 2008; 94: 476-81.
3. de Godoy MF, de Lucena JM, Miquelin AR, Paiva FF, Oliveira DL, Augustin JL Jr, et al. Chiaravalloti NF. Cardiovascular mortality and its relation to socioeconomic levels among inhabitants of Sao Jose do Rio Preto, Sao Paulo state, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88: 200-6.
4. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation*. 2001; 104: 2855-64.
5. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001; 104: 2746-53.
6. Schulz AJ, House JS, Israel BA, Mentz G, Dvorchak JT, Miranda PY, et al. Relational pathways between socioeconomic position and cardiovascular risk in a multiethnic urban sample: complexities and their implications for improving health in economically disadvantaged populations. *J Epidemiol Community Health*. 2008; 62: 638-46.
7. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 1135-43.
8. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342: 836-43.
9. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009; 373: 1175-82.
10. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, 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 (3): 499-511.
11. Hemingway H, Shipley M, Mullen MJ, Kumari M, Brunner E, Taylor M, et al. Social and psychosocial influences on inflammatory markers and vascular function in civil servants (the Whitehall II study). *Am J Cardiol*. 2003; 92: 984-7.
12. Ranjit N, Diez-Roux AV, Shea S, Cushman M, Ni H, Seeman T. Socioeconomic position, race/ethnicity, and inflammation in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2007; 116: 2383-90.
13. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35: 1381-95.
14. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 116: 1081-93.
15. 1999 International International Workshop for a Classification of Periodontal

## Fuentes de Financiación

El presente estudio fue parcialmente financiado por FAPESB.

## Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

- Diseases and Conditions. Papers. Oak Brook, Illinois, October 30-November 2, 1999. *Ann Periodontol*. 1999; 4 (1): 1,1-112.
16. Nolla AC, Cantos GA. Relationship between intestinal parasites in food handlers and epidemiological factors in the city of Florianópolis, Santa Catarina, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2005; 21: 641-5.
17. Flegg H. An investigation of the determination of serum cholesterol by an enzymatic method. *Ann Clin Biochem*. 1973; 10: 79-84.
18. Vanvoorhis CW, Morgan BL. Statistical rules of thumb: what we don't want to forget about sample sizes. *Psi Chi Journal*. 2001; 6: 139-41.
19. Khera A, McQuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 464-9.
20. Kivimaki M, Lawlor DA, Juonala M, Davey Smith G, Elovainio M, Keltikangas-Jarvinen L, et al. Lifecourse socioeconomic position, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 2197-202.
21. Rathmann W, Haastert B, Giani G, Koenig W, Imhof A, Herder C, et al. Is inflammation a causal chain between low socioeconomic status and type 2 diabetes? Results from the KORA Survey 2000. *Eur J Epidemiol*. 2006; 21: 55-60.
22. Arcari A, Zito F, Di Castelnuovo A, De Curtis A, Dirckx C, Arnout J, et al. C reactive protein and its determinants in healthy men and women from European regions at different risk of coronary disease: the IMMIDIET Project. *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 436-43.
23. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000; 148: 209-14.
24. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003; 107: 671-4.
25. Batty GD, Leon DA. Socio-economic position and coronary heart disease risk factors in children and young people: evidence from UK epidemiological studies. *Eur J Public Health*. 2002; 12: 263-72.
26. Dietrich T, Garcia RI, de Pablo P, Schulze PC, Hoffmann K. The effects of cigarette smoking on C-reactive protein concentrations in men and women and its modification by exogenous oral hormones in women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14: 694-700.
27. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornwell ES, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 2167-76.
28. Taylor SE, Lehman BJ, Kiefe CI, Seeman TE. Relationship of early life stress and psychological functioning to adult C-reactive protein in the coronary artery risk development in young adults study. *Biol Psychiatry*. 2006; 60 (8): 819-24.
29. Suarez EC. C-reactive protein is associated with psychological risk factors of cardiovascular disease in apparently healthy adults. *Psychosom Med*. 2004; 66: 684-91.
30. Dugue B, Leppanen EA, Teppo AM, Fyhrquist F, Grasbeck R. Effects of psychological stress on plasma interleukins-1 beta and 6, C-reactive protein, tumour necrosis factor alpha, anti-diuretic hormone and serum cortisol. *Scand J Clin Lab Invest*. 1993; 53: 555-61.