



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

SAN VICENTE MARTIR

**Nuevo índice aterogénico para la predicción de
aterosclerosis carotídea basado en el ratio
proteína C reactiva / HDL**

TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA

Presentado por:

Pilar Pérez de Lucía Fernández de Ibarra

Tutorizado por:

Oscar Fabregat Andrés

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
1.1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.2. OBJETIVO.....	4
1.3. HIPÓTESIS.....	4
1.4. RESULTADOS.....	4
1.5. CONCLUSIÓN.....	5
1.6. PALABRAS CLAVE.....	5
2. ABSTRACT.....	5
2.1. BACKGROUND.....	5
2.2. OBJECTIVE.....	5
2.3. HYPOTHESIS.....	5
2.4. RESULTS.....	6
2.5. CONCLUSION.....	6
2.6. KEY WORDS.....	6
3. INTRODUCCIÓN.....	7
3.1. HIPÓTESIS.....	8
3.2. OBJETIVO.....	8
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	9
4.2. VARIABLES CLÍNICAS.....	9
4.3. VARIABLES ANALÍTICAS.....	10
4.4. ÍNDICES ATEROGÉNICOS.....	10
4.5. ESTUDIO DE IMAGEN.....	10
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	11
4.7. ASPECTOS ÉTICOS.....	11
5. RESULTADOS.....	11
5.1. GRUPOS MUESTRALES SEGÚN LA PRESENCIA DE ATROSCLEROSIS CAROTÍDEA.....	11
5.2. ESTIMACIÓN DEL PUNTO DE CORTE ÓPTIMO DEL NUEVO ÍNDICE PARA LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ATROMATOSIS CAROTÍDEA.....	12
5.3. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LOS DIFERENTES ÍNDICES ATEROGÉNICOS.....	12
5.4. COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES ÍNDICES ATEROGÉNICOS.....	13
5.5. GRUPOS MUESTRALES SEGÚN EL RATIO PCR-100/HDL.....	13
5.6. SUBGRUPO DE PACIENTES SIN ESTATINAS.....	13
6. DISCUSIÓN.....	14
6.1. LIMITACIONES.....	17
7. CONCLUSIONES.....	17
8. ANEXOS.....	18
FIGURA 1.....	18
FIGURA 2.....	19
TABLA 1.....	20
TABLA 2.....	21
TABLA 3.....	22
TABLA 4.....	23
TABLA 5.....	24
9. BIBLIOGRAFÍA.....	26

1. RESUMEN

1.1. Introducción

La valoración del riesgo cardiovascular (RCV) se recoge en las guías clínicas como medida de prevención de enfermedades cardiovasculares, cuya etiología fundamental es la arteriosclerosis. Una de las herramientas que se utilizan para estimar el RCV en práctica clínica son los índices aterogénicos (IA), cocientes entre fracciones lipídicas con rangos de referencia bien establecidos. A pesar del uso extendido, existe todavía información limitada sobre su utilidad clínica. En los últimos años, algunas investigaciones han reforzado el papel de la inflamación en la etiología y cronicidad del proceso aterosclerótico.

1.2. Objetivo

El objetivo fundamental del estudio es determinar el rendimiento diagnóstico de un nuevo índice aterogénico en forma de ratio que relaciona los valores de proteína C reactiva (PCR x 100, en el numerador) y las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [HDLc] (en el denominador).

1.3. Hipótesis

Según la hipótesis de trabajo, la inclusión de parámetros inflamatorios de uso común, como la proteína C reactiva (PCR), en el cálculo de IA, podría mejorar su rendimiento diagnóstico en la detección de arteriosclerosis.

1.4. Resultados

La muestra incluyó 282 pacientes, con edad media de 60.4 ± 14.5 años y 56% de sexo masculino. 118 pacientes (41.8% del total) tenían arteriosclerosis carotídea. Al evaluar el rendimiento diagnóstico de los IA, encontramos que el ratio $PCR \cdot 100 / HDL$ mostró los valores más elevados de sensibilidad y especificidad (0.73 y 0.54, respectivamente), y fue globalmente el IA con mejor perfil diagnóstico, en comparación con los índices de Castelli I y II, y el índice aterogénico del plasma.

1.5. Conclusión

El nuevo índice PCR·100/HDL muestra el mejor rendimiento diagnóstico en la detección de ateromatosis carotídea en comparación con otros IA clásicos, en una población española de pacientes asintomáticos y con riesgo cardiovascular de moderado a muy alto.

1.6. Palabras clave

Arteriosclerosis; high-density lipoprotein [HDL]; proteína C reactiva [PCR]; Ecografía de troncos supraaórticos; Índice aterogénico.

2. ABSTRACT

2.1. Background

Cardiovascular risk assessment (CVR) is included in clinical guidelines as a measure for the prevention of cardiovascular disease, the fundamental etiology of which is arteriosclerosis. One of the tools used to estimate CVR in clinical practice is the atherogenic index (AI), ratios between lipid fractions with well-established reference ranges. Despite their widespread use, there is still limited information on their clinical usefulness. In recent years, some research has reinforced the role of inflammation in the etiology and chronicity of the atherosclerotic process.

2.2. Objective

We aim in the current study to evaluate the diagnostic performance of a new atherogenic index in the form of a ratio relating C-reactive protein (CRP x 100, in the numerator) and high-density lipoprotein cholesterol [HDLc] values (in the denominator).

2.3. Hypothesis

According to the working hypothesis, the inclusion of commonly used inflammatory parameters, such as C-reactive protein (CRP), in the calculation of AI could improve its diagnostic performance in the detection of atherosclerosis.

2.4.Results

The sample included 282 patients, mean age 60.4 ± 14.5 years and 56% male. 118 patients (41.8% of the total) had carotid arteriosclerosis. When evaluating the diagnostic performance of the AIs, we found that the CRP-100/HDL ratio showed the highest values of sensitivity and specificity (0.73 and 0.54, respectively), and was globally the AI with the best diagnostic profile, compared with the Castelli I and II indexes, and the plasma atherogenic index.

2.5.Conclusion

The new CRP-100/HDL index shows the best diagnostic performance in the detection of carotid atheromatosis compared to other classical AIs in a Spanish population of asymptomatic patients at moderate to very high cardiovascular risk.

2.6.Key words

Arteriosclerosis; high-density lipoprotein [HDL]; C-reactive protein [CRP]; supra-aortic trunk ultrasound; Atherogenic index.

3. INTRODUCCIÓN

A lo largo de los últimos años la valoración del riesgo cardiovascular (RCV) se ha introducido en las guías clínicas como medida de prevención de la enfermedad cardiovascular, considerada como una de las principales causas de morbimortalidad en países occidentales¹⁻³.

La etiología fundamental de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular es el desarrollo de arterioesclerosis, proceso inflamatorio crónico complejo, de etiología multifactorial, que se caracteriza por el deterioro de la función vascular y supone un engrosamiento progresivo de la capa íntima y media de las arterias. Su lesión histológica básica es la placa de ateroma^{4,5}.

Es bien conocido que la dislipemia, y en especial la elevación de lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low density lipoprotein*), es un factor de riesgo relevante en la aparición prematura de aterosclerosis, y así es tenido en cuenta en la valoración global de RCV del paciente mediante determinaciones analíticas del perfil lipídico^{6,7}. Sin embargo, el empleo de las concentraciones aisladas de las fracciones lipídicas (colesterol total y triglicéridos), las diferentes lipoproteínas (*very low density lipoprotein* [VLDL], LDL, y *high density lipoprotein* [HDL], principalmente) o incluso las apolipoproteínas (apo-B, apo-AI, apo-AII y apo-C, fundamentalmente) aporta valor cuantitativo pero no informa acerca del equilibrio entre lipoproteínas aterogénicas y antiaterogénicas. Por tanto, la evaluación del RCV basado exclusivamente en la concentración de lipoproteínas (colesterol unido a LDL y/o HDL) no es óptima, especialmente en los individuos con RCV de moderado a muy alto⁸.

Con objeto de mejorar la evaluación del RCV en práctica clínica se han utilizado los índices aterogénicos (IA). Estos cocientes están formados, generalmente, por un numerador que contiene una variable lipídica con asociación positiva con el RCV (por ejemplo, colesterol total o LDL) y un denominador que tiene una asociación negativa con el mismo (por ejemplo, HDL). Los más conocidos son Castelli I (colesterol total/HDL) y Castelli II (LDL/HDL). El índice de Castelli I es el más empleado para determinar el riesgo cardiovascular, y es conocido también como ratio de riesgo cardiaco⁹. Su origen proviene del estudio Framingham, cuyo director el Dr. Castelli, observó la persistencia de riesgo cardiovascular elevado en sujetos con colesterol total controlado si asociaban niveles bajos de HDL. Por otro lado, el índice triglicéridos (TG)/HDL, que en los últimos años se ha popularizado como índice aterogénico del plasma (IAP), en forma de $\log(\text{TG}/\text{HDL})$, ha

adquirido un papel preponderante en la evaluación de RCV especialmente en pacientes con síndrome metabólico⁸. En todos los índices, cuanto mayor sea el valor de los cocientes, mayor será el RCV. Tal aumento podría deberse, por tanto, a un incremento de las variables aterogénicas contenidas en el numerador, a un descenso de la variable antiaterogénica del denominador, o a la suma de ambos.

Sin embargo, a pesar de la amplia bibliografía al respecto, todavía existe información limitada sobre la verdadera utilidad clínica de los IA en la estimación de RCV y sus valores de referencia más adecuados^{10,11}.

3.1. *Hipótesis*

En años recientes, algunas investigaciones han reforzado el papel de la inflamación en la etiología y perpetuación del proceso aterosclerótico¹², tras la publicación de varios ensayos clínicos que han mostrado el rol fundamental de fármacos antiinflamatorios en el pronóstico de pacientes con enfermedad cardiovascular^{13,14}. Es evidente, por tanto, que la teoría lipídica se ha visto extendida con un enfoque fisiopatológico más amplio que incluye factores de respuesta inmune. En este contexto, la introducción de parámetros inflamatorios de práctica clínica habitual en el cálculo de IA podría mejorar el rendimiento diagnóstico y pronóstico de los mismos.

3.2. *Objetivo*

Por ello, nos propusimos como objetivo evaluar el rendimiento diagnóstico de un nuevo IA en forma de ratio que relacionó los valores de proteína C reactiva [PCR] (en el numerador) y las cifras de HDL (en el denominador). De esta forma, a mayor grado de inflamación sistémica de bajo grado (y, por tanto, mayor valor de PCR), en relación al menor valor de HDL (frecuente en diabetes tipo 2 y síndrome metabólico), mayor sería el riesgo estimado por este nuevo IA.

La fórmula para su cálculo fue la siguiente:

$$\text{Ratio PCR}\cdot 100/\text{HDL} = \text{valor de PCR [en mg/dL]} \times 100 / \text{valor de HDL [en mg/dL]}$$

Se utilizó esta fórmula por dos motivos fundamentales. Por un lado, su simplicidad de cálculo, que sólo incluye dos variables y permite incluso una estimación mental rápida. Por

otro lado, los parámetros de la ecuación se solicitan de forma rutinaria en controles analíticos tanto en atención primaria como especializada, y además muchos pacientes están familiarizados con su valores.

Para evaluar el rendimiento del nuevo IA, se estudió la asociación de sus cifras con la presencia de aterosclerosis carotídea determinada mediante ecografía de troncos supraaórticos (TSA), en pacientes de moderado a muy alto RCV según las escalas de estimación de riesgo de práctica habitual.

El uso de ultrasonidos en TSA es un método rápido, fiable y coste-efectivo de estimación de RCV¹⁵. Tanto la presencia de placas de ateroma como el incremento del grosor del complejo íntima-media (CIM) de la pared arterial, se han mostrado útiles en identificar arteriosclerosis subclínica¹⁶. Aunque otras técnicas como la tomografía computarizada coronaria o de TSA permite un diagnóstico más preciso del grado de afectación arterial, el uso de la ecografía de TSA se considera el patrón oro en la determinación no invasiva de lesión vascular en pacientes con elevado RCV (como método de cribado), por su accesibilidad y nulos efectos adversos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Población de estudio

Se incluyeron en el estudio 282 pacientes atendidos en el servicio de cardiología del hospital IMED Valencia desde mayo de 2017 a mayo de 2021 para evaluación de RCV. Todos los pacientes estaban asintomáticos, y no tenían historia médica personal de cardiopatía o enfermedad cardiovascular. Se realizó en todos ellos analítica con perfil lipídico y PCR, y en el plazo inferior a un mes, ecografía de TSA para evaluar presencia de ateromatosis.

4.2. Variables clínicas

Se registraron las variables demográficas, y la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, como tabaquismo, dislipemia, diabetes e hipertensión arterial. También se consideró la medicación en relación a dichos factores.

4.3. *Variables analíticas*

Se analizaron el perfil lipídico completo (colesterol total, HDL, LDL, y triglicéridos), perfil glucémico (glucosa, hemoglobina glicosilada), y PCR no ultrasensible.

4.4. *Índices aterogénicos*

Para contrastar el rendimiento del nuevo ratio $PCR \cdot 100/HDL$, se evaluó su sensibilidad y especificidad en la detección de ateromatosis en TSA respecto a los siguientes IA, ampliamente utilizados en práctica clínica y con suficiente evidencia científica al respecto:

- *Índice de Castelli I*: cociente entre colesterol total y HDL.
- *Índice de Castelli II*: cociente entre LDL y HDL.
- *Índice aterogénico del plasma*: logaritmo del cociente entre TG y HDL.

Para la comparación de los diferentes IA en su capacidad diagnóstica de ateromatosis en TSA, se realizó un análisis por regresión binaria. Se evaluaron los distintos IA como variables cuantitativas continuas en un primer análisis. Posteriormente, también se testaron los IA considerándose como variables categóricas, utilizando los puntos de corte aceptados en la literatura¹⁷. Estos valores de corte fueron: >4 en índice de Castelli I; >3 en Castelli II; y >0.24 en índice aterogénico del plasma.

4.5. *Estudio de imagen*

La ecografía de TSA se realizó en el servicio de radiología del hospital IMED Valencia según práctica habitual¹⁸. La exploración se realizó con el paciente en decúbito supino con cuello en hiperextensión y rotación de 45° hacia el lado contrario del lado explorado.

Se utilizó una sonda lineal de alta frecuencia, y ecógrafo General Electric modelo Vivid E95 (GE HealthCare, Chicago, Illinois, USA).

Se evaluó la luz de los TSA y su pared vascular, analizando tanto el grosor del CIM como la existencia de placas de ateroma. El grosor del CIM se midió en la pared posterior de la arteria carótida común (a 1 cm de la bifurcación), y se consideraron patológicos valores superiores a 1 mm. Las placas de ateroma se identificaron como engrosamientos parietales de extensión focal y diámetro superior a 1.5 mm. Se consideró significativo un grado de estenosis luminal superior al 70% (Figura 1).

4.6. *Análisis estadístico*

Las variables categóricas se expresaron utilizando valores absolutos y porcentajes [n (%)], y las variables continuas mediante la media \pm desviación estándar. El test de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para evaluar la normalidad de la distribución.

Se consideró ateromatosis carotídea (como variable principal del estudio) a la presencia de una o más placas ateromatosas en la evaluación ecográfica de los TSA. Se dividió a la muestra en dos grupos en base a la presencia o ausencia de placas ateromatosas en TSA.

Se estimó mediante curva COR el valor del índice PCR·100/HDL con mayor rendimiento diagnóstico para la predicción de ateromatosis en TSA, y mediante regresión binaria se comparó con otros índices aterogénicos de uso común utilizando este valor como punto de corte.

Se consideraron significativos los resultados con valor $p < 0.05$. Se utilizó el software IBM SPSS Statistics, versión 22.0 para el análisis estadístico.

4.7. *Aspectos éticos*

El estudio siguió las recomendaciones éticas internacionales según lo convenido en la Declaración de Helsinki y la actual legislación europea en investigaciones médicas, así como la legislación vigente en relación a la Ley de Protección de Datos: Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. El estudio fue aprobado por el comité ético local.

5. RESULTADOS

5.1. *Grupos muestrales según la presencia de aterosclerosis carotídea*

La edad media de los pacientes fue 60.4 ± 14.5 años, con 56% de sexo masculino. Al analizar la muestra según la presencia o no de placas de ateroma en TSA, se encontró que 118 pacientes (41.8% del total) tenían enfermedad carotídea. Las características generales de ambos grupos se muestran en la Tabla 1.

Los pacientes con ateromatosis en TSA tenían mayor edad (69.1 ± 11.6 vs. 54.2 ± 13.2 años, $p < 0.001$), y mayor prevalencia de diabetes (17 vs. 6 %, $p = 0.003$), dislipemia (53 vs. 37%, $p = 0.008$), hipertensión arterial (59 vs 30 %, < 0.001). No se encontraron diferencias en relación al hábito tabáquico.

En consonancia con una mayor prevalencia de factores de RCV, el uso de fármacos antidiabéticos como metformina, hipolipemiantes como las estatinas, y la mayoría de antihipertensivos fue significativamente superior en el grupo de pacientes con ateromatosis.

Al analizar los parámetros analíticos, también se observaron mayores cifras de glucosa basal (101.8 ± 18.1 vs. 95.5 ± 15.9 mg/dL, $p=0.003$), hemoglobina glicada (6.01 ± 0.7 vs. 5.62 ± 0.6 %, $p=0.001$), y PCR (0.81 ± 0.73 vs. 0.48 ± 0.47 mg/dL, $p<0.001$) en estos pacientes. Los valores de HDL fueron inferiores en este grupo (48.7 ± 14.0 vs. 55.4 ± 17.3 mg/dL, $p=0.001$). Sin embargo, no hubo diferencias en las cifras de triglicéridos (69.1 ± 11.6 vs. 54.2 ± 13.2 mg/dL, $p=0.64$). Curiosamente, y probablemente debido al mayor uso de estatinas en el grupo de pacientes con ateromatosis, los valores de colesterol total y LDL fueron menores (189.2 ± 49.1 vs. 205.5 ± 42.7 mg/dL, $p=0.004$, y 116.2 ± 43.0 vs. 127.9 ± 38.7 mg/dL, $p=0.021$, respectivamente).

5.2. *Estimación del punto de corte óptimo del nuevo índice para la estimación del riesgo de ateromatosis carotídea*

La curva COR determinó que el punto de corte óptimo para estimar mayor riesgo de ateromatosis según el nuevo índice era un valor superior a 0.92. Dado que los valores de sensibilidad y especificidad fueron muy similares con el valor de 1, es el que se utilizó para las comparaciones.

En la Figura 2 se muestran las curvas ROC y áreas bajo la curva de los cuatro IA analizados en el estudio. El ratio PCR·100/HDL mostró la mejor asociación con presencia de placas ateromatosas en TSA, con un área de 0.678 (para un intervalo de confianza de 95% de 0.60-0.75, con $p<0.001$).

5.3. *Rendimiento diagnóstico de los diferentes índices aterogénicos*

Al evaluar el rendimiento de cada IA para la detección de ateromatosis carotídea, encontramos que el ratio PCR·100/HDL mostró los valores más elevados de sensibilidad y especificidad (0.73 y 0.54, respectivamente), y fue globalmente el IA con mejor perfil diagnóstico (Tabla 2). Los valores de valor predictivo positivo y negativo fueron 0.67 y 0.61 respectivamente.

5.4. Comparación de los diferentes índices aterogénicos

Se consideraron para el análisis todos los IA tanto como variables cuantitativas como categóricas, considerando en este caso los puntos de corte de riesgo previamente descritos: índice de Castelli I >4 ; índice de Castelli >3 ; índice aterogénico del plasma >0.24 ; y índice $\text{PCR} \cdot 100/\text{HDL} >1$ (Tabla 3).

Al comparar los diferentes IA por regresión binaria con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%), el nuevo ratio $\text{PCR} \cdot 100/\text{HDL}$ fue el único predictor de ateromatosis carotídea tanto al considerar sus valores de forma cuantitativa como categórica, con OR 1.4 (IC 95% 1.1-1.7, $p=0.005$) y OR 2.9 (IC 95% 1.5 - 5.5, $p<0.001$). Los índices de Castelli no mostraron asociación significativa con la presencia de ateromatosis en TSA, y el índice aterogénico del plasma sólo al considerarse como variable cuantitativa (OR 8.6 [IC95% 1.2-64.7], $p=0.035$).

5.5. Grupos muestrales según el ratio $\text{PCR} \cdot 100/\text{HDL}$

Las características de la muestra en función del ratio $\text{PCR} \cdot 100/\text{HDL}$ (con punto de corte = 1) se muestran en la Tabla 4. Los pacientes con ratio ≥ 1 eran mayores (65.4 ± 14.9 vs. 58.4 ± 14.1 años, $p<0.001$), y presentaban mayor prevalencia de diabetes e hipertensión arterial. De forma significativa, se encontró un menor valor de HDL y cifras más elevadas de triglicéridos y PCR, pero sin diferencias en los valores de colesterol total y LDL. En este caso, el uso de estatinas fue similar en ambos grupos (40 vs. 36%, $p=0.62$).

5.6. Subgrupo de pacientes sin estatinas

Con el objeto de evaluar si el uso de estatinas se comportaba como factor de confusión al sobredimensionar el rendimiento del nuevo índice $\text{PCR} \cdot 100/\text{HDL}$ (ya que en los pacientes que reciben tratamiento con estatinas el valor de colesterol total y LDL se encuentra farmacológicamente disminuido), se estudió el perfil lipídico y los IA en el subgrupo de pacientes que no tomaban estatinas (164 pacientes [58.1 % del total]).

En estos pacientes, los valores de colesterol total, LDL y TG fueron similares según la presencia o no de ateromatosis en TSA, con diferencias únicamente en las cifras de HDL (49.3 ± 15.5 vs. 56.3 ± 17.7 , $p=0.004$) (Tabla 5).

En relación con el valor de los diferentes IA, se asociaron significativamente los valores del índice aterogénico del plasma (0.37 ± 0.29 vs. 0.22 ± 0.34 , $p=0.002$) y del ratio

PCR·100/HDL (2.11 ± 2.39 vs. 0.93 ± 0.92 , $p < 0.001$) con la presencia de enfermedad aterosclerótica carotídea. El valor de los índices de Castelli fue similar en ambos grupos.

Al comparar por regresión binaria los cuatro IA en este subgrupo, los valores de OR fueron similares a los descritos en la muestra global: Castelli I, OR 0.89 (IC95% 0.18-4.36, $p=0.89$); Castelli II, OR 0.87 (IC95% 0.18-4.18, $p=0.89$); índice aterogénico del plasma, OR 5.9 (IC95% 0.53-66.5, $p=0.147$); y ratio PCR·100/HDL, OR 1.59 (IC95% 1.13-2.22, $p=0.007$). Por tanto, fue significativa la asociación con ateromatosis en TSA sólo en el caso del índice aterogénico del plasma y el nuevo ratio PCR·100/HDL.

6. DISCUSIÓN

En este estudio de pacientes del área mediterránea con riesgo cardiovascular de moderado a muy alto, sin historia cardiovascular previa, el índice PCR·100/HDL se mostró como el único predictor de ateromatosis carotídea en TSA en comparación con IA clásicos como Castelli I y II, e incluso comparado con el índice aterogénico del plasma, que ha mostrado una sólida evidencia en los últimos años fundamentalmente en pacientes con síndrome metabólico. El nuevo índice PCR·100/HDL, se asoció significativamente con placas de ateroma carotídeas tanto al considerar sus valores de forma continua (en este caso, también lo hizo el índice aterogénico del plasma), como de manera categórica, con un punto de corte redondeado a 1 por su fácil estimación.

Es bien conocido que el RCV puede predecirse en parte mediante las concentraciones de las lipoproteínas y colesterol total, en base al hecho que las alteraciones del metabolismo lipídico son un factor de riesgo fundamental para el desarrollo de aterosclerosis, y representan según algunos estudios hasta el 50 % del riesgo atribuible para sufrir enfermedad cardiovascular¹⁹. Por este motivo, las guías de práctica clínica siguen centrando sus esfuerzos en el control de la dislipemia, aunque fundamentalmente todavía lo hacen mediante el análisis de cifras objetivo centradas en LDL y colesterol total. Otros parámetros como el HDL o los TG, quedan asumidos en variables como colesterol no-HDL, sin objetivos específicos de tratamiento por el momento²⁰.

Sin embargo, cada vez existe más evidencia respecto al riesgo residual procedente de toda la fracción no-HDL y el colesterol remanente²¹. Esto es debido porque aquellas lipoproteínas ricas en triglicéridos, especialmente las VLDL, son capaces también de promover y mantener el proceso crónico de arteriosclerosis, situación que se da de forma predominante

en individuos con síndrome metabólico e hipertrigliceridemia. La suma, por tanto, de LDL y VLDL, que se correspondería con el colesterol no-HDL (si sumamos la pequeña proporción que suponen sus remanentes y la lipoproteína A), podría ser un excelente indicador de colesterol aterogénico, y debería ser un objetivo terapéutico en la siguiente actualización de las guías clínicas.

En el mismo sentido, la disminución del colesterol "anti-aterogénico", eso es, el colesterol HDL, podría identificarse como factor de RCV incluso en pacientes con nivel de LDL en objetivo terapéutico²². La tendencia en el análisis de RCV en los últimos años, trata pues, de aunar ambos efectos (aterogénico vs. anti-aterogénico), con el objeto de ofrecer una valoración de RCV más completa. En este contexto, se entiende que el uso de IA que formulen con el uso de variables aterogénicas y anti-aterogénicas tendría su valor diagnóstico y pronóstico. Su empleo supondría así, una herramienta sencilla para evaluar las concentraciones de fracciones lipídicas ponderando la relación contrapuesta entre algunas de ellas y, en consecuencia, permitir la evaluación del RCV del paciente de forma más integral. A pesar de lo expuesto, las recomendaciones actuales no incluyen todavía el empleo de IA de forma sólida, o lo hacen con un nivel de recomendación bajo^{23,24}.

Ante lo expuesto, una de las formas de aproximar la situación de inflamación de bajo grado como parte del proceso de arteriosclerosis se encontraría en incluir variables inflamatorias en la ecuación, que permitirían ampliar el espectro de RCV del paciente²⁵. Hasta el momento, no existen en la literatura IA que hayan confrontado su validez incluyendo algún parámetro inflamatorio de práctica clínica habitual. Nos propusimos pues incluir una variable de uso común como es la PCR no ultrasensible, al alcance de todo profesional sanitario y los mismos pacientes, para construir una nueva fórmula de RCV. Utilizando un punto de corte "redondeado", fácil de recordar y aplicar, encontramos que los pacientes con valor superior a 1 presentaban una asociación positiva con ateromatosis en TSA, con una sensibilidad superior al 70% y unos valores predictivos positivo y negativo superiores al 60%. El ratio PCR·100/HDL mostró ser en nuestra población el IA con mejor rendimiento diagnóstico, y el único predictor de ateromatosis tanto al considerar los valores de los IA variables cuantitativas (continuas) como categóricas (con punto de corte óptimo).

Los valores de PCR se relacionaron de forma evidente con el RCV hace más de dos décadas²⁶⁻²⁸, y especialmente tras la publicación del estudio JUPITER²⁹ en 2008, que supuso una revolución en el mundo de la cardiología clínica. En este ensayo clínico, pacientes con

buen control lipídico determinado por valores de LDL inferiores a 130 mg/dL, pero con elevación ligera de los valores de PCR ultrasensible (por encima de 2.0 mg/L), fueron aleatorizados a rosuvastatina o placebo, y monitorizados hasta un primer evento cardiovascular mayor (infarto de miocardio, ictus, angina, muerte cardiovascular). El estudio se detuvo precozmente por incremento de eventos en el grupo placebo. Se concluyó que sujetos aparentemente sanos sin dislipemia pero con elevación ligera de PCR, se beneficiaban de la toma de estatinas al reducir la incidencia de eventos cardiovasculares graves.

Otros estudios como el ensayo CANTOS¹³, que evaluó el papel de canakinumab (inhibidor selectivo de la interleucina 1-beta) en la reducción de eventos cardiovascular mayores, o el ensayo COLCOT¹⁴, que estudió el rol del tratamiento con colchicina tras infarto agudo de miocardio, han reforzado el papel de la respuesta inmune en la fisiopatología de la arteriosclerosis. En este contexto, la inclusión de una variable inflamatoria en el IA PCR·100/HDL adquiriría un valor especial en el contexto actual, por dos motivos fundamentales. Por un lado, por la creciente población en tratamiento con estatinas, que presentan disminuciones farmacológicas de los niveles de LDL y por tanto, podrían restar valor a IA clásicos como Castelli I y II. Por otro lado, el número de individuos con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico ha crecido exponencialmente en los últimos años³⁰. En estos pacientes, la inflamación de bajo grado, el descenso de HDL y el incremento de triglicéridos son una constante, por lo que incluir dichas alteraciones metabólicas en el IA resultó crucial para definir el nuevo ratio.

El ratio PCR·100/HDL es, por tanto, un nuevo IA con cierto carácter transgresor, pues no incluye parámetros de perfil lipídico tradicionales como colesterol total, LDL o TG. Sin embargo, aún a dos variables analíticas de uso rutinario que trasladan a la ecuación dos situaciones fisiopatológicas que son frecuentes en muchos pacientes hoy en día: la inflamación de bajo grado, crónica, relacionada con trastornos metabólicos; y los valores bajos de HDL, comúnmente encontrados en pacientes con diabetes tipo 2. Ambos condicionantes, potenciados en un ratio de sencillo cálculo, permite detectar con mayor rendimiento respecto a otros IA, ateromatosis subclínica en TSA de pacientes con riesgo cardiovascular elevado.

6.1. *Limitaciones*

Son limitaciones importantes del estudio el reducido tamaño muestral, el carácter unicéntrico y el análisis retrospectivo de los datos (estudio analítico observacional). La evaluación de resultados basada en una recogida de datos anonimizada, con variables que proceden de práctica clínica habitual y no de un protocolo prefijado, podría favorecer la aparición de sesgos por la heterogeneidad de la muestra y los procedimientos.

El presente estudio se llevó a cabo como cohorte de derivación, y por tanto, sería necesario comprobar los resultados observados en una segunda cohorte de validación. Para ello, se ha iniciado un análisis prospectivo de pacientes ingresados en el servicio de cardiología de IMED Valencia con diagnóstico de sospecha de síndrome coronario agudo, con el fin de evaluar si el nuevo ratio PCR·100/HDL es capaz de predecir la presencia de enfermedad coronaria significativa en estos pacientes.

7. CONCLUSIONES

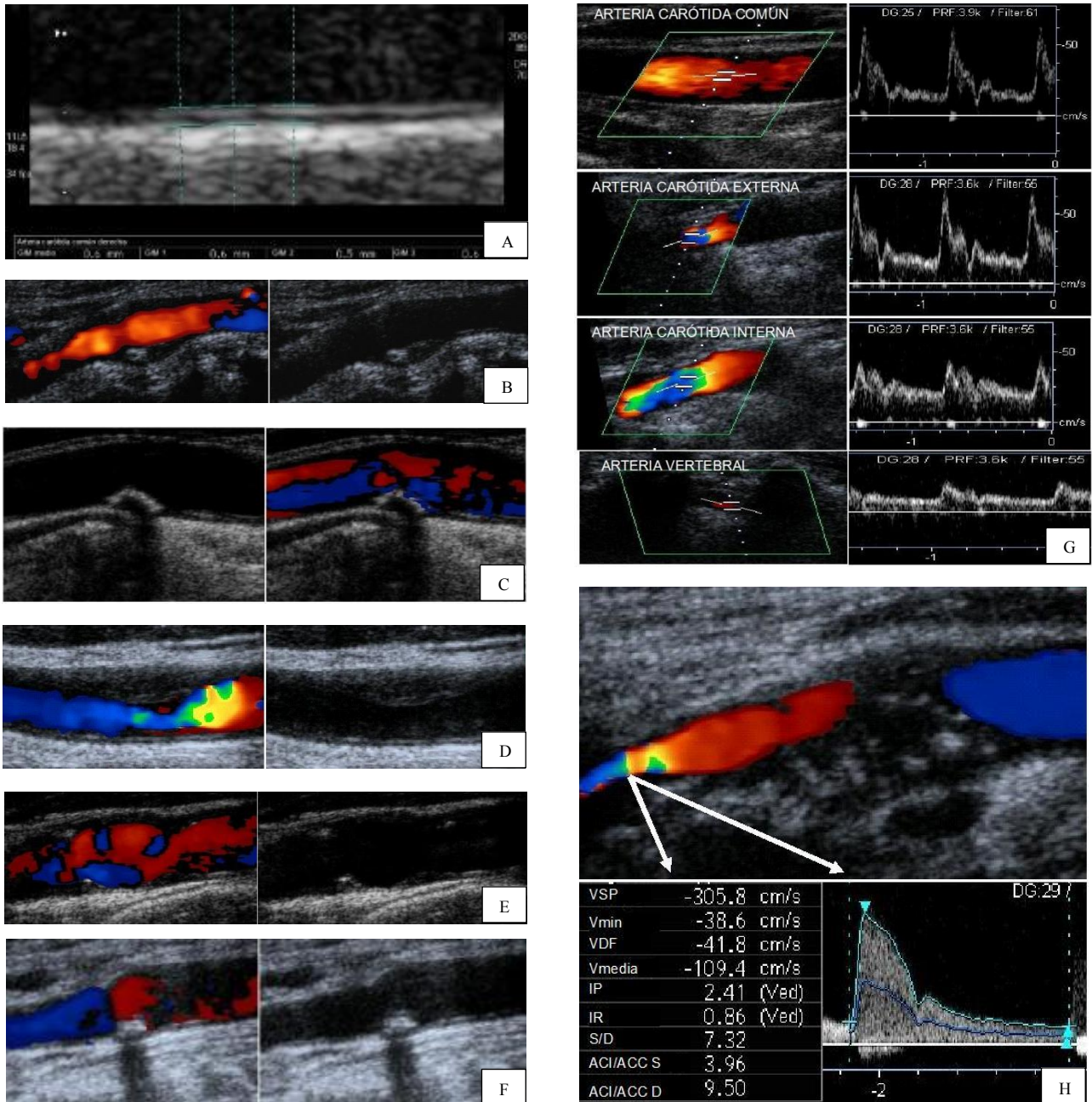
El nuevo índice PCR·100/HDL muestra el mejor rendimiento diagnóstico en la detección de ateromatosis carotídea en comparación con otros IA clásicos, en una población española de pacientes asintomáticos y con riesgo cardiovascular de moderado a muy alto.

Se consideran, además, las siguientes conclusiones secundarias:

- La prevalencia de ateromatosis carotídea fue elevada (>40%) en pacientes del área mediterránea con riesgo cardiovascular de moderado a muy alto.
- Los factores de riesgo más frecuentes fueron la hipertensión arterial y la dislipemia (43% en ambos casos).
- El índice PCR·100/HDL fue predictor independiente de ateromatosis carotídea independientemente del tratamiento con estatinas.

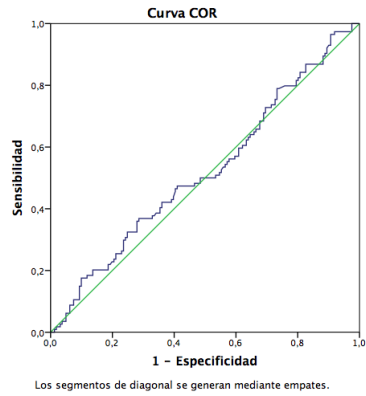
8. ANEXOS

FIGURA 1. Panel de imágenes de la obtención de una ecografía de troncos supra aórticos.

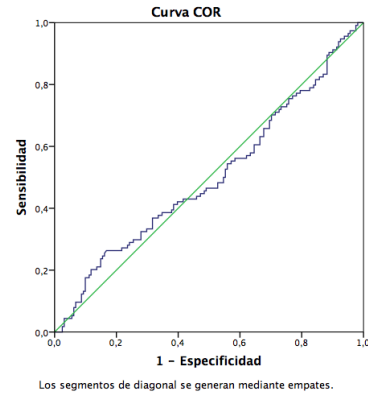


A. Grosor intima-media; B. Placa heterogénea bifurcación carotidea; C. Placa calcificada con Sombra; D. Placa carotidea ecolucente; E. Placa de ateroma con superficie irregular; F. Placa ecogénica; G. Onda de flujo en cada arteria cerebral extracraneal; H. Estenosis mayor del 70% en arteria carótida interna

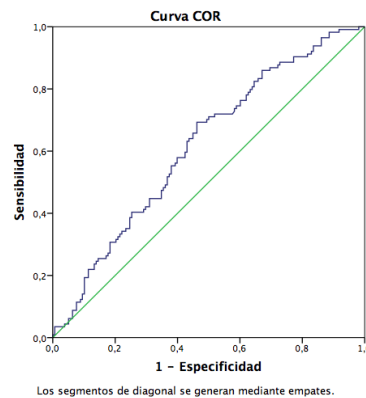
FIGURA 2. Curvas ROC de los diferentes índices aterogénicos para la predicción de aterosclerosis carotídea.



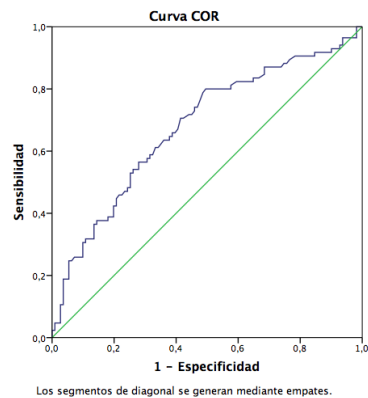
Índice de Castelli I:
área bajo la curva 0.522 (0.45-0.59), $p=0.54$



Índice de Castelli II:
área bajo la curva 0.502 (0.43-0.57), $p=0.95$



Índice aterogénico del plasma:
área bajo la curva 0.617 (0.55-0.68), $p=0.001$



Ratio PCR·100/HDL:
área bajo la curva 0.678 (0.60-0.75), $p<0.001$

TABLA 1. Características generales de la muestra según la presencia de aterosclerosis en la ecografía de troncos supraaórticos.

VARIABLE	MUESTRA GLOBAL	GRUPO SIN ATEROSCLEROSIS	GRUPO CON ATEROSCLEROSIS	VALOR P
VARIABLES DEMOGRÁFICA				
<i>Edad (años)</i>	60.44 ± 14.51	54.21 ± 13.18	69.1 ± 11.57	0.0
<i>Sexo (masculino)</i>	56%	53%	60%	0.259
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR				
<i>Tabaquismo</i>	22%	16%	15%	0.891
<i>Diabetes</i>	11%	6%	17%	0.003
<i>Dislipemia</i>	43%	37%	53%	0.008
<i>Hipertensión</i>	43%	30%	59%	0.00
MEDICACIÓN				
<i>Metformina</i>	13%	7%	19%	0.018
<i>Otros ADOs</i>	10%	6%	14%	0.056
<i>Insulina</i>	4%	3%	6%	0.491
<i>Estatina</i>	37%	25%	48%	0.001
<i>Ezetimiba</i>	5%	5%	5%	0.773
<i>Fibratos</i>	2%	1%	2%	0.581
<i>IECA/ARAII</i>	44%	31%	56%	0.001
<i>Tiazidas</i>	11%	7%	14%	0.106
<i>Calcioantagonistas</i>	16%	13%	19%	0.345
<i>Betabloqueantes</i>	20%	13%	27%	0.012
<i>Otros antiHTA</i>	8%	2%	14%	0.004
VALORES ANALÍTICOS				
<i>Glucosa</i>	98.16 ± 17.12	95.54 ± 15.9	101.81 ± 18.12	0.003
<i>Hb1Ac</i>	5.79 ± 0.67	5.62 ± 0.58	6.01 ± 0.73	0.001
<i>Creatinina</i>	0.89 ± 0.25	0.88 ± 0.24	0.91 ± 0.26	0.37
<i>Colesterol total</i>	198.7 ± 46.1	205.52 ± 42.72	189.17 ± 49.1	0.004
<i>HDL</i>	52.65 ± 16.33	55.46 ± 17.29	48.66 ± 14	0.001
<i>LDL</i>	123.1 ± 40.84	127.94 ± 38.61	116.22 ± 43.04	0.021
<i>Triglicéridos</i>	116.9 ± 87.37	114.97 ± 100.04	119.59 ± 66.31	0.648
<i>Proteína C reactiva</i>	0.63 ± 0.62	0.48 ± 0.47	0.81 ± 0.73	0.000

TABLA 2. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los diferentes índices aterogénicos

ÍNDICES ATEROGÉNICOS	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
<i>Índice Castelli I</i>	0.45	0.59	0.44	0.61
<i>Índice Castelli II</i>	0.43	0.62	0.42	0.56
<i>Índice Aterogénico Plasma</i>	0.69	0.50	0.52	0.67
<i>Índice PCR·100/HDL</i>	0.73	0.54	0.68	0.63

VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo

TABLA 3. Predicción de ateromatosis carotídea según los diferentes índices aterogénicos.

CONSIDERANDO LOS ÍNDICES COMO VARIABLES CUANTITATIVAS

<i>ÍNDICES ATEROGENICOS</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>Valor P</i>
<i>Índice Castelli I</i>	0.5 (0.1-1.8)	0.31
<i>Índice Castelli II</i>	1.3 (0.4-4.7)	0.67
<i>Índice Aterogénico Plasma</i>	8.6 (1.2-64.7)	0.035
<i>Índice PCR·100/HDL</i>	1.4 (1.1-1.7)	0.005

CONSIDERANDO LOS ÍNDICES COMO VARIABLES CATEGÓRICAS

<i>ÍNDICES ATEROGENICOS</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>Valor P</i>
<i>Índice Castelli I >4</i>	0.9 (0.4-2.5)	0.94
<i>Índice Castelli II >3</i>	0.9 (0.3-2.3)	0.91
<i>Índice Aterogénico Plasma >0.24</i>	1.7 (0.9-3.4)	0.11
<i>Índice PCR·100/HDL >1</i>	2.9 (1.5-5.5)	<0.001

LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos

TABLA 4. Características generales de la muestra según ratio PCRx100/HDL.

VARIABLE	MUESTRA GLOBAL	GRUPO CON PCRx100/HDL < 1	GRUPO CON PCRx100/HDL > 1	VALOR P
VARIABLES DEMOGRÁFICA				
<i>Edad (años)</i>	60.44 ± 14.51	58.38 ± 14.09	65.39 ± 14.95	0.001
<i>Sexo (masculino)</i>	56%	51%	65	0.053
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR				
<i>Tabaquismo</i>	22%	14%	17%	0.546
<i>Diabetes</i>	11%	7%	19%	0.017
<i>Dislipemia</i>	43%	40%	51%	0.168
<i>Hipertensión</i>	43%	30%	59%	0.000
MEDICACIÓN				
<i>Metformina</i>	13%	12%	18%	0.305
<i>Otros ADOs</i>	10%	10%	15%	0.468
<i>Insulina</i>	4%	1%	7%	0.103
<i>Estatina</i>	37%	36%	40%	0.628
<i>Ezetimiba</i>	5%	3%	7%	0.263
<i>Fibratos</i>	2%	0%	5%	0.05
<i>IECA/ARAII</i>	44%	35%	56%	0.017
<i>Tiazidas</i>	11%	6%	15%	0.103
<i>Calcioantagonistas</i>	16%	13%	16%	0.588
<i>Betabloqueantes</i>	20%	14%	29%	0.048
<i>Otros antiHTA</i>	8%	10%	11%	0.892
VALORES ANALÍTICOS				
<i>Glucosa</i>	98.16 ± 17.12	96.77 ± 16.18	103.12 ± 18.89	0.017
<i>Hb1Ac</i>	5.79 ± 0.67	5.66 ± 0.64	5.92 ± 0.68	0.045
<i>Creatinina</i>	0.89 ± 0.25	0.86 ± 0.24	0.95 ± 0.27	0.018
<i>Colesterol total</i>	198.7 ± 46.1	202.67 ± 45.33	189.11 ± 50.82	0.061
<i>HDL</i>	52.65 ± 16.33	57.84 ± 16.72	41.77 ± 11.19	0.000
<i>LDL</i>	123.1 ± 40.84	123.08 ± 40.38	120.96 ± 45.1	0.74
<i>Triglicéridos</i>	116.9 ± 87.37	107.46 ± 74.97	136.31 ± 91.67	0.024
<i>Proteína C reactiva</i>	0.63 ± 0.62	0.31 ± 0.12	1,11 ± 0,76	0.000

TABLA 5. Características en pacientes sin estatinas.

<i>VARIABLE</i>	GRUPO CON PLACA <u>NO</u> SIGNIFICATIVA	GRUPO CON PLACA SIGNIFICATIVA	VALOR P
<i>PERFIL LIPÍDICO</i>			
<i>Colesterol total</i>	206.17 ± 44.09	200.48 ± 49.18	0.408
<i>LDL</i>	129.05 ± 39.98	126.03 ± 43.72	0.625
<i>HDL</i>	56.34 ± 17.69	49.32 ± 15.56	0.004
<i>Triglicéridos</i>	109.31 ± 98.76	124.26 ± 71.69	0.212
<i>ÍNDICES ATEROGÉNICOS</i>			
<i>Índice Castelli I</i>	3.97 ± 1.44	4.34 ± 1.41	0.068
<i>Índice Castelli II</i>	2.53 ± 1.22	2.75 ± 1.13	0.201
<i>Índice Aterogénico Plasma</i>	0.22 ± 0.34	0.37 ± 0.3	0.002
<i>Índice PCR-100/HDL</i>	0.94 ± 0.92	2.11 ± 2.39	0.00



CONFORMIDAD DEL CENTRO

D. Pedro Tomás Bellver, Director Gerente y el Dr. Rafael Giménez Pérez, Director Médico Asistencial del Hospital IMED Valencia, y contando con el visto bueno de la Unidad Central de Investigación e innovación (UCICi) de IMED Hospitales*.

CERTIFICAN

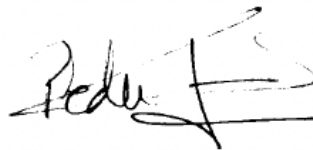
Que conocen y aceptan la propuesta realizada por el Promotor Dr. Óscar Fabregat para que realice el estudio con código de protocolo: Trabajo Fin de Grado estudiante Pilar Pérez De Lucía, titulado: *“Nuevo índice aterogénico para la predicción de aterosclerosis carotídea basado en el ratio proteína C reactiva / HDLc”*, y que será llevado a cabo en el Servicio de Cardiología siendo el Dr. Óscar Fabregat el Investigador Principal.

Que aceptan la realización de dicho estudio en este Centro.

Lo que firman en Valencia a, 22 de marzo de 2023



Fdo: Director Médico
Hospital IMED Valencia



Fdo: Director Gerente
Hospital IMED Valencia

****Esta conformidad queda supeditada a la obtención del dictamen favorable de un Comité de Ética de Investigación que deberá ser remitido a la Unidad Central de Investigación Clínica a la mayor brevedad posible.***

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas K, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal* 2021;42(34):3227-37
2. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Burcker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140:e596–e646
3. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e254–743.
4. Badimon L, Vilahur G, Padro T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(10):1161-78
5. Boudoulas KD, Triposciadis F, Geleris P, Boudoulas H. Coronary atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58:676–92
6. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1302–9
7. 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

8. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Cocientes lipoproteicos: significado fisiológico y utilidad clínica de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl.* 2010; 22(1):25-32
9. López-González A, Rivero-Ledo YI, Vicente-Herrero MT, Gil-Llinas M, Tomás-Salvá M, Riutord B. Índices aterogénicos en trabajadores de diferentes sectores laborales del área mediterránea española. 2015. *Clín Investig Arterioscler*;27(3):118-128
10. Belalcazar S, Acosta EJ, Medina-Murillo JJ, Salcedo-Cifuentes M. Conventional biomarkers for cardiovascular risks and their correlation with the castelli risk index-indices and tg/hdl-c. *Arch Med.* 2020;20(1):11-22
11. Edwards M, Blaha M, Loprinzi P. Atherogenic Index of Plasma and Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Predict Mortality Risk Better Than Individual Cholesterol Risk Factors, Among an Older Adult Population. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(4):680-686.
12. Soehnlein, O., Libby, P. Targeting inflammation in atherosclerosis — from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20:589–610
13. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1119–1131.
14. Nidorf SM, Fiolet A, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal T, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1838–1847
15. Cismaru G, Serban T, Tirpe A. Ultrasound methods in the evaluation of atherosclerosis: from pathophysiology to clinic. *Biomedicines.* 2021;9(4):418

16. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, et al. Impact, and Predictive Value of Detecting Subclinical Coronary and Carotid Atherosclerosis in Asymptomatic Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1065–1074
17. Garcia-Gaibor HG, Galarraga-Perez EA. Atherogenic indices as predictors of metabolic syndrome. A bibliographic review. *Rev C Arbitr Multidisc*. 2022;4(6):475-489.
18. Vale-Varela C, Rioja-Santamaría D, Moreno-García N, Lopez-Villalvilla A. Ecografía de los troncos supraaórticos. *Medicina de Familia. Semergen*. 2022;48(3):195-99
19. Yussuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952
20. Mach F, Baigent C, Catapano AL; Koskinas K, Casula M, Badimon, L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-188
21. Millan J, Hernandez-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Diaz A, et al. The real measurement of non-HDL-cholesterol: atherogenic cholesterol. *Clín Investig Arterioscler*. 2016;28(6):265-270
22. Facila L, Nuñez J, Sanchis J, Cordero A, Fabregat-Andres O, Morell S. High-density lipoproteins after acute coronary syndromes: evaluation of residual risk. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(1):65-6
23. Botet JP, Mantilla-Morató T, Diaz-Rodriguez A, Brea-Hernando A, Gonzalez-Santos P, Hernandez-Mijares A, et al. The role of atherogenic dyslipidaemia in clinical practice guidelines. *Clin Investig Arteriol*. 2016;28(2):65-70

24. Pintó X, Ros E. Lípidos séricos y predicción del riesgo cardiovascular: importancia de los cocientes colesterol total/colesterol HDL y colesterol LDL/colesterol HDL. *Clin Invest Arterioscl.* 2000;12(5):267-284.
25. Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual cardiovascular risk at low LDL: remnants, lipoprotein(a), and inflammation. *Clinical Chemistry.* 2021;67(1):143-153
26. 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;342:836-843
27. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347:1557-1565
28. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-2610
29. Ridker PM, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto A, Kastelein J, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-2207
30. Pilon N, Loos R, Marshall S, Zierath J. Metabolic consequences of obesity and type 2 diabetes: Balancing genes and environment for personalized care. *Cell.* 2021;184(6):1530-1544

Nuevo índice aterogénico para la predicción de aterosclerosis carotídea basado en el **RATIO PROTEÍNA C REACTIVA / HDLC**



Universidad
Católica de
Valencia
San Vicente Mártir

AUTOR **Pilar Pérez de Lucía Fernández de Ibarra**
TUTOR **Dr. Óscar Fabregat Andrés**

INTRODUCCIÓN

La valoración del riesgo cardiovascular se ha introducido en las guías clínicas de atención del paciente como medida de prevención de enfermedades cardiovasculares. Una de las causas subyacentes fundamentales de la cardiopatía isquémica es la aterosclerosis, la cual es un proceso inflamatorio crónico. Para la cuantificación de riesgo de aterosclerosis en práctica clínica se emplean índices aterogénicos (IA). En los años recientes, algunas investigaciones han reforzado el papel de la inflamación en la etiología y perpetuación del proceso aterosclerótico. La introducción de parámetros inflamatorios de práctica clínica habitual en los IA podría mejorar el rendimiento diagnóstico y pronóstico de los mismos.

OBJETIVOS

OBJETIVO FUNDAMENTAL

Determinar el rendimiento diagnóstico de un nuevo IA que incluya como parámetro inflamatorio la PCR, en comparación con otros IA clásicos. Se utilizará como variable principal del estudio la presencia de signos de arteriosclerosis (placas no significativas o incremento en grosor intima-media) en troncos supraópticos, determinados por ecografía.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar de prevalencia de arteriosclerosis carotídea por ecografía en una población determinada según riesgo cardiovascular.

Por tanto las 3 variables fundamentales a analizar en el estudio serán:

- 1. PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)** → marcador inespecífico de inflamación, de fácil determinación en análisis sanguíneos rutinarios, con valores de normalidad en nuestro centro por debajo de 0.30 mg/dL
- 2. HDLC** → colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, como variable dentro del perfil lipídico habitual, y con valores de normalidad por encima de 40 mg/dL
- 3. LA PRESENCIA O NO DE PLACAS ARTERIOSCLERÓTICAS** en la ecografía de troncos supraaórticos, determinada por la exploración radiológica.

HIPOTESIS

Según la hipótesis de trabajo, la inclusión de parámetros inflamatorios de uso común, como la proteína C reactiva (PCR), en el cálculo de IA, podría mejorar su rendimiento diagnóstico en la detección de arteriosclerosis.

RESULTADOS

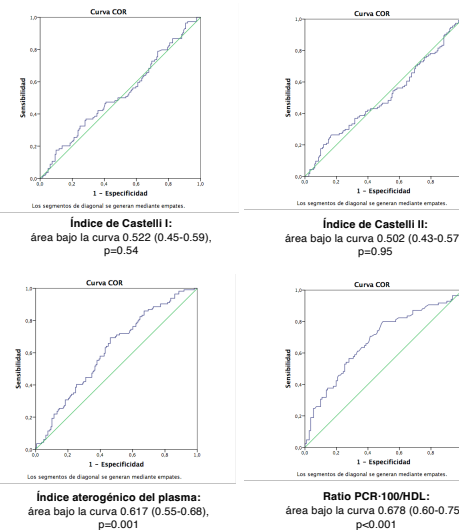


Figura 1. Curvas ROC de los diferentes índices aterogénicos para la predicción de ateromatosis carotídea.

Tabla 1. Características generales de la muestra según la presencia de aterosclerosis en la ecografía de troncos supraaórticos.

VARIABLE	MUESTRA GLOBAL	GRUPO SIN ATROSCLEROSIS	GRUPO CON ATROSCLEROSIS	VALOR P
VARIABLES DEMOGRÁFICA				
Edad (años)	60.44 ± 14.51	54.21 ± 13.18	69.1 ± 11.57	0.0
Sexo	56%	53%	60%	0.259
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR				
Tabaquismo	22%	16%	15%	0.891
Diabetes	11%	6%	17%	0.003
Dislipemia	43%	37%	53%	0.008
Hipertensión	43%	30%	59%	0.00
MEDICACIÓN				
Metformina	13%	7%	19%	0.018
Otros ADOs	10%	6%	14%	0.056
Insulina	4%	3%	6%	0.491
Estatina	37%	25%	48%	0.001
Ezetímiba	5%	5%	5%	0.773
Fibratos	2%	1%	2%	0.581
IECA/ARAII	44%	31%	55%	0.001
Tiazidas	11%	7%	14%	0.106
Calcioantagonistas	16%	13%	19%	0.345
Betabloqueantes	20%	13%	27%	0.012
Otros antiHTA	8%	2%	14%	0.004
VALORES ANALÍTICOS				
Glucosa	98.16 ± 17.12	95.54 ± 15.9	101.81 ± 18.12	0.003
Hb1Ac	5.79 ± 0.67	5.62 ± 0.58	6.01 ± 0.73	0.001
Creatinina	0.89 ± 0.25	0.88 ± 0.24	0.91 ± 0.26	0.37
Colesterol total	198.7 ± 46.1	205.52 ± 42.72	189.17 ± 49.1	0.004
LDL	52.65 ± 16.33	55.46 ± 17.29	48.66 ± 14.1	0.001
LDL	123.1 ± 40.84	127.94 ± 38.61	116.22 ± 43.04	0.021
Triglicéridos	116.9 ± 87.37	114.97 ± 100.04	119.59 ± 66.31	0.648
Proteína C reactiva	0.63 ± 0.62	0.48 ± 0.47	0.81 ± 0.73	0.000

Tabla 2. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los diferentes índices aterogénicos

ÍNDICES ATROGÉNICOS	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
Índice Castellí I	0.45	0.59	0.44	0.61
Índice Castellí II	0.43	0.62	0.42	0.56
Índice Aterogénico Plasma	0.69	0.50	0.52	0.67
Índice PCR-100/HDLC	0.73	0.54	0.68	0.63

Tabla 3. Predicción de ateromatosis carotídea según los diferentes índices aterogénicos.

CONSIDERANDO LOS ÍNDICES COMO VARIABLES CUANTITATIVAS		
ÍNDICES ATROGÉNICOS	OR (IC 95%)	Valor P
Índice Castellí I	0.5 (0.1-1.8)	0.31
Índice Castellí II	1.3 (0.4-4.7)	0.67
Índice Aterogénico Plasma	8.6 (1.2-64.7)	0.035
Índice PCR-100/HDLC	1.4 (1.1-1.7)	0.005
CONSIDERANDO LOS ÍNDICES COMO VARIABLES CATEGÓRICAS		
ÍNDICES ATROGÉNICOS	OR (IC 95%)	Valor P
Índice Castellí I >4	0.9 (0.4-2.5)	0.94
Índice Castellí II >3	0.9 (0.3-2.3)	0.91
Índice Aterogénico Plasma >0.24	1.7 (0.9-3.4)	0.11
Índice PCR-100/HDLC >1	2.9 (1.5-5.5)	<0.001

LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos

Tabla 4. Características generales de la muestra según ratio PCRx100/HDLC.

VARIABLE	MUESTRA GLOBAL	GRUPO CON PCRx100/HDLC ≤1	GRUPO CON PCRx100/HDLC >1	VALOR P
VARIABLES DEMOGRÁFICA				
Edad (años)	60.44 ± 14.51	58.38 ± 14.09	65.39 ± 14.95	0.001
Sexo	56%	51%	65%	0.053
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR				
Tabaquismo	22%	14%	17%	0.546
Diabetes	11%	7%	19%	0.017
Dislipemia	43%	40%	51%	0.168
Hipertensión	43%	30%	59%	0.000
MEDICACIÓN				
Metformina	13%	12%	18%	0.305
Otros ADOs	10%	10%	15%	0.468
Insulina	4%	1%	7%	0.103
Estatina	37%	36%	40%	0.628
Ezetímiba	5%	5%	7%	0.263
Fibratos	2%	0%	5%	0.05
IECA/ARAII	44%	35%	56%	0.017
Tiazidas	11%	6%	15%	0.103
Calcioantagonistas	16%	13%	16%	0.588
Betabloqueantes	20%	14%	29%	0.048
Otros antiHTA	8%	10%	11%	0.892
VALORES ANALÍTICOS				
Glucosa	98.16 ± 17.12	96.77 ± 16.18	103.12 ± 18.89	0.017
Hb1Ac	5.79 ± 0.67	5.66 ± 0.64	5.92 ± 0.68	0.045
Creatinina	0.89 ± 0.25	0.86 ± 0.24	0.95 ± 0.27	0.018
Colesterol total	198.7 ± 46.1	202.67 ± 45.33	189.11 ± 50.82	0.051
LDL	52.65 ± 16.33	57.84 ± 16.72	41.77 ± 11.19	0.000
LDL	123.1 ± 40.84	123.08 ± 40.38	120.96 ± 45.1	0.74
Triglicéridos	116.9 ± 87.37	107.46 ± 74.97	136.31 ± 91.67	0.024
Proteína C reactiva	0.63 ± 0.62	0.31 ± 0.12	1.11 ± 0.76	0.000

Tabla 5. Características en pacientes sin estatinas.

VARIABLE	GRUPO CON PLACA NO SIGNIFICATIVA	GRUPO CON PLACA SIGNIFICATIVA	VALOR P
PERFIL LIPÍDICO			
Colesterol total	205.17 ± 44.09	200.48 ± 49.18	0.408
LDL	129.05 ± 39.98	126.03 ± 43.72	0.625
HDL	56.34 ± 17.69	49.32 ± 15.56	0.004
Triglicéridos	109.31 ± 98.76	124.26 ± 71.69	0.212
ÍNDICES ATROGÉNICOS			
Índice Castellí I	3.97 ± 1.44	4.34 ± 1.41	0.088
Índice Castellí II	2.53 ± 1.22	2.75 ± 1.13	0.201
Índice Aterogénico Plasma	0.22 ± 0.34	0.37 ± 0.3	0.002
Índice PCR-100/HDLC	0.94 ± 0.92	2.11 ± 2.39	0.00

CONCLUSIONES

El nuevo índice PCR·100/HDLC muestra un mejor rendimiento diagnóstico en la detección de ateromatosis carotídea en comparación con otros índices clínicos clásicos. Esto puede ser debido a la combinación de una variable lipídica con un marcador inflamatorio, situación que no se da en el resto de índices.