



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES
DE PROTEÍNA C REACTIVA
ULTRASENSIBLE Y LA OCURRENCIA
A LARGO PLAZO DE MORTALIDAD
CARDIOVASCULAR Y POR TODAS
LAS CAUSAS, EN UNA POBLACIÓN
RURAL, MIGRANTE Y URBANA:
ESTUDIO PERU-MIGRANT”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS EN
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

CECILIA AURORA CUEVAS DE LA CRUZ

LIMA - PERÚ

2023

ASESOR

J. JAIME MIRANDA MONTERO, MD, PhD.

JURADO DE TESIS

DR. ANDRES GUILLERMO LESCANO GUEVARA

PRESIDENTE

MG. EDWARD ALBERTO QUINTANILLA VALENTIN

VOCAL

DR. RODRIGO MARTIN CARRILLO LARCO

SECRETARIO

DEDICATORIA

A mi pequeña Abril, por ser mi principal motivo de superación.

A mis padres Mario y Aurora, por su infatigable esfuerzo en mi formación.

A mi esposo Sebastián, por su amor incondicional.

A mis hermanos por su ejemplo y a mis sobrinos por su gran cariño.

AGRADECIMIENTO

A CRONICAS Centro de Excelencia en Enfermedades Crónicas.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada

ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA ULTRASENSIBLE Y LA OCURRENCIA A LARGO PLAZO DE MORTALIDAD CARDIOVASCULAR Y POR TODAS LAS CAUSAS, EN UNA POBLACIÓN RURAL, MIGRANTE Y URBANA: ESTUDIO

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	www.frontiersin.org Fuente de Internet	<1%
2	Submitted to Queen Mary and Westfield College Trabajo del estudiante	<1%
3	old.nutritionj.com Fuente de Internet	<1%
4	static.cigna.com Fuente de Internet	<1%
5	v-des-dev-lnx1.nwu.ac.za Fuente de Internet	<1%
6	intl-circ.ahajournals.org Fuente de Internet	<1%
7	link.springer.com Fuente de Internet	<1%

www.medrxiv.org

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN/ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 MARCO TEÓRICO	4
<i>PROTEINA C REACTIVA</i>	<i>4</i>
<i>INFLAMACIÓN, ATROSCLEROSIS Y PCR-US:</i>	<i>5</i>
<i>PCR-US Y PREVENCIÓN PRIMARIA DE ECV:</i>	<i>7</i>
<i>PCR-US Y MORTALIDAD:</i>	<i>10</i>
<i>DISTRIBUCIÓN DE PCR-US:</i>	<i>12</i>
1.2 PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	14
<i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i>	<i>14</i>
<i>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</i>	<i>14</i>
<i>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</i>	<i>14</i>
II. OBJETIVOS:	17
2.1 OBJETIVO GENERAL	17
2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	17
III. MATERIAL Y MÉTODOS	18
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.	18
3.2 POBLACIÓN:	18
3.3 MUESTREO Y CÁLCULO DE POTENCIA ESTADÍSTICA	19
3.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:	22
3.5 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS	28
3.6 RECOLECCIÓN DE DATOS	29
3.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS	30
3.8 PLAN DE ANÁLISIS	30
IV. RESULTADOS:	33
V. DISCUSIÓN	37
VI. CONCLUSIONES:	43
VII.RECOMENDACIONES:	43
VIII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXOS	

RESUMEN

El objetivo del presente estudio es determinar si existe asociación entre los niveles de Proteína C reactiva ultrasensible (PCR-US) y mortalidad cardiovascular y por todas las causas a largo plazo en una cohorte poblacional peruana rural, migrante y urbana.

Se incluyeron a los sujetos con valores séricos de PCR-US y con datos completos sobre las variables de interés al inicio del estudio PERU-MIGRANT. Se utilizó un punto de corte de 3 mg/L para dividir la población en niveles altos (≥ 3 mg/L) y bajos (< 3 mg/L) de PCR-US. Los eventos mortalidad cardiovascular y por todas las causas fueron recogidos a los 10.21 años (DE: 1.34) de seguimiento. Se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox y con intervalos de confianza del 95%.

Un total de 974 participantes fueron incluidos. En el análisis crudo (HR = 2.58; IC del 95 %: 1.54 – 4.33) y ajustado (HR = 2.00; IC del 95 %: 1.08 – 3.73) de mortalidad por todas las causas, se encontró un riesgo significativamente mayor en los niveles de PCR-US alto comparados con los bajos; sin embargo no encontramos diferencia significativa en la mortalidad cardiovascular.

Los niveles de PCR-US se asocian de manera independiente con la ocurrencia de mortalidad por todas causas a largo plazo en la población peruana, más no con la mortalidad cardiovascular.

Palabras clave: Proteína C reactiva ultrasensible, mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, cohorte poblacional peruana.

ABSTRACT

The objective is to determine whether there is an association between ultrasensitive C-reactive protein (hs-CRP) levels and long-term cardiovascular and all-cause mortality in a rural, migrant, and urban Peruvian population cohort.

Subjects with Hs-CRP serum values and complete data on the variables of interest in the baseline of PERU MIGRANT study were included. A cut-off of 3 mg/L was used to split the population into high (≥ 3 mg/L) and low (< 3 mg/L) hs-CRP levels. The events were collected after 10 years of follow-up. A Cox proportional hazards model was acquired with 95% confidence intervals.

A total of 974 participants were included. In the crude (HR = 2.58; 95% CI: 1.54 – 4.33) and adjusted analysis (HR = 2.00; 95% CI: 1.08 – 3.73) of all-cause mortality, a significantly increased risk was found at high levels of Hs-CRP compared to low; however, we did not find a significant difference in cardiovascular mortality.

Hs-CRP levels are independently associated with the occurrence of all-cause mortality in the long term in the Peruvian population, but not with cardiovascular mortality.

Keywords: Hs-CRP, high-sensitivity C-reactive, all-cause mortality, cardiovascular mortality, peruvian population cohort.

I. INTRODUCCIÓN

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador sérico utilizado tradicionalmente como reactante de fase aguda inflamatorio(1). En las últimas décadas, con el conocimiento que la inflamación crónica de bajo grado puede conllevar al desarrollo de enfermedades crónicas(2), surge la necesidad del desarrollo de técnicas de laboratorio de mayor precisión que permitan medir concentraciones mucho más bajas de PCR: la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-US)(3,4).

Actualmente, se acepta de manera consistente que los niveles elevados de PCR-US representan un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) (5–9); demostrando incluso ser independiente de la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales (10–12). La Asociación Americana del Corazón y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (AHA/CDC) recomiendan su uso como complemento para la estratificación del riesgo en personas con riesgo intermedio (3), proponiendo una escala de PCR-US donde valores mayores a 3 mg/L indican un alto riesgo de desarrollar ECV.

Con respecto a su relación con otras enfermedades crónicas en las que también existe una activación del estado proinflamatorio, la PCR-US estaría asociada al riesgo de desarrollar cáncer (13,14), diabetes (15,16), EPOC (17), entre otras; aunque la evidencia al respecto es menos consistente que con la ECV. Estas características

relacionarían al aumento de los niveles de PCR-US no solo con un aumento de morbilidad sino también de mortalidad.

Debido a lo anteriormente mencionando, gran número de estudios prospectivos han investigado el rol de la PCR-US como un potencial determinante de mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas (18–24); aunque en la mayoría se ha encontrado que existe una relación positiva (25,26); no está claro si existe una asociación directa o si esta es debido a la presencia de otros factores relacionados con una respuesta inflamatoria, tales como la edad, el consumo de tabaco, la obesidad, una infección transitoria o persistente, la condición socioeconómica y la etnicidad (27,28). Al respecto de este último factor, observamos que la mayoría de estos estudios se realizaron en poblaciones norteamericanas, europeas y asiáticas; siendo pocos los estudios que han incluido a la población latinoamericana.

Se ha informado además, que las concentraciones medias de PCR-US varían no solo en diferentes grupos étnicos, sino también en poblaciones de diferentes localizaciones geográficas debido a distintos factores de estilo de vida entre áreas rurales y urbanas (29–31). Recientemente, un estudio peruano en 4 localidades geográficas distintas de bajos recursos, encontró que las áreas urbanas tenían valores más altos de PCR-US comparado con áreas rurales, encontrando además que los niveles altos de PCR-US se asociaron fuertemente con la mortalidad por todas las causas (32).

Teniendo en cuenta que el Perú, como en muchos países de Latinoamérica, ha experimentado cambios notables en la población en las últimas décadas debido a una importante migración rural-urbana (33), se llevó a cabo desde el año 2007 el estudio PERU MIGRANT, para identificar el impacto de la migración rural-urbana en patologías cardiometabólicas, en escenarios de diferente variabilidad geográfica incluyendo poblaciones urbano, rurales y migrantes (rural-urbano), recogiendo información acerca de los FRCV tradicionales y otros emergentes, tales como el marcador sérico PCR (34). El presente es un sub-estudio del PERU – MIGRANT que tiene los siguientes objetivos: 1) Determinar si los niveles basales altos de PCR-US están asociados a la ocurrencia de mortalidad cardiovascular y mortalidad global a largo plazo, en una cohorte poblacional peruana y según grupo poblacional rural, migrante rural-urbano y urbano; 2) Reconocer el valor basal de PCR-US en una cohorte poblacional peruana y determinar si existen diferencias entre los valores séricos de PCR-US según el grupo poblacional de pertenencia.

1.1 MARCO TEÓRICO

PROTEINA C REACTIVA

Es llamada así debido a que en 1930, William S. Tillet y Thomas Francis, del Instituto Rockefeller de investigaciones médicas de New York, identificaron por primera vez que una proteína en el suero de pacientes con neumonía neumocócica reaccionaba y precipitaba el polisacárido C del neumococo (35).

La PCR es una proteína pentamérica que constituye un marcador no específico de inflamación y que forma parte de la inmunidad innata; es producida principalmente por el hígado, en respuesta a citocinas proinflamatorias tales como interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α). Dentro de sus funciones biológicas destacan el unirse a ligandos; el principal identificado es la fosfocolina, que forma parte de la pared celular neumocócica; además de formar complejos, tener la capacidad de activar el complemento y opsonizar partículas(36).

Un valor de corte normal comúnmente asignado para la PCR son aquellos por debajo de 10 mg/L; una amplia variedad de condiciones inflamatorias puede producir niveles elevados de PCR, estas incluyen condiciones agudas y crónicas; la causa más común es la infección, otras posibles causas incluyen enfermedades autoinmunes o injuria tisular (37). Durante la fase aguda de un proceso inflamatorio, sus niveles séricos aumentan rápidamente y se duplican cada 6 horas; su vida media plasmática es de 19 horas, alcanzando un máximo a las 48 horas después, pudiendo aumentar hasta

1 000 veces o más; cuando el estímulo de la fase aguda desaparece, sus niveles vuelven a la normalidad en 3 a 7 días (38).

Los métodos iniciales de detección se basaron en los métodos clásicos de interacción de la PCR como antígeno y su anticuerpo correspondiente a través de reacciones de precipitación y aglutinación (39). Posteriormente entró en escena el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) (40).

INFLAMACIÓN, ATROSCLEROSIS Y PCR-US:

La investigación en las últimas décadas ha contribuido al reconocimiento del papel protagónico de la inflamación en la fisiopatología de la aterosclerosis, desde la formación y progresión de la placa de ateroma hasta su ruptura (41).

En resumen, la biología de la inflamación de la aterosclerosis consiste en señales inflamatorias que alteran el comportamiento de las células endoteliales y del músculo liso de las arterias, lo que conlleva a un mayor reclutamiento de células inflamatorias tales como moléculas de adhesión, citoquinas, células mononucleares circulantes, lipoproteínas de colesterol de baja densidad, entre otras; que interactúan para promover la formación de la placa aterosclerótica y posteriormente la producción de enzimas proteolíticas y citoquinas convierten a la placa aterosclerótica estable en una vulnerable de romperse (42).

Es debido a esa interacción entre inflamación y aterosclerosis que, en las últimas décadas, se puso énfasis en el estudio de marcadores inflamatorios séricos como predictores del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Entre estos

marcadores se encuentran las citocinas y quimiocinas, las moléculas de adhesión y los reactantes de fase aguda; dentro de estos últimos sobresalen el fibrinógeno, la PCR y el amiloide sérico A (SAA)(43). De estos marcadores, la PCR surge como el más estudiado, debido en parte a sus características biológicas tales como una vida media más larga, concentraciones que no se afectan con el consumo de alimentos y su estabilidad en suero o plasma, a temperatura ambiente o congelada durante periodos prolongados (44).

Los primeros hallazgos que sugieren una relación entre PCR y ECV datan de 1954, en un reporte de serie de casos publicado por Kroop y Shackman, observando que la PCR sería un indicador sensible de infarto de miocardio(45). Otro estudio posterior sugirió una asociación pronóstica entre el aumento de la producción de PCR y el resultado después de un infarto agudo de miocardio (46). Sin embargo, fue a partir de la década del 90 que estudios a gran escala demostraron que la PCR es un predictor independiente de futuras ECV, incluida enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, en personas asintomáticas aparentemente sanas (5,7,9,20,47), mientras que otros lo reconocen como factor de riesgo y marcador biológico de ECV(48–50).

Esta nueva aplicación clínica requería la cuantificación de concentraciones más bajas de las medidas tradicionalmente en el laboratorio, por lo que se desarrollaron métodos con una sensibilidad de detección de concentraciones menores a 1 mg/l, tales como la inmunoturbidimetría e inmunonefelometría (9), acuñando así el término de PCR ultra sensible (PCR-US), el cual no se trata de un metabolito nuevo, sino de la

misma PCR detectada con técnicas de mayor sensibilidad. La PCR-US aumenta con la edad, y se sabe que factores que, al modular la respuesta inflamatoria, aumentan su concentración plasmática, estos son : Obesidad, dislipidemia, tabaquismo, diabetes y elevación de la presión arterial (51,52).

PCR-US Y PREVENCIÓN PRIMARIA DE ECV:

Existe amplia evidencia proveniente de estudios prospectivos en individuos aparentemente sanos que han demostrado que la PCR-US elevada se correlaciona positivamente con morbilidad y mortalidad cardiovascular. En el año 1996, Kuller y colaboradores publicaron el estudio prospectivo Multiple Risk Factor Interventional, en individuos sanos de alto riesgo, encontrando que el aumento de los niveles de PCR-US predice un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, aunque la asociación solo fue estadísticamente significativo para los fumadores (6).

Paul Ridker y colaboradores, desarrollaron una serie de estudios al respecto; entre los que sobresalen, el estudio prospectivo Physician's Health Study (PHS), que incluyó 1086 hombres sanos, encontrando que aquellos con el cuartil más alto de PCR-US tenían tres veces el riesgo de infarto de miocardio (riesgo relativo, 2,9; $P < 0,001$) y dos veces el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (riesgo relativo, 1,9; $P = 0,02$), comparados con los del cuartil más bajo, el riesgo no se modificó por el tabaquismo ni por otros FRCV (7); y el estudio Woman Health Study (WHS), el cual incluyó 27939 mujeres estadounidenses sanas, encontrando que aquellas con el quintil más alto de PCR-US, el riesgo relativo de eventos CV fue de 2,3 (IC del 95 %, 1,6-3,4,

$p < 0,001$) después del ajuste por edad, FRCV (tabaquismo, diabetes, presión arterial) y terapia de reemplazo hormonal (53).

En base a los estudios PHS y WHS, se concluyó que por cada cuartil de aumento de PCR-US el riesgo relativo ajustado de desarrollar eventos cardiovasculares aumenta en un 26% en hombres y un 33% en mujeres (54). Además, se desarrolló una puntuación de riesgo cardiovascular llamada “score de Reynolds”, que incorpora la información de PCR-US además de los FRCV clásicos (55,56).

De esta manera, la Asociación Americana del Corazón y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (AHA/CDC) presentaron, en el año 2003, las primeras guías que incluyeron su uso en prevención primaria, relacionando la distribución de las concentraciones séricas de PCR-US en terciles: <1 mg/L, de 1 a 3 mg/L y >3 mg/L, estableciendo como representativos de bajo, intermedio y alto riesgo cardiovascular respectivamente, recomendando su uso como complemento para la estratificación del riesgo en personas con riesgo intermedio (3).

Al respecto, un metaanálisis de estudios publicados hasta el año 2004, que incluyó 22 estudios epidemiológicos prospectivos y 7068 casos incidentes de cardiopatía isquémica; encontró un cociente de riesgo combinado de cardiopatía coronaria de 1.6 (1,5 – 1,7) en sujetos con valores basales de PCR en el tercio superior comparado con aquellos en el tercio inferior, luego de ajustarse por tabaquismo y algún otro FRCV(57) . Estudios publicados después de este metaanálisis continuaron encontrando asociación con riesgos relativos ajustados similares (58–60). El análisis

de estos hallazgos generaron gran controversia, algunos investigadores analizaron críticamente estos resultados y consideraron que la PCR-US se asocia débilmente con ECV después del ajuste por FRCV establecidos (61).

En esa misma línea, en la Tercera Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES III) se examinaron la distribución y los factores de riesgo asociados con PCR-US y su relación con la enfermedad coronaria estimada a 10 años, entre una gran muestra de adultos estadounidenses, encontrando que el riesgo de un nivel elevado de PCR-US era atribuible a la presencia de cualquier FRCV elevado o limítrofe en el 78% de hombres y en 67% de las mujeres. Estos datos sugerirían que un nivel elevado de PCR sería en gran medida atribuible al riesgo tradicional de ECV factores, proporcionando una idea de su limitada utilidad clínica adicional en modelos de riesgo multivariable.

De acuerdo a la guía ACC/AHA 2010 para medición del riesgo cardiovascular, la medida de PCR-US debería ser considerada en hombres de 50 años a más, o mujeres de 60 años a más con LDL colesterol < 130 mg/dL (Clase IIa, nivel de evidencia B) quienes podrían ser candidatos a terapia con estatinas; y podría ser “razonable” en hombres de 50 años o menos o mujeres de 60 años o menos, asintomáticos con riesgo intermedio para revalidar el riesgo cardiovascular (Clase IIb, nivel de evidencia B)(62) .

A pesar de los resultados anteriormente mencionados a favor del uso de la PCR-US en la predicción del riesgo de ECV, esta asociación ha mostrado ser modesta, y la adición

de este marcador sérico a las puntuaciones que incluyen los factores de riesgo tradicionales da como resultado una leve mejora en la discriminación y reclasificación del riesgos cardiovascular, en gran parte debido a la alta correlación de la PCR-US con los factores de riesgo que ya están en el modelo. Actualmente las principales sociedades cardiovasculares indican evidencia debilidad o insuficiente para recomendar la PCR-US para uso habitual en la estratificación del riesgo cardiovascular (63)(64).

PCR-US Y MORTALIDAD:

Además del reconocido protagonismo que tiene la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis, también se acepta que un estado de inflamación sistémica crónica de bajo grado se asocia con el envejecimiento y con el desarrollo de otras enfermedades crónicas tales como cáncer (13,14), diabetes (15,16), EPOC (17), entre otras.

Debido a ello; se ha propuesto que las elevaciones de los marcadores de inflamación crónica de bajo grado tales como la PCR-US, estarían asociados a un aumento de mortalidad por todas las causas. Estudios prospectivos previos han reportado una asociación positiva entre los niveles de PCR-US con el riesgo de mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas (18–26).

Laaksonan y colaboradores publicaron un estudio cohorte poblacional en el 2005, de 1476 hombres sin ECV de mediana edad, durante los 15 años de seguimiento se observó 77 muertes, encontrando que los sujetos con niveles de PCR-US entre 3,0 y 9,9 mg/l el riesgo de mortalidad cardiovascular ajustada por edad y FRCV fue 2,94 veces mayor (IC 1.46–5.91) que para los niveles <1,0 mg/L (19).

Otro estudio que respalda esta asociación fue el publicado por Koenig y colaboradores en el 2008, que incluyó 3620 hombres de mediana edad del MONICA/KORA Augsburg Cohort Study, a quienes se le midió el PCR-US basal al inicio del estudio, luego de un seguimiento de 7,1 años, ocurrieron 408 muertes, encontrando que los sujetos con PCR-US >3 mg/l al inicio del estudio mostraron un riesgo casi dos veces mayor de mortalidad por todas las causas, en comparación con aquellos con PCR-US <1 mg/l [hazard ratio (HR) 1,88, 95 % IC 1,41-2,52], el HR para mortalidad cardiovascular fue de 2,15 (IC del 95 %: 1,39-3,34) (20).

Así mismo, el estudio publicado por Zacho y colaboradores en el 2010, incluyó 10 388 personas de Copenhague-Dinamarca, se realizó una sola medición inicial de PCR-US, el seguimiento fue de 16 años, murieron 3124 personas, encontrando que niveles de PCR-US >3 mg/l frente a <1 mg/l estaban asociados con un riesgo dos veces mayor de mortalidad por todas las causas, ajustado multifactorialmente (23).

En contraparte, Nisa y colaboradores publicaron un estudio en el 2016, que incluyó una gran población japonesa de 4.737 hombres y 6.343 mujeres entre 49 a 76 años de edad; ocurrieron un total de 436 muertes por todas las causas durante una mediana de seguimiento de 8 años; aunque en los hombres, los niveles de PCR-US se asociaron positivamente con el riesgo de mortalidad por todas las causas, así como con las muertes por cáncer y por ECV; sin embargo no se encontró asociación significativa en mujeres(65). Así mismo, otros dos estudios de muestra más pequeña, encontraron que aumento de las concentraciones de PCR-US se asoció con la mortalidad por todas las causas futura solo en modelos no ajustados, mientras que el control adicional de los factores de riesgo convencionales atenuó esta asociación(66,67).

DISTRIBUCIÓN DE PCR-US:

Para que una prueba de screening de riesgo pueda aplicarse, la distribución en los adultos aparentemente sanos en la población general debe ser conocida. Esta información sobre la distribución de la PCR-US es escasa. En un metaanálisis publicado en el 2010, llevado a cabo en población no europea, que incluyó 221 287 personas de 89 estudios, la media geométrica de la PCR-US fue de 2,6 mg/L en negros residentes en los Estados Unidos; 2,51 mg/l en hispanos; 2,34 mg/l en asiáticos del sur; 2,03 mg/l en blancos; y 1,01 mg/l (IC del 95 %, 0,88 a 1,18) en asiáticos orientales (68).

Similares resultados encontramos en el Estudio multiétnico de aterosclerosis (MESA), basado en una población comunitaria de adultos estadounidenses asintomáticos, donde se encontró una media mayor de PCR-US entre los afroamericanos (4.34 mg/L), seguido de hispanos (4,06 mg/L), caucásicos (3,32 mg/L) e individuos chinos (1,73 mg/L); encontrando que los niveles de PCR-US fueron predictivos de ECV solo en caucásicos, sugiriendo que su asociación con ECV estaría significativamente influenciada por el origen étnico (29).

Yusuf y col. describieron que las variaciones de la carga de la enfermedad cardiovascular y los FRCV se presentaban no solo por etnia, sino también por regiones y según la influencia de la urbanización (30). Acorde con esto, se ha informado que las concentraciones medias de PCR-US varían no solo en diferentes grupos étnicos, sino también en poblaciones de diferentes localizaciones geográficas.

Así, un sub-estudio llevado a cabo en los participantes del WHS, encontró que los valores medianos de PCR-US a nivel estatal variaron desde valores de riesgo más bajos en Iowa (1,3 mg/L) hasta valores de riesgo moderadamente más altos en Virginia Occidental (2,7 mg/L) (69). Así mismo, el Estudio de cohorte del Centro Cardiovascular Nacional de Japón (NCVC) reclutó 2803 personas de la ciudad de Yao en Japón, encontraron valores significativamente ($p < 0.001$) más alto en los valores de PCR-US para varones y mujeres de áreas urbanas comparadas con rurales (70). Sin embargo, en un estudio transversal que incluyó 8389 sujetos en China se encontró que los habitantes del norte tenían mayores concentraciones de PCR-US en comparación con los que vivían en el sur (2.17 mg/L vs 1.58 mg/L); sin embargo, no se encontró diferencias significativas entre el área rural o urbana (71).

A nivel nacional, existe escasa evidencia al respecto; recientemente un estudio peruano llevado a cabo en cuatro localidades geográficas distintas de bajos recursos, encontró que la mediana de PCR-US en la población fue de 1,7 mg/L y que las áreas urbanas tenían valores más altos comparado con áreas rurales, encontrando además que los niveles altos de PCR-US se asociaron fuertemente con la mortalidad por todas las causas (32). En base a estos resultados, se acepta que las concentraciones basales de PCR-US varían no solo en diferentes grupos étnicos, sino también en poblaciones de diferentes localizaciones geográficas.

1.2 PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha propuesto que existe asociación de la PCR-US con la ocurrencia de desenlaces de la ECV como muerte cardiovascular y muerte por todas las causas, y que estas estarían influenciadas por el origen étnico y la variabilidad geográfica. En la población peruana, con individuos rurales, migrantes rural-urbano y urbanos, no se ha evaluado la asociación entre los niveles basales de PCR-US con la ocurrencia de mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas a largo plazo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre los niveles basales altos de PCR-US con la ocurrencia mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas a largo plazo, en una cohorte poblacional peruana rural, migrante rural-urbana y urbana?

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Según la Organización Panamericana de la Salud, en la región de las Américas, las enfermedades no transmisibles causan casi cuatro de cada cinco muertes al año, siendo la principales causas las enfermedades cardiovasculares (38%), el cáncer (25%), las enfermedades respiratorias (9%) y la diabetes (6%) (72)

En las últimas dos décadas, las comprensión sobre el papel de inflamación en la patogenia de la ECV conllevaron a la búsqueda de un marcador biológico de inflamación que pueda ser de utilidad en la prevención primaria de la ECV; la PCR-

US, surge como el marcador biológico más consistente (57); además, debido a su capacidad de detección de un estado de inflamación sistémica crónica de bajo grado, estaría asociada también al desarrollo de otras enfermedades crónicas (cáncer, diabetes, EPOC, etc)(13,15,17).

Siendo estas las principales causas de mortalidad, varios estudios prospectivos han evaluado si los niveles basales altos de PCR-US están asociados a la ocurrencia de mortalidad cardiovascular y mortalidad global a largo plazo, encontrando una relación positiva (26). Sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones europeas y norteamericanas y hay relativamente pocos estudios en poblaciones latinoamericanas. Así mismo, se postula que la distribución de la concentración sanguínea de PCR-US estaría influenciada por la variabilidad geográfica de un mismo grupo étnico y por ello su asociación con mortalidad variaría entre áreas rurales y urbanas(30,31).

Este estudio permitirá determinar si existe asociación entre una toma basal de PCR-US y la ocurrencia de mortalidad cardiovascular y mortalidad global a largo plazo en una cohorte poblacional peruana de mediana edad aparentemente sana, teniendo en cuenta sus niveles basales de PCR-US y su variabilidad por zonas geográficas (rural, migrante rural-urbana y urbana).

La identificación de una asociación positiva en nuestra población, permitiría proponer el uso de la PCR-US para la identificación de pacientes en riesgo, siendo este un biomarcador de uso viable en nuestro medio debido a su concentración relativamente estable, así como a su detección simple y económica; permitiendo así, dirigir estrategias de manejo y tratamiento oportuno, que conlleven a un aumento de la

tasa de supervivencia por enfermedad cardiovascular y por todas las causas además de permitir cuantificar la eficacia de nuestras intervenciones.

II. OBJETIVOS:

2.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar si los niveles basales altos de PCR-US están asociados a la ocurrencia de mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas a largo plazo en una cohorte poblacional peruana rural, migrante rural-urbana y urbana.

HIPOTESIS: Existe asociación entre el nivel basal alto de PCR-US y la ocurrencia de mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas a largo plazo en una cohorte poblacional peruana.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Reconocer el valor basal de PCR-US en una cohorte poblacional peruana y determinar si existen diferencias entre los valores séricos de PCR-US según el grupo poblacional de pertenencia.
- Evaluar la prevalencia de niveles basales altos de PCR-US (≥ 3 mg/L) y determinar qué factores están asociados a esta elevación.
- Evaluar la asociación entre PCR-US y mortalidad por todas las causas según grupo poblacional de pertenencia.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

El presente es un análisis secundario del estudio PERU-MIGRANT, el cual es un estudio de cohorte prospectiva y que tuvo como objetivo estimar los efectos de la migración sobre factores de riesgo de las enfermedades no transmisibles en la población peruana de tres grupos poblacionales: rural, urbano y migrante rural-urbano.

Este estudio tuvo varias fases; un *estudio basal inicial* de enrollamiento que consistió en una encuesta transversal de tres grupos poblacionales (rural, migrante y urbano) realizada entre los años 2007- 2008 que recolectó información mediante cuestionarios, medidas antropométricas y toma de muestra sanguínea; *dos seguimientos* posteriores, en el cual los participantes fueron contactados nuevamente, a los 5 años (2012-2013), a los 8 años (2015-2016); y finalmente un *seguimiento realizado a través de la base de datos del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC)* para determinar el estado vital, así como la fecha y la causa de muerte ocurridas hasta el 6 de Junio del 2018, utilizando el número del documento nacional de identificación (DNI) de los participantes.

3.2 POBLACIÓN:

En el estudio primario PERU MIGRANT incluyó tres diferentes tipos de población:

- Rural: El pueblo de San José de Secce (distrito de Santillana, provincia de Huanta) en Ayacucho fue seleccionado como el sitio de estudio rural. Esta zona situada en los Andes fue una de las zonas más gravemente afectadas durante este

período de violencia y era por lo tanto un área donde una gran proporción de la población emigró a áreas urbanas. De acuerdo con el censo del Perú del año 2007, este distrito tenía una población de 7,215 las personas.

- Migrantes rural-urbanas y urbanos: La zona conocida como "Las Pampas de San Juan de Miraflores", un barrio pobre periurbano en el sur de Lima fue seleccionado como el área urbana y de migrante rural-urbanos. Esta zona fue elegida porque es una barriada típica en la que los migrantes de las zonas rurales se han establecido en los últimos años y los migrantes de la parte sur de Perú, incluyendo Ayacucho, son más propensos a establecerse en San Juan de Miraflores. En 2007, la población total del distrito de San Juan de Miraflores eran 362,643 personas, 100% urbanas y, en base a su lugar de nacimiento, el 50% fueron clasificados como migrantes.

En el presente estudio serán incluidos los participantes del estudio PERU-MIGRANT que tengan una medición basal de la PCR-US y que presenten datos completos sobre las variables de interés en el estudio basal en los años 2007-2008 (36).

3.3 MUESTREO Y CÁLCULO DE POTENCIA ESTADÍSTICA

En el estudio primario, se identificaron a los sujetos adultos del grupo rural, urbano y migrante de acuerdo con los datos de los censos de los años 2006-2007; los participantes fueron reclutados mediante una técnica de muestreo aleatorio de una sola etapa estratificada por sexo y edad. Se consideraron elegibles para el estudio hombres y mujeres de 30 años y residentes permanentes y se excluyeron a embarazadas y

aquellas con condiciones mentales que hubieran impedido la finalización de los procedimientos del estudio.

Para el presente estudio, fueron incluidos los participantes del estudio PERU-MIGRANT que tuvieran una medición de la PCR-US y que presentaran datos completos sobre las variables de interés en el estudio basal en los años 2007-2008 (N=983). Los eventos mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular fueron recogidos del último seguimiento realizado a través de la base de datos del RENIEC, los sujetos perdidos (n=12) fueron considerados censurados la última vez que fueron contactados en alguno de los 2 seguimientos realizados a los 5 u 8 años del estudio basal, anteriormente descritos.

Criterios de inclusión

Sujetos que participaron del estudio PERU-MIGRANT, que presenten una medición de la PCR-US basal en el estudio primario realizado en los años 2007-2008.

Criterios de exclusión

Sujetos que participaron del estudio PERU-MIGRANT que presenten datos incompletos sobre las variables de interés en el estudio basal en los años 2007-2008.

Al tratarse de un análisis secundario de datos previamente recolectados, se consideró pertinente realizar el cálculo de la potencia estadística para evaluar la hipótesis de investigación. Así, en la base de datos del estudio primario, se utilizó el programa EPIDAT v4, teniendo en cuenta que la razón entre las poblaciones a comparar (PCR-

US Alto (≥ 3 mg/L) / PCR-US bajo (< 3 mg/L): 256/718) era de 0.36, con un tamaño de muestra de sujetos incluidos de 974, asumiendo un nivel de confianza de 95% y en base a las proporciones de los dos desenlaces principales se calculó las potencias estadísticas.

-Cálculo de Potencia estadística para el desenlace Mortalidad por todas las causas:

Datos:

Proporción esperada en:
 Población 1: 10,550%
 Población 2: 4,740%
 Razón entre tamaños muestrales: 0,36
 Nivel de confianza: 95,0%

Resultados:

Tamaño de la muestra*	Potencia (%)
974	83,9

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

-Cálculo de Potencia estadística para el desenlace Mortalidad Cardiovascular:

Datos:

Proporción esperada en:
 Población 1: 1,950%
 Población 2: 0,840%
 Razón entre tamaños muestrales: 0,36
 Nivel de confianza: 95,0%

Resultados:

Tamaño de la muestra*	Potencia (%)
974	17,9

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

3.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

A. VARIABLE DESENLACE (DEPENDIENTE)

- **Muerte por todas las causas**

Definición conceptual:

Todas las muertes que ocurren en una población, independientemente de la causa.

Definición operacional: Sujetos incluidos en el estudio que hayan fallecido por cualquier causa hasta el 6 de junio del 2018, según la base de datos de la RENIEC.

Esta información nos permitió clasificar a los participantes como vivos o muertos.

Aquellos participantes que no estaban disponibles en esa base de datos (*p. ej.*, si el número de identidad nacional se registró erróneamente), se consideraron censurados la última vez que fueron contactados (*p. ej.*, primer o segundo seguimiento en persona)

Valores Posibles: SI – NO

Tipo de variable: Categórica dicotómica

Fuente: base de datos de la RENIEC

- **Muerte Cardiovascular**

Definición conceptual:

Muerte secundaria a enfermedad cardiovascular. Según la OMS las enfermedades cardiovasculares (ECV) comprenden a la enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, hipertensión, enfermedad arterial periférica, cardiopatía reumática o insuficiencia cardíaca, entre otras.

Definición operacional: Aquellos pacientes que según la base de datos de la RENIEC presenten como causa básica de muerte una enfermedad cardiovascular.

Valores Posibles: SI – NO

Tipo de variable: Categórica dicotómica

Fuente: base de datos de la RENIEC

B. VARIABLE PRINCIPAL (INDEPENDIENTE)

- **Proteína C reactiva Ultrasensible**

Definición conceptual: Proteína de fase aguda que se encuentra en suero, que tiene un rol importante en el reconocimiento de los procesos inflamatorios.

Definición operacional: Valores sanguíneos de esta proteína sanguínea obtenida en el registro basal del estudio matriz, mediante punción venosa, cuyas unidades se expresan en mg/L.

Criterios de medición: Clasificamos los valores de PCR-US en : No Alto < 3 mg/L; Nivel alto: ≥ 3 mg/L; según la clasificación de la ACC/AHA y según los puntos de corte clínicos establecidos en estudios previos(32,73,74).

Tipo de variable: Categórica dicotómica

C. VARIABLES CONFUSORAS:

- **Grupo Poblacional**

Definición conceptual: Comprendido por los siguientes 3 grupos.

- **Área urbana:** Según definición de INEI: “aquel que tiene como mínimo 100 viviendas agrupadas contiguamente (en promedio 500 habitantes), incluyendo a los centros poblados capitales de distrito, a pesar de no cumplir la condición indicada”.
- **Área rural*:** Según definición de INEI: “aquel que no tiene más de 100 viviendas agrupadas contiguamente, que no es capital de distrito; o que teniendo más de 100 viviendas estas se encuentran dispersas”.
- **Grupo Migrante Rural- Urbano:** Población que habiendo nacido en una zona rural ha migrado por diferentes condiciones socioeconómicas desde hace por lo menos 6 meses a una zona urbana

Definición operacional: Según referencia del encuestado en el registro basal del estudio matriz.

Criterios de medición: Urbano, Rural y Migrante Rural-Urbano

Tipo de variable: Categórica Politómica.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Valores Posibles	Escala	Tipo de variable
Edad	Tiempo de vida en años.	Años de vida reportada por el participante al momento de la aplicación de la encuesta. Categorizada en décadas.	- 30-39 años - 40-49 años - 50-59 años - >60 años	Ordinal	Categoría Política
Sexo	Definición biológica de género.	Género reportado por el participante.	- Femenino - Masculino	Nominal	Categoría Dicotómica
Nivel de educación	Grado más elevado de estudios que ha cursado y aprobado en el sistema educativo formal.	Grado de estudios más alto reportado por el participante.	- Ninguno/Primaria Incompleta - Primaria completa - Secundaria Incompleta a más	Ordinal	Categoría Política
Nivel Socioeconómico	Estatus económico y social.	Medido usando el índice de riqueza basado en: ingresos económicos del hogar, educación y posesión de bienes.	- Bajo - Medio - Alto	Ordinal	Categoría Política

Actividad física	Cualquier movimiento corporal, realizado con los músculos esqueléticos, que resulta en un gasto de energía.	Medido usando el Cuestionario Internacional de Actividad física basado en: total de días de actividad física y equivalentes metabólicos (MET) en minutos/semana.	- Baja - Moderada- Alta	Ordinal	Categórica Dicotómica
Hipertensión Arterial	Enfermedad caracterizada por un <i>aumento</i> de la presión <i>en</i> el interior de las arterias	Presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mm Hg, presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mm Hg o diagnóstico auto-reportado con el uso de medicamentos antihipertensivos	- No - Si	Nominal	Categórica Dicotómica
Diabetes Mellitus	Enfermedad metabólica crónica caracterizada por la glucosa en sangre elevada (hiperglucemia).	Glucosa en ayunas ≥ 126 mg / dl o por diagnóstico auto reportado asociado al uso de medicamentos antidiabéticos.	- No - Si	Nominal	Categórica Dicotómica
Hipercolesterolemia	La presencia de valores altos de	Presencia de colesterol total ≥ 200 mg / dl en sangre.	- No - Si	Nominal	Categórica Dicotómica

	colesterol en sangre				
Índice de Masa Corporal	Indicador simple de la relación entre el peso y la talla. (OMS, 2006)	Se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la altura en metros (kg/m^2).	- Adecuado - Sobrepeso - obeso	Ordinal	Categórica dicotómica.
Alcoholismo	Hábito de consumir alcohol.	Medido con el Behavioral Risk Factor Surveillance System Survey Questionnaire en español (37). Consumo autoinformado de 6 o más bebidas que contienen alcohol en la misma ocasión al menos una vez al mes.	- Bajo - Alto	Ordinal	Categórica dicotómica.
Tabaquismo	Hábito de consumir tabaco.	Medido con el Behavioral Risk Factor Surveillance System Survey Questionnaire en español (37). Consumo autoinformado	- No - Si	Nominal	Categórica Dicotómica

		de cigarrillo, al menos un cigarrillo por día.			
Hiperfibrinogenemia	Valores elevados de fibrinógeno en sangres. El fibrinógeno es una proteína de fase aguda que como expresión de una respuesta inflamatoria puede incrementar 2 a 20 veces su valor normal.	Se define Hiperfibrinogenemia como valores > 400 mg/dL.	- No - Si	Nominal	Categórica dicotómica.

3.5 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Preparación

Con la autorización de *CRONICAS* - Centro de Excelencia en *Enfermedades Crónicas* de la Universidad Cayetano Heredia se tuvo acceso a la base de datos del estudio PERU-MIGRANT, de esta se recogieron todas las variables de interés para el presente estudio.

Tamizaje y enrolamiento

En el estudio PERU-MIGRANT luego del muestreo aleatorio, se realizó la invitación a participar en el estudio; aquellos que aceptaron fueron invitados a responder cuestionarios y a completar una evaluación clínica y analítica en sangre. Luego de la implementación de la fase de campo, un total de 989 participantes completaron el estudio.

Para el presente estudio, fueron incluidos todos los participantes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

3.6 RECOLECCIÓN DE DATOS

Se recogió la información basal recolectada mediante cuestionarios, medidas antropométricas y toma de muestra sanguínea realizada como parte del estudio PERU-MIGRANT realizada entre los años 2007- 2008.

La muestra de PCR-US fue realizada en el estudio basal (2007-2008) a través de una muestra en ayunas de 8 a 12 horas e informados en mg/L; para su análisis se utilizó la prueba de Tina-quant (ROCHE/Hitachi, IM, EE. UU) la cual es una prueba inmunturbidimétrica de determinación cuantitativa in vitro.

Para el seguimiento, se realizó la búsqueda en la base de datos del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC) hasta el 6 de junio del 2018, utilizando el número del documento nacional de identificación (DNI) de los participantes

seleccionados para determinar su estado vital y cuando corresponda su fecha y causa de muerte.

3.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente es un análisis secundario de datos, por lo que no se tendrá contacto alguno con sujetos humanos. En tal sentido, los posibles riesgos para los sujetos del análisis son mínimos, y están relacionados principalmente a una brecha en la confidencialidad.

Este protocolo se encuentra actualmente registrado en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI 66958) - Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología (DUICT), y ha sido aprobado por el Comité de Ética de la UPCH (CIE-UPCH). Durante la implementación del estudio se respetarán los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki, y se seguirán estrictamente las recomendaciones realizadas por el CIE-UPCH.

3.8 PLAN DE ANÁLISIS

Inicialmente se realizó un análisis exploratorio de datos de las variables estudiadas. Las características sociodemográficas y clínicas, en el caso de las variables categóricas se expresan como porcentajes; y en el caso de las variables continuas se expresan como media \pm estándar desviación (SD) o como mediana y rango intercuartílico (RIQ) según su distribución. La normalidad de la distribución se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk y mediante el análisis del histograma.

Para el análisis bivariado se utilizó la prueba de chi cuadrado cuando ambas variables eran categóricas; y cuando una de las variables eran cuantitativa se utilizó la Prueba T de Student para muestras independientes (o su equivalente no paramétrico). Las características de los participantes se examinaron según los niveles PCR-US (bajo y alto).

Se realizó un análisis de supervivencia según los niveles de PCR-US a través de las curvas de Kaplan Meier, con el cálculo de Log-rank. Para determinar la asociación entre los valores de PCR-US y la ocurrencia de los desenlaces mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox crudos y ajustados informando cocientes de riesgos instantáneos (HR) y con intervalos de confianza del 95%. Las variables edad categorizada, el sexo, el grupo poblacional, el grado de instrucción, el nivel socioeconómico, la existencia de hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, el consumo de tabaco, el alcoholismo, los niveles de IMC se incluyeron en el análisis como posibles factores de confusión y fueron seleccionadas en base a estudios previos (20,75,76); así mismo para minimizar la posibilidad que los valores de PCR-US >10 mg/L, hayan estado elevadas como consecuencia de una enfermedad inflamatoria o infecciosa preexistente, se realizó un ajuste con un marcador independiente de inflamación como el fibrinógeno de igual forma que en estudios previos (75,77), cuyo valor también fue recogido en el registro basal del estudio matriz.

Finalmente, para evaluar la asociación de los niveles de PCR-US con la mortalidad por todas las causas según grupo poblacional se utilizó se utilizó el modelo de regresión de Cox realizando un análisis crudo y ajustado incluyendo las variables confusores. Se consideró un nivel de significancia del 95% y un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

El análisis estadísticos se realizaron utilizando Stata 14.0 (Stata-Corp , College Station , TX , EE.UU.).

IV.RESULTADOS:

Características basales de la población de estudio:

Del total de participantes incluidos en la cohorte original (N= 989), se excluyó a aquellos que no presentaron valores séricos de PCR-US basal y aquellos con datos incompletos en sus características basales de importancia; así, un total de 974 participantes fueron incluidos en el presente análisis (Gráfico 1).

Del total de participantes, se encontró que la mediana de edad fue de 47 años (RIQ: 38 - 56), el 53.08% eran mujeres, y el factor de riesgo cardiovascular más frecuente fue la hipercolesterolemia, presente en el 31% de los participantes.

En cuanto a la distribución por grupo poblacional se encontró que 200 (20.53%) eran del grupo rural, 577(59.24%) eran del grupo migrante rural-urbano y 197 (20.23%) eran del grupo urbano.

PCR-US y factores asociados:

La mediana de PCR-US del total de la muestra fue 1.45 mg/L (RIQ: 0.57-3.10) y 256 sujetos presentaron niveles altos de PCR-US (≥ 3 mg/L) (26.28% IC 95% :23.54% - 29.17%). Al analizar las características de la población por niveles de PCR-US, encontramos que el sexo femenino ($p < 0,001$), mayor categoría de edad ($p < 0,001$), grado de instrucción más bajo ($p = 0,014$), baja actividad física ($p = 0,03$), hipertensión ($p < 0,001$), diabetes mellitus ($P < 0,001$), hipercolesterolemia ($P = 0,009$) y un mayor

índice de masa corporal ($P < 0,001$) se asociaron con niveles altos de PCR-US (**Tabla 1**).

Asociación entre el grupo poblacional y el valor de PCR-US basal (Tabla 2):

La mediana de PCR-US del grupo migrante fue más alta que la del grupo rural (1.60 mg/L vs 0.68 mg/L) e igual que la del grupo urbano (ambas 1.60 mg/L).

Cuando se analizó la variable PCR-US categorizada en niveles no alto y alto (<3 mg/L y ≥ 3 mg/L respectivamente), observamos que el grupo migrante y urbano presentaron en mayor proporción niveles altos de PCR-US (28.77% y 30.96% respectivamente) comparados con el grupo rural (14.50%). En el análisis crudo de regresión de Poisson se evidenció que la prevalencia de presentar un nivel alto de PCR-US (≥ 3 mg/L) en un poblador del grupo rural es la mitad que el grupo migrante, diferencia que se mantuvo significativa a pesar de ajustarla por factores confusores tales como edad, sexo, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, actividad física, IMC, hipercolesterolemia, consumo de alcohol y hábito tabáquico (modelo ajustado); y por fibrinógeno (RP 0.50, IC 95%: 0.33 - 0.77). No se encontró diferencias significativas entre los grupos migrante y urbano.

Asociación de PCR-US con mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular:

El tiempo de seguimiento fue de 10.21 años (DE: 1.34), hubo 61 muertes (6.26%), acumulando 9942 años-persona y con una tasa de mortalidad global de 6.14 por 1000 personas-año de seguimiento.

Las principales causas de muerte fueron: 16 por cáncer (26.22%), 11 por enfermedad cardiovascular (18.03%), 9 por neumonía (14.75%), 7 por traumatismos (11.48%), 2 por diabetes Mellitus (3.28%), 2 por tuberculosis (3.28%). Existieron 7 casos que no registraron claramente su causa de muerte al ser de zonas muy alejadas (**Gráfico 3**).

El **Gráfico 4** nos presenta la gráfica de supervivencia según la categoría de PCR-US por el método de Kaplan-Meier; observamos una diferencia significativa entre las categorías de PCR-US, observándose una mayor supervivencia en el grupo de PCR-US alto (≥ 3 mg/L) vs PCR-US bajo (< 3 mg/L) (Log-rank test 11.23, $p=0.0008$).

La **Tabla 3** muestra el resultado del análisis de regresión de Cox de los niveles de PCR-US sobre la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular. El grupo con PCR-US alta (≥ 3 mg/L) mostró una tasa de mortalidad más alta. El ajuste por nuestras variables confusoras atenuó la fuerza de asociación. El grupo de PCR-US alto (≥ 3 mg/L) mostró una mortalidad mayor del doble (HR 2.58; IC del 95 %: 1.54 – 4.33) comparada con la de niveles basales bajos de PCR-US (< 3 mg/L); diferencia que persistió siendo significativa en el análisis multivariado luego de ajustar por las variables confusoras anteriormente mencionadas (HR 2.00, IC del 95 %: 1.08 – 3.73).

Por el contrario, en el análisis crudo (HR 2.44, IC del 95 %: 0.74 – 8.01) y ajustado (HR 4.86, IC del 95 %: 0.88 – 25.58) de mortalidad cardiovascular no se encontró un riesgo significativamente mayor en los niveles altos de PCR-US comparados con los de niveles bajos.

Es importante mencionar que tampoco se encontró un riesgo significativamente mayor asociado a niveles altos de PCR-US en el análisis crudo y ajustado de mortalidad por cáncer (HR 1.75, IC 95%: 0.64-4.81 y HR 0.92 , IC 95%: 0.28-3.00 respectivamente).

PCR-US y mortalidad por todas las causas según grupo poblacional

En la **Tabla 4** se presenta el análisis de regresión de Cox de la asociación de las categorías PCR-US y mortalidad por todas las causas según grupos poblacionales; observándose que en comparación con el grupo de PCR-US baja, el grupo PCR-US alta mostró un HR crudo significativo para los tres grupos poblacionales; sin embargo, cuando se hizo el análisis ajustado sólo se encontró HR significativo de 5.87 (IC del 95%, 1.30 – 26.56) en el grupo rural, más no en el migrante y urbano.

V. DISCUSIÓN

Hallazgos principales:

En el presente análisis investigamos si una medición única basal de PCR-US estaría asociada de manera independiente a mortalidad por todas las causas y a mortalidad cardiovascular a largo plazo en una cohorte prospectiva de hombres y mujeres peruanos. Nuestros resultados muestran una asociación de PCR-US con mortalidad por todas las causas, demostrando además que esta relación es independiente de factores de confusión asociados con inflamación crónica de bajo grado. Sin embargo, no encontramos evidencia de una asociación entre PCR-US y la ocurrencia de muerte cardiovascular.

Por otro lado, encontramos que los valores séricos de la PCR-US varían entre los diferentes grupos poblacionales, siendo mayores en los grupos urbano y migrante rural-urbano comparado con el grupo rural. Así mismo, luego de ajustar por otros factores de confusión, encontramos que los grupos urbanos y migrantes rural-urbanos presentan una mayor probabilidad de presentar un nivel alto de PCR-US (≥ 3 mg/L) comparado con el grupo rural.

Sin embargo, al analizar la asociación entre niveles altos de PCR-US con mortalidad por todas las causas según pertenencia a un determinado grupo poblacional (rural, migrante y urbano) encontramos que sólo en el grupo rural se mantiene la asociación de niveles altos de PCR-US con mortalidad por todas causas luego de ajustar por los factores confusores; esto estaría en probable relación a que la tasa de mortalidad

en el grupo rural fue más alta que en los otros grupos poblacionales, en probable relación a un menor acceso geográfico a los servicios de salud adecuados.

Comparación con estudios previos:

Nuestro hallazgo que los niveles altos de PCR-US aumenta en 2 veces el riesgo de mortalidad por todas las causas comparado con el nivel más bajo, aún después ajustar por los factores confusores es consistente con estudios previos de diferentes cohortes internacionales (18,19,21,22,24) y por dos metaanálisis de estudios recientemente publicados(25,26).

Así, en el metaanálisis de Li (26), que incluyó 83 995 participantes de 14 estudios cohortes de países de altos ingresos, encontraron que los niveles basales más altos de PCR-US comparados con los más bajos, tenían un riesgo relativo agrupado de mortalidad por todas las causas de 1,75 (IC del 95%: 1,55 – 1,98); y similares resultados se encontraron en el metaanálisis de Ni (25), que incluyó 22 estudios con un total de 484 821 participantes de Asia, Europa y Norteamérica, con un RR agrupado en el grupo de PCR-US alta de 1,75 (IC del 95 %, 1,59-1,92) para mortalidad por todas las causas. Nuestros resultados concuerdan también con otro estudio realizado sobre una cohorte peruana donde encontraron que los niveles basales altos de proteína C reactiva se asociaron a mayor mortalidad por todas las causas a 7 años de seguimiento comparado con el grupo de niveles bajos (HR IC 95%: 1.81 (1.30 – 2.51))(32).

Sin embargo, a diferencia de nuestros resultados, en ambos metaanálisis si se encontró una asociación entre PCR-US alta y mortalidad cardiovascular, de 2.03 y 1.43

respectivamente. La discrepancia con nuestros resultados estaría con relación a que la mediana de edad de los participantes de nuestro estudio fue relativamente joven (47 años), por lo que, aunque el seguimiento realizado fue a largo plazo, no permitió incluir suficientes casos de mortalidad cardiovascular.

La mediana de valores basales PCR-US de la cohorte poblacional adulta peruana aparentemente sana (1.44 mg/l) fue similar a valores de reportados en estudios previos de población latinoamericana : Costa Rica (2295 personas) : 2 mg/l ; Sud-oeste de Brazil (176 personas) : 1.2 mg/l, Argentina (467 personas): 1,3 mg/l (78)(79)(80). Así mismo, nuestro estudio coincide con estudios previos en que los valores de PCR-US aumentan con la edad, en el género femenino y ante la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (81).

Por otro lado nuestro hallazgo que en la población peruana los grupos urbano y migrante rural-urbano presentan niveles más altos de PCR-US comparado con el grupo rural aún luego de ajustar por los factores confusores, concuerda parcialmente con el estudio de Ye y col., quienes incluyeron 3289 sujetos entre 50 a 70 años de dos grandes ciudades de China, encontrando que los niveles de PCR-US fueron significativamente más altos en las áreas urbanas que en las rurales, sin embargo estas diferencias desaparecieron cuando se ajustó por edad e IMC (82) . En contraparte, Myburgh y col. realizaron un subanálisis de un estudio prospectivo epidemiológico que incluyó un total de 1569 habitantes sudafricanos de raza negra de zonas rurales y urbanas, encontrando que las medianas de las concentraciones de PCR fueron similares en ambos grupos, resultados que no concuerdan con los nuestros (77). Esta disparidad en la distribución

de los valores séricos de PCR-US en los diferentes grupos poblacionales de nuestro país se explicaría debido a la existencia de factores colectivos probablemente de naturaleza ambiental o de estilo de vida que estarían conllevando a que los pobladores urbanos (y los migrantes rurales-urbanos) presentaran un nivel de inflamación mayor comparada con la población rural.

Finalmente, nuestra evaluación de la asociación positiva de PCR-US alta con mortalidad por todas las causas en los diferentes grupos poblacionales (rural, migrante y urbano) concuerda parcialmente con un estudio de cohorte prospectivo chino de 2206 participantes longevos (83), quienes encontraron que luego de encontrar una asociación entre PCR-US y mortalidad por todas las causas realizaron un subanálisis por subgrupos encontrando que esta asociación no se modificaba por factores sociodemográficos como pertenecer al grupo rural o urbano (HR (IC 95%): urbano 0.95 (0.76-1.18) vs rural 1.10 (1.01-1.19)).

La asociación de la PCR con la ocurrencia de mortalidad parece ser diferente de una población a otra. En un estudio realizado en Corea que incluyó 23 233 participantes de 11 comunidades rurales encontraron que comparación con el grupo con PCR baja, el índice de riesgo ajustado para la mortalidad por todas las causas del grupo con PCR-US alta fue de 1,98 (IC del 95 %: 1,61 a 2,42) para los hombres y de 1,41 (IC del 95 %: 1,03 a 1,95) para las mujeres (84).

Implicaciones de los resultados:

La medición de los niveles de PCR-US sería una herramienta útil para la estratificación de riesgo de mortalidad por todas las causas a largo plazo; esta asociación se explicaría debido a que este biomarcador plasmático refleja una inflamación crónica de bajo grado, el cual es un trastorno subclínico que condicionaría el desarrollo de una serie de enfermedades crónicas. Sin embargo, este estudio argumenta en contra de la asociación de la PCR-US y mortalidad cardiovascular.

Por otro lado, nuestro estudio contribuye a la comprensión de una disparidad en la distribución de los valores séricos de PCR-US en los diferentes grupos poblacionales de nuestro país, esto se explicaría debido a la existencia de factores colectivos probablemente de naturaleza ambiental o de estilo de vida que estarían conllevando a que los pobladores urbanos presentaran un nivel de inflamación mayor comparada con la población rural.

Fortalezas y limitaciones:

La principal fortaleza de estudio es que se trata de una muestra de la población peruana de diferente grado de urbanización, permitiendo mostrar el panorama de una población difícil de estudiar; otra fortaleza es el seguimiento para evaluar la ocurrencia de los eventos de mortalidad cardiovascular y global se llevó a cabo a largo plazo (10 años aproximadamente).

Este estudio tiene limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio observacional y por lo tanto no permite inferir conclusiones causales; en segundo lugar,

sólo obtuvimos una medición de PCR-US basal no considerando la potencial fluctuación a lo largo del tiempo; en tercer lugar, no se pudo determinar la causa de muerte en 7 sujetos (12% del total de fallecidos), lo cual hubiera permitido incluir más causas de mortalidad cardiovascular.

VI. CONCLUSIONES:

Existe asociación entre una sola toma basal de PCR-US sérico y la ocurrencia mortalidad por todas las causas a largo plazo en una cohorte poblacional rural, migrante y urbana peruana aparentemente sana; más no con mortalidad cardiovascular. Los pobladores urbanos presentan un nivel mayor de inflamación crónica de bajo grado comparada con la población rural y migrante rural-urbana; sin embargo, la asociación de la PCR con mortalidad parece ser diferente de una población a otra.

VII. RECOMENDACIONES:

Nuestros resultados amplían la investigación previa en esta área y sugieren el potencial uso de un nivel basal de PCR-US como un importante marcador de riesgo de mortalidad global a largo plazo en la población peruana, por lo que su monitoreo podría usarse en la identificación de grupos que pueden beneficiarse de estrategias preventivas y como una diana terapéutica importante en este grupo de pacientes. Así mismo, nuestro hallazgo de disparidades en los niveles basales de PCR-US entre la población peruana rural, migrante y urbana sugiere que debe ser un factor para tenerse en cuenta al momento de utilizarlo como potencial marcador de riesgo.

Con relación a algunas recomendaciones específicas que podríamos sugerir para disminuir los valores séricos altos de PCR-US, a la luz de la evidencia actual, incluyen inicialmente modificaciones de estilo de vida como promover una dieta baja en grasas saturadas, la realización de ejercicio, control óptimo de la presión arterial, consumo moderado de alcohol, dejar de fumar y control de peso; además, una evaluación de la

coexistencia de otros factores de riesgo para valorar la necesidad del uso de terapia farmacológica en ciertas condiciones (estatinas, antidiabéticos, etc.) (85).

Se requiere más estudios para determinar si la PCR-US es solo un marcador de riesgo o si es una causa de mortalidad global.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pepys MB. C-reactive protein and the acute phase response. *Immunol Today*. febrero de 1982;3(2):27-8.
2. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol*. junio de 2006;80(3):219-27.
3. Myers GL, Rifai N, Tracy RP, Roberts WL, Alexander RW, Biasucci LM, et al. 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 [Internet]*. 21 de diciembre de 2004 [citado 12 de mayo de 2022];110(25). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000148980.87579.5E>
4. Dominici R, Luraschi P, Franzini C. Measurement of C-reactive protein: Two high sensitivity methods compared. *J Clin Lab Anal*. 2004;18(5):280-4.
5. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 22 de julio de 2000;321(7255):199-204.
6. for the MRFIT Research Group, Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-Reactive Protein and Coronary Heart Disease in the MRFIT Nested Case-Control Study. *Am J Epidemiol*. 15 de septiembre de 1996;144(6):537-47.
7. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *N Engl J Med*. 3 de abril de 1997;336(14):973-9.
8. C-Reactive Protein, a Sensitive Marker of Inflammation, Predicts Future Risk of Coronary Heart Disease in Initially Healthy Middle-Aged Men [Internet]. [citado 12 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/01.CIR.99.2.237>
9. 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*. 23 de marzo de 2000;342(12):836-43.
10. Bäck M, Hansson GK. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. abril de 2015;12(4):199-211.

11. I. Buckley D, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-Reactive Protein as a Risk Factor for Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* [Internet]. 6 de octubre de 2009 [citado 12 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/pdf/10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00009>
12. Oh J, Teoh H, Leiter LA. Should C-Reactive Protein Be a Target of Therapy? *Diabetes Care*. mayo de 2011;34(Suppl 2):S155-60.
13. Guo YZ, Pan L, Du CJ, Ren DQ, Xie XM. Association Between C-reactive Protein and Risk of Cancer: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 31 de enero de 2013;14(1):243-8.
14. Zuo H, Tell GS, Vollset SE, Ueland PM, Nygård O, Midttun Ø, et al. Interferon- γ -induced inflammatory markers and the risk of cancer: The Hordaland Health Study. *Cancer*. noviembre de 2014;120(21):3370-7.
15. Wang X, Bao W, Liu J, OuYang YY, Wang D, Rong S, et al. Inflammatory Markers and Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. enero de 2013;36(1):166-75.
16. Lee CC, Adler AI, Sandhu MS, Sharp SJ, Forouhi N, Erqou S, et al. Association of C-reactive protein with type 2 diabetes: Prospective analysis and meta-analysis. *Diabetologia*. 1 de abril de 2009;52:1040-7.
17. Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT, Ferrari R, Di Lorenzo VAP, Marott JM, et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. mayo de 2019;74(5):439-46.
18. Zuo H, Ueland PM, Ulvik A, Eussen SJPM, Vollset SE, Nygård O, et al. Plasma Biomarkers of Inflammation, the Kynurenine Pathway, and Risks of All-Cause, Cancer, and Cardiovascular Disease Mortality: The Hordaland Health Study. *Am J Epidemiol*. 15 de febrero de 2016;183(4):249-58.
19. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyssönen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Salonen JT. C-reactive protein in the prediction of cardiovascular and overall mortality in middle-aged men: a population-based cohort study. *Eur Heart J*. 1 de septiembre de 2005;26(17):1783-9.
20. Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, Meisinger C. Prospective Study of High-Sensitivity C-Reactive Protein as a Determinant of Mortality: Results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study, 1984–1998. *Clin Chem*. 1 de febrero de 2008;54(2):335-42.

21. Makita S, Nakamura M, Satoh K, Tanaka F, Onoda T, Kawamura K, et al. Serum C-reactive protein levels can be used to predict future ischemic stroke and mortality in Japanese men from the general population. *Atherosclerosis*. mayo de 2009;204(1):234-8.
22. Hamer M, Chida Y, Stamatakis E. Association of Very Highly Elevated C-Reactive Protein Concentration with Cardiovascular Events and All-Cause Mortality. *Clin Chem*. 1 de enero de 2010;56(1):132-5.
23. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein and all-cause mortality--the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J*. 1 de julio de 2010;31(13):1624-32.
24. Ahmadi-Abhari S, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Seventeen year risk of all-cause and cause-specific mortality associated with C-reactive protein, fibrinogen and leukocyte count in men and women: the EPIC-Norfolk study. *Eur J Epidemiol*. julio de 2013;28(7):541-50.
25. Ni P, Yu M, Zhang R, Cheng C, He M, Wang H, et al. Dose-response association between C-reactive protein and risk of all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Epidemiol*. noviembre de 2020;51:20-27.e11.
26. Li Y, Zhong X, Cheng G, Zhao C, Zhang L, Hong Y, et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. abril de 2017;259:75-82.
27. Miller M, Cappuccio F. Ethnicity and Inflammatory Pathways - Implications for Vascular Disease, Vascular Risk and Therapeutic Intervention. *Curr Med Chem*. 1 de junio de 2007;14(13):1409-25.
28. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations With Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. abril de 1999;19(4):972-8.
29. Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, Kumar A, Ference B, Afonso L. Association of novel biomarkers with future cardiovascular events is influenced by ethnicity: Results from a multi-ethnic cohort. *Int J Cardiol*. junio de 2013;166(2):487-93.
30. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global Burden of Cardiovascular Diseases. *Circulation*. 4 de diciembre de 2001;104(23):2855-64.

31. Kelley-Hedgpeth A, Lloyd-Jones DM, Colvin A, Matthews KA, Johnston J, Sowers MR, et al. Ethnic Differences in C-Reactive Protein Concentrations. *Clin Chem*. 1 de junio de 2008;54(6):1027-37.
32. Bernabe-Ortiz A, Carrillo-Larco RM, Gilman RH, Smeeth L, Checkley W, Miranda JJ. High-sensitivity C-reactive protein and all-cause mortality in four diverse populations: The CRONICAS Cohort Study. *Ann Epidemiol*. marzo de 2022;67:13-8.
33. Hernández AV, Pasupuleti V, Deshpande A, Bernabé-Ortiz A, Miranda JJ. Effect of rural-to-urban within-country migration on cardiovascular risk factors in low and middle income countries: A systematic review. *Heart Br Card Soc*. febrero de 2012;98(3):185-94.
34. Miranda JJ, Gilman RH, García HH, Smeeth L. The effect on cardiovascular risk factors of migration from rural to urban areas in Peru: PERU MIGRANT Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 8 de junio de 2009;9(1):23.
35. Tillett WS, Francis T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *J Exp Med*. 30 de septiembre de 1930;52(4):561-71.
36. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. agosto de 2001;38(2-3):189-97.
37. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *N Engl J Med*. 11 de febrero de 1999;340(6):448-54.
38. Binnie A, Lage J, Dos Santos CC. 46 - How can biomarkers be used to differentiate between infection and non-infectious causes of inflammation? En: Deutschman CS, Neligan PJ, editores. *Evidence-Based Practice of Critical Care (Third Edition)* [Internet]. Elsevier; 2020 [citado 26 de marzo de 2023]. p. 319-324.e1. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323640688000559>
39. Plotz CM, Singer JM. The latex fixation test. I. Application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Med*. diciembre de 1956;21(6):888-92.
40. Chandra P, Suman P, Airon H, Mukherjee M, Kumar P. Prospects and advancements in C-reactive protein detection. *World J Methodol*. 26 de marzo de 2014;4(1):1-5.
41. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 5 de marzo de 2002;105(9):1135-43.

42. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 19 de mayo de 2011;473(7347):317-25.
43. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *Int J Mol Sci*. enero de 2021;22(8):3850.
44. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 15 de julio de 2003;112(2):299.
45. Kroop IG, Shackman NH. Level of C-reactive protein as a measure of acute myocardial infarction. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N*. mayo de 1954;86(1):95-7.
46. de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J*. marzo de 1982;47(3):239-43.
47. 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*. 29 de mayo de 2007;49(21):2129-38.
48. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation*. 6 de julio de 1999;100(1):96-102.
49. 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*. 14 de noviembre de 2002;347(20):1557-65.
50. Shah PK. Circulating markers of inflammation for vascular risk prediction: are they ready for prime time. *Circulation*. 18 de abril de 2000;101(15):1758-9.
51. Arena R, Arrowood JA, Fei DY, Helm S, Kraft KA. The relationship between C-reactive protein and other cardiovascular risk factors in men and women. *J Cardpulm Rehabil*. 2006;26(5):323-7; quiz 328-9.
52. Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM, Gaunt TR, Day INM, Palmer LJ, et al. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study. *Lancet Lond Engl*. 3 de diciembre de 2005;366(9501):1954-9.
53. 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*. 14 de noviembre de 2002;347(20):1557-65.

54. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 3 de abril de 2001;103(13):1813-8.

55. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 25 de noviembre de 2008;118(22):2243-51, 4p following 2251.

56. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 14 de febrero de 2007;297(6):611-9.

57. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1 de abril de 2004;350(14):1387-97.

58. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation*. 27 de abril de 2004;109(16):1955-9.

59. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*. 16 de diciembre de 2004;351(25):2599-610.

60. Wilson PWF, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB, Benjamin EJ, O'Donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med*. 28 de noviembre de 2005;165(21):2473-8.

61. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 4 de julio de 2006;145(1):35-42.

62. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 14 de diciembre de 2010;56(25):e50-103.

63. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease: A Resolute Belief or an Elusive Link? *J Am Coll Cardiol*. 30 de julio de 2013;62(5):397-408.
64. Sethwala AM, Goh I, Amerena JV. Combating Inflammation in Cardiovascular Disease. *Heart Lung Circ*. febrero de 2021;30(2):197-206.
65. Nisa H, Hirata A, Kohno M, Kiyohara C, Ohnaka K. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Risks of All-Cause and Cause-Specific Mortality in a Japanese Population. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2016;17(5):2643-8.
66. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA*. 6 de abril de 2005;293(13):1609-16.
67. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Yudkin JS, Nijpels G, et al. von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. diciembre de 1999;19(12):3071-8.
68. Shah T, Newcombe P, Smeeth L, Addo J, Casas JP, Whittaker J, et al. Ancestry as a determinant of mean population C-reactive protein values: implications for cardiovascular risk prediction. *Circ Cardiovasc Genet*. octubre de 2010;3(5):436-44.
69. Clark CR, Coull B, Berkman LF, Buring JE, Ridker PM. Geographic variation in cardiovascular inflammation among healthy women in the Women's Health Study. *PloS One*. 2011;6(11):e27468.
70. Saito I, Sato S, Nakamura M, Kokubo Y, Mannami T, Adachi H, et al. A low level of C-reactive protein in Japanese adults and its association with cardiovascular risk factors: the Japan NCVC-Collaborative Inflammation Cohort (JNIC) study. *Atherosclerosis*. septiembre de 2007;194(1):238-44.
71. Wang Z, Wang X, Chen Z, Zhang L, Zhu M. Distribution of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Its Relationship with Other Cardiovascular Risk Factors in the Middle-Aged Chinese Population. *Int J Environ Res Public Health*. septiembre de 2016;13(9):872.
72. OPS/OMS CLAP. OPS/OMS CLAP - Situacion de salud en las Americas: indicadores básicos 2009 [Internet]. [citado 27 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/clap/index.php?option=com_docman&view=document&slug=

situacion-de-salud-en-las-americas-indicadores-basicos-2009&layout=default&alias=125-situacion-de-salud-en-las-americas-indicadores-basicos-2009&category_slug=otros-documentos&Itemid=219&lang=es

73. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 28 de enero de 2003;107(3):499-511.

74. Parrinello CM, Lutsey PL, Ballantyne CM, Folsom AR, Pankow JS, Selvin E. Six-year change in high-sensitivity C-reactive protein and risk of diabetes, cardiovascular disease, and mortality. *Am Heart J*. agosto de 2015;170(2):380-389.e4.

75. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 9 de enero de 2010;375(9709):132-40.

76. Sung KC, Ryu S, Chang Y, Byrne CD, Kim SH. C-reactive protein and risk of cardiovascular and all-cause mortality in 268 803 East Asians. *Eur Heart J*. 14 de julio de 2014;35(27):1809-16.

77. Myburgh PH, Nienaber-Rousseau C, Kruger IM, Towers GW. Education, Smoking and CRP Genetics in Relation to C-Reactive Protein Concentrations in Black South Africans. *Int J Environ Res Public Health*. 11 de septiembre de 2020;17(18):6646.

78. Aguilar Fernández E, Carballo-Alfaro AM. Factores asociados a la Proteína C reactiva en la población costarricense nacida entre 1945 y 1955. *Poblac Salud Mesoam* [Internet]. 2020 [citado 21 de septiembre de 2023]; Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1659-02012020000100001&lng=en&nrm=iso&tlng=en

79. Benozzi SF, Perruzza F, Pennacchiotti GL. Proteína C reactiva: un marcador bioquímico asociado con el síndrome metabólico y la obesidad abdominal. *Rev Argent Cardiol*. 2012;433-5.

80. Delongui F, Kallaur AP, Oliveira SR, Bonametti AM, Grion CMC, Morimoto HK, et al. Serum Levels of High Sensitive C Reactive Protein in Healthy Adults From Southern Brazil. *J Clin Lab Anal*. 20 de febrero de 2013;27(3):207-10.

81. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 6 de enero de 2005;352(1):20-8.
82. Ye X, Yu Z, Li H, Franco OH, Liu Y, Lin X. Distributions of C-Reactive Protein and its Association With Metabolic Syndrome in Middle-Aged and Older Chinese People. *J Am Coll Cardiol*. 1 de mayo de 2007;49(17):1798-805.
83. Chen PL, Li ZH, Yang HL, Cao ZJ, Cheng X, Zhao F, et al. Associations Between High-Sensitivity C-Reactive Protein and All-Cause Mortality Among Oldest-Old in Chinese Longevity Areas: A Community-Based Cohort Study. *Front Public Health*. 8 de febrero de 2022;10:824783.
84. Lee JH, Yeom H, Kim HC, Suh I, Kim MK, Shin MH, et al. C-reactive Protein Concentration Is Associated With a Higher Risk of Mortality in a Rural Korean Population. *J Prev Med Public Health Yebang Uihakhoe Chi*. septiembre de 2016;49(5):275-87.
85. Banait T, Wanjari A, Danade V, Banait S, Jain J. Role of High-Sensitivity C-reactive Protein (Hs-CRP) in Non-communicable Diseases: A Review. *Cureus*. 14(10):e30225.

ANEXOS

TABLAS

- 1.** Tabla 1: Características Basales de la población de estudio según niveles de PCR-US (n = 974)
- 2.** Tabla 2: Asociación entre PCR-US y Grupo poblacional (n=974)
- 3.** Table 3: Análisis de regresión de Cox de la asociación de los niveles de PCR-US con la mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular a largo plazo (N= 974)
- 4.** Tabla 4: Análisis de regresión de Cox de la asociación de los niveles de PCR-US con la mortalidad por todas las causas a largo plazo según grupo poblacional (N= 974)

Tabla 1: Características Basales de la población de estudio según categorías de PCR-US (n = 974)

	Categorías de PCR-US basal		p*
	Bajo (<3 mg/L) (n = 718) (%)	Alto (≥3 mg/L) (n = 256) (%)	
Sexo			<0.001
Femenino	352 (68.09)	165 (31.91)	
Masculino	366 (80.09)	91 (19.91)	
Edad			<0.001
29 - 39 años	236 (84.89)	42 (15.11)	
40 - 49 años	203 (72.76)	76 (27.24)	
50 - 59 años	188 (69.89)	81 (30.11)	
>60 años	91 (61.49)	57 (38.51)	
Grado de Instrucción			0.014
Ninguno o primaria	218 (67.91)	103 (32.09)	
Primaria Completa	118 (78.15)	33 (21.85)	
Algún grado de secundaria	382 (76.10)	120 (23.90)	
Nivel Socioeconómico			0.217
Bajo	262 (76.83)	79 (23.17)	
Medio	237 (73.15)	87 (26.85)	
Alto	219 (70.87)	90 (29.13)	
Actividad Física			0.03
Media-Alta	546 (75.52)	177 (24.48)	
Baja	172 (68.53)	79 (31.47)	
Hipertensión Arterial			<0.001
No	622 (76.04)	196 (23.96)	
Si	96 (61.54)	60 (38.46)	
Diabetes Mellitus			<0.001
No	702 (75.08)	233 (24.92)	
Si	16 (41.03)	23 (58.97)	
Hipercolesterolemia			0.009
No	512 (76.19)	160 (23.81)	
Si	206 (68.21)	96 (31.79)	
Índice Masa Corporal			<0.001
Normal	326 (80.49)	79 (19.51)	
Sobrepeso	295 (79.09)	78 (20.91)	
Obesidad	97 (49.49)	99 (50.51)	
Fuma actualmente			0.93
No	638 (73.67)	228 (26.33)	
Si	80 (74.07)	28 (25.93)	
Consumo de Alcohol			0.128
<2 veces por mes	661 (73.12)	243 (26.88)	
>2 veces por mes	57 (81.43)	13 (18.57)	
Fibrinógeno			<0.001
Bajo-Normal	527 (86.54)	82 (13.46)	
Alto	191 (73.72)	174 (47.67)	

* valor de p fue estimado usando prueba de Chi-cuadrado

Tabla 2: Asociación entre PCR-US y Grupo poblacional (n=974)

	Valor basal de PCR-US mediana (iqr)	Categorías PCR-US		Modelo Crudo*		Modelo Ajustado *	
		Bajo (<3 mg/L) n(%)	Alto (≥3 mg/L) n(%)	RP	IC 95%	RP	IC 95%
Grupo Poblacional							
Migrante	1.60 (0.70-3.40)	411 (71.23)	166 (28.77)	Ref.		Ref.	
Rural	0.68 (0.28-1.87)	171 (85.50)	29 (14.50)	0.5	0.35 - 0.72	0.5	0.33 - 0.77
Urbano	1.60 (0.80-3.50)	136 (69.04)	61 (30.96)	1.08	0.84 - 1.38	0.91	0.70 - 1.18

**Análisis de Poisson. Ajustado por variables: edad en categorías, género, grado de instrucción, nivel socioeconómico, fibrinógeno, hipertensión arterial, diabetes mellitus, actividad física, IMC, hipercolesterolemia, consumo de alcohol y hábito tabáquico.*

Tabla 3: Análisis de regresión de Cox de la asociación de los niveles de PCR-US con la mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular a largo plazo (N= 974)

	Vivos n(%)	Fallecidos n(%)	Modelo Crudo		Modelo Ajustado *	
			HR	IC 95%	HR	IC 95%
Mortalidad por todas las causas						
PCR-US Bajo (<3 mg/L)	684 (95.26)	34 (4.74)	Ref.		Ref.	
PCR-US Alto (≥3 mg/L)	229 (89.45)	27 (10.55)	2.58	1.54 - 4.33	2.00	1.08 - 3.73
Total	913 (93.74)	61 (6.26)				
Mortalidad Cardiovascular						
PCR-US Bajo (<3 mg/L)	712 (99.16)	6 (0.84)	Ref.		Ref.	
PCR-US Alto (≥3 mg/L)	251 (98.05)	5 (1.95)	2.44	0.74 - 8.01	4.86	0.88 - 25.58
Total	963 (98.87)	11 (1.13)				

*Ajustado por variables: edad, sexo, grupo poblacional, grado de instrucción, nivel socioeconómico, hipertensión arterial, diabetes mellitus, IMC, hipercolesterolemia, categoría de IMC, actividad física, consumo de alcohol, hábito tabáquico e hiperfibrinogenemia.

Tabla 4: Análisis de regresión de Cox de la asociación de los niveles de PCR-US con la mortalidad por todas las causas a largo plazo según grupo poblacional (N= 974) †

	Fallecidos n(%)	Total n	Modelo Crudo		Modelo Ajustado *	
			HR	IC 95%	HR	IC 95%
Rural						
PCR-US Bajo (<3 mg/L)	12 (7.02)	171	1.00	referencia	1.00	referencia
PCR-US Alto (≥3 mg/L)	6 (20.69)	29	3.35	1.26 - 8.93	5.87	1.30 - 26.53
Total	18 (9.00)	200				
Migrante						
PCR-US Bajo (<3 mg/L)	16 (3.89)	411	1.00	referencia	1.00	referencia
PCR-US Alto (≥3 mg/L)	14 (8.43)	166	2.23	1.09 - 4.56	1.64	0.71 - 3.77
Total	30 (5.20)	577				
Urbano						
PCR-US Bajo (<3 mg/L)	6 (4.41)	136	1.00	referencia	1.00	referencia
PCR-US Alto (≥3 mg/L)	7 (11.48)	61	2.7	0.91 - 8.06	3.42	0.59 - 19.86
Total	13 (6.60)	197			1.00	referencia

*Ajustado por variables: edad, sexo, grado de instrucción, nivel socioeconómico, hipertensión arterial, diabetes mellitus, IMC, hipercolesterolemia, categoría de IMC, actividad física, consumo de alcohol, hábito tabáquico e hiperfibrinogenemia.

GRÁFICOS

- 1.** Gráfico 1: Grafo acíclico dirigido (DAG) de la asociación de PCR-US y Mortalidad
- 2.** Gráfico 2: Flujograma de sujetos incluidos en el estudio
- 3.** Gráfico 3: Causas de Mortalidad largo plazo (n=61)
- 4.** Gráfico 4: Curvas de Kaplan Meier de supervivencia según niveles de PCR-US (N= 974)

Gráfico 1: Gráfico acíclico dirigido (DAG) de la asociación de PCR-US y Mortalidad

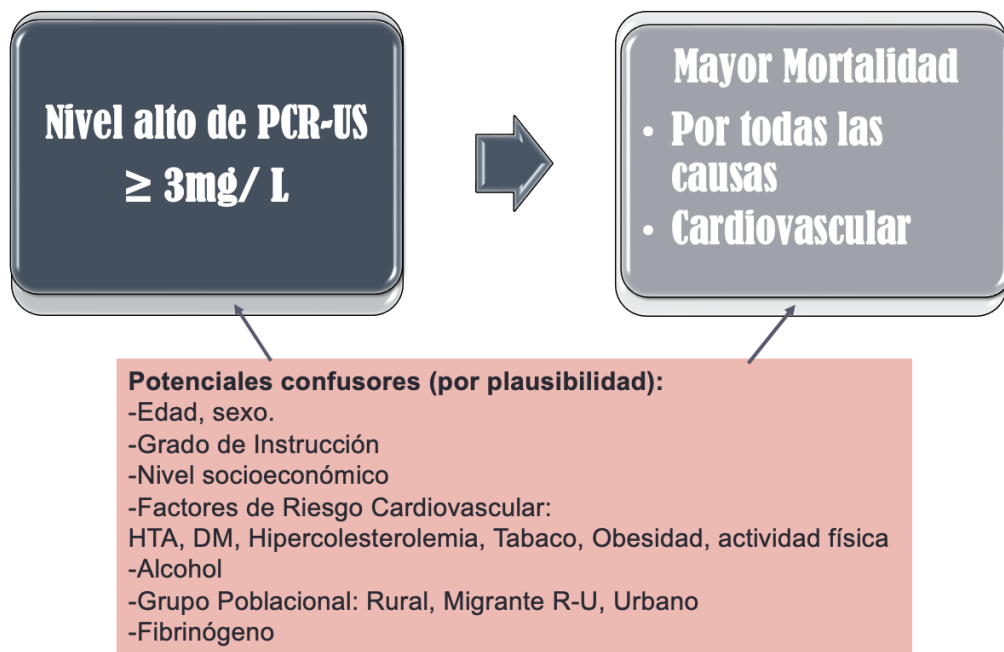
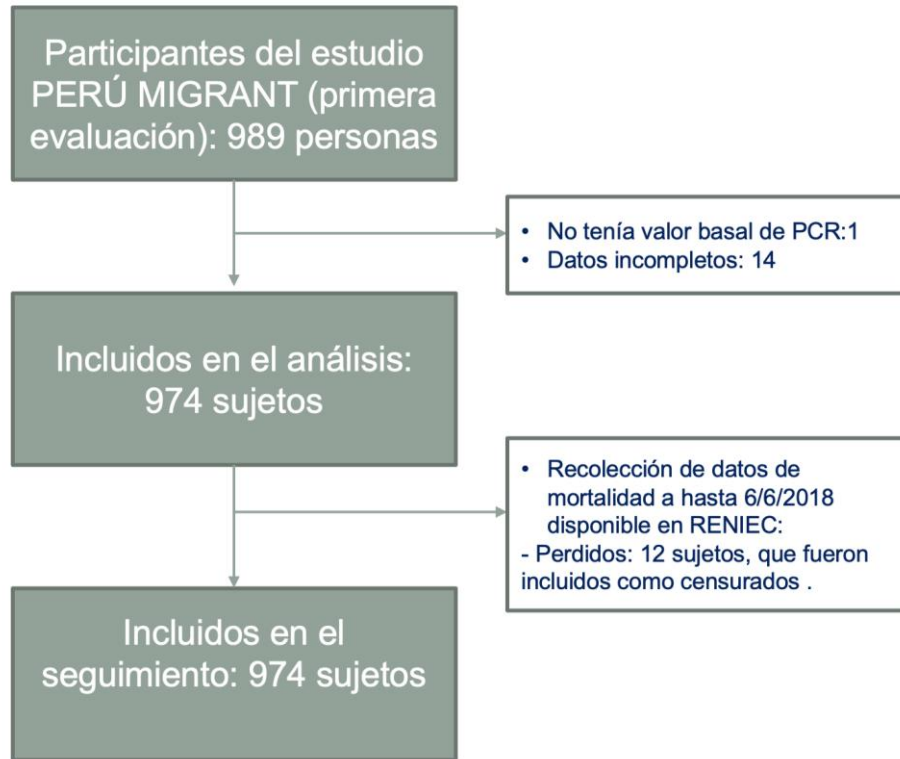


Gráfico 2: Flujograma de sujetos incluidos en el estudio



**Gráfico 3: Causas de Mortalidad a largo plazo (n=61)
Estudio PERU-MIGRANT**

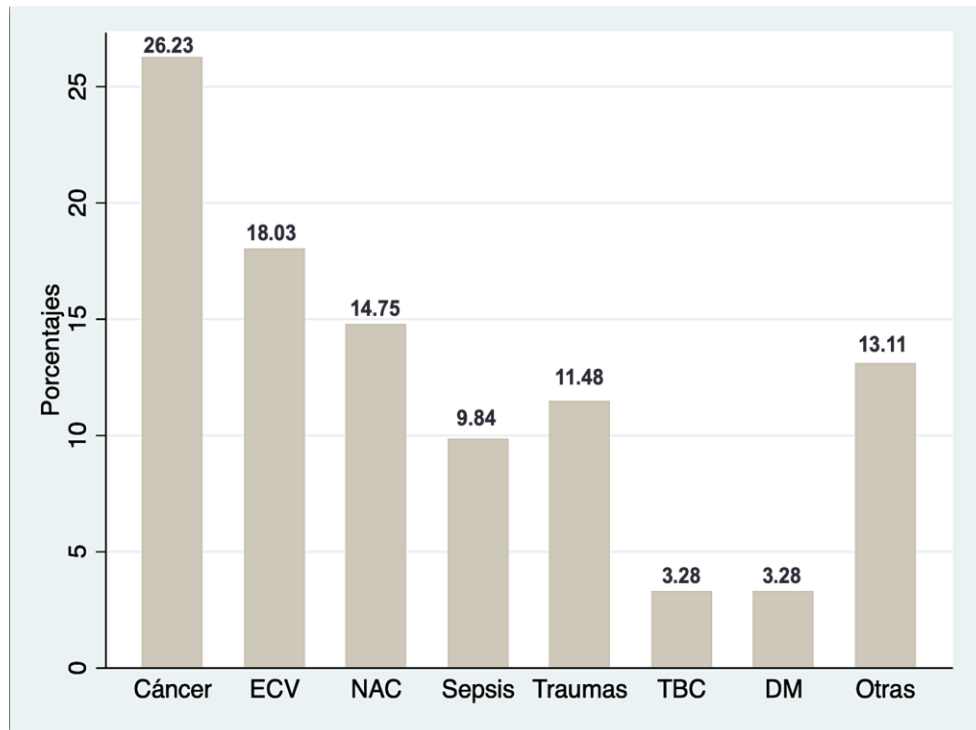


Gráfico 4: Curvas de Kaplan Meier de supervivencia según categorías de PCR-US (N= 974)

