

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“PROTEÍNA C REACTIVA ULTRASENSIBLE  
COMO PREDICTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR”**

Estudio descriptivo realizado en pacientes adultos  
de 20 a 90 años, diabéticos e hipertensos atendidos  
en la Liga Guatemalteca del Corazón, zona 12.

enero-febrero 2013

TESIS

Presentada a la Honorable Junta Directiva  
de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

POR

**Ana Sofía Hernández Gaitán  
Mauricio Rafael Suárez Rosito**

**Médico y Cirujano**

**Guatemala, abril de 2013**



El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

Los estudiantes:

1. Ana Sofía Hernández Gaitán 200710229
2. Mauricio Rafael Suárez Rosito 200710378

ha cumplido con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

**“PROTEINA C REATIVA ULTRASENSIBLE  
COMO PREDICTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR”**

**Estudio descriptivo realizado en pacientes adultos  
de 20 a 90 años, diabéticos e hipertensos atendidos  
en la Liga Guatemalteca del Corazón, zona 12**

**enero-febrero 2013**

Trabajo asesorado por el Dr. José Alejandro Amado y revisado por el Dr. Gilberto Gamaliel Hernández Guerra, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, veinte de marzo del dos mil trece

  
DR. JESÚS ARNULFO OLIVA LEÓN  
DECANO





El infrascrito Coordinador de la Unidad de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que los estudiantes:

1. Ana Sofía Hernández Gaitán 200710229
2. Mauricio Rafael Suárez Rosito 200710378

han presentado el trabajo de graduación titulado:

**“PROTEINA C REATIVA ULTRASENSIBLE  
COMO PREDICTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR”**

Estudio descriptivo realizado en pacientes adultos de 20 a 90 años, diabéticos e hipertensos atendidos en la Liga Guatemalteca del Corazón, zona 12


enero-febrero 2013

El cual ha sido revisado, corregido y autorizado y, al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Unidad, se le autoriza a continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, veinte de marzo del dos mil trece.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dr. Edgar de León Barillas  
Coordinador



**USAC**  
TRICENTENARIA  
Universidad de San Carlos de Guatemala

---

Facultad de Ciencias Médicas  
Coordinación de Trabajos de Graduación  
COORDINADOR

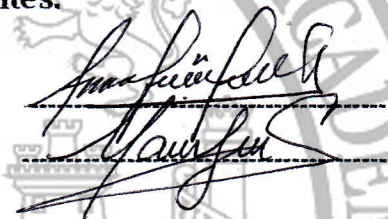
Guatemala, 20 de marzo del 2013

Doctor  
Edgar Rodolfo de León Barillas  
Unidad de Trabajos de Graduación  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Dr. de León:

Le informo que los estudiantes abajo firmantes:

1. Ana Sofía Hernández Gaitán
2. Mauricio Rafael Suárez Rosito



Presentaron el informe final del Trabajo de Graduación titulado:

**“PROTEINA C REATIVA ULTRASENSIBLE  
COMO PREDICTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR”**

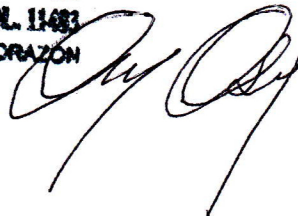
Estudio descriptivo realizado en pacientes adultos  
de 20 a 90 años, diabéticos e hipertensos atendidos  
en la Liga Guatemalteca del Corazón, zona 12

enero-febrero 2013

Del cual como asesor y revisor nos responsabilizamos por la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

**Dr. Jose Alejandro Amado**  
MÉDICO CARDIOLOGO COL. 11483  
LIGA GUATEMALTECA DEL CORAZÓN

Asesor  
firma y sello



**Dr. Gilberto G. Hernández G.**  
Colegiado 3,302  
Médico Endocrinólogo  
Liga Guatemalteca del Corazón



Revisor  
firma y sello  
Reg. de personal 11678

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Describir los valores de la proteína C reactiva ultrasensible en pacientes diabéticos e hipertensos de 20 a 90 años atendidos en la Liga Guatemalteca del Corazón zona 12, durante enero a febrero 2013. **METODOLOGÍA:** Estudio descriptivo de corte transversal en la que la población son los pacientes adultos que asistieron a control en la consulta externa de la Liga Guatemalteca del Corazón; de estos se tomó una muestra de 40 pacientes hipertensos y 40 pacientes diabéticos a los cuales se les realizó una entrevista, recolección de medidas antropométricas y exámenes de laboratorio (PCR-us y perfil lipídico). **RESULTADOS:** Se probó la hipótesis que los pacientes diabéticos e hipertensos presentan una PCR-us mayor a 1 mg/L, comprobándose que la media de la PCR-us en el grupo de hipertensos fue de 3.454mg/L y en el grupo de diabéticos fue de 2.7mg/L; el 73.75% (32 hipertensos y 27 diabéticos) de la población estudiada se clasificó en riesgo moderado a alto de padecer un evento cardiovascular, de estos, el grupo etario en donde se encontró la mayoría de casos tanto para el grupo de diabéticos como para el de hipertensos fue el comprendido entre 61-70 años. De los 80 pacientes estudiados el 82.5% (37 hipertensos y 36 diabéticos) eran no fumadores y el 17.5% (3 hipertensos y 4 diabéticos) eran fumadores; el 57.5% (20 hipertensos y 26 diabéticos) no realiza ningún tipo de actividad física; el 82.5% presentó un peso no saludable debido a que el 50% (40 pacientes) de la población se encuentra en sobrepeso, el 18.75% (15 pacientes) en obesidad grado I, el 7.5% (6 pacientes) en obesidad grado II, y el 6.25% (5 pacientes) en obesidad grado III; únicamente el 8.75% (7 pacientes) presentó una circunferencia abdominal adecuada y por último en base al perfil lipídico, el 38.75% (14 hipertensos y 17 diabéticos) presentó colesterol total alterado (>200mg/dL) con PCR-us >1mg/L, el 56.25% (24 hipertensos y 21 diabéticos) presentó colesterol LDL alterado (>100mg/dL) con PCR-us >1mg/L, el 56.25% (20 hipertensos y 11 diabéticos) presentó colesterol HDL anormal (<40 en hombres y <50 en mujeres) con PCR-us >1mg/L y el 45% presentó triglicéridos alterados (>150mg/dL) con u PCR-us >1mg/L.

**Palabras clave:** Proteína C-reativa ultrasensible, riesgo cardiovascular, pacientes diabéticos e hipertensos.

## ÍNDICE

1. <b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
2. <b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	5
3. <b>MARCO TEÓRICO</b> .....	7
3.1. Contextualización del área de estudio.....	7
3.1.1. Historia.....	7
3.1.2. Misión y objetivos.....	7
3.1.3. Servicios específicos.....	8
3.1.4. Investigaciones realizadas por la Liga Guatemalteca del Corazón.....	8
3.2. Definición de la proteína c-reactiva.....	10
3.2.1. La proteína C-reactiva.....	10
3.2.2. Funciones biológica de la proteína C-reactiva.....	11
3.2.3. La proteína C-reactiva ultrasensible.....	13
3.2.4. Valores de referencia de la proteína C-reactiva ultrasensible.....	13
3.2.5. Inflamación vascular: el papel de la PCR.....	14
3.3. PCR y aterosclerosis.....	16
3.3.1. PCR y células endoteliales.....	17
3.3.2. PCR y activación endotelial.....	18
3.3.3. PCR y células del músculo liso.....	20
3.3.4. PCR y monocitos/macrófagos.....	21
3.3.5. PCR y captura de LDL, formación de células espumosas y placas.....	22
3.4. Síndrome coronario agudo y su relación con la PCR.....	28
3.4.1. Cardiopatía Isquémica.....	28
3.4.2. Angina de pecho estable.....	29
3.4.3. Angina de pecho inestable.....	30
3.4.4. Infarto del miocardio con elevación del segmento ST.....	31
3.4.5. PCR y enfermedad coronaria.....	32
3.5. Factores de riesgo para eventos cardiovasculares.....	33
3.5.1. Síndrome Metabólico.....	33
3.5.2. Diabetes Mellitus.....	37
3.5.3. Factores de riesgo cardiovascular según el estudio de Framingham....	42
3.5.4. El índice de Castelli.....	43

3.6.	Sistema Cobas Integra 400/400.....	45
3.6.1.	Uso previsto .....	45
3.6.2.	Generalidades .....	45
3.6.3.	Principio del test .....	47
3.6.4.	Reactivos – soluciones de trabajo .....	47
3.6.5.	Limitaciones del análisis – interferencias .....	48
3.6.6.	Límites e intervalos.....	49
3.7.	La proteína c-reactiva y la actualidad .....	50
3.7.1.	Importancia de la PCR como marcador de riesgo de la ECV.....	50
3.7.2.	Aplicaciones clínicas de la PCR en prevención cardiovascular.....	51
5.	<b>POBLACIÓN Y MÉTODOS</b> .....	55
5.1.	Tipo y diseño de la investigación: .....	55
5.2.	Selección de unidad de análisis:.....	55
5.3.	Población y muestra: .....	55
5.4.	Selección de los sujetos a estudio: .....	56
5.5.	Operacionalización de las Variables.....	57
5.6.	Técnicas, procedimientos e instrumentos.....	61
5.7.	Procesamiento y análisis de datos: .....	61
5.8.	Alcances y límites de la investigación:.....	63
5.9.	Aspectos éticos de la investigación: .....	64
6.	<b>RESULTADOS</b> .....	65
7.	<b>DISCUSIÓN</b> .....	69
8.	<b>CONCLUSIONES</b> .....	75
9.	<b>RECOMENDACIONES</b> .....	77
10.	<b>APORTES</b> .....	79
11.	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	81
12.	<b>ANEXOS</b> .....	89
12.1.	Anexo 1 Carta de consentimiento informado .....	89
12.2.	Anexo 2 Boleta de recolección de datos.....	90

## 1. INTRODUCCIÓN

La proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), un reactante de fase aguda, sintetizada por el hígado, que habitualmente no se encuentra en el plasma, se deposita en los sitios en donde existe un proceso inflamatorio, como en la íntima de las arterias y en sitios de aterogénesis; también puede ser sintetizada por los macrófagos, el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 1 y 6. Dicha proteína desde hace varios años se ha utilizado como marcador de inflamación con procedimientos no muy sensibles que han sido útiles en detectar procesos inflamatorios sistémicos que detectan niveles > 10.0 mg/L. Actualmente, mediante un método ultrasensible se pueden detectar niveles de proteína C reactiva ultrasensible (0.01-3 mg/L) requeridos para la predicción del riesgo cardiovascular. (1) (2)

La enfermedad cardiovascular es una pandemia que se manifiesta como angina estable, angina inestable e infarto agudo al miocardio, ocupa el primer lugar de mortalidad a nivel mundial, ya que se calcula que para el año 2008 fallecieron 17,3 millones de personas, lo que representa el 30% del total de las muertes a nivel mundial; 7,3 millones de esas muertes se debieron a la cardiopatía coronaria y más del 80% se producen en países de ingresos bajo y medios. En el año 2005, el 31% de todas las defunciones ocurridas en América Latina y el Caribe pudieron atribuirse a una enfermedad cardiovascular, de estas un 70-80% eran diabéticos y un 20% hipertensos. La incidencia de enfermedades cardiovasculares en Guatemala va en aumento, tanto así que entre 1990 y el 2006 pasó del 8.74 al 14.02 por ciento. (3) (4)

La Hipertensión Arterial es uno de los factores de riesgo más importantes para las cardiopatías y afecta entre 8% y 30% de los habitantes de Las Américas, en Guatemala la hipertensión arterial presenta una tasa de incidencia de 11.57 por cada 10,000 habitantes, ocupando el séptimo lugar de las enfermedades de prioridad nacional. Otro factor de riesgo es la Diabetes Mellitus y esta afecta a 35 millones de personas en la Américas; la OMS estima que para 2025 esta cifra aumentará a 64 millones. En el Guatemala la encuesta realizada en el municipio de Villa Nueva, publicada en el 2006, estima que la prevalencia de diabetes fue del 8.4% de la población encuestada, de los cuales 4.3% sabía que era diabético, mientras que el 4.1% no lo sabía y fue diagnosticado durante la encuesta; asimismo el 10.8% tenía intolerancia a la glucosa, por lo que el 19.2% de la población encuestada en dicho municipio presento alguna alteración en el



metabolismo de los carbohidratos; siendo el grupo etáreo más afectado el de mayores de 40 años. Informes sanitarios muestran que existen casi 150,000 diabéticos; de los cuales 60% son obesos y con problemas de sobrepeso, haciendo énfasis en lo alarmante de estos datos ya que a finales de los años 80, solo un 28% de los guatemaltecos tenían sobrepeso o eran obesos.(3) (5) (6)

En base a lo antes mencionado haciendo una estimación temprana del riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos e hipertensos se pueden adoptar estrategias terapéuticas para la prevención primaria de eventos cardiovasculares. Al medir los niveles de proteína C-reactiva ultrasensible se puede estratificar este riesgo y brindar un tratamiento adecuado a los pacientes que presenten una PCR-us elevada para prevenir eventos cardiovasculares futuros como lo demostró el estudio JUPITER. En el estudio JUPITER realizado en 17,802 pacientes con edad promedio de 30 a 62 años (8,901 pacientes fueron aleatorizados a recibir rosuvastatina y 8,901 a placebo), en los que se tomaron dos grupos control de los cuales ambos presentaban una LDL < 130 mg/dL pero una PCR-us  $\geq$  a 2 mg/L se demostró que al administrar rosuvastatina 20 mg/día por 48 meses; el grupo con tratamiento con estatina disminuyó la PCR-us en un 37% de los valores iniciales frente al grupo que solo recibió placebo y se logró disminuir un 44% el riesgo de sufrir un evento cardiovascular (141 eventos en el grupo de rosuvastatina vs. 251 eventos en el grupo placebo). (7)

En un estudio realizado en México en el que se analizaron resultados de PCR-us en 1,595 personas con edad promedio de 59 años. Basándose en las recomendaciones de American Heart Association (AHA), Adult Treatment Panel III (ATP-III) y el National Cholesterol Education Program (NCEP), se observó que el 20.5% de los sujetos a estudio se presentaban en rango de alto riesgo para enfermedad cardiovascular. Lo que indica la importancia de la PCR-us como parámetro predictivo. Asimismo en este estudio se estratificó el riesgo cardiovascular según los niveles de la PCR-us, indicando que una PCR-us menor a 1 mg/L corresponde a un riesgo cardiovascular bajo, entre 1 y 3 mg/L y mayores a 3 mg/L, corresponden a un riesgo cardiovascular medio y alto, respectivamente. (2)

En un estudio realizado en Colombia, en el cual la PCR-us se utilizó como marcador en el dolor torácico de probabilidad para síndrome coronario agudo. Se evidenció que la PCR-

us a las 18 horas es la mejor prueba diagnóstica, con sensibilidad del 16.13%, especificidad del 98% y un valor predictivo negativo de 86%. (8)

En un estudio realizado en Brasil, en el que se evaluó la asociación de PCR-us y los factores de riesgo cardiovascular en adolescentes obesos, se encontró que el grupo de los obesos demostró variaciones en valores de PCR-us respecto a los otros grupos de estudio. Los resultados indican que la PCR-us se asocia significativamente como marcador de riesgo cardiovascular en adolescentes. (9)

En un artículo realizado por la Escuela Médica de la Universidad de Harvard en Boston, Massachusetts, se da a conocer que la inflamación juega un papel importante en la patología arterotrombótica y la medición de los marcadores inflamatorios de alta sensibilidad como la PCR-us que provee una detección de individuos con alto riesgo de rotura de placa aterosclerótica. Varios estudios a gran escala demuestran que la PCR-us es un fuerte factor predictor de infarto agudo al miocardio. Adicional al screening normal de perfil de lípidos se ha implementado la realización de PCR-us lo que mejorará la predicción global de riesgo en estos pacientes. (10)

Actualmente los médicos generales no conocen la importancia de este examen como predictor de riesgo cardiovascular e incluso en centros especializados como la Liga del Corazón no es un parámetro que se haga de manera rutinaria, solo se solicita eventualmente por algún Cardiólogo; haciendo una estimación temprana se pueden adoptar estrategias terapéuticas para la prevención primaria de eventos cardiovasculares. Al medir los niveles de PCR-us se puede estratificar este riesgo y brindar un tratamiento adecuado a los pacientes que presentan una PCR-us elevada para prevenir eventos cardiovasculares futuros. Con este estudio se analizaron los resultados de PCR-us, de 40 pacientes adultos hipertensos y de 40 pacientes adultos diabéticos, que asistieron a la Liga Guatemalteca del Corazón, zona 12 durante los meses de enero a febrero, y se clasificaron en riesgo cardiovascular leve (<1 mg/L), intermedio (1-3 mg/L) o elevado (>3mg/L) y se caracterizaron a los pacientes según edad, sexo, y factores de riesgo para eventos cardiovasculares.

Por todo lo anterior se plantean las siguientes preguntas de investigación ¿Presentan los pacientes diabéticos e hipertensos una PCR-us elevada? ¿En qué riesgo cardiovascular se encuentran los pacientes a estudio según niveles de PCR-us? ¿En qué pacientes, diabéticos o hipertensos, se encuentra el mayor riesgo cardiovascular según los valores



de PCR-us? ¿Cuáles son las características según sexo, edad y factores de riesgo como tabaquismo, actividad física, obesidad e hipercolesterolemia de los pacientes que presentan una PCR-us?

Obteniendo como resultado que tanto los pacientes hipertensos como los diabéticos presentaron una PCR-us  $>1\text{mg/L}$ , ya que la media de la PCR-us en el grupo de hipertensos fue de  $3.454\text{mg/L}$  y en el grupo de diabéticos fue de  $2.7\text{mg/L}$ . En base a los resultados obtenidos el 73.75% (32 hipertensos y 27 diabéticos) de la población total a estudio se encontró clasificada en riesgo moderado a alto de padecer un evento cardiovascular, de estos el 40% pertenece al grupo de hipertensos y el 33.75% al grupo de diabéticos. El grupo etáreo en donde se encontró la mayoría de casos tanto para el grupo de diabéticos como para el de hipertensos fue el comprendido entre 61-70 años. En base a las características de la población de los 80 pacientes a estudio el 82.5% (37 hipertensos y 36 diabéticos) eran no fumadores y el 17.5% (3 hipertensos y 4 diabéticos) eran fumadores; el 57.5% (20 hipertensos y 26 diabéticos) no realizan ningún tipo de actividad física; el 82.5% de los pacientes a estudio tienen un peso no saludable debido a que el 50% (40 pacientes) de la población se encuentra en sobrepeso, el 18.75% (15 pacientes) en obesidad grado I, el 7.5% (6 pacientes) en obesidad grado II, y el 6.25% (5 pacientes) en obesidad mórbida; únicamente el 8.75% (7 pacientes) presentó una circunferencia abdominal adecuada y por último en base al perfil lipídico, el 38.75% (14 hipertensos y 17 diabéticos) presentó colesterol total alterado ( $>200\text{mg/dL}$ ) con PCR-us  $>1\text{mg/L}$ , el 56.25% (24 hipertensos y 21 diabéticos) presentó colesterol LDL alterado ( $>100\text{mg/dL}$ ) con PCR-us  $>1\text{mg/L}$ , el 56.25% (20 hipertensos y 11 diabéticos) presentó colesterol HDL anormal ( $<40$  en hombres y  $<50$  en mujeres) con PCR-us  $>1\text{mg/L}$  y el 45% (36 pacientes) presentó triglicéridos alterados ( $>150\text{mg/dL}$ ) con PCR-us  $>1\text{mg/L}$ .

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1. Hipótesis**

Los pacientes adultos diabéticos e hipertensos muestran una proteína C-reactiva ultrasensible mayor a 1 mg/L.

### **2.2. Objetivos**

#### **2.2.1 General**

Describir los valores de la proteína C reactiva ultrasensible en pacientes diabéticos e hipertensos de 20 a 90 años, atendidos en la Liga Guatemalteca del Corazón zona 12, durante enero a febrero 2013.

#### **2.2.2 Específicos**

2.2.2.1 Estimar si los pacientes adultos diabéticos e hipertensos presentaron una proteína C reactiva ultrasensible mayor a 1 mg/L.

2.2.2.2 Clasificar a los pacientes a estudio en riesgo leve, intermedio o elevado de padecer riesgo cardiovascular según los valores de PCR ultrasensible.

2.2.2.3 Identificar en que pacientes a estudio, diabéticos o hipertensos, se encontró el mayor riesgo cardiovascular según valores de proteína C-reactiva ultrasensible.

2.2.2.4 Caracterizar a los pacientes a estudio según edad, sexo y factores de riesgo como tabaquismo, hipercolesterolemia, obesidad, de los pacientes que presentaron una proteína C-reactiva ultrasensible anormal (>1mg/L).



### **3. MARCO TEÓRICO**

#### **3.1. Contextualización del área de estudio**

##### **3.1.1. Historia**

La Liga Guatemalteca del Corazón, fue fundada el 22 de mayo de 1962, en la Ciudad de Guatemala, siendo sus fundadores los Doctores: Jorge Fernández Mendía, José Francisco Arroyave Morales, Cesar Augusto Hernández Arana, José Alfonso Quiñónez Amado y otras distinguidas personalidades. La creación de la Liga Guatemalteca del Corazón, se realizó con el propósito de brindar ayuda a las personas necesitadas de servicios de salud sin perseguir un fin lucrativo, propósito que hasta la fecha llena su cometido ya que no percibe subsidio de ninguna Institución Estatal o Privada, es una institución auto-sostenible por el cobro mínimo que efectúa en los servicios que presta. (11)

La Liga Guatemalteca del Corazón, presta sus servicios a todos los estratos sociales, y cuenta con Equipo Médico de Diagnóstico y Laboratorio Moderno, lo cual le permite estar a la vanguardia como institución especializada en el diagnóstico y manejo de las enfermedades cardiovasculares. (11)

##### **3.1.2. Misión y objetivos**

La Liga Guatemalteca del Corazón es una institución ética, de carácter social que brinda atención especializada en cardiología en los niveles preventivos, investigativo, curativo y de rehabilitación, coadyuvando con el sector salud en la reducción de índices de morbi-mortalidad, promoviendo estilos de vida saludable en la población guatemalteca.

La Liga Guatemalteca del Corazón tiene como misión reducir para el 2020 en Guatemala el índice de morbilidad y la tasa de mortalidad de enfermedades cardiovasculares a través de la accesibilidad a programas de estilos de vida saludable, servicios cardiológicos preventivos, curativos y de rehabilitación, con equipo de alta tecnología y personal especializado. (11)

Objetivos:

- De Investigación: Determinar la incidencia y prevalencia de las enfermedades cardiovasculares en el medio guatemalteco, así como sus causas y factores de riesgo que la producen para desarrollar programas con evidencia científica en detección y tratamiento de los factores de riesgo modificables y de la enfermedad coronaria.
- De Prevención: Desarrollar programas de atención primaria y secundaria a través de la estratificación de los pacientes según el nivel de riesgo y así definir la intensidad de la intervención con la probabilidad que presenta el sujeto de padecer eventos cardio o cerebrovasculares.
- De Atención a los enfermos: Mejorar la calidad del diagnóstico y del tratamiento eficaz de los pacientes con enfermedad coronaria u otra enfermedad aterosclerótica establecida.
- De Rehabilitación: Proporcionar los medios adecuados para recuperar las condiciones de salud que faciliten su reintegración a la sociedad, como personas productivas.
- De Divulgación: Apoyar el desarrollo de campañas en pro de la salud cardiovascular con el propósito de que la población adopte estilos de vida saludables y sirvan de modelos para la sociedad.

### **3.1.3. Servicios específicos**

- Clínica Cardiológica
- Clínica Nutricional
- Clínica Neumológica
- Clínica Nefrológica
- Clínica Endocrinológica

### **3.1.4. Investigaciones realizadas por la Liga Guatemalteca del Corazón**

La unidad de investigación de la Liga del Corazón (UILC) fue creada en febrero del 2001, con el objetivo primordial de realizar investigaciones que aporten, además de estadísticas de morbilidad, información sobre los factores asociados a la enfermedad coronaria. Inicialmente se planificaron dos vertientes, una interna en la cual se está ejecutando una base de datos

epidemiológicos de la institución y una externa que se dedica a la ejecución de servicios de investigación, consultoría, asesoría y publicación de estudios científicos.

A partir de los estudios de investigación desarrollados se identifican grupos de alto riesgo y se generan la mayor parte de las hipótesis sobre las causas de las enfermedades coronarias, dichas investigaciones se analizan a través de programas de computación y técnicas estadísticas esenciales para el desarrollo de la metodología epidemiológica. Consideradas individualmente y en conjunto, estas investigaciones establecerán la importancia de los factores de riesgo cardiovasculares. (11)

Fundamentalmente la investigación que se desarrolla en Liga Guatemalteca del Corazón requiere de un soporte que permite su proyección a nivel del equipo de salud y poblacional así como de la continuidad en el tiempo para poder medir su impacto.

La unidad de investigación busca crear las bases científicas para emprender campañas de prevención de las enfermedades cardiovasculares, ya que continúa siendo fundamental el fortalecimiento de programas de investigación que se traduzcan en programas de prevención de las enfermedades cardio y cerebrovasculares con solidez científica. (11)

Entre las investigaciones realizadas por la Liga Guatemalteca del Corazón que se relacionan con la enfermedad cardiovascular y publicadas en el país, se encuentran:

1. Perfil epidemiológico de las enfermedades cardiovasculares en pacientes consultantes a la Liga Guatemalteca del Corazón, 2001-2002.

Este estudio permite describir cada una de las variables y asociar la enfermedad cardiaca con los factores de riesgo. Los resultados que se presentan corresponden al año 2002, y son el producto de los datos ingresados por el personal médico y administrativo a la base de datos de la liga guatemalteca del corazón. (12)

2. Incidencia de la hipertensión arterial por año y su correlación con sobrepeso y obesidad en pacientes consultantes a la Liga Guatemalteca del Corazón, 2001 – 2003.

Este estudio tiene como objetivo, describir la ocurrencia de hipertensión arterial y cuantificar el número de casos nuevos que se desarrollaron en la población consultante así como su correlación con otros factores de riesgo adicional al problema de base. Los resultados del estudio fueron que la incidencia de hipertensión arterial para el 2001 fue de 32%, en el 2002 de 29% y de enero a agosto de 2003 un 20%. Además del diagnóstico de hipertensión arterial, la mayoría de los sujetos asociaban alguna otra patología cardiovascular: dislipidemias (22%), enfermedad cardíaca hipertensiva (19%), diabetes mellitus tipo II (12%) y enfermedad isquémica Crónica (10%). El 40% de los pacientes hipertensos tenían un 40% de sobrepeso y 27% de obesidad. El 15% de los pacientes masculinos tenían un perímetro de cintura mayor de 102 cm y el 59% de los pacientes femeninos mayor a 88 cm. (13)

### **3.2. Definición de la proteína c-reactiva**

#### **3.2.1. La proteína C-reactiva**

La proteína C-reactiva (PCR), es un pentámero de subunidades idénticas de 118 kDa empalmadas de forma no covalente y un miembro de la familia de las pentraxinas (grupo que presenta un plegamiento proteico característico); sintetizada por el hígado que se une al componente fosforilcolina de los lipopolisacáridos de la pared celular bacteriana y micótica pero no a la fosforilcolina presente en los fosfolípidos de las membranas de las células humanas. Al unirse a las bacterias la PCR actúa como una opsonina que puede captar C1q e iniciarse así la vía clásica de activación del complemento en ausencia de anticuerpos específicos. La interacción de la PCR con C1q tiene lugar con los tallos de la molécula de C1q en tanto que la interacción de los anticuerpos con C1q compromete las cabezas globulares. (1)

La PCR es también llamada proteína de fase aguda debido a que es sintetizada y secretada durante las respuestas inflamatorias en el cuerpo. Debido a su rápida síntesis en respuesta a la IL-6, los niveles de PCR se emplean a menudo como un marcador clínico de infección o inflamación. (1)

La PCR adquiere su nombre porque se une a la proteína C de los neumococos. Fue descrita por primera vez en 1930 por Tillet y Francis, quienes reportaron una reacción de precipitación que podía ser demostrada en el suero de pacientes que padecían neumonía lobar por cepas de neumococos. El extracto neumocócico era un carbohidrato denominado C y la proteína humana selectiva capaz de precipitar se le denominó proteína C-reactiva. Independientemente de la neumonía lobar, la PCR se ha asociado a una gran variedad de enfermedades infecciosas, procesos inflamatorios no infecciosos y a ciertos padecimientos malignos. (14)

La demostración de niveles elevados de PCR es una prueba no específica de inflamación, la cual es virtualmente positiva en todas las infecciones agudas bacterianas, en algunos estados neoplásicos y en varios tipos de destrucción de tejidos como el infarto al miocardio. La prueba se usa frecuentemente para dar seguimiento a paciente con fiebre reumática y artritis reumatoide.

La regresión del proceso inflamatorio se acompaña en forma general por una disminución en los niveles séricos de la PCR. La determinación de la PCR se efectúa mediante una reacción de aglutinación, técnica desarrollada por Senger, en donde moléculas de látex (inertes) se sensibilizan con anticuerpos anti-PCR, obtenidos de animales de experimentación inmunizados con dicha proteína. La PCR presente en el suero del paciente sirve como antígeno, y cuando se mezcla con el látex se produce una reacción de aglutinación, visible macroscópicamente. (14)

### **3.2.2. Funciones biológica de la proteína C-reactiva**

Aparte de su posible asociación con la aterogenesis, la PCR juega un papel importante en la defensa de los organismos, papel que cumple induciendo la activación del complemento, la opsonización y la fagocitosis de



microorganismos patógenos. Los niveles elevados de la PCR continúan siendo un marcador clínico importante en las enfermedades inflamatorias no infecciosas (por ejemplo, en las enfermedades autoinmunes), como en las infecciosas. (15)

#### **3.2.2.1. Activación del complemento**

La PCR participa en la activación y el daño tisular mediado por el complemento. Tiene afinidad de unión, dependiente de calcio, por los residuos de fosfocolina (PCh) y fosfoetanolamina presentes en el polisacárido C (PnC) de la pared celular del *Streptococcus pneumoniae*. También se une a varias sustancias que no contienen fosfocolina, tales como la fibronectina, cromatina e histonas. La unión de la PCR a un ligando que contiene fosfocolina o a cualquier otro ligando, activa el complemento por la vía clásica por unión al factor C1q del complemento y al factor H. También se ha descrito que la PCR, al unirse a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas y degradadas, puede llevar a la activación del complemento. (16) (17)

#### **3.2.2.2. Actividad fagocítica**

Se ha descrito que un incremento de los niveles séricos de PCR se asocia con un aumento en los mecanismos de explosión respiratoria del neutrófilo durante la infección. Debido a sus características de unión al ligando, la PCR forma parte de la inmunidad natural funcionando como opsonina en el proceso de fagocitosis, por ejemplo en la remoción de las membranas y del material nuclear de las células necróticas. Algunos estudios han demostrado que la PCR puede unirse a los receptores para la fracción Fc de la IgG; Fc $\gamma$  RI (de baja afinidad) y Fc $\gamma$  RII (de alta afinidad) en los leucocitos. Según estudios in vitro se ha visto que la PCR incrementa la fagocitosis de varias especies bacterianas por parte de los leucocitos polimorfonucleares de sangre periférica en un medio sin suero. (15)

### **3.2.2.3. Expresión de moléculas de adhesión**

La PCR induce la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales. Aumenta la expresión de VCAM-1, ICAM-1 y de selectina-E en las células endoteliales de la vena umbilical y de la arteria coronaria, y aumenta la secreción de la proteína quimioattractante del monocito-1 (MCP-1) por parte de las células endoteliales de la vena umbilical. Según estudios previos se observa que la incubación de estas células con PCR recombinante induce un aumento siete veces mayor en la producción de MCP-1. Se ha postulado que la modulación de la expresión de las moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1) y de MCP-1 por la PCR puede inducir y sostener la aterogénesis. (18)

### **3.2.3. La proteína C-reactiva ultrasensible**

Existen múltiples métodos de medición de la proteína C-reactiva disponibles en el laboratorio de análisis clínicos. Los tradicionales tienen un rango de medición de 1 a 260 mg/L y se utilizan cuando se desea analizar la PCR en procesos inflamatorios. Estos no sirven para evaluar riesgo cardíaco dado que las concentraciones en estos casos son menores a 1 mg/L. Para la utilidad de la PCR como pronóstico de enfermedad cardiovascular se requiere de los métodos llamados “ultrasensibles” que pueden detectar concentraciones entre 0.15 y 20 mg/L. La proteína C reactiva medida por estas técnicas se conoce como PCR-us (proteína C-reactiva ultrasensible). (19)

### **3.2.4. Valores de referencia de la proteína C-reactiva ultrasensible**

La mayoría de los individuos normales tienen concentraciones plasmáticas de PCR-us menores de 1 mg/L. Sin embargo, los valores normales divulgados por varios investigadores varían. Por ejemplo, en un estudio realizado por Ridker y colaboradores divulgaron un valor plasmático medio de PCR-us de 1,13 mg/L en individuos sanos de sexo masculino. Otro estudio comparó dos métodos para la medición de la PCR-us y se observó que los valores promedio de los individuos controles fueron similares con los

métodos de ELISA (0,99 mg/L) y de aglutinación con látex (1,2 mg/L). (20)  
(21)

Los niveles elevados de PCR-us (mayores de 3 mg/L) se encuentran usualmente en menos del 10% de los individuos normales, en menos del 20% de los pacientes con angina estable o variable crónica, pero en más del 65% de los pacientes con angina inestable y en más del 90% de los pacientes con infarto agudo precedido por angina inestable. Adicionalmente, en otro estudio se observó que utilizando cuartiles en la población, el riesgo relativo de sufrir un evento cardiovascular futuro aumenta por cada quintil en un 26% para los hombres y en un 33% para las mujeres. El valor medio de la PCR-us reportado en este estudio fue de 0,16 mg/L y los rangos de PCR-us para los individuos con riesgo cardiovascular más bajo (quintil 1) a los más altos (quintil 5) fueron de 0,01 a 0,069, 0,07 a 0,11, 0,12 a 0,19, 0,20 a 0,38, y mayor de 0,38 mg/L, respectivamente. Esta medida en quintiles se puede utilizar en la clínica para clasificar a los individuos con riesgo bajo, medio, moderado, alto y muy alto, respectivamente. (19) (22)

El uso de la prueba de PCR-us es fundamental cuando la PCR se utiliza para evaluar el riesgo de ECV. Otra forma sugerida para interpretar los resultados de la PCR-us es definir como riesgo bajo una PCR-us menor de 1 mg/L; como el riesgo promedio entre 1 mg/L y 3 mg/L; y como riesgo alto entre 3 mg/L y 10 mg/L. Si la PCR-us es mayor de 10 mg/L, la prueba debe ser repetida nuevamente y el paciente debe ser examinado para determinar posibles fuentes de infección o inflamación. Estas diversas formas de interpretación de los niveles plasmáticos de la PCR-us constituyen un problema en el momento del establecimiento de los valores de referencia; por tanto, se recomienda tomar como base los niveles y valores obtenidos en diversos estudios, adaptarlos y estandarizarlos a las condiciones particulares. (18)

### **3.2.5. Inflamación vascular: el papel de la PCR**

La evidencia acumulada sugiere que la aterosclerosis es una enfermedad vascular en donde el proceso inflamatorio desempeña un papel central en el desarrollo y la progresión de dicha patología, así como en el progreso de sus

complicaciones. Entre los factores de riesgo potenciales asociados a procesos inflamatorios, los siguientes son notablemente importantes: PCR, amiloideA sérico (SAA), selectinas y moléculas ICAM-1 y VCAM-1. Una pregunta intrigante es si algunas de estas moléculas inflamatorias representan simplemente marcadores de inflamación sistémica o si por el contrario contribuyen activamente a la formación de las lesiones ateroscleróticas y al desarrollo de las complicaciones asociadas. (15)

La aterosclerosis comienza con la formación de la estría grasa y progresa con la generación de lesiones más avanzadas caracterizadas por la presencia de placas fibrosas, como respuesta al daño del endotelio y de las células musculares lisas de la pared arterial. Los factores que influyen en este daño endotelial incluyen: una dieta rica en lípidos (altas concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados omega-6, con carácter procoagulante) daño de tipo mecánico, hipertensión, infecciones por virus y bacterias, niveles altos de homocisteína, hiperglicemia, obesidad, daño de tipo inmunológico, toxinas del tabaco y otros agentes. Las proteínas de fase aguda como la PCR también pueden contribuir directamente a la generación de un endotelio disfuncional y al reclutamiento de macrófagos y de otros leucocitos en la capa íntima arterial. Este proceso de reclutamiento celular ocurre mediante una serie de pasos regulados por citoquinas y moléculas de adhesión. (16) (23)

La PCR activa el endotelio e induce la expresión de moléculas de adhesión en las células del endotelio aórtico a un nivel comparable con el producido por las citoquinas. Además, induce la expresión de la proteína MCP-1 y de IL-8 que facilitan la quimiotaxis de macrófagos, su entrada en el espacio subendotelial y el reclutamiento en el interior de la capa íntima arterial. (23) (24)

Estudios recientes demuestran que la PCR puede aumentar la expresión del receptor II de quimioquinas CC del monocito, que junto con la IL-8 facilitan la adherencia de éstos al endotelio arterial y la subsecuente migración a la capa íntima. Las células espumosas (macrófagos con acumulaciones masivas de colesterol) en la capa íntima son protagonistas activas en el

desarrollo de las lesiones vasculares de la aterosclerosis. El desarrollo de las células espumosas que contienen grandes cantidades de ésteres de colesterol, es una marca de la aterosclerosis y acentúa la importancia de las lipoproteínas LDL en el desarrollo de estas lesiones. Las células espumosas mantienen un entorno pro-inflamatorio al interior de la capa íntima arterial mediante la secreción constante de citoquinas, e inducción de la síntesis de PCR. El reclutamiento y la migración de los fagocitos, especialmente los neutrófilos, a través del endotelio hacia los sitios inflamatorios con presencia de placas fibrosas complicadas o inestables son facilitados por la quimioquina IL-8. (23) (24)

La PCR, cuantificada haciendo uso de técnicas de alta sensibilidad (PCR-us) que detectan mg/L, es el marcador de inflamación más estudiado en el ámbito de la aterosclerosis. Actualmente parece ser el marcador biológico más prometedor, aunque todavía hay controversia en cuanto a su utilización en la práctica clínica. Los valores elevados de PCR se han relacionado con diversos factores como hipertensión arterial, índice de masa corporal, tabaquismo, síndrome metabólico, diabetes mellitus, obesidad, terapia hormonal sustitutiva y las infecciones e inflamaciones crónicas. La actividad física, la pérdida de peso y el tratamiento con estatinas, niacina o fibratos se relacionan con una disminución de los valores de PCR-us. La utilidad clínica de la PCR-us se debe a su valor predictor de la enfermedad coronaria en la población aparentemente sana. En pacientes con enfermedad coronaria estable o con el síndrome coronario agudo, la PCR-us ha demostrado predecir la recurrencia de eventos y mortalidad, incluso con independencia de los valores séricos de las troponinas (T e I) cardíacas; sin embargo, el punto de corte óptimo de la PCR-us, en este contexto, todavía está por determinar. (23)

### **3.3. PCR y aterosclerosis**

La aterosclerosis es una enfermedad que afecta los vasos sanguíneos arteriales debido a una respuesta inflamatoria crónica en la pared arterial. Un número de estudios cada vez mayor ha encontrado asociación entre los niveles de la PCR y el desarrollo de aterosclerosis. Esto se debe a varios factores; entre ellos, la

correlación entre los valores de la PCR-us y la ECV, y la unión de la PCR a las moléculas de LDL oxidadas con la formación de células espumosas que hacen parte de las lesiones ateroscleróticas. A continuación se relaciona la actividad de la PCR en las distintas etapas de la formación de placa trombótica. (15)

### **3.3.1. PCR y células endoteliales**

Los datos iniciales del grupo de Prasad han demostrado que la incubación de células endoteliales de la vena umbilical y de las arterias coronarias humanas en presencia de PCR, induce la sobreexpresión de ICAM-1, VCAM-1, selectina-E y MCP-1. También varios grupos han demostrado que los niveles de PCR se correlacionan de manera inversa con la vaso-reactividad endotelial. Esto ha incitado a otros investigadores a examinar el efecto de la PCR sobre una enzima crítica para las células endoteliales, la oxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). (18)

En las células endoteliales aórticas humanas, se demostró que la PCR da lugar a una reducción significativa en el mRNA y las proteínas eNOS. También, que la actividad de esta enzima, como es la conversión de L-arginina a L-citrulina y la participación en la producción de la 5'guanósina monofosfato cíclica (cGMP), se vieron afectadas en las células endoteliales aórticas tratadas con PCR. El efecto de la PCR parece estar mediado por la disminución de la estabilidad del mRNA para la eNOS. En virtud de la disminución de los procesos destinados a la expresión de la eNOS y la producción de óxido nítrico (ON), se ha descrito que la PCR bloquea los procesos dependientes de óxido nítrico tales como la angiogénesis. Con la inhibición de la producción de óxido nítrico, la PCR facilita la apoptosis de las células endoteliales, modificando su fenotipo normal a uno proaterogénico y proinflamatorio. (25)

Otro producto importante de las células endoteliales son las prostaciclina, potentes vasodilatadores, inhibidores de la agregación plaquetaria, e inhibidores de la proliferación de las células del músculo liso. Se ha demostrado que la PCR en dosis de hasta 10 µg/mL da lugar a una disminución de la producción del metabolito estable de las prostaciclina, la prostaglandina F1a (PGF1a), en células endoteliales de arterias coronarias

humanas. También fue demostrado que la PCR estimula la producción del anión superóxido ( $O_2^-$ ) que inhibe la eNOS. De acuerdo con el grupo de Prasad, también se demostró en células endoteliales aórticas que la PCR aumenta la expresión de ICAM-1 y de VCAM-1 y la adherencia del monocito al endotelio; sin embargo, no se ha confirmado un aumento en la expresión de selectina-E en estas células.(18)

El inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) es un miembro de los inhibidores de proteasa de serina. Es sintetizado en hígado, tejido adiposo, células endoteliales, células vasculares del músculo liso (VSMCs) y macrófagos. El PAI-1 es claramente un marcador de fibrinólisis y de aterotrombosis y se aumenta en pacientes con ECV. La sobreexpresión del gen que codifica al PAI-1 está presente en arterias ateroscleróticas humanas y se correlaciona con el grado de aterosclerosis. Se ha demostrado que la PCR en el endotelio venoso promueve la liberación de un potente factor de contracción derivado del endotelio, la endotelina-1 (ET-1), la cual no solamente es un potente vasoconstrictor, sino también parece ser un mediador de la regulación de las moléculas de adhesión inducidas por la PCR y la MCP-1 en las células del endotelio venoso. (25)

### **3.3.2. PCR y activación endotelial**

Un aspecto de la activación endotelial es el aumento en la producción de ICAM-1, la PCR es capaz de inducir directamente la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1 en las células endoteliales aórticas humanas, hallazgo importante en pacientes con riesgo de desarrollar ECV. Una relación positiva entre los niveles de PCR y la expresión incrementada de ICAM-1 en el endotelio y en forma soluble, fue encontrada recientemente en pacientes con trasplante de corazón que desarrollaron posteriormente enfermedad arteria coronaria. Además, los niveles plasmáticos elevados de ICAM-1 se han encontrado en hombres, al parecer sanos, que desarrollaron posteriormente infarto del miocardio, sugiriendo que las moléculas de adhesión juegan un papel significativo en la etiología de la ECV. La PCR facilita la liberación de citoquinas tales como IL-1 $\alpha$ , IL-6 y TNF- $\beta$  e incrementa la liberación del receptor soluble de IL-6 por los macrófagos y las

células espumosas en el anillo graso. La producción de IL-6 en las arterias se debe probablemente a la presencia de macrófagos dentro de la pared vascular, puesto que la IL-6 es producida por el endotelio venoso pero no arterial. Además, la PCR puede desencadenar la producción del potente factor vasoactivo derivado del endotelio, la endotelina-1. (26) (27)

La endotelina-1 y la IL-6 son dos mediadores inducidos por la PCR que incrementan la expresión de moléculas de adhesión, la secreción de MCP-1 y la fagocitosis de LDL por parte de los macrófagos. La liberación de IL-6 y su receptor soluble por las células endoteliales y las células inflamatorias dentro del área aterogénica puede conducir a la aparición de complejos de IL-6 y su receptor en la circulación. Estos complejos se unen al endotelio arterial a través de la glicoproteína 130, que es expresada de manera constitutiva en las células endoteliales, manteniendo un entorno pro-inflamatorio en estas arterias. Tal microambiente favorece la síntesis y la liberación de PCR por las células endoteliales arteriales humanas. Estos datos apoyan la idea de un microambiente pro-inflamatorio dentro de la capa íntima arterial que puede favorecer la producción de PCR, puesto que se ha demostrado que la IL-1 y la IL -6 inducen la producción in vitro de PCR en células humanas del músculo liso de la arteria coronaria. (27)

La PCR activa el endotelio por la modulación de la vía de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial. Los niveles elevados de PCR se asocian con una disminución significativa de la producción de óxido nítrico mediante la reducción de la estabilidad de la enzima óxido nítrico sintetasa. Este incremento en los niveles de PCR también da lugar a un aumento en la adherencia de los monocitos al endotelio aórtico, que se asocia a una sobreexpresión de las moléculas de adhesión ICAM-1 y de VCAM-1 endotelial, lo cual representa un mecanismo de actividad pro-inflamatoria de la PCR dentro de la vasculatura arterial. (27)

Esta idea ha sido validada por la reciente demostración que los monocitos circulantes de pacientes con angina inestable, con niveles elevados de PCR, exhibieron activación del factor nuclear-kappa B (NF-kB). Puesto que su activación se asocia a un aumento concomitante de los niveles de IL-6, es



posible que los efectos pro-inflamatorios de la PCR sean mediados por la vía NF- $\kappa$ B. Con base en los efectos documentados in vitro, la PCR puede actuar como un pro-coagulante, reduciendo los niveles de óxido nítrico sintetasa endotelial y de prostaciclina, y aumentando los niveles del PAI-1, e indirectamente del factor tisular, una proteína expresada por los macrófagos y por las células endoteliales después de su activación; el factor tisular representa un acoplamiento entre la inflamación y la coagulación. La presencia de esta molécula en lesiones ateroscleróticas contribuye a la trombosis en las arterias coronarias, posterior a la ruptura de la placa, y podría explicar el estado pro-trombótico encontrado en los pacientes que desarrollan esta forma de la enfermedad. (27)

La participación de la PCR en la aterotrombosis es apoyada más a fondo por la demostración que la PCR aumenta la expresión del PAI-1 y su actividad en las células endoteliales aórticas humanas. Por otra parte, esta reducción en la expresión y en la actividad del activador del plasminógeno tisular en las células endoteliales aórticas humanas, permite la generación de las citoquinas pro-inflamatorias IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ . Además, el rol pro-aterogénico y pro-trombótico de la PCR se ha sugerido en experimentos en los cuales la PCR disminuye la liberación del metabolito estable de la prostaciclina, prostaglandina F1a, en células endoteliales aórticas y de arterias coronarias humanas. Los efectos de la PCR sobre el endotelio arterial parecen ser mediados vía receptores Fc de la IgG (Fc $\gamma$  I y II), lo que se traduce en el aumento en los niveles de IL-8, ICAM-1 y VCAM-1, así como la disminución de la actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial y las prostaciclina. (23) (27)

### **3.3.3. PCR y células del músculo liso**

El receptor de angiotensina tipo 1 (AT1R) es un “interruptor” aterosclerótico clave que facilita la producción inducida de angiotensina tipo II (ATII), y la migración y proliferación de las células del músculo liso. Se ha demostrado que la PCR aumenta la expresión del mRNA del AT1R en las células de músculo liso, al igual que sus sitios de unión, lo cual podría tener implicaciones importantes con respecto a la aterogénesis. La PCR también

aumenta la proliferación y migración de las células musculares lisas inducida por la ATII. (27)

#### **3.3.4. PCR y monocitos/macrófagos**

Los datos iniciales han mostrado que la PCR induce la secreción de factor tisular por el monocito y la actividad pro-coagulante. En los monocitos/macrófagos, la PCR ha demostrado que puede inducir la producción de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) en concentraciones mayores de 10  $\mu g/mL$ . Ballou y colaboradores condujeron un estudio en el cual se incubaron monocitos humanos con PCR a diferentes dosis por 16 horas y se pudo demostrar niveles levemente elevados de  $IL-1\beta$ ,  $TNF-\alpha$  e  $IL-6$  a concentraciones de PCR mayores de 5  $\mu g/mL$ . También se ha demostrado un incremento en la expresión del CD11b en la superficie celular de los monocitos incubados con PCR, lo que da lugar a un aumento en la adherencia de éstos a las células endoteliales. (27) (28)

La PCR ha demostrado activar el complemento y estimular la quimiotaxis de los monocitos. También hay informes que soportan que la PCR promueva la fagocitosis de LDL nativo por parte de los macrófagos. Las investigaciones que apoyan el papel de la PCR en las fases posteriores de la aterosclerosis son descritas por Williams y colaboradores, quienes demostraron que la PCR estimula la expresión del mRNA de la metaloproteinasa-1 de matriz y la actividad de la colagenasa en el monocito/macrófago. Este mecanismo parece ser señalizado vía receptor  $Fc\gamma RII$ , lo cual parece estar regulado por quinasas. Así, es claro que la PCR es pro-aterogénica en los monocitos/macrófagos porque aumenta la expresión del factor tisular, promueve la quimiotaxis y la adherencia del monocito a la célula endotelial, la liberación de especies reactivas de oxígeno, la secreción de metaloproteinasa-1 de matriz y la fagocitosis de LDL oxidado (oxLDL) que conduce a la formación de las células espumosas. Además, la PCR está presente en las células espumosas de la lesión aterosclerótica y activa el complemento. (28)

### 3.3.5. PCR y captura de LDL, formación de células espumosas y placas

Las lipoproteínas LDL nativas (no oxidadas o alteradas) son modificadas a formas aterogénicas antes de ser capturadas por los macrófagos y generar las células espumosas (macrófagos con acumulaciones masivas de colesterol), conduciendo a la teoría que las lipoproteínas LDL deben ser modificadas en la pared del vaso sanguíneo antes de ser endocitadas por el macrófago. Las células espumosas en las lesiones ateroscleróticas se generan por la actividad de los receptores de membrana conocidos como “receptores de extinción” o “scavengers”, que permiten que los macrófagos capturen las partículas oxidadas o modificadas de LDL, entre otras moléculas. Debido a que la PCR influencia positivamente la producción de especies reactivas de oxígeno por los macrófagos y por las células del músculo liso, es probable que la PCR pueda también facilitar la oxidación de LDL en las lesiones ateroscleróticas. La PCR depositada en el interior de la capa íntima arterial puede unir el LDL oxidado por reconocimiento de los residuos de fosforilcolina en los fosfolípidos oxidados. Chang y colaboradores han demostrado la unión de la PCR al LDL oxidado vía fosforilcolina y el reconocimiento de estos complejos por los receptores “scavenger”. La PCR media la unión, dependiente de calcio, al LDL y al VLDL, facilitando la captura del LDL por los macrófagos y contribuyendo a la formación de las células espumosas. La unión del LDL a las proteínas de la matriz extracelular en la pared arterial puede exponer residuos de fosforilcolina en la LDL nativa, permitiendo también su unión a la PCR. El hecho que las células espumosas en las lesiones ateroscleróticas iniciales demuestren la presencia de receptores de PCR, son correspondientes con la hipótesis que la PCR participa en la formación de la célula espumosa por opsonización de las partículas de lípidos. (28)

La colocalización de la PCR con la LDL modificada enzimáticamente ha sido demostrada en las lesiones ateroscleróticas iniciales. Adicional a la evidencia sobre la formación de células espumosas como resultado de la endocitosis de LDL modificada hacia el interior de los macrófagos, mediada por los receptores “scavenger”, se ha postulado que esta captura también podría ser facilitada por la unión de la PCR a la LDL modificada, a través de

los receptores para la PCR expresados en el macrófago. El receptor principal de PCR en los macrófagos humanos parece ser el receptor FcγRII (CD32). Este receptor podría entonces desempeñar un papel significativo en la generación de las células espumosas. (14)

El complemento opsoniza la PCR, unida a la LDL, para facilitar su internalización por parte de los macrófagos, y se ha demostrado que el receptor de la PCR, el CD32, puede intercambiar su función con otros receptores tales como los receptores del complemento. Esto es particularmente relevante cuando se considera que la PCR puede activar directamente el complemento. Las interacciones entre el complemento y la PCR son facilitadas por su síntesis in situ por parte de los macrófagos y las células musculares lisas al interior de la placa ateromatosa. Contrariamente, la PCR también parece regular las proteínas inhibitorias del complemento y protege las células endoteliales contra el daño mediado por éste, sugiriendo que un desequilibrio entre los efectos proaterogénicos y antiaterogénicos de la PCR, en la pared del vaso sanguíneo, puede ser importante en el desarrollo de la aterosclerosis. (15)

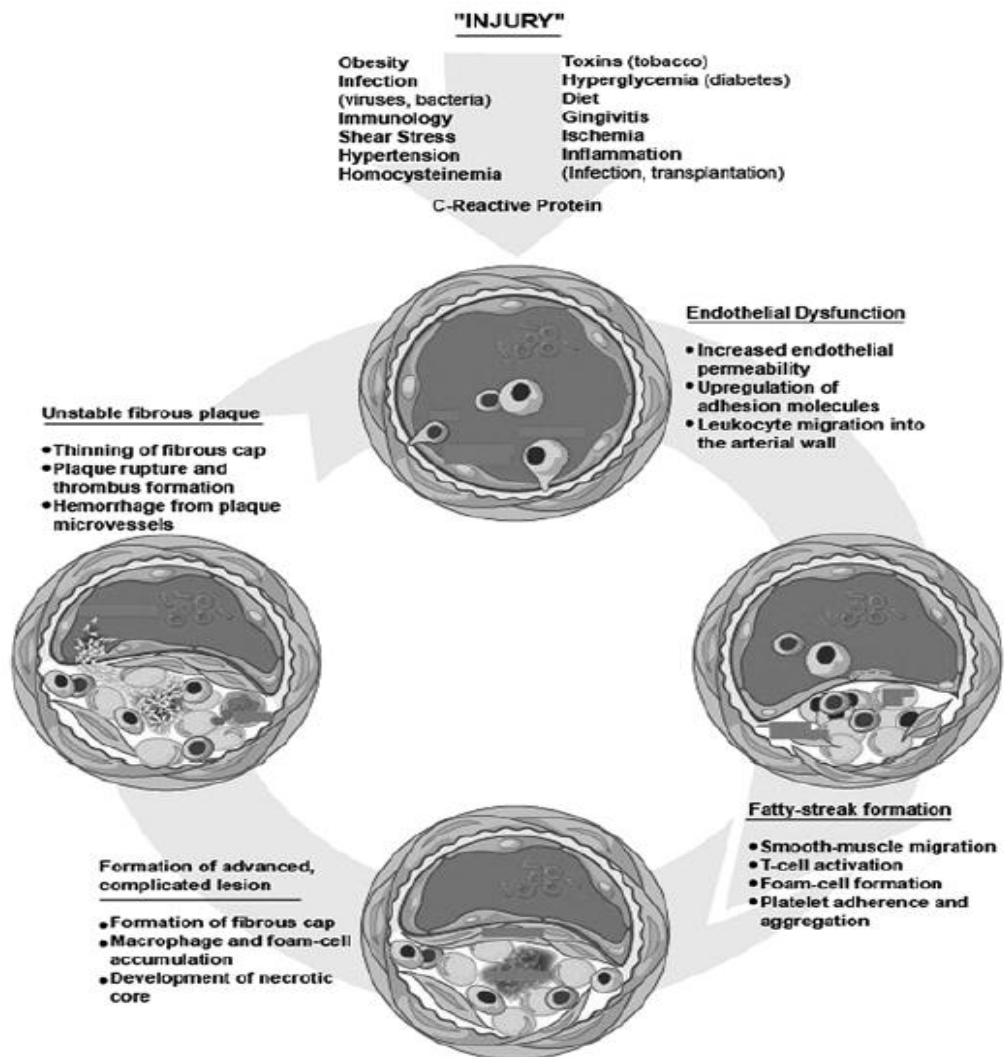
Los niveles circulantes elevados de PCR aumentan su concentración al interior de las lesiones vasculares por difusión o captura mediada por receptores de las células endoteliales. La PCR en el interior de la placa ateromatosa puede también verse aumentada por síntesis adicional y liberación local por parte de los macrófagos presentes en la capa íntima y células del músculo liso. La PCR contribuye directamente a la generación y a la progresión de la placa por medio de mecanismos como la migración y proliferación de células del músculo liso, vía regulación del receptor de angiotensina I. La PCR también aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno por parte de las células del músculo liso y potencia el efecto de la angiotensina II en la formación de las mismas. (15)

La PCR acumulada en las placas ateroscleróticas incrementa el estrés oxidativo vascular por la vía NADH / NADPH basada en el citocromo p22. Se ha demostrado también que la PCR estimula la expresión de las metaloproteínasa-1 de matriz por parte de los macrófagos, vía receptor, y la

señalización extracelular reguladas por quinasas. Esta actividad de la PCR promueve la degradación de la matriz y contribuye así a la vulnerabilidad e inestabilidad de la placa. (15)

En las figuras que se muestran a continuación se ilustra el rol de PCR en la formación de la placa aterosclerótica.

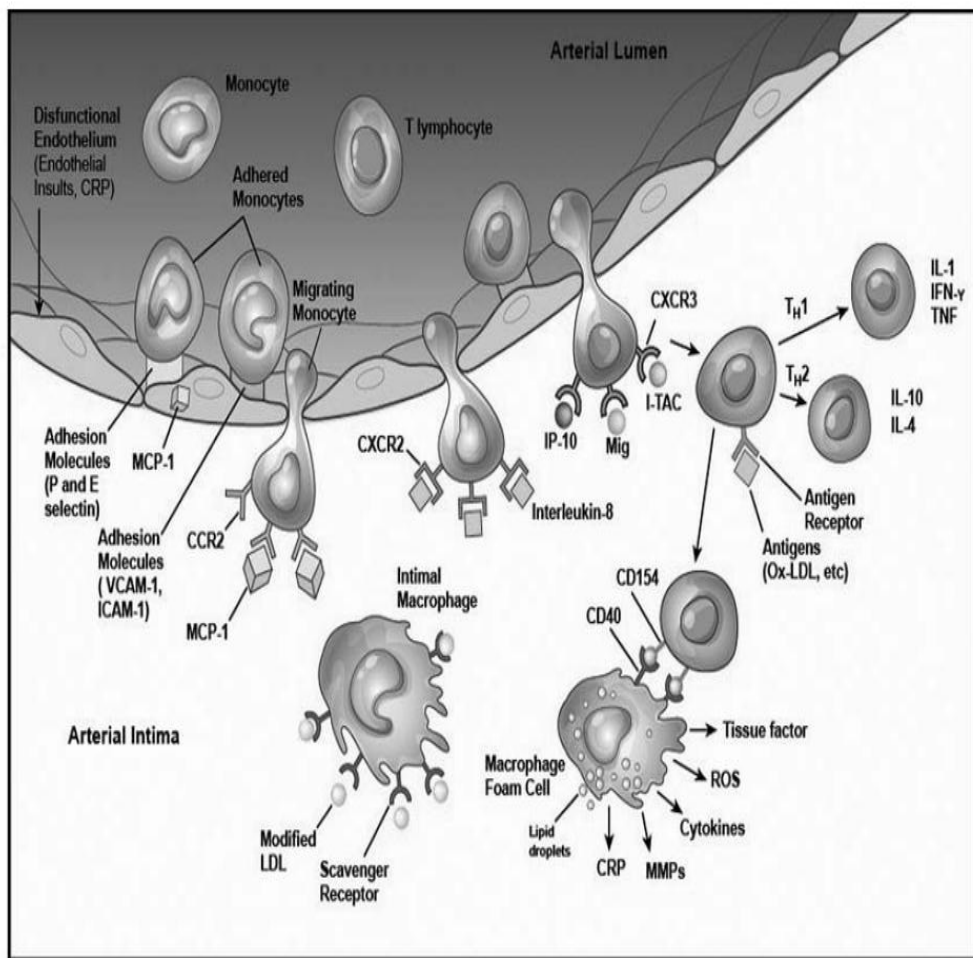
**Figura 1. Proteína C-reactiva y su respuesta al daño endotelial**



La PCR puede ser uno de los factores que causan daño de las células arteriales, causando generación de la disfunción endotelial. La disfunción endotelial, caracterizada por la desregulación de la adhesión de las moléculas, permite la migración de los leucocitos en la pared endotelial. La

migración de los leucocitos y adelgazamiento de las células musculares en la íntima de las arterias lleva a la formación de la de la placa ateromatosa. La progresión de la placa ateromatosa lleva a la formación una lesión avanzada y complicada con generación de necrosis y una placa inestable. Una placa inestable está caracterizada por adelgazamiento de la capa fibrosa que puede llevar a su ruptura, formación del trombo y hemorragia. (23)

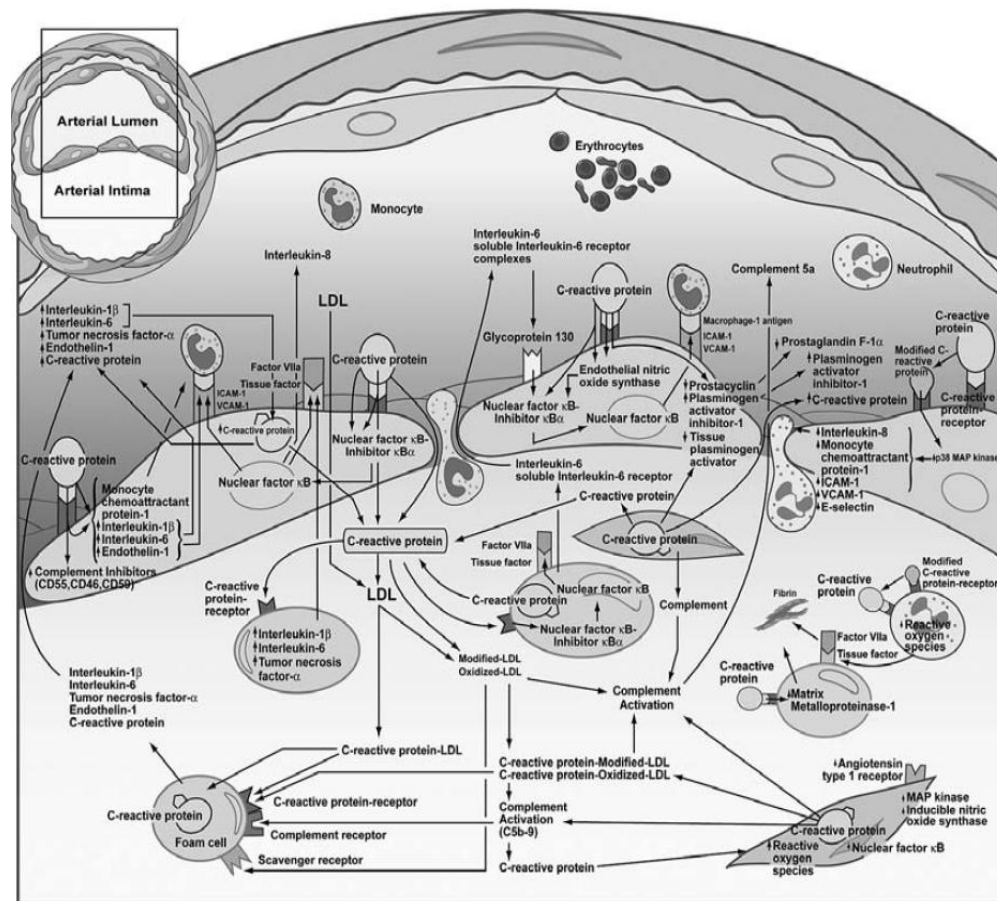
**Figura 2. Reclutamiento mononuclear hacia la íntima de las arterias.**



Esta figura esquematiza los pasos (de izquierda a derecha) del reclutamiento de las células mononucleares hacia la íntima de las arterias y algunas de las funciones de estas células en la formación de la placa Ateromatosa. La activación endotelial incrementa la expresión de las E-

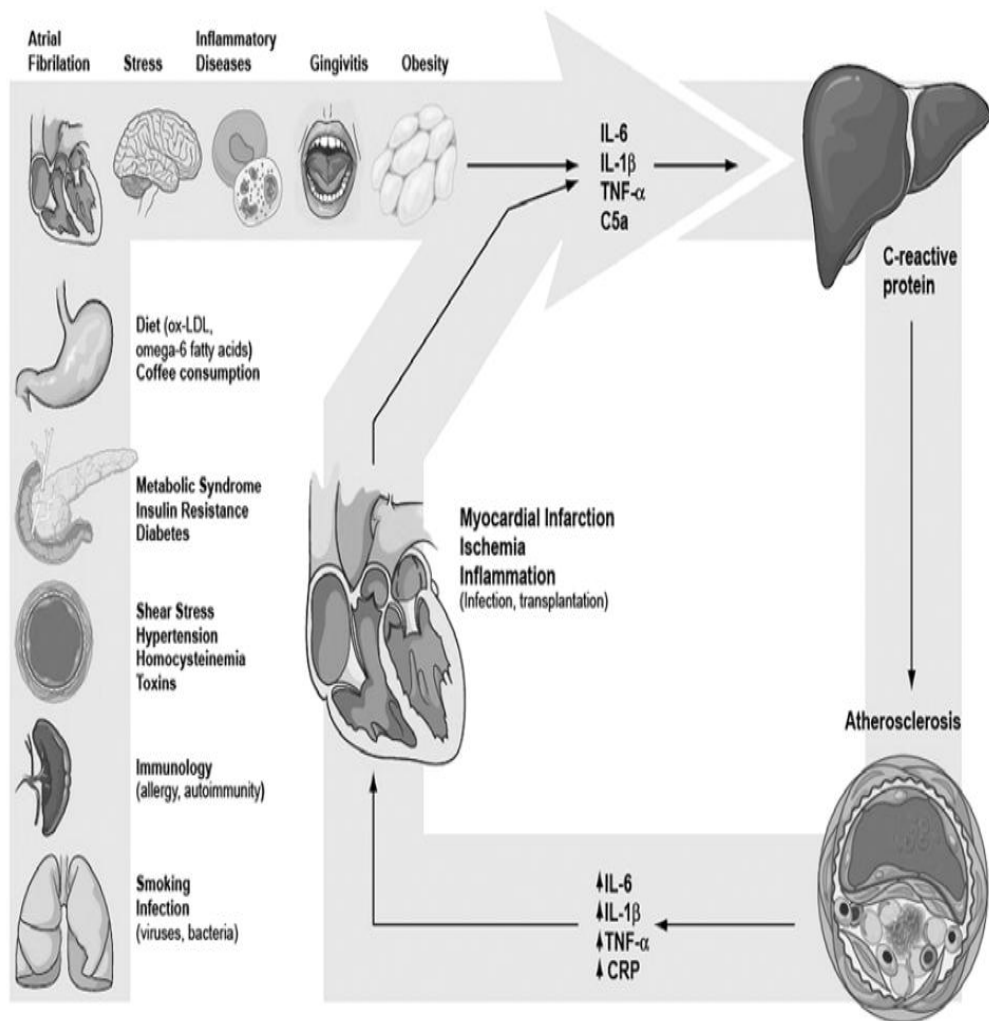
selectinas, las adhesión vascular por las moléculas VCAM-1, y la adhesión intracelular por las moléculas ICAM-1. La migración mononuclear hacia la intima de las arterias es facilitada por una variedad de citoquinas como los monocitos, interleucina-8 y el interferón; una vez en la íntima de las arterias, los monocitos se convierten en macrófagos. En el ateroma los macrófagos expresan receptores scavenger que facilitan la unión de partículas de LDL y generación de célula espumosas, características de la lesión Ateromatosa. Las células espumosas segregan citoquinas pro-inflamatorias, PCR, metaloproteínas en la matriz y factores en el tejido, que promueven la inflamación del trombo y sus complicaciones. (23)

**Figura 3. PCR, activación endotelial y células espumosas en la fisiopatología de la aterosclerosis.**



PCR, activación endotelial y células espumosas en la fisiopatología de la aterosclerosis. Una vez que la PCR atraviesa las células endoteliales produce la activación de factores nucleares, la expresión intracelular de moléculas de adhesión celular (ICAM-1). La PCR inhibe la producción de la sintetasa de óxido nítrico e induce la formación de citoquinas y quimiocinas, que promueven la activación endotelial y reclutamiento de monocitos en la íntima de las arterias. En la íntima de las arterias la PCR facilita la unión de macrófagos con partículas con LDL, llevando a la formación de células espumosas. (23)

**Figura 4. La aterosclerosis, liberación de citoquinas y PCR.**





Enfermedades inflamatorias, reacciones inmunológicas, desórdenes endócrinos, dieta alta en colesterol, estrés, hipertensión, llevan la liberación de citoquinas con una subsecuente estimulación de la producción de PCR por el hígado. La PCR promueve la generación y progresión de la aterosclerosis a través de la síntesis y liberación de citoquinas y mayor producción de PCR. La presencia de isquemia secundaria a la aterosclerosis, infarto al miocardio, infección o transplante de órganos como el corazón, contribuyen a un ambiente pro-inflamatorio y pro-ateroesclerótico. (23)

### **3.4. Síndrome coronario agudo y su relación con la PCR**

#### **3.4.1. Cardiopatía Isquémica**

La cardiopatía isquémica (ischemic heart disease, IHD) es un trastorno en que parte del miocardio recibe una cantidad insuficiente de sangre y oxígeno; surge de manera específica cuando hay un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la necesidad de él por dicha capa muscular. La causa más frecuente de isquemia del miocardio es el ataque aterosclerótico de una arteria epicárdica coronaria (o arterias) que baste para disminuir en una región la circulación sanguínea al miocardio y ocasionar una perfusión insuficiente de esa capa por parte de la arteria coronaria afectada. (29)

##### **3.4.1.1. Epidemiología**

La cardiopatía isquémica causa más muertes y discapacidad y tiene un costo monetario mayor que cualquier otra enfermedad en los países desarrollados. Es la enfermedad más común, grave, crónica y peligrosa en Estados Unidos, donde 13 millones de personas la padecen, más de seis millones sufren de angina de pecho y más de siete millones han padecido un infarto de miocardio (myocardial infarction, MI). La cardiopatía isquémica guarda relación cercana con la alimentación a base de abundantes grasas y carbohidratos, el tabaquismo y la vida sedentaria. En Estados Unidos y Europa occidental esta enfermedad ha aumentado entre los pobres, pero no entre los ricos (quienes han

adoptado un estilo de vida más saludable), en tanto que la prevención primaria ha retrasado esta enfermedad hasta etapas posteriores de la vida en todos los grupos socioeconómicos. (29)

La obesidad, la resistencia insulínica y la diabetes mellitus tipo 2 están aumentando y constituyen factores de riesgo importantes para la cardiopatía isquémica. Ante la creciente urbanización en los países en desarrollo, ha aumentado con rapidez la prevalencia de factores de riesgo de IHD en dichas regiones, al grado que el mayor número de casos de este tipo de cardiopatías aparece ahora en los países con poblaciones de bajos y medianos ingresos. Los subgrupos de población que al parecer son afectados en particular son los varones de países de sudeste asiático, en particular la India. Ante el pronóstico de incrementos sustanciales de la cardiopatía isquémica en todo el mundo, es probable que se transforme en la causa más frecuente de fallecimientos a este nivel para el año 2020. (29)

#### **3.4.2. Angina de pecho estable**

Este síndrome clínico episódico se debe a isquemia miocárdica transitoria. Los varones constituyen alrededor de 70% de todos los pacientes con angina, y este porcentaje todavía se incrementa entre individuos menores de 50 años. (29)

El paciente típico con angina es un varón mayor de 50 años de edad o una mujer mayor de 60 años que se queja de una molestia en el tórax, que por lo general describe como sensación de pesantez, opresión, compresión, asfixia o sofocación y rara vez como dolor franco. Cuando se le pide al paciente que ubique esta sensación se toca el esternón, algunas veces con el puño, para indicar que la molestia es opresiva, central y subesternal (Signo de Levine). La angina es casi siempre de naturaleza creciente-decreciente, con una duración característica de 2 – 5 min. y algunas veces se irradia hacia alguno de los hombros y a ambos brazos, sobre todo hacia las superficies cubitales del antebrazo y la mano. Otras veces se origina o se irradia hacia la espalda, la región inter escapular, la base del cuello, la mandíbula, los dientes y el

epigastrio. Rara vez se ubica debajo de la cicatriz umbilical o por arriba de la mandíbula. Un dato útil cuando se valora a la persona con dolor torácico es el hecho de que la molestia isquémica nacida del miocardio no se irradia a los músculos trapecios; tal perfil de irradiación es más típico de la pericarditis. (29)

Aunque los episodios de angina surgen por lo general en condiciones de esfuerzo físico (p. Ej., ejercicio, prisas o actividad sexual) o durante las emociones (p. Ej., estrés, angustia, miedo o frustración) y se alivian con el reposo, también pueden producirse en reposo y cuando el paciente esta recostado (angina de decúbito). El enfermo puede despertarse por la noche con las típicas molestias torácicas y disnea. La angina nocturna puede ser causada por taquicardia episódica, disminución de la oxigenación como los cambios del patrón respiratorio durante el sueño, o por expansión del volumen sanguíneo intra-torácico que tiene lugar con el decúbito y que provoca un aumento del tamaño cardíaco (volumen telediastólico), de la tensión parietal y de la necesidad miocárdica de oxígeno, lo que conduce a isquemia e insuficiencia ventricular izquierda transitoria. (29)

### **3.4.3. Angina de pecho inestable**

El diagnóstico de Angina de pecho inestable se basa en gran medida en el cuadro clínico inicial. La forma estable se caracteriza por molestias retroesternales o en brazos, que rara vez se describen como dolor, pero que con el ejercicio o el estrés pueden ser provocadas y que ceden al cabo de 5 a 10 min. con el reposo, con la aplicación sublingual de nitroglicerina, o con ambas medidas. La angina inestable se define como angina de pecho o molestias isquémica equivalente que posee por lo menos una de las tres características siguientes: 1) surge durante el reposo (o con ejercicio mínimo) y suele durar más de 10 min.; 2) es intensa y su comienzo es reciente (es decir, durante las cuatro a seis semanas anteriores), y 3) su perfil es de intensificación constante (in crescendo) (es claramente más intensa, duradera o frecuente que antes). Se confirma el diagnóstico de NSTEMI si el individuo con el cuadro clínico de UA (Unstable angina) termina por mostrar signos de necrosis del miocardio, que se refleja por una mayor nivel de los indicadores biológicos cardíaco. (29)

La angina inestable suele ser causada por una disminución en el aporte de oxígeno, incremento en la necesidad de dicho gas por el miocardio, o por ambos factores, que se sobreañaden a una placa coronaria aterosclerótica que origina varios grados de obstrucción. Se han identificado cuatro procesos fisiopatológicos que pueden contribuir a la génesis de Angina Inestable: 1) rotura o erosión de la placa con un trombo no oclusivo sobreañadido que, según expertos, constituye la causa más común; 2) obstrucción dinámica (p. Ej., espasmo coronario como ocurre en la angina variante de Prinzmetal); 3) obstrucción mecánica progresiva (p. Ej., aterosclerosis coronaria de progresión rápida o re-estenosis después de intervención coronaria percutánea, y 4) Angina Inestable secundaria vinculada con una mayor necesidad de oxígeno por el miocardio, menor aporte de dicho gas, o ambos factores (p. Ej., taquicardia, anemia). (29)

#### **3.4.4. Infarto del miocardio con elevación del segmento ST**

El infarto agudo del miocardio (acute myocardial infarction, AMI) es una de las entidades que se diagnostican con mayor frecuencia en sujetos hospitalizados en países industrializados. En Estados Unidos, 650,000 pacientes en promedio presentan AMI nuevos y 450,000 infartos recurrente, cada año. La mortalidad temprana (a 30 días) por AMI se acerca a 30%, y más de 50% de las víctimas fallecen antes de llegar al hospital. La mortalidad después de la hospitalización por AMI ha disminuido cerca del 30% en los últimos 20 años, pero alrededor de uno de cada 25 pacientes que sobreviven a la hospitalización inicial, fallece en los 12 meses siguientes al infarto. La supervivencia se acorta sobremanera en los ancianos (mayores de 75 años), cuatro veces más que los pacientes jóvenes. (30)

Por lo común, el STEMI surge cuando disminuye repentinamente el flujo de sangre por las coronarias después que un trombo ocluye una de estas arterias afectada de aterosclerosis. Las estenosis de arteria coronaria de algo grado y de evolución lenta por lo general no desencadenan STEMI, porque con el tiempo se forma una abundante red colateral de vasos. Por lo contrario, surge STEMI cuando se forma rápidamente en el sitio de lesión vascular un trombo dentro de una arteria coronaria. La lesión es producida o facilitada por factores

como tabaquismo, hipertensión y acumulación de lípidos. En muchos casos aparece STEMI cuando se rompe la superficie de la placa aterosclerótica (y deja al descubierto su contenido y lo expone a la sangre), y en situaciones que facilitan la trombogénesis (locales o generales). En sitio de roturo de la placa se forma un trombo mural y de este modo se ocluye la arteria coronaria afectada. Los procedimientos histopatológicos señalan que las placas que más fácilmente se rompen son las que tienen abundante lípido en su centro y un fino capuchón fibroso. Después de que en el comienzo se deposita una sola capa de plaquetas en el sitio de la placa rota, algunos agonistas estimulan la activación de los trombocitos (colágeno, bifosfato de adenosina, adrenalina, serotonina). Una vez que los agonistas estimularon las plaquetas, se produce y libera tromboxano A<sub>2</sub> (potente vasoconstrictor local), que activa todavía más las plaquetas y hay resistencia posible a la fibrinólisis. (30)

#### **3.4.5. PCR y enfermedad coronaria**

Varios estudios han demostrado que la determinación de la PCR-us puede tener un valor pronóstico en pacientes con síndromes coronarios agudos y tener importancia su determinación única o en combinación con la cuantificación de la troponina T para la estratificación del riesgo. Biasucci y colaboradores, mostraron que en un grupo de pacientes con angina inestable, sin evidencia de necrosis miocárdica documentada por la ausencia de troponina T, con PCR-us mayor de 3 mg/L al ingreso, se presentó un incremento en la incidencia de angina recurrente, revascularización coronaria, infarto del miocardio y muerte por evento cardiovascular. En el mismo grupo se demostró que con una PCR-us mayor de 3 mg/L al egreso, con angina inestable, se presentaba un incremento de la readmisión por angina inestable recurrente e infarto de miocardio. La PCR-us ayudó también a identificar el grupo de pacientes con troponina T negativa que fallecieron. (15) (31)

Según datos del European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities, Angina Pectoris Study Group, en un estudio de 2121 pacientes, hombres y mujeres con angina estable e inestable, se demostró la asociación entre la elevación de los niveles de PCR-us con un incremento del riesgo relativo de sufrir infarto del miocardio no fatal, e incluso muerte súbita. De forma similar

en el estudio CARE, la PCR-us fue un factor predictor de eventos coronarios recurrentes en hombres y mujeres que sufrieron un infarto del miocardio. (32) (33)

El Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), demostró una asociación positiva directa entre la PCR-us y la mortalidad por ECV en hombres seguidos durante un período de 17 años, relación que sólo fue evidente entre los fumadores. El Cardiovascular Health Study y el Rural Health Promotion Project (RHPP), que incluyó hombres y mujeres mayores de 65 años con ECV subclínica, encontró una asociación entre PCR-us y futuros eventos coronarios. (34) (35)

El Physician's Health Study (PHS), demostró asociaciones positivas entre PCR-us y futuros eventos coronarios en hombres aparentemente sanos, tanto fumadores como no fumadores. Este estudio también demostró que aquellos ubicados en el cuartil de us-PCR más alto, tuvieron dos veces más riesgo de un evento cardiovascular futuro, tres veces más riesgo de infartos del miocardio futuros y cuatro veces más riesgo de enfermedad vascular periférica. (20)

### **3.5. Factores de riesgo para eventos cardiovasculares**

#### **3.5.1. Síndrome Metabólico**

El síndrome metabólico (síndrome X o de resistencia a la insulina) incluye un cúmulo de anormalidades metabólicas que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular (cardiovascular disease, CVD) y de diabetes mellitus (DM). Los criterios para calificarlo han evolucionado desde la definición original en la década 1998 por la Organización Mundial de la Salud y ello traduce el número cada vez mayor de evidencias clínicas y de análisis hechos en conferencias de consenso y por organizaciones profesionales. Los signos principales del síndrome incluyen obesidad central, hipertrigliceridemia, disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad, hiperglucemia e hipertensión. (36)

### **3.5.1.1. Factores de riesgo para síndrome metabólico**

#### **3.5.1.1.1. Sobrepeso/Obesidad**

En los comienzos del siglo XX se planteo la primera descripción del síndrome metabólico, pero la epidemia mundial de sobrepeso/obesidad ha sido el elemento que impulso la identificación mas reciente del síndrome. La adiposidad abdominal (central) es el signo patognomónico del síndrome y traduce el hecho de que la prevalencia del mismo depende de la relación íntima entre la circunferencia abdominal y loa mayor adiposidad. Sin embargo, a pesar de la importancia de la obesidad, algunas personas con peso normal también pueden mostrar resistencia a la insulina y tener el síndrome. (35)

Según las recomendaciones NCEP-ATP III para cálculo del riesgo cardiovascular se denomina obesidad central una circunferencia abdominal en hombres > 102 cm y mujeres >88 cm. (37)

#### **3.5.1.1.2. Vida sedentaria**

La inactividad física es un factor predisponente de enfermedades cardiovasculares y de la mortalidad que conllevan. Muchos componentes del síndrome se vinculan con la vida sedentaria, como serian el incremento del tejido adiposo (predominantemente abdominal); la disminución del nivel de colesterol HDL y una tendencia a la hipertrigliceridemia, la mayor presión arterial y la hiperglucemia en personas genéticamente

susceptibles. En comparación con personas que miraron la televisión o los video juegos o utilizaron su computadora por menos de 1 h al día, las que realizaron las actividades mencionadas por más de 4 h diarias tuvieron un riesgo dos veces mayor de presentar el síndrome metabólico.

#### **3.5.1.1.3. Envejecimiento**

El síndrome en cuestión afecta a 44% de la población estadounidense mayor de 50 años. Un porcentaje mayor de mujeres con más de 50 años tienen el síndrome, en comparación con los varones. En muchas poblaciones a nivel mundial, se observa la dependencia que la prevalencia del síndrome tiene de la edad. (37)

#### **3.5.1.1.4. Diabetes Mellitus**

La DM está incluida en las definiciones del síndrome metabólico tanto de NCEP como de la International Diabetes Foundation (IDF). Se ha estimado que la mayoría de los pacientes (en promedio, 75%) con diabetes de tipo 2 o con intolerancia a la glucosa (imparte glucosa tolerance, IGT) tienen dicho síndrome. La presencia de esta entidad en las poblaciones mencionadas depende de una mayor prevalencia de CVD, en comparación con personas con diabetes de tipo 2 o IGT, sin el síndrome. (37)



#### **3.5.1.1.5. Cardiopatía coronaria**

La prevalencia aproximada del síndrome metabólico en personas con cardiopatía coronaria (coronary heart disease, CHD) es de 50%, y la prevalencia con dicha cardiopatía en su forma precoz es de 37% (personas de 45 años o menores), particularmente en mujeres. Con la rehabilitación cardíaca adecuada y los cambios en el modo de vida (p. Ej., nutrición, actividad física, disminución ponderal y en algunos casos el uso de fármacos), es posible disminuir la prevalencia del síndrome. (37)

#### **3.5.1.2. Síndrome Metabólico y su relación con la inflamación**

##### **3.5.1.2.1. Citoquinas proinflamatorias**

Los incrementos en las citocinas pro-inflamatorias, que incluyen interleucina (IL) 1, IL-6, IL-8, resistina, factor de necrosis tumoral (tumor necrosis factor, TNF) alfa y proteína C reactiva (PCR), reflejan su producción excesiva en la mayor masa de tejido adiposo. Los macrófagos provenientes de tejido adiposo pudieran ser las fuentes primarias de citocinas pro-inflamatorias a nivel local, y en la circulación general. Sin embargo, en tales citocinas no se conoce con certeza la fracción de la resistencia insulínica causada por los efectos paracrinos en comparación con los endocrinos. (36)

##### **3.5.1.2.2. Adiponectina**

La sustancia en cuestión es una citosina antiinflamatoria producida exclusivamente por

adipositos. Ella intensifica la sensibilidad a la insulina e inhibe muchas etapas del proceso inflamatorio. En el hígado, la adiponectina inhibe la expresión de las enzimas gluconeogénicas y el índice de producción de glucosa. En los músculos, la adiponectina intensifica el transporte de glucosa y también la oxidación de ácidos grasos en parte por activación de la cinasa de monofosfato de adenosina. El nivel de adiponectina disminuye en el síndrome metabólico. (36)

### **3.5.1.3. Síndrome Metabólico y su relación con la Enfermedad Cardiovascular**

El riesgo relativo de que surjan CVD de comienzo reciente en sujetos con el síndrome metabólico en caso de no haber diabetes, es de 1.5 a tres veces, en promedio. En el estudio de seguimiento durante ocho años de varones y mujeres en la etapa media de la vida en el Framingham Offspring Study (FOS), el riesgo de origen poblacional (atribuible) de que los pacientes con el síndrome metabólico terminaran por mostrar CVD fue de 34% en varones y de 16% en mujeres. En la misma investigación, la presencia del síndrome metabólico y la diabetes anticiparon la aparición de accidentes vasculares cerebrales isquémicos, con un mayor peligro para pacientes del síndrome, que los que tenían la diabetes sola. Las personas con el síndrome también están más expuestas a vasculopatías periféricas. (36)

### **3.5.2. Diabetes Mellitus**

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. Existen varios tipos diferentes de DM debidos a una compleja interacción entre genética y

factores ambientales. Dependiendo de la causa de la DM, los factores que contribuyen a la hiperglucemia pueden ser deficiencia de la secreción de insulina, decremento del consumo de glucosa o aumento de la producción de esta. El trastorno de la regulación metabólica que acompaña a la DM provoca alteraciones fisiopatológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos, y supone una pesada carga para el individuo que padece la enfermedad y para el sistema sanitario. En estados Unidos, la DM es la primera causa de nefropatía en etapa terminal, de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores y de ceguera en adultos. También predispone a enfermedades cardiovasculares. Dado que esta aumentado su incidencia en todo el mundo, seguirá siendo una de la primeras causas de morbilidad y mortalidad en el futuro próximo. (38)

### **3.5.2.1. Clasificación**

La DM se clasifica con base en el proceso patógeno que culmina en hiperglucemia, en contraste con criterios previos como edad de inicio o tipo de tratamiento. Las dos categorías amplias de la DM se designan tipo 1 y tipo 2. Los dos tipos de diabetes son antecedidos por una fase de metabolismo anormal de glucosa, conforme evolucionan los procesos patógenos. La diabetes tipo 1 es resultado de la deficiencia completa o casi total de insulina, y la tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por grados variables de resistencia a la insulina, menor secreción de dicha hormona y una mayor producción de glucosa. Defectos genéticos y metabólicos diversos en la acción, secreción o ambas funciones de la insulina originan el fenotipo común de hiperglucemia en la DM tipo 2 y tienen enormes posibilidades terapéuticas en la época actual, en que se dispone de agentes farmacológicos para corregir o modificar perturbaciones metabólicas específicas. La DM de tipo 2 es precedida por una periodo de homeostasia anormal de la glucosa clasificado como trastorno de la glucosa en ayunas (impaired fastin glucose,

IFG) o trastorno de la tolerancia a la glucosa (impaired glucose tolerance, IGT). (38)

Dos aspectos de la clasificación actual de la DM difieren de las clasificaciones previas. En primer lugar se han vuelto obsoletos los términos diabetes mellitus insulino dependiente y diabetes mellitus no insulino dependientes. Como muchos individuos con DM de tipo 2 acaban requiriendo tratamiento con insulina para el control de la glucemia, el empleo del término generaba confusión considerable. Una segunda diferencia es que la edad ha dejado de emplearse como criterio en el nuevo sistema de clasificación. Aunque la DM de tipo 1 se desarrolla con más frecuencia antes de los 30 años, puede producirse un proceso de destrucción auto inmunitario de las células beta a cualquier edad. De hecho, se estima que entre 5 y 10% de las personas que padecen DM después de los 30 años tiene DM de tipo 1. De modo similar, aunque es más típico el desarrollo de DM de tipo 2 con el paso de los años, también se da en niños en especial en adolescentes obesos. (38)

Otras causas de DM son defectos genéticos específicos de la secreción o acción de la insulina, alteraciones metabólicas que trastornan la secreción de insulina, trastornos mitocondriales y un sinnúmero de situaciones que alteran la tolerancia a la glucosa. La diabetes del joven de inicio en la madures (maturity onset diabetes of the young, MODY) es un subtipo de DM que se caracteriza por ser transmitidos por herencia autosómica dominante, comienzo precoz de la hiperglucemia (por lo común antes de los 25 años de edad) y trastorno de la secreción de insulina. Las mutaciones del receptor de insulina causan un grupo de trastornos poco frecuentes caracterizados por resistencia grave a la insulina. (38)

Durante el embarazo se puede desarrollar y descubrir por primera vez intolerancia a la glucosa. La resistencia a la insulina relacionada con las alteraciones metabólicas del final del embarazo aumenta las necesidades de insulina y puede provocar hiperglucemia o intolerancia a la glucosa. La diabetes mellitus gravídica (gestacional diabetes mellitus, GDM) se presenta en alrededor de 4% de los embarazos en Estados Unidos; la mayoría de las mujeres recuperan una tolerancia a la glucosa normal después del parto, pero tienen un riesgo sustancial (30 a 60%) de padecer diabetes en etapas posteriores de la vida.

### **3.5.2.2. Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus**

El National Diabetes Data Group y la Organización Mundial de la Salud han propuesto criterios diagnósticos para la DM, basados en las siguientes premisas: 1) el espectro de la glucosa plasmática en ayunas (fastin plasma glucosa, FPG) y la reacción a una carga oral de glucosa (prueba de tolerancia de glucosa ingerida); 2) la DM se define como nivel de glucemia al que ocurren las complicaciones específicas de la diabetes más que como desviaciones a partir de una media basada en la población.

1. Glucosa plasmática en ayunas mayor de 126 mg/ml
2. Glucosa plasmática a las 2 horas mayor de 200mg/ml durante una prueba de tolerancia a la glucosa.
3. Síntomas de diabetes mellitus mas concentración de glucosa sanguínea al azar mayor de 200 mg/100 ml
4. Una hemoglobina glicosilada  $\geq$  de 6.5 %

### **3.5.2.3. Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular**

Los diabéticos pueden tener varias formas de dislipidemias. Dado el carácter aditivo del riesgo cardiovascular de la hiperglucemia y la hiperlipidemias, la

atención integral a la diabetes exige la detección y el tratamiento enérgicos de las alteraciones lipídicas. El patrón más común de dislipidemias consiste en hipertrigliceridemia y descenso de los valores de colesterol HDL. La DM por sí misma no aumenta las concentraciones de LDL, pero las pequeñas partículas densas de LDL que se encuentran en la DM de tipo 2 son más aterogénicas porque experimentan glucosilación y oxidación con más facilidad. Casi todos los estudios sobre el tratamiento de la dislipidemia diabética se han realizado en sujetos con DM de tipo 2, por la mayor frecuencia de dislipidemia en esta forma de diabetes. Los estudios de intervención han demostrado que los efectos beneficiosos de la reducción de LDL son similares en las poblaciones diabéticas y no diabéticas. Con base en los lineamientos emitidos por la ADA y la American Heart Association, las prioridades en el tratamiento de la hiperlipidemias son: 1) disminuir el colesterol LDL, 2) elevar el colesterol HDL y 3) reducir las concentraciones de triglicéridos. La estrategia de tratamiento depende del patrón de trastornos de las lipoproteínas. (38)

#### **3.5.2.4. Diabetes Mellitus e Hipertensión**

La hipertensión acelera otras complicaciones de la diabetes, en particular la afección cardiovascular y la nefropatía. El tratamiento, orientado hacia el objetivo de lograr presión arterial menor de 130/80, en primer lugar debe insistir en modificaciones en el modo de vida como pérdida ponderal, ejercicio, corrección de estrés y restricción de sodio. Por lo común se necesita más de un agente para alcanzar el objetivo tensional, razón por la cual la ADA recomienda que todo diabético con hipertensión debe recibir un inhibidor de ACE o un ARB. (38)

### **3.5.3. Factores de riesgo cardiovascular según el estudio de Framingham**

Entre las distintas ecuaciones para el cálculo del riesgo cardiovascular la desarrollada por los investigadores del Framingham Heart Study es la que ha tenido mayor difusión. En este estudio se indica que existen 6 factores de riesgo importantes para enfermedad cardiovascular: el sexo, la edad, el cHDL, el colesterol total (CT), la presión arterial (PA) sistólica en reposo y el tabaquismo. A cada factor de riesgo se le asigna una puntuación. La cifra resultante de sumar los puntos obtenidos para cada uno de los 6 factores de riesgo nos permite establecer el porcentaje de riesgo de sufrir un episodio coronario en los 10 años siguientes. Con respecto a la primera versión se han eliminado la diabetes mellitus (ahora se considera un equivalente de enfermedad coronaria en cuanto al riesgo cardiovascular). (39)

#### **3.5.3.1. Sexo Masculino**

Los hombres tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que las mujeres, y son afectados en edades más tempranas. Luego de la menopausia el riesgo de las mujeres aumenta, pero aún es menor que en el sexo masculino. (40)

#### **3.5.3.2. Edad**

Cuatro de cinco pacientes que fallecen por enfermedad cardiovascular son mayores de 65 años. (40)

#### **3.5.3.3. Cigarrillo/fumadores de tabaco**

Los fumadores tienen el doble de riesgo de enfermedad cardiovascular con respecto a los no fumadores. Los fumadores tienen de dos a cuatro veces más riesgo de muerte súbita que los no fumadores. Los que sufren ataque cardíaco tienen mayor riesgo de muerte súbita en la primera hora luego del evento agudo que los no fumadores. (40)

#### **3.5.3.4. Colesterol aumentado en sangre (Hipercolesterolemia)**

El riesgo de enfermedad coronaria se incrementa con el aumento de los niveles de colesterol. (40)

Según las recomendaciones de la NCEP-ATP III para calcular el riesgo cardiovascular se utiliza la clasificación del perfil lipídico que se muestra en la tabla No. 1.

#### **3.5.3.5. Hipertensión**

La hipertensión arterial incrementa el trabajo a que es sometido el corazón. Aumenta el riesgo de accidente vascular encefálico, ataque cardíaco, falla renal, etc. Cuando la hipertensión se acompaña de obesidad, tabaquismo, hipercolesterolemia o diabetes el riesgo aumenta notoriamente. (40)

#### **3.5.4. El índice de Castelli**

El origen del índice de Castelli está en las observaciones del Dr. William Castelli (director del Estudio Cardiovascular de Framingham) que individuos con nivel total de colesterol bajo también pueden estar en riesgo de enfermedad cardiovascular si tienen un bajo nivel de colesterol bueno o HDL, o viceversa, individuos con niveles altos de colesterol total pero niveles también altos de colesterol HDL no desarrollan problemas cardiovasculares ya que el exceso de colesterol es eliminado por el cuerpo. (39)

El índice de Castelli mide precisamente la relación entre colesterol total y colesterol bueno HDL, de tal forma que: Índice de Castelli = Colesterol total / Colesterol HDL

Por lo tanto un índice de Castelli bajo indica que la relación de colesterol bueno respecto al total es alta y por lo tanto corremos un riesgo menor de enfermedad coronaria, mientras que un índice de Castelli alto indica precisamente lo contrario, un riesgo alto de enfermedad coronaria ya que nuestro cuerpo no “elimina” el colesterol. (39)



Un índice de Castelli por debajo de 5 para los hombre y por debajo de 4,5 para las mujeres supone un riesgo cardiovascular normal-bajo (más bajo cuanto más bajo sea el índice, incluso algunas fuentes sitúan los valores ideales por debajo de 3,5). Por contra, un índice de Castelli por encima de los valores citados supone un riesgo alto de sufrir problemas cardiovasculares. (37) (39)

**Tabla 1. Clasificación de los valores de LDL-c, CT, HDL-c y TG**

<b>Tipo de Lípido</b>	<b>Valor o nivel sérico (mg/dL)</b>	<b>Clasificación</b>
<b>LDL-c</b>	< 100	Óptimo
	100 - 129	Cercano al óptimo
	130 -159	Limítrofe alto
	160 – 189	Alto
	≥ 190	Muy alto
<b>CT</b>	< 200	Deseable
	200 – 239	Limítrofe alto
	≥ 240	Alto
<b>HDL-c</b>	<40 hombres <50 mujeres	Bajo
	≥60	Alto

<b>TG</b>	<150	Normal
	150 – 199	Limítrofe alto
	200 – 499	Alto
	≥ 500	Muy alto

Fuente: Recomendaciones de la NCEP-ATP III para el cálculo de riesgo cardiovascular. (37)

### 3.6. Sistema Cobas Integras 400/400

La medición de la PCR-us se realizó con el sistema Cobas Integras 400/400 plus, el cual se encuentra en el laboratorio de la Liga Guatemalteca del corazón ubicado en la zona 1 de la ciudad de Guatemala.

#### 3.6.1. Uso previsto

Test in Vitro para la determinación cuantitativa de la PCR en suero y plasma humanos en los sistemas COBAS INTEGRA. La medición de la PCR sirve para detectar y evaluar enfermedades inflamatorias y trastornos asociados, infecciones y daños tisulares. Además la determinación altamente sensible de la PCR puede ser útil para la evaluación de riesgos futuros de padecer cardiopatía coronaria. Empleado en combinación con otros métodos de laboratorio destinados a evaluar el síndrome coronario agudo, el test CRPHS constituye un indicador complementario independiente para el pronóstico de recidivas en pacientes con cardiopatías estables o con síndrome coronario agudo. (41)

#### 3.6.2. Generalidades

La PCR es el reactante de fase aguda más sensible y su concentración aumenta muy rápidamente en procesos inflamatorios. La PCR en complejo activa el sistema del complemento comenzando en la fracción C1q. La PCR inicia la opsonización y fagocitosis de las células penetradas, pero su tarea principal es la fijación y desintoxicación de sustancias endógenas tóxicas

producidas por lesiones tisulares. La determinación de PCR sirve para reconocer procesos inflamatorios sistémicos (excepto inflamaciones tales como el lupus eritematoso sistémico y la colitis ulcerosa), para evaluar el éxito del tratamiento de infecciones bacterianas con antibióticos, para diferenciar entre la forma activa e inactiva de enfermedades con infecciones concomitantes como p.ej. en pacientes con lupus eritematoso sistémico y colitis ulcerosa, para evaluar la actividad de enfermedades reumáticas y la eficacia del tratamiento antiinflamatorio, para el reconocimiento precoz de complicaciones postoperatorias (infección de una herida, trombosis, neumonía) y para distinguir una infección de una reacción de rechazo tras el transplante de la medula ósea. (41)

La determinación sensible de PCR ha sido empleada y discutida para la detección precoz de infecciones pediátricas y para evaluar el riesgo de enfermedades coronarias. Diferentes estudios demuestran que la determinación altamente sensible de PCR puede emplearse como marcador predictivo de riesgo de cardiopatía coronaria en personas aparentemente sanas y como indicador pronóstico de recidivas. El aumento de los valores de PCR no es específico y sólo habrá de interpretarse tomando en cuenta la historia clínica completa del paciente. La asociación americana del corazón (AHA) junto con los centros para el control y prevención de enfermedades (CDC) formularon algunas recomendaciones acerca del uso de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-us) en la valoración de riesgo cardiovascular. No intente evaluar el riesgo cardiovascular frente a síntomas de infección, inflamación sistémica o un trauma. Se recomienda evaluar una posible etiología no cardiovascular en pacientes con concentraciones de PCR-us superiores a 10 mg/L (95.2 nmol/L) de origen inexplicable. (41) (42)

El test de PCR de Roche se basa en el principio del test inmunológico de aglutinación intensificado por partículas.

### 3.6.3. Principio del test

Test turbidimétrico potenciado por partículas. La PCR humana se aglutina con las partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales anti-PCR. El precipitado se determina turbidimétricamente a 552nm. (41)

### 3.6.4. Reactivos – soluciones de trabajo

R1 = Tampón TRIS con albúmina de suero bovino e inmunoglobulinas (ratón)

R2 = S2 Partículas de látex recubiertas con anticuerpos de ratón anti-CPR en tampón de glicina.

Los estuches cobas c pack nuevos (sin perforar) deben mezclarse durante 1 minuto con el mezclador de casetes antes de colocarlos en el analizador.

Para conservar y mantener la estabilidad de los estuches sin abrir deben permanecer a una temperatura de 2-8°C, una vez abierto, en el analizador debe permanecer a una temperatura de 10-15°C hasta 12 semanas. (41)

Es requerido un diluyente NaCl al 9% (no suministrado) para la post dilución automática y las diluciones en serie estándares. El diluyente NaCl al 9% se coloca en la posición predefinida de la bandeja de los analizadores.

**Tabla 2. Definición del test para los analizadores COBAS INTEGRAS**

<b>Medición</b>	<b>Absorbancia</b>
<b>Cál. De la absorbancia</b>	Cinética
<b>Modo de reacción</b>	R1-S-SR
<b>Dirección de reacción</b>	Incremento
<b>Longitud de onda A</b>	552nm
<b>Cálc. Primero/último</b>	35/63

<b>Efecto prozona típico</b>	> 40 mg/L (>380 nmol/L)
<b>Control de exceso de antígeno</b>	Si
<b>Unidad</b>	mg/L

Fuente: Recomendaciones según el manual COBAS INTEGRA de roche. (41)

La calibración es realizada automáticamente por el instrumento, con un modo de calibración de interpolación lineal. (41)

### 3.6.5. Limitaciones del análisis – interferencias

- Ictericia

Sin interferencias significativas hasta un índice I de 60 (concentración de bilirrubina conjugada y no conjugada: aprox. 60 mg/dL ó 1030 mmol/L).

- Hemólisis

Sin interferencias significativas hasta un índice H de 1000 (concentración de hemoglobina: aprox. 1000 mg/dL ó 621 mmol/L)

- Lipemia

Sin interferencias significativas hasta un índice L de 500 (con 2 mg/L ó 19 nmol/L de PCR). La correlación entre el índice L (correspondiente a la turbidez) y la concentración de triglicéridos no es concluyente.

- Efecto prozona (high-dose-hook)

El efecto high-dose hook no aparece en caso de concentraciones de PCR inferiores a 40 mg/L o bien 380 nmol/L. Las muestras con concentraciones superiores a 40 mg/L aparecen indicadas con “High act”.

- Factores reumatoideos

Sin interferencias hasta 1200 UI/mL.

- Fármacos

No se han registrado interferencias con paneles de fármacos de uso extendido en concentraciones terapéuticas. **Excepción:** pueden obtenerse valores de PCR significativamente disminuidos obtenidos de muestras de pacientes tratados con carboxipenicilinas.

- HAMA

A pesar de las medidas adoptadas para minimizar las interferencias producidas por anticuerpos humanos anti-ratón, pueden obtenerse valores erróneos de muestras de pacientes que hayan recibido anticuerpos monoclonales anti ratón durante el tratamiento o en el marco del diagnóstico.

- Otros

En casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos debidos a la gammapatia, particularmente del tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenstroem). (41)

### 3.6.6. Límites e intervalos

- Intervalo de medición: 0.1-20 mg/L (0.952-190 nmol/L) (intervalo de test típico)
- Límites inferiores de medición

Límite inferior de detección del test: 0.1 mg/L (0.952 nmol/L)

El límite de detección equivale a la menor concentración medible de analito que puede distinguirse de cero. Se calcula como la concentración situada a 3 desviaciones estándar por encima de la muestra cero.

- Valores Teóricos

**Tabla 3. Intervalo de referencia consensual para adultos.**

mg/L	mg/L	nmol/L
< 0.5	< 5.0	< 47.6

Fuente: Recomendaciones según el manual COBAS INTEGRA de roche. (41)

- Los CDC/AHA recomendaron los siguientes puntos teóricos (tertiles) para la evaluación del riesgo cardiovascular:

**Tabla 4. Riesgo relativo cardiovascular según los niveles de PCR-us.**

<b>Nivel de PCR-us (mg/L)</b>	<b>Nivel de PCR-us (nmol/L)</b>	<b>Riesgo relativo</b>
< 1.0	< 9.52	Bajo
1.0-3.0	9.52 – 28.6	Medio
> 3.0	> 28.6	Alto

Fuente: Recomendaciones de CDC/AHA para el cálculo de riesgo cardiovascular según la medición de PCR-us. (42)

### **3.7. La proteína c-reactiva y la actualidad**

#### **3.7.1. Importancia de la PCR como marcador de riesgo de la ECV**

Con respecto a la prevención primaria, durante la última década se han asociado los niveles elevados de la PCR plasmática con un número creciente de eventos cardiovasculares. Los análisis tradicionales para determinar los niveles de la PCR carecen de la capacidad para medir con exactitud los niveles inferiores a 3 mg/L, niveles de PCR asociados a la predicción de la enfermedad vascular. Sin embargo, las pruebas desarrolladas más recientemente de alta sensibilidad (PCR-us), pueden determinar niveles de PCR dentro de los rangos de 0,3 a 10 mg/L. (43) (44)

También se ha establecido la asociación pronóstica de la medición de la PCR-us con la ocurrencia de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y muerte cardíaca repentina, incluso entre individuos sin historia de ECV. La asociación entre los niveles de PCR y el riesgo vascular futuro ha sido constante en estudios realizados en los Estados Unidos y Europa. El valor predictor de la medición de los niveles de PCR con respecto a los eventos cardiovasculares es similar para hombres como para mujeres y presenta variaciones poco significativas con respecto a la edad, no fumadores y fumadores, así como para individuos diabéticos y no diabéticos, hiperlipidémicos y normolipidémicos, e hipertensos y normotensos.

Los niveles de la PCR también predicen el riesgo de isquemia recurrente y muerte entre individuos con enfermedad aterosclerótica, angina estable e inestable, pacientes que experimentan angioplastia percutánea e individuos que presentan síndromes coronarios agudos. Los niveles de la PCR predicen la probabilidad de nuevos eventos coronarios en pacientes con angina inestable e infarto agudo del miocardio. Sin embargo, en síndromes coronarios agudos, la PCR predice la recurrencia de infarto del miocardio de manera independiente de los niveles de troponina, sugiriendo que la PCR no es un marcador asociado a la presencia de daño del miocardio. Los niveles elevados de PCR también parece que son pronósticos de eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes con accidente cerebrovascular, y pueden ser un marcador de riesgo de re-estenosis posterior a la intervención coronaria percutánea. La PCR se considera un fuerte predictor de los eventos cardiovasculares, más que la valoración de los niveles de colesterol LDL y HDL. Además, un aumento en los niveles de PCR contribuye al riesgo cardiovascular asociado a otros factores de riesgo tales como la hipertensión, diabetes mellitus, el hábito de fumar y la obesidad. El valor aditivo de la PCR a la investigación de los lípidos en términos de predicción del riesgo coronario ha sido demostrado en varios estudios. (17) (22) (23) (31)

### **3.7.2. Aplicaciones clínicas de la PCR en prevención cardiovascular**

La inflamación juega un papel muy importante en la aterotrombosis, por lo tanto la medición de marcadores inflamatorios como la PCR-us se ha instaurado como un nuevo método para detectar individuos con alto riesgo de ruptura de la placa ateromatosa. En prevención primaria, la utilidad de la PCR ha sido apoyada por varios estudios prospectivos epidemiológicos realizados en individuos sin historia previa de ECV a quienes se les midió la PCR y se encontró que ésta es un predictor fuerte de eventos cardiovasculares futuros. Este valor predictor ha mostrado ser independiente de la edad, estado de fumador, obesidad, hipertensión, historia familiar y diabetes. (21)



Además se ha encontrado que la PCR aporta información pronóstica en cada uno de los niveles de riesgo cardiovascular según la escala de Framingham. Usando pruebas de alta sensibilidad, los niveles de PCR menores de 1, de 1 a 3 y mayores de 3 mg/L corresponden respectivamente a los niveles de riesgo cardiovascular bajo, moderado y alto, como se observa en la tabla 3. El valor predictor de la PCR se incrementa considerablemente cuando es evaluada conjuntamente con el estudio de los lípidos. Comparando valores de colesterol total y us-PCR en un grupo de pacientes, se demostró que el efecto conjunto de estos dos marcadores es mayor que el proporcionado por cada uno de estos individualmente; por lo tanto, esta prueba debe ser considerada como adicional a la evaluación del perfil lipídico para la clasificación del riesgo cardiovascular. Así por ejemplo, individuos con LDL mayor de 130 mg/dL y con PCR mayor de 3 mg/L representarían un grupo de muy alto riesgo cardiovascular usualmente no detectado en la práctica clínica. (21)

La aplicación de la PCR-us como una herramienta útil para el manejo del riesgo, requiere del conocimiento de la distribución de este marcador en la población general, sus características clínicas y la magnitud del riesgo de eventos coronarios futuros que pueden esperarse según los niveles séricos de esta proteína. Es importante tener en cuenta que su aplicación debe ser ajustada para la edad, estado de fumador, historia familiar de evento agudo coronario precoz, diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, frecuencia de ejercicio e índice de masa corporal. Vale la pena anotar que la PCR-us ha sido comparada directamente con otros marcadores de riesgo como la homocisteína y la lipoproteína (a), encontrando que los niveles de us-PCR tienen un mayor poder predictor del riesgo cardiovascular. En el síndrome metabólico la PCR juega un papel importante, ya que refleja la severidad del mismo al correlacionarse con la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial y el deterioro de la fibrinólisis, todos estos factores asociados con esta entidad. Además, varios estudios prospectivos epidemiológicos demostraron que los niveles de us-PCR adicionalmente predicen la incidencia de diabetes mellitus tipo 2. (15)

A pesar que existen otros marcadores inflamatorios que se elevan con el riesgo vascular, como la IL-6 y moléculas de adhesión intercelular, sus mediciones son muy sofisticadas y no son de utilidad clínica. La PCR-us por ser altamente estable permite que sus mediciones puedan realizarse en plasma fresco y congelado, sin requerimientos de recolección especial; su vida media en circulación es de 18 a 20 horas. (15)

Varios factores de riesgo parecen modular la respuesta inflamatoria y afectar las concentraciones de PCR como son:

- La obesidad, la cual está directamente asociada con un incremento de la PCR, ya que la IL-6, un estimulante primario de la síntesis hepática de PCR, es secretada por el tejido adiposo.
- El tabaquismo, el cual también ha demostrado tener relación con un aumento de los niveles de marcadores inflamatorios.
- La diabetes; en los pacientes diabéticos se ha encontrado también niveles elevados de PCR. Evidencias recientes indican que el endotelio estimulado por la hiperglicemia puede producir IL-6 aumentando los niveles de PCR séricos.
- La elevación de la presión sanguínea, que promueve expresiones a nivel del endotelio de citoquinas y activación inflamatoria, lo que sugiere que un mejor control en la hipertensión arterial y la diabetes atenuaría la contribución de la respuesta inflamatoria al riesgo cardiovascular global.

Por todo lo anterior, en prevención primaria, la PCR-us es un predictor independiente de futuros eventos cardiovasculares, que agrega información pronóstica al estudio de los lípidos, al síndrome metabólico y a la escala de riesgo de Framingham. Para el manejo global del riesgo, la us-PCR es usada en conjunto con el colesterol; individuos con niveles de LDL mayores de 160 mg/dL y niveles de us-PCR elevados requieren intervención terapéutica agresiva. Pacientes con LDL entre 130 y 160 mg/dL y us-PCR elevada indican una elevación global del riesgo y deben seguirse al máximo en ellos las guías de tratamiento del consenso para lípidos. Para individuos con LDL mayor de 130 mg/dL, una us-PCR elevada implica sustancialmente un riesgo más alto que el que predice el LDL solo, por lo tanto en este caso deben

hacerse cambios en el estilo de vida. Pacientes con LDL alto y us-PCR alta tienen riesgo elevado de tener síndrome metabólico y se les debe cuantificar la glicemia en ayunas. (44)

## 5. POBLACIÓN Y MÉTODOS

### 5.1. Tipo y diseño de la investigación:

Estudio descriptivo de corte transversal.

### 5.2. Selección de unidad de análisis:

**5.2.1 Unidad primaria de muestreo:** Pacientes adultos diabéticos e hipertensos de 20 a 90 años que asistieron a control en la consulta externa de la Liga Guatemalteca del Corazón, zona 12, durante enero a febrero 2013.

**5.2.2 Unidad de análisis:** Resultado de laboratorio de la proteína C reactiva ultrasensible y datos proporcionados por los pacientes adultos diabéticos e hipertensos registrados en el Instrumento de recolección de datos diseñado para el efecto.

**5.2.3 Unidad de información:** Pacientes adultos diabéticos e hipertensos que asistieron a la consulta externa de Liga Guatemalteca del Corazón, zona 12.

### 5.3. Población y muestra:

**5.3.1. Población o universo:** Pacientes adultos que asistieron a control en la consulta externa de la Liga guatemalteca del Corazón, zona 12, durante enero a febrero 2013.

**5.3.2. Muestra:** 40 pacientes diabéticos y 40 pacientes hipertensos de 20 a 90 años que asistieron a control en la consulta externa de la Liga guatemalteca del Corazón, zona 12, durante enero a febrero 2013.

**5.3.3. Marco muestral:** La Liga Guatemalteca del Corazón zona 12, cuenta con una clínica cardiológica dirigida por el cardiólogo el Dr. Alejandro Amado, quien atiende 5 pacientes hipertensos de 8 a 10 de la mañana de lunes a viernes, a los cuales le realiza un registro clínico y estudios complementarios. Por lo que en la clínica cardiológica se atiende un total de 100 pacientes hipertensos al mes. La Liga Guatemalteca del Corazón zona 12, también cuenta con una clínica de endocrinología dirigida por el endocrinólogo el Dr. Gilberto Hernández, quien atiende 4 pacientes diabético de 8 a 10 de la mañana los días lunes, miércoles y viernes, a los cuales les realiza un registro clínico y estudios complementario. Por lo que en la clínica endocrinológica se atiende un total de 40 pacientes al mes.

La muestra se tomó por conveniencia debido al costo de PCR-us (Q45.00 c/una) y a la baja afluencia de pacientes que se presentaron durante el mes de febrero. Tomando en cuenta para el estudio 40 pacientes adultos hipertensos y 40 pacientes adultos diabéticos.

#### **5.4. Selección de los sujetos a estudio:**

##### **5.4.1. Criterios de inclusión:**

- Pacientes adulto con diagnóstico previo de diabetes mellitus, que lleva su control en la consulta de la Liga Guatemalteca del Corazón, zona 12.
- Pacientes adulto con diagnóstico previo de hipertensión arterial, que lleva su control en la consulta externa de la Liga Guatemalteca del Corazón, zona 12.
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio.
- Pacientes que se encontraban en el lugar de estudio al realizar el trabajo de Campo.

##### **5.4.2. Criterios de exclusión:**

- Todo paciente adulto con diagnóstico previo de diabetes mellitus que no lleva su control en la consulta externa de la Liga Guatemalteca del Corazón.
- Todo paciente adulto con diagnóstico previo de hipertensión arterial que no lleva su control en la consulta externa de la Liga Guatemalteca del Corazón.
- Todo paciente adulto que lleva su control en la consulta externa de la Liga Guatemalteca del Corazón que presenta como diagnóstico ambas patologías (diabetes mellitus e hipertensión arterial).
- Pacientes que tengan una infección bacteriana o viral aguda durante la toma de la muestra.
- Pacientes que padezcan de alguna enfermedad crónica que pueda alterar los valores de proteína C reactiva (como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide)
- Paciente que padezca de alguna neoplasia.
- Pacientes que deciden no colaboran con el estudio.

### 5.5. Operacionalización de las Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Análisis Estadístico	Instrumento
PCR-us	Proteína plasmática circulante que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.	Resultado de niveles de PCR-us en suero de pacientes diagnosticados con diabetes mellitus o hipertensión, procesados en el COBAS INTEGRAS 400/400 plus en el laboratorio de la Liga Guatemalteca del Corazón.	Cuantitativa	De Intervalo	Se realizaran graficas y tablas para valoración del riesgo cardiovascular, de la siguiente manera:  0.15-1mg/L –R. Leve  1-3mg/L – R. Moderado  >3 mg/L - R. Alto	Boleta de recolección de datos.
Características de los pacientes adultos	Cualidad que presentan los pacientes diabéticos o hipertensos que asisten a control a la Liga Guatemalteca del Corazón, zona 12.	<b>Edad:</b> Es el término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido una persona.  Respuesta oral referida por el paciente.	Cualitativa	De Intervalo	Se generaran intervalos y sus respectivas gráfica para comparar grupos etáreos, de la siguiente manera:  21 – 30 años 31 – 40 años 41 – 50 años 51 – 60 años 61 – 70 años 71 – 80 años 81 – 90 años	

		<p><b>Sexo:</b> Cualidad femenina o masculina atribuida a un individuo de acuerdo a su rol en la sociedad.</p>	<p>Respuesta oral referida por el paciente.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>Se realizarán gráficas y tablas para comparar ambos géneros.</p>	
<p>Factor de Riesgo</p>	<p>Es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud.</p>	<p><b>Obesidad:</b> Exceso de peso dado por el aumento de la grasa corporal.</p>	<p>Se realizara con el cálculo de IMC (peso en Kg/ talla en mt2).</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>De Intervalo</p>	<p>Se generaran los intervalos establecidos para el IMC, para clasificar a los pacientes en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 18.5 – Bajo Peso</li> <li>18.5 – 24.9 – Normal</li> <li>25 – 29.9 – Sobrepeso</li> <li>30 – 34.9 – Obesidad I</li> <li>35 – 39.9 – Obesidad II</li> <li>&gt;40 – Obesidad Mórbida</li> </ul>	<p>Boleta de recolección de datos.</p>







## **5.6. Técnicas, procedimientos e instrumentos**

**5.6.1. Técnica:** Se realizó entrevista directa, recolección de medidas antropométricas realizada con una báscula/altímetro y cinta métrica y exámenes de laboratorio del expediente clínico del paciente.

**5.6.2. Procedimiento:** Se realizó de la siguiente manera:

5.6.2.1. Se asistió a la consulta externa de la Liga Guatemalteca del Corazón, zona 12, durante la última semana de enero, mes de febrero y primera semana de marzo del año 2013 de 7:00 am a 9:30 am. Se presento cada día un tazón con 5 papeles a los pacientes, de los cuales 3 se encontraban marcados para ser incluidos dentro del estudio.

5.6.2.2. Se informó a las participantes sobre los objetivos y la contribución de su participación.

5.6.2.3. Se solicitó el consentimiento informado de cada participante.

5.6.2.4. Se realizó una entrevista directa por medio de los investigadores.

5.6.2.5. Se tomaron las medidas antropométricas a cada paciente pesándolos, midiendo la estatura y circunferencia abdominal.

5.6.2.6. Se recolectaron los exámenes de laboratorio del expediente clínico del paciente.

**5.6.3. Instrumentos:** Los investigadores realizaron un cuestionario el cual constó de dos partes donde se proporcionó los datos necesarios para realizar la caracterización y la recopilación de medidas antropométricas/exámenes de laboratorio.

## **5.7. Procesamiento y análisis de datos:**

**5.7.1. Procesamiento:** La información obtenida en la boleta de recolección de datos tabuló por cada uno de los investigadores según su respectiva población (pacientes diabéticos y pacientes hipertensos) para establecer

las características de los pacientes, medidas antropométricas y recopilación de exámenes de laboratorio.

5.7.1.1. Las características se procesaron de la siguiente manera:

<b>Característica</b>	<b>Clasificación</b>
Edad	Años
Tipo de Patología	Diabetes Mellitus Hipertensión arterial
Tabaquismo	Sí No
Actividad Física	Sí No
Padece de alguna Infección Aguda	Sí No
Padece de Lupus Eritematoso Sistémico o Artritis Reumatoide	Sí No

5.7.1.2. Medidas antropométricas

<b>Medidas antropométricas</b>	
Peso	kg
Talla	mts.
IMC	Bajo peso <18.5 kg/mts <sup>2</sup>
	Normal 18.5-24.9 kg/mts <sup>2</sup>
	Sobrepeso 25-29.9 kg/mts <sup>2</sup>
	Obesidad GI 30-34.9 kg/mts <sup>2</sup>
	Obesidad GII 35-39.9 kg/mts <sup>2</sup>
	Obesidad Mórbida >40 kg/mts <sup>2</sup>
CA	<88 cm en mujeres
	<102 cm en hombres

5.7.1.3. Los exámenes de laboratorio

Examen de Laboratorio	Aspecto a evaluar	Puntaje asignado
PCR-us	Pcr-us	<1.00 mg/L (riesgo leve) 1-3 mg/L (riesgo moderado) >3.00 mg/L (riesgo alto)
Perfil Lipídico	CT	<200 mg/dL
	LDL	<100 mg/dL
	HDL	>50 en mujeres >40 en hombres
	TG	<200 mg/dL
v/s	v/s	<20mm/h

La información se procesó en computadora HP Compaq con un sistema operativo Windows Vista 7 Starter, con paquete de Microsoft Office 2,010, realizando tabulación de los datos a través del programa Excel 2,010. Se verificó que la información se trasladara de manera completa y sin errores.

**5.7.2. Análisis:** La base de datos creado en Microsoft Excel 2.10 fue la fuente de la información para la elaboración de tablas, con la respectiva discusión de resultados.

**5.8. Alcances y límites de la investigación:**

**5.8.1. Alcances:** Lo que se busca lograr con la investigación es dar a conocer la proteína C reactiva ultrasensible como factor predictivo de riesgo de enfermedad cardiovascular y que se tome en cuenta para el estudio rutinario de estos pacientes. Aprovechando la oportunidad que dio la Liga Guatemalteca del Corazón de proporcionar los pacientes para colaborar con el estudio, ya que se podrá tomar una muestra suficiente y validada por los doctores especialistas que ayudaran al tamizaje de los individuos. Además servirá de motivación e interés para la continuación de la

investigación de este tema en nuestro ambiente que tanto lo necesita la población guatemalteca ya que no hay estudios recientes acerca del mismo.

**5.8.2. Límites:** Durante el trabajo de campo se vio limitada la muestra debido a la poca afluencia de pacientes a la consulta externa de la liga guatemalteca del corazón, así como a un número de pacientes que no pudieron ser incluidos en el estudio por padecer enfermedades infecciosas o reumatológicas. La muestra también se vio limitada por el costo de la PCR-us (Q45.00) la cual fue costeadada por los investigadores.

### **5.9. Aspectos éticos de la investigación:**

La investigación tomó en cuenta los siguientes puntos:

- De acuerdo a los tres principios fundamentales de la ética en investigación con personas, los cuales son; *Autonomía, Beneficencia y Justicia*, estos principios individuales y colectivos se respetaron a cabalidad, se realizó consentimiento informado para cada paciente los cuales fueron incluidos dentro del estudio (ver anexos).
- Se respetara la decisión de todo paciente que cumpla con los criterios a investigar que decida no participar en la investigación por cualquiera de los motivos que exponga.
- Toda información recopilada será mantenida en estricta confidencialidad y con exclusivo fin académico.
- El Médico está obligado a guardar secreto profesional sobre hechos visto, oído o relatado en el ejercicio de su profesión.
- El Médico no revelara testimonio, hecho que le hayan sido confiados en el ejercicio de su profesión, salvo en los casos prescritos por la ley.

## 6. RESULTADOS

Los siguientes cuadros se realizaron por medio de los datos obtenidos durante la entrevista y los resultados de laboratorio de los 40 pacientes diabéticos y 40 pacientes hipertensos de 20 a 90 años seleccionados en la Liga Guatemalteca del Corazón zona 12. Los datos fueron clasificados en base al valor de la PCR-us en riesgo leve <1mg/L, intermedio 1-3mg/L y elevado >3mg/L; y en base a las recomendaciones del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) y el Panel de Tratamiento de Adultos (ATPIII) para el perfil de lípidos, y de la Asociación Americana de Cardiología (AHA) para la PCR-us.

**Cuadro 6.1.**

Media de PCR-us e intervalo de confianza de los pacientes diabéticos e hipertensos atendidos en la Liga Guatemalteca del Corazón, zona 12 durante enero a febrero del 2013

	<b>PCR-us Media</b>	<b>Intervalo de confianza</b>
<b>Diabéticos</b>	2.7 mg/L	0.216 - 8.983
<b>Hipertensos</b>	3.455 mg/L	0.34 - 7.58

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

**Cuadro 6.2.**

Clasificación del riesgo cardiovascular según los niveles de PCR-us en los pacientes diabéticos e hipertensos atendidos en la Liga Guatemalteca del Corazón, zona 12 durante enero a febrero del 2013

	<b>Riesgo Leve (PCR-US &lt;1mg/L)</b>	<b>Riesgo Intermedio (PCR-US 1-3mg/L)</b>	<b>Riesgo Elevado (PCR-US &gt;3mg/L)</b>	<b>PCR-US &gt; 10mg/L</b>
<b>Diabéticos</b>	11	16	11	2
<b>Hipertensos</b>	3	15	17	5
<b>TOTAL</b>	14	31	28	7

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

### Cuadro 6.3.

Edad de los pacientes diabéticos e hipertensos, clasificados según valor de PCR-us, atendidos en la Liga Guatemalteca del Corazón, zona 12 durante enero a febrero del 2013

<b>Rango de edades - DM</b>	<b>Riesgo Leve (PCR-US &lt;1mg/L)</b>	<b>Riesgo Intermedio (PCR-US 1-3mg/L)</b>	<b>Riesgo Elevado (PCR-US &gt;3mg/L)</b>	<b>PCR-US &gt; 10mg/L</b>	<b>TOTAL</b>
<b>21 a 30 años</b>	0	1	2	0	3
<b>31 a 40 años</b>	1	3	0	0	4
<b>41 a 50 años</b>	0	6	6	0	12
<b>51 a 60 años</b>	3	7	11	1	22
<b>61 a 70 años</b>	7	7	8	4	26
<b>71 a 80 años</b>	3	6	0	1	10
<b>81 a 90 años</b>	0	1	1	1	3
<b>TOTAL</b>	14	31	28	7	80

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

**Cuadro 6.4.**

Caracterización de los pacientes diabéticos e hipertensos, clasificados según valor de PCR-us, atendidos en la Liga Guatemalteca del Corazón, zona 12 durante enero a febrero del 2013

	Diabéticos				Sub-total	Hipertensos				Sub-total	Total		
	Femenino		Masculino			Femenino		Masculino					
	PCR-us <1mg/L	PCR-us >1mg/L	PCR-us <1mg/L	PCR-us >1mg/L		PCR-us <1mg/L	PCR-us >1mg/L	PCR-us <1mg/L	PCR-us >1mg/L				
<b>Tabaquismo</b>													
	Fumadores	0	1	1	0	0	0	3	0	0	2	5	7
	No fumadores	7	20	3	6	3	21	0	0	6	36	30	66
<b>Actividad física</b>													
	Si realiza	1	6	3	3	3	10	0	0	3	13	15	28
	No realiza	6	15	1	3	1	14	0	0	5	25	20	45
	Normal	4	3	1	0	0	3	0	0	1	8	6	14
<b>IMC</b>													
	Sobrepeso	2	9	1	4	1	14	0	0	4	16	19	35
	Obesidad I	0	6	2	1	0	4	0	0	2	9	6	15
	Obesidad II	1	1	0	1	0	2	0	0	0	3	2	5
	Obesidad III	0	2	0	0	0	1	0	0	1	2	2	4
<b>CA</b>													
	<102cm (M); <88cm (F)	5	5	2	4	2	4	2	0	2	16	8	24
	>102cm (M); >88cm (F)	2	16	2	2	2	20	1	0	6	22	27	49
<b>Colesterol total</b>													
	<200 mg/dL	5	9	3	2	2	10	2	0	6	19	18	37
	>200 mg/dL	2	12	1	4	1	14	1	0	2	19	17	26
<b>Colesterol LDL</b>													
	<100 mg/dL	2	4	1	1	1	7	2	0	2	8	11	19
	>100 mg/dL	5	17	3	5	3	17	1	0	6	30	24	54
<b>Colesterol HDL</b>													
	>40mg/dL (M); >50mg/dL (F)	4	13	4	3	3	10	3	0	3	24	16	40
	<40mg/dL; (M); <50mg/dL (F)	3	8	0	3	0	14	0	0	5	14	19	33
<b>TG</b>													
	<150 mg/dL	3	10	2	2	2	9	1	0	2	17	12	29
	>150 mg/dL	4	11	2	4	2	15	2	0	6	21	23	44
<b>Indice de Castelli</b>													
	<4.5 (M); <5 (F)	5	14	2	3	2	13	3	0	4	24	20	44
	>4.5 (M); >5 (M)	2	7	2	3	2	11	0	0	4	14	15	29
<b>v/s</b>													
	<20 mg/dL	7	20	4	6	4	19	3	0	8	37	30	67
	>20 mg/dL	0	1	0	0	0	5	0	0	0	1	5	6

Fuente: Instrumento de recolección de datos.





## 7. DISCUSIÓN

De los ochenta pacientes seleccionados se encontraron 40 hipertensos y 40 diabéticos de estos el 26.25% (21) son hombres y el 73.75% (59) son mujeres, a los cuales se les realizó la entrevista, toma de PCR-us (proteína C-reactiva ultrasensible) y exámenes de laboratorio (perfil lipídico y velocidad de sedimentación). Se aclara que los pacientes que presentaron PCR-us en concentraciones  $>10\text{mg/L}$  (7 pacientes) no fueron tomados en cuenta como pacientes en riesgo alto de padecer un evento cardiovascular ya según el Manual Roche para el COBAS INTEGRAS, instrumento utilizado para el procesamiento de la PCR-us y diversos estudios en los cuales está fundamentada la investigación, indican que la muestra de laboratorio se debe repetir ya que un valor arriba del mencionado indicaría una patología de origen no cardiovascular, como por ejemplo el de origen infeccioso o reumatológico. (17) (40)

La interpretación de los resultados se realizó de acuerdo con las recomendaciones del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) y el Panel de Tratamiento de Adultos (ATPIII) para el perfil de lípidos, y de la Asociación Americana de Cardiología (AHA) para la PCRus.

La media de PCR-us en pacientes diabéticos fue de 2.7 mg/L con un intervalo de confianza de 0.216-8.983 mg/L; los pacientes hipertensos presentaron una media de 3.455 mg/L con un intervalo de confianza de 0.34 - 7.58 mg/L, en comparación con una media de 4.2 mg/L (2.8-7.1 mg/L) que mostro el estudio JUPITER. La diferencia entre la media de ambos estudios se debe a que el estudio JUPITER se realizo a pacientes que se encontraban sanos sin ninguna enfermedad establecida en tanto que en la presente investigación la muestra se tomo a pacientes diabéticos e hipertensos. (Cuadro 6.1) (6)

La clasificación de los pacientes según el tipo de riesgo cardiovascular en relación con la medición de la PCR-us fueron: en el grupo de hipertensos, de los cuarenta pacientes a estudio el 87.5% (35) se encontró en algún tipo de riesgo cardiovascular, de los cuales el 7.5% (3) se encontró en riesgo bajo, el 37.5% (15) en riesgo moderado y el 42.5% (17) en riesgo alto. En el grupo de diabéticos con la misma cantidad de pacientes el 95% (38) se encontró en algún tipo de riesgo cardiovascular de los cuales, el 27.5% (11) se encontró en riesgo bajo, el 40% (16) en riesgo moderado y el 27.5% (11) en riesgo alto. En base a estos resultados el 73.75% de la población total a estudio se encuentra

clasificada en riesgo moderado a alto de padecer un evento cardiovascular, de estos el 40% pertenece al grupo de hipertensos y el 33.75% al grupo de diabéticos. Esta clasificación se basa en los estudios realizados por la AHA los cuales indican una fuerte asociación entre enfermedad cardiovascular y PCR-us  $>1\text{mg/L}$ . La causa de la elevación de PCR-us en pacientes diabéticos se debe a que el endotelio estimulado por la hiperglicemia puede producir IL-6 aumentando los niveles de PCR séricos; en pacientes hipertensos la presión sanguínea elevada promueve la expresión a nivel del endotelio de citoquinas y activación inflamatoria. (Cuadro 6.2) (10)

El grupo etario donde se encontraron la mayoría de casos tanto para el grupo de pacientes diabéticos como para el de hipertensos fue el comprendido entre 61 a 70 años, con un total de 26 pacientes (13 hipertensos y 13 diabéticos) correspondiendo al 32.5% del total de pacientes; de estos 7 presentaron PCR-us  $<1\text{ mg/L}$ , 7 presentaron PCR-us entre  $1\text{-}3\text{mg/L}$  y 8 PCR-us  $>3\text{ mg/L}$ . En segundo lugar se encuentra el grupo etario comprendido entre 51-60 años con 22 pacientes (13 diabéticos y 9 hipertensos) lo que corresponden al 27.5% del total de pacientes. Los grupos etarios con el menor número de casos corresponden a 21-30 años y 81-90 años con 3 pacientes cada uno lo que corresponden al 7.5% de la población. Estos resultados se pueden comparar con un estudio realizado en México el cual la edad promedio fue de 59 años. Una posible causa de este fenómeno es que la diabetes mellitus y la hipertensión al ser enfermedades crónicas tengan una mayor repercusión en la población comprendida entre las edades de 61 a 70 años; otra posibilidad es que este grupo etario tenga una mayor preocupación por su enfermedad asistiendo regularmente a control. (Cuadro 6.3) (2)

El tabaquismo no fue un factor de riesgo común entre los sujetos a estudio ya que de los 80 pacientes solo el 17.5% (3 hipertensos y 4 diabéticos) refirió fumar o haber fumado en el pasado y de estos solamente uno presentó PCR-us  $<1\text{mg/L}$ , 4 presentaron PCR-us entre  $1\text{-}3\text{mg/L}$  y 2 presentaron PCR-us  $>3\text{mg/L}$ . De los no fumadores el 16.25% (3 hipertensos y 10 diabéticos) presentó PCR-us  $<1\text{mg/L}$ , y el 68.75% (29 hipertensos y 26 diabéticos) presentó PCR-us  $>1\text{mg/L}$ . Esto indica que hay una asociación positiva entre PCR-us y futuros eventos coronario tanto en fumadores como no fumadores. Recientes estudio han demostrado que el tabaquismo promueve el aumento de marcadores inflamatorios con la elevación respectiva de la PCR-us. (Cuadro 6.4) (44)

Se evidencio que de las 80 personas que fueron seleccionadas el 57.5% (20 hipertensos y 26 diabéticos) no realiza ningún tipo de actividad física, como: caminar, trotar, correr, nadar, bicicleta u otro deporte durante 30 a 60 minutos como mínimo 3 veces a la semana. De estos pacientes 8 presentaron PCR-us < 1mg/L, 36 presentaron PCR-us entre 1-3mg/L y 2 presentaron PCR-us > 3mg/L. La inactividad física es un factor que predispone a la elevación de la PCR-us ya que promueve la obesidad, disminución del nivel del HDL-c, una tendencia a la hipertrigliceridemia e hiperglucemia en diabéticos. (Cuadro 6.4) (37)

El índice de masa corporal del total de sujetos a estudio utilizado para evaluar su estado nutricional, fue el siguiente: el 17.5% (14) pacientes se encontró en bajo peso o peso normal, el 50% (40) en sobrepeso, el 18.75% (15) en obesidad grado I, el 7.5% (6) en obesidad grado II, y el 6.25% (5) en obesidad mórbida. Esto nos indica que el 82.5% de los pacientes a estudio tiene un peso no saludable y es un factor de riesgo cardiovascular. Se observa que los valores obtenidos según la medición de la circunferencia abdominal (C.A) en cada paciente seleccionado, únicamente el 8.75% (7) presentó una C.A adecuada (F<88cm; M<102cm según la NCEP/ATPIII para pacientes con riesgo cardiovascular) y PCR-US normal. El 8.75% (7) presentó una C.A inadecuada y PCR-US normal, el 17.5% (14) presentó una C.A adecuada con PCR-US anormal y el 56.25% (45) presentó una C.A inadecuada con PCR-US anormal. Esto datos se pueden comparar con un estudio en Brasil en donde se asocio significativamente los resultados alterados de la PCR-us y la obesidad. La causa principal de este problema es la dieta inadecuada que consumen ya que es alta en carbohidratos y grasas que contribuyen a un aumento continuo de peso. La obesidad esta directamente asociada con un incremento de la PCR-us, ya que la IL-6, un estimulante primario de la síntesis hepática de PCR-us, es secretada por el tejido adiposo. (Cuadro 6.4) (9) (37) (44)

Se evidenció que los valores de colesterol total, para los pacientes con hipertensión fueron: el 45% (18) presentó niveles de colesterol total normal (<200mg/dl según la NCEP/ATPIII para pacientes con riesgo cardiovascular) con PCR-us elevada, el 35% (14) presentó niveles de colesterol total anormal y PCR-us elevada, y únicamente el 2.5% (2) presentó niveles de colesterol total y PCR-us normales. En los pacientes diabéticos se encontró que el 25% (10) presentó niveles de colesterol total normal con PCR-us elevada, el 42.5% (17) presentó niveles de colesterol total anormal y PCR-us elevada, y el 20% (8) presentó niveles de colesterol total y PCR-us normales. En base a estos resultado el

38.75% de los 80 pacientes a estudio presentó una relación entre niveles de colesterol total elevado y PCR-us anormal. (Cuadro 6.4)

Se muestran los resultados de colesterol LDL, en los pacientes hipertensos se encontró que: el 20% (8) presentó niveles de colesterol LDL normal (<100mg/dl según la NCEP/ATPIII para pacientes con riesgo cardiovascular) y PCR-us elevada, el 60% (24) presentó niveles de colesterol LDL anormal y PCR-us elevada, y únicamente el 2.5% (2) presentó niveles de colesterol LDL y PCR-us normales. Los resultados de los pacientes diabéticos fueron: el 15% (6) presentó niveles de colesterol LDL normal y PCR-us elevada, el 52.5% (21) presentó niveles de colesterol LDL anormal y PCR-us elevada, y solo el 3.75% (3) presentó niveles de colesterol LDL y PCR-us normales. En base a estos resultados el 56.25% de los 80 pacientes a estudio presentó una relación entre un colesterol LDL elevado y PCR-us anormal. Según el estudio: "Relación del LDL-c y riesgo relativo para enfermedad cardiovascular", se indica que por cada aumento de 30mg/dL el riesgo relativo para enfermedad coronario aumenta un 30%, además según la NCEP/ATP III el LDL-c >100mg/dL aumenta 2 veces el riesgo de padecer un evento cardiovascular. (Cuadro 6.4) (36)

Se muestran los resultados de colesterol HDL, en los pacientes hipertensos se encontró que el 30% (12) presentó niveles de colesterol HDL normal (F:>50mg/dl; M:>40mg/dl según la NCEP/ATPIII para pacientes con riesgo cardiovascular) y PCR-us elevada, el 50% (20) presentó niveles de colesterol HDL anormal y PCR-US elevada, y solo el 3.75% (3) presentó niveles de colesterol HDL y PCR-us normales. En el grupo de los diabéticos los resultados fueron: el 40% (16) presentó niveles de colesterol HDL normal y PCR-us elevada, el 27.5% (11) presentó niveles de colesterol HDL anormal y PCR-us elevada, y el 17% (7) presentó niveles de colesterol HDL y PCR-us normales. En base a estos resultados el 38.75% de los 80 pacientes a estudio presentó una relación entre un colesterol HDL anormal y PCR-us anormal. (Cuadro 6.4)

Se muestran los resultados de triglicéridos, en los pacientes hipertensos se encontró que el 27.5% (11) presentó niveles de triglicéridos normales (<150mg/dl según la NCEP/ATPIII para pacientes con riesgo cardiovascular) y PCR-us elevada, el 52.5% (21) presentó niveles de triglicéridos anormales y PCR-us elevada, y solo el 1.25% (1) presentó niveles de triglicéridos y PCR-us normales. Para el grupo de diabéticos se encontró que: el 30% (12) presentó niveles de triglicéridos normales y PCR-us elevada, el 37.5% (15) presentó

niveles de triglicéridos anormales y PCR-us elevada, y el 12% (5) presentó niveles de triglicéridos y PCR-us normales. En base a estos resultados el 45% de los 80 pacientes a estudio presentó una relación entre triglicéridos elevado y PCR-us anormal. Según la NCEP/ATP III los TG >150 mg/dL aumenta 2 veces el riesgo de padecer un evento cardiovascular. (Cuadro 6.4) (36)

Los valores del índice de Castelli o índice de Framingham tomados a los sujetos a estudio indican que en el grupo de hipertensos el 45% (18) presentó un Índice de Castelli normal (Col. Total / Col. HDL, F: <4.5; M: <5) y PCR-us elevada, y el 35% (14) presentó un Índice de Castelli anormal con PCR-us elevada. En cuanto al grupo de diabéticos el 42.5% (17) presentó un Índice de Castelli normal y PCR-us elevada, y 25% (10) presentó un Índice de Castelli anormal y PCR-us elevada. El índice de Castelli es un predictor de riesgo cardiovascular a 5 años, según la NCEP/ATP III el índice de Castelli elevado aumenta 4 veces el riesgo cardiovascular, si el Índice de Castelli está relacionado con PCR-us elevada provoca un aumento de 6 veces el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular. (Cuadro 6.4) (38)

Se muestra que únicamente el 8.75% (8) de ambos grupos presentó una velocidad de sedimentación >20mm/h, de este grupo solamente un paciente se correlaciono con elevación de la PCR-us (15.7mg/L) por lo que se puede afirmar que este paciente si presentaba un proceso infeccioso u otra etiología. (Cuadro 6.4)



## 8. CONCLUSIONES

- 8.1 Los pacientes diabéticos e hipertensos presentan valores de PCR-us  $>1\text{mg/L}$  debido a que el 73.75% de la población total a estudio presentó valores de PCR-us  $>1\text{mg/L}$  y  $<10\text{ mg/L}$ . La media de PCR-us en pacientes diabéticos fue de  $2.7\text{mg/L}$  (0.216-8.983mg/L) en comparación con los hipertensos que mostraron una media de  $3.455\text{mg/L}$  (0.34 - 7.58mg/L).
- 8.2 La clasificación de los pacientes a estudio según el tipo de riesgo cardiovascular en relación con la medición de la PCR-us fue el 17.5% (3 hipertensos y 11 diabéticos) se encontró en riesgo bajo, el 38.75% (15 hipertensos y 16 diabéticos) se encontró en riesgo moderado y el 35% (17 hipertensos y 11 diabéticos) se encontró en riesgo alto.
- 8.3 Del 73.75% de la población total a estudio clasificada en riesgo moderado a alto de padecer un evento cardiovascular el 40% pertenece al grupo de hipertensos y el 33.75% pertenece al grupo de diabéticos.
- 8.4 Las características de la población a estudio fueron las siguientes: el rango de edad en el que se encontró el mayor número de casos fue el de 61 a 70 años que corresponde al 32.5% de la población, el 17.5% de la población es fumadora y el 82.5% restante es no fumadora; en cuanto a la actividad física el 42.5% refirió realizar alguna actividad como: caminar, correr, nada, entre otros y el 57.5% no realiza ninguna actividad. En cuanto a las medidas antropométricas, el 82.5% de los pacientes a estudio presentó un peso no saludable, de esto el 50% (40) se encontró en sobrepeso, el 18.75% (15) en obesidad grado I, el 7.5% (6) en obesidad grado II y el 6.25% (5) en obesidad mórbida. El 56.25% de los pacientes a estudio presentó una C.A inadecuada correlacionándose con PCR-anormal. En cuanto a los resultados de laboratorio (perfil lipídico y velocidad de sedimentación) comparado con la elevación de la PCR-us se concluyó que el 38.75% de los 80 pacientes a estudio presentó una relación entre colesterol total elevado y PCR-us anormal; el 56.25% de los 80 pacientes a estudio presentó una relación entre colesterol LDL elevado y una PCR-us anormal; el 38.75% de los 80 pacientes a estudio presentó una relación entre un colesterol HDL anormal y PCR-us anormal; el 45% de los 80



pacientes a estudio presentó una relación entre triglicéridos elevados y PCR-us anormal. En cuanto al índice de Castelli solamente el 35% de los pacientes mostraron relación entre índice de Castelli anormal y PCR-us anormal, lo que indica estos pacientes presentan 6 veces más riesgo de presentar un evento cardiovascular que lo pacientes que presentaron solamente el índice de Castelli elevado o solamente la PCR-us elevada. En cuanto a la velocidad de sedimentación el 8.75% (8) presentó una velocidad de sedimentación >20mm/h, de este grupo solamente un paciente se correlaciono con elevación de la PCR-us (15.7mg/L) por lo que se puede afirmar que este paciente si presentaba un proceso infeccioso/reumatológico; ninguno de los pacientes refirió padecer alguna enfermedad infecciosa o reumatológica.

## 9. RECOMENDACIONES

- 9.1 A las instituciones públicas, privadas o que tienen alguna relación con pacientes diabéticos, hipertensos o que padezcan algún riesgo cardiovascular se recomienda la medición de la PCR-us y conservar su valor  $<1\text{mg/L}$ .
- 9.2 A las instituciones públicas, privadas o que tienen alguna relación con pacientes diabéticos, hipertensos o que padezcan algún riesgo cardiovascular se recomienda educar a los pacientes para que modifiquen estilos de vida perjudiciales como: tabaquismo, obesidad ( $\text{IMC} >25\text{kg/mt}^2$ ), sedentarismo; además se recomienda que estas instituciones velen por el cumplimiento de las metas establecidas por la NCEP/ATPIII de modificar otros factores de riesgo como: mantener una P/A  $<130/80\text{mmHg}$ , un colesterol total  $<175\text{mg/dL}$  ( $<4.5\text{mmol/dL}$ ), un LDL-c  $<100\text{mg/dL}$  ( $<2.5\text{mmol/dL}$ ), un HDL-c  $>40\text{mg/dL}$  en hombres y  $>50\text{mg/dL}$  en mujeres, y un control de la glucosa apropiado.
- 9.3 A los médicos tratantes se recomienda dar seguimiento y tratamiento con estatinas a los pacientes del estudio, especialmente a los pacientes que tienen factores de riesgo asociados a elevación de la PCR-us, y/o asociados a un índice de Castelli elevado.
- 9.4 A los médicos de Guatemala realizar la medición de la PCR-us en pacientes que presenten factores de riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (diabéticos e hipertensos) como prevención primaria.



## 10. APORTES

Con esta investigación se pretende lograr una mayor cobertura en prevención primaria en cuanto al riesgo de presentar un evento cardiovascular se refiere y sobretodo en pacientes que se encuentran más predispuestos a padecerlo como lo son las personas diabéticas e hipertensas. Con este diagnostico temprano se podrán tomar las mejores opciones terapéuticas que se les puedan ofrecer a este tipo de pacientes.

El examen de la proteína c reactiva ultrasensible es un marcador de inflamación aguda, el cual tiene un costo relativamente accesible y de fácil realización por lo que con esta investigación lo que se intenta implementar es que este examen se realice de forma rutinaria a todos los pacientes que presenten morbilidades o patologías que los predisponga a riesgo cardiovascular al igual que se realiza el perfil de lípidos, hematología y otros exámenes complementarios, ya que en otros países como E.E.U.U y Europa ya se le está dando la importancia que merece. Y qué mejor que implementar este examen primero en una institución especializada en este tipo de pacientes como lo es La Liga Guatemalteca del Corazón que tiene tan prestigiosos médicos especialistas laborando con el fin de dar el mejor tratamiento, para luego expandirse por todo el gremio guatemalteco de médicos.



## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy. *Circulation AHA* [en línea] 2003 [accesado 5 Oct 2012]; 108(3): 250-2. Disponible en:  
<http://circ.ahajournals.org/content/108/3/250.full?sid=786c7c61-b039-4b17-86ec-b7c9fb7a6009>
2. Capelini F, Durazo F. La proteína C reactiva ultrasensible, un marcador de riesgo cardiovascular. *Rev Mex Patol Clin* [en línea] 2008 Abr-Jun [accesado 5 Oct 2012]; 55(2): 55-3. Disponible en:  
<http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2008/pt082a.pdf>
3. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. [en línea] Ginebra: OMS; 2012 [accesado 5 Oct 2012] Disponible en:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>
4. Organización Panamericana de la Salud. Sistema regional de mortalidad, 2012: causas principales de mortalidad en las Américas. [en línea] Washington, D.C.: OPS; 2012 [accesado 7 Oct 2012] Disponible en:  
[http://ais.paho.org/hiph/viz/mort\\_causasprincipales\\_lt\\_oms.asp](http://ais.paho.org/hiph/viz/mort_causasprincipales_lt_oms.asp)
5. ----- . Estrategia regional y plan de acción para un enfoque integrado sobre la prevención y el control de las enfermedades crónicas. [en línea] Washington D.C.: OPS; 2007 [accesado 7 Oct 2012] Disponible en:  
[http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/OPS\\_Estrategia\\_Regional\\_plan\\_accion\\_sobre\\_ENT\\_SP\\_2006.pdf](http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/OPS_Estrategia_Regional_plan_accion_sobre_ENT_SP_2006.pdf)
6. ----- . Encuesta de diabetes, hipertensión y factores de riesgo de enfermedades crónicas en Belice, San José, San Salvador, Ciudad de Guatemala, Managua y Tegucigalpa, 2009. [en línea] Washington, D.C.: OPS; 2010 [accesado 31 Feb 2013] Disponible en:  
[http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&qid=16709&Itemid=](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&qid=16709&Itemid=)

7. Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low LDL cholesterol and elevated hs-CPR: rationale and design of the Jupiter trial. *Circulation AHA* [en línea] 2003 [accesado 10 Oct 2012]; 108(19): 2292-5. Disponible en:  
<http://circ.ahajournals.org/content/108/19/2292.full.pdf+html?sid=1b35c86d-2e91-41e9-9a21-5a7e0dcdbea>
8. Padilla López JE. Proteína C-reactiva ultrasensible en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo: estudio efectuado en pacientes de ambos generos, mayores de 18 años que consultaron con dolor torácico de intensidad intermedia a los servicios de la fundación cardio infantil de Bogotá, de septiembre 2007 a abril 2008. [tesis de Maestría] Bogotá: Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Facultad de Medicina; 2009.
9. Da Silva IT, Sanches LB, De Queiroz AP, Nágila RT. Impacto de la proteína C-reactiva en el riesgo cardiovascular de adolescentes. *Arq Bras Cardiol* [en línea] 2010 [accesado 10 Oct 2012]; 94(5): 567-6. Disponible en:  
[http://www.scielo.br/pdf/abc/v94n5/es\\_aop02310.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abc/v94n5/es_aop02310.pdf)
10. Ridker PM. High-Sensitivity C-reactive protein potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation AHA* [en línea] 2001 [accesado 15 Oct 2012]; 103(13): 1813-4. Disponible en:  
<http://circ.ahajournals.org/content/103/13/1813.short>
11. Liga Guatemalteca del corazón. ¿Quiénes somos?. [en línea] Guatemala: La Liga; [accesado 10 Oct 2012] Disponible en:  
<http://www.ligadelcorazon.org.gt>
12. ----- . Unidad de Investigación. Perfil epidemiológico de las enfermedades cardiovasculares en pacientes consultantes a la Liga Guatemalteca del Corazón, 2001-2002. Guatemala: La Liga; 2002.

13. -----. Incidencia de la hipertensión arterial por año y su correlación con sobrepeso y obesidad en pacientes consultantes a la Liga Guatemalteca del Corazón, 2001 – 2003. Guatemala: La Liga; 2003.
14. Garibay Escobar A. Manual de práctica de inmunología. 2ª ed. Sonora [México]: UniSon; 2006.
15. Patino Cuervo D, Dominguez O. Proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) como marcador pronóstico de la enfermedad cardiovascular. *Surv Immunol Res.* 2008; 14 (9): 1-23.
16. Ferri C, Croce G, Cofini V, De Barardinis G, Grassi D, Casale R, et al. C reactive protein: Interaction with the vascular endothelium and possible role in human atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* [en línea] 2007 Jun [accesado 15 Oct 2012]; 13(16): 1632-15. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17584094>
17. Bhakdi S, Torzewski M, Kluche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CPR to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* [en línea] 1999 Oct [accesado 15 Oct 2012]; 19(10): 2348-6.  
<http://atvb.ahajournals.org/content/19/10/2348.full.pdf+html>
18. Prasad K. C-reactive protein and cardiovascular diseases. *Int J Angiol.* [en línea] 2003 Feb [accesado 15 Oct 2012] 12(1): 1-12. Disponible en:  
<http://link.springer.com/article/10.1007/s00547-003-1018-y>
19. Pepsy MB, Hirschfiel G. C-reactive protein: critical update. *J Clin Invest.* [en línea] 2003 Jun [accesado 15 Oct 2012]; 111(12): 1805-7. Disponible en:  
<http://www.jci.org/articles/view/18921>
20. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Henekes CH. Inflammation aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* [en línea] 1997 Apr [accesado 16 Oct 2012]; 336(14): 973-9. Disponible en:  
<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199704033361401>



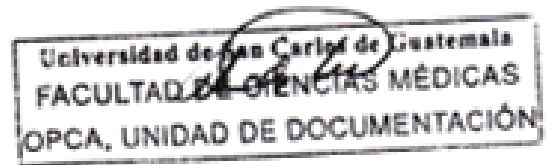
21. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. Clin Chem. [en línea] 1999 Dec [accesado 16 Oct 2012]; 45(12): 2136-5. Disponible en:  
<http://www.clinchem.org/content/45/12/2136.long>
22. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation. [en línea] 2001 Apr [accesado 16 Oct 2012]; 103(13): 1813-8.  
<http://circ.ahajournals.org/content/103/13/1813.full.pdf+html>
23. Boguslawski G, Labarrere CA. The role of C-reactive protein as a cardiovascular risk predictor. Pol J Cardio-thor Sur. [en línea] 2006 [accesado 18 Oct 2012]; 3(1): 16-12. Disponible en:  
<http://www.termedia.pl/Forum-ekspertow-The-role-of-C-reactive-protein-as-a-cardiovascular-risk-predictor,40,5999,1,0.html>
24. Wang J, Zhang S, Jin Y, Qin G, Yu L, Zhang J. Elevated levels of platelet-monocyte aggregates and related circulation biomarkers in patients with acute coronary syndrome. Int J Cardiol. [en línea] 2007 Feb [accesado 16 Oct 2012]; 115(3): 361-4. Disponible en:  
[http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(06\)00409-8/abstract](http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(06)00409-8/abstract)
25. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation [en línea] 2002 [accesado 16 Oct 2012]; 105(9): 1135-8. Disponible en:  
<http://circ.ahajournals.org/content/105/9/1135.full.pdf+html>
26. Labarrere CA, Lee JB, Nelson D, Al-Hassani M, Miller S, Pitts D, et al. C reactive protein, arterial endothelial activation, and development of transplant coronary artery disease: a protective study. Lancet. [en línea] 2002 [accesado 18 Oct 2012]; 360(9344): 1462-8. Disponible en:  
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(02\)11473-5/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(02)11473-5/abstract)

27. Calabro P, Willerson JT, Yeh E. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*. [en línea] 2003 [accesado 16 Oct 2012]; 108(16): 1930-2. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/108/16/1930.full.pdf+html>
28. Wilson P, D'Agostino R, Levy D, Belanger A, Silbershatz H, Kannel W. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. [en línea] 1998 [accesado 16 Oct. 2012] 97(18): 1837-10. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/97/18/1837.full>
29. Antman EM, Selwyn AP, Braunwald E, Loscalzo J. Cardiopatía Isquémica. En: Fauci A, Braunwald E, Kasper DL, Hauser S, Longo D, Jameson JL, et al. editores. *Harrison principios de medicina interna*. 17a ed. México: McGrawHill; 2008: vol. 2 p.1514-4.
30. Antman EM, Braunwald E. Infarto del miocardio con elevación del segmento ST. En: Fauci A, Braunwald E, Kasper DL, Hauser S, Longo D, Jameson JL, et al. editores. *Harrison principios de medicina interna*. 17a ed. Mexico: McGrawHill; 2008: vol. 2 p.1532-2.
31. Biasucci LM, Colizzi C, Rizzello V, Vitrella G, Crea F, Liuzzo G. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery diseases. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. [en línea] 1999 [accesado 18 Oct 2012]; 59: 12-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10389197>
32. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina: European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. *Lancet*. [en línea] 1997 Feb [accesado 18 Oct 2012]; 349(9050): 462-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9040576>

33. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*. [en línea] 1998 [accesado 16 Oct 2012] 98(9): 839-5. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/98/9/839.full.pdf+html>
34. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study: multiple risk factor intervention trial. *Am J Epidemiol*. [en línea] 1996 [accesado 21 Oct 2012]; 144(6): 537-10. Disponible en: <http://aje.oxfordjournals.org/content/144/6/537.long>
35. Sánchez PL, Rodríguez MV, Villacorta E, Albarrán C, Cruz I, Moreiras JM, et al. Cinética de la proteína C reactiva en las distintas manifestaciones clínicas del síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. [en línea] 2006 [accesado 16 Oct 2012]; 59(5): 441-7. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?f=10&pident\\_articulo=13087896&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=25&ty=69&accion=L&origen=cardio&web=http://www.revespcardiol.org&lan=es&fichero=25v59n05a13087896pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=13087896&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=25&ty=69&accion=L&origen=cardio&web=http://www.revespcardiol.org&lan=es&fichero=25v59n05a13087896pdf001.pdf)
36. Eckel RH. Síndrome metabólico. En: Fauci A, Braunwald E, Kasper DL, Hauser S, Longo D, Jameson JL, et al. editores. *Harrison principios de medicina interna*. 17a ed. Mexico: McGrawHill; 2008: vol. 2 p. 1509-4.
37. Grundy SM, Cleeman JL, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation*. [en línea] 2004 Jul [accesado 21 Oct 2012]; 24(8): 149-12. Disponible en: <http://atvb.ahajournals.org/content/24/8/e149.full.pdf+html>

38. Powers AC. Diabetes Mellitus. En: Fauci A, Braunwald E, Kasper DL, Hauser S, Longo D, Jameson JL, et al. editores. Harrison principios de medicina interna. 17a ed. Mexico: McGrawHill; 2008: vol. 2 p. 2275-15.
39. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham Study. J Public Health Nations Health. [en línea] 1957 [accesado 21 Oct 2012]; 47: 4-20. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1550985/pdf/amiphnation01096-0007.pdf>
40. Banegas JR, Villar F, Pérez C, García R, Gil E, Muniz J, et al. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. San Hig Púb [en línea] 1993 [accesado 10 Oct 2012]; 67(6): 4419-25. Disponible en:  
[http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/resp/revista\\_cdrom/VOL67/67\\_6\\_419.pdf](http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL67/67_6_419.pdf)
41. Roche.. Cobas Integra 400/800: Proteína C-reactiva cardíaca (látex) altamente sensible. Suecia: Roche: 2011.
42. Pearson TA. 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. [en línea] 2003 [accesado 21 Oct 2012]; 107(3): 499-12. Disponible en:  
<http://circ.ahajournals.org/content/107/3/499.full.pdf+html>
43. Eda S, Kaufmann J, Roos W, Pohl S. Development of a new microparticle-enhanced turbidimetric assay for C-reactive protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range. J Clin Lab Anal. [en línea] 1998 [accesado 21 Oct 2012]; 12(3): 137-7.  
[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)10982825\(1998\)12:3%3C137::AID-JCLA2%3E3.0.CO;2-6/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)10982825(1998)12:3%3C137::AID-JCLA2%3E3.0.CO;2-6/abstract)

44. Woollard KJ, Phillips DC, Griffiths HR. Direct modulatory effect of C-reactive protein on primary human monocyte adhesion to human endothelial cells. Clin Exp Immunol. [en línea] 2002 [accesado 21 Oct 2012]; 130(2): 256-6. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2249.2002.01978.x/pdf>



## 12. ANEXOS

### 12.1. ANEXO 1 Carta de consentimiento informado

Sr./Sra.: \_\_\_\_\_

Mayor de edad, con número de cédula o DPI: \_\_\_\_\_

#### **MANIFIESTO:**

Que he sido informado por MAURICIO RAFAEL SUAREZ ROSITO Y/O ANA SOFIA HERNANDEZ GAITAN (estudiantes del último año de la carrera de Médico y Cirujano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala); que he sido elegido para participar en el proyecto de tesis "Proteína C reactiva como predictor de riesgo cardiovascular"; habiéndome explicado los beneficios y riesgos que pueda tener al acceder a proporcionar una muestra de sangre para la medición de la proteína C reactiva ultrasensible.

Comprendo y estoy satisfecho/satisfecha con la información recibida; contestándome los estudiantes todas las preguntas que he considerado conveniente que me fueran aclaradas.

En consecuencia doy mi **CONSENTIMIENTO**, para la extracción de sangre para la medición de la PROTEINA C REACTIVA ULTRASENSIBLE, sin ningún costo para mi persona.

Por ello autorizo a MAURICIO RAFAEL SUAREZ ROSITO Y/O ANA SOFIA HERNANDEZ GAITAN para la realización de la prueba.

Guatemala, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2013

\_\_\_\_\_

**Firma del paciente o representante legal**

## 12.2. ANEXO 2 Boleta de recolección de datos

Universidad de San Carlos de Guatemala

Facultad de Ciencias Médicas

Tesis "Proteína C reactiva como predictor de riesgo cardiovascular"

### BOLETA DE DATOS

Nombre del paciente:

Edad:

Sexo:

---

<b>Padece usted de Diabetes</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
	<b>Tiempo de padecerla:</b>	
<b>Padece usted de presión alta</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
	<b>Tiempo de padecerla:</b>	
<b>Medicamentos que toma</b>		
<b>Fuma</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
	<b>Desde hace cuanto tiempo:</b>	
	<b>Cuántos cigarrillos al día:</b>	
<b>Realiza actividad física</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
	<b>Tipo de actividad:</b>	
	<b>Cuántos minutos al día:</b>	
<b>Padece de alguna infección aguda:</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
<b>Padece de Lupus o Artritis reumatoide</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>

---

**BOLETA DE DATOS**

**Nombre del paciente:**

**Edad:**

---

**Peso:** kg

**Talla:** cm

**IMC:** Kg/m<sup>2</sup>

**CA:** cm

**VALORES DE LABORATORIO:** Proteína reactiva: C mg/L

**Colesterol total:** mg/dl

**LDL colesterol:** mg/dl

**HDL colesterol:** mg/dl

**Triglicéridos:** mg/dl

**Indice de Castelli o Framingham:**

**Sedimentación:** mm/h

---



