

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**DETERMINACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE PROTEÍNA C REACTIVA
ULTRASENSIBLE EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO II QUE ASISTEN AL
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS Y SE ENCUENTRAN BAJO
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON HIPOGLICEMIANTE ORALES**

Julia Inés Sapper de Solares

Química Bióloga

Guatemala, Junio de 2009

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**DETERMINACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE PROTEÍNA C REACTIVA
ULTRASENSIBLE EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO II QUE ASISTEN AL
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS Y SE ENCUENTRAN BAJO
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON HIPOGLICEMIANTES ORALES**

Informe de Tesis

Presentado por

Julia Inés Sapper de Solares

Para optar al título de

Química Bióloga

Guatemala, Junio de 2009

JUNTA DIRECTIVA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Lic. Luis Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. Andrea Alejandra Alvarado Álvarez	Vocal IV
Br. Anibal Rodrigo Sevillanos Cambronero	Vocal V

ACTO QUE DEDICO

A DIOS:

Por ser la fuerza que me impulsa a seguir adelante.

A MI ESPOSO:

Juan Carlos, por su amor, paciencia y apoyo.

A MI HIJA

Sofía, por ser la bendición más bella que Dios me ha podido dar.

A MIS PADRES

David y Mirna, por su cuidado, apoyo y ejemplo de perseverancia y trabajo.

A MIS HERMANOS, SOBRINA Y CUÑADOS

Porque el éxito de uno es el éxito de todos.

A MIS AMIGOS

Para aquellos amigos que siempre me apoyaron y motivaron en el trayecto de esta investigación.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

Al Hospital General San Juan de Dios y el área de consulta externa y laboratorio clínico

A la M.Sc. Alba Marina Valdés de García, por brindarme la oportunidad de realizar esta tesis dentro de su conocimiento científico y su asesoría.

A la M.Sc. Vivian Matta, por brindarme sus observaciones y su apoyo para la finalización de este estudio.

A mis maestros y catedráticos, por enseñarme sus conocimientos científicos a lo largo de la carrera.

ÍNDICE

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN	3
III. ANTECEDENTES	5
A. Generalidades de la enfermedad cardiovascular	5
1. Factores de riesgo de la aterosclerosis	6
B. Lípidos y lipoproteínas	7
1. Definición de lípidos	7
2. Definición de lipoproteínas	8
3. Clasificación de lipoproteínas	9
4. Apolipoproteínas	10
5. Lipoproteína (a)	11
C. Diabetes Mellitus	13
1. Definición	13
2. Generalidades de diabetes mellitus tipo II	14
3. Diabetes mellitus y enfermedad coronaria	19
D. Proteína C reactiva ultrasensible	20
1. Generalidades	20
2. PCR-hs	21
3. PCR-hs y aterosclerosis	22
4. Aplicaciones clínicas de la PCR-hs en la prevención cardiovascular	24
5. PCR-hs y enfermedad coronaria	27
6. Evidencias epidemiológicas	29
7. Principio de la prueba PCR-hs	31
8. Aproximaciones terapéuticas	33

IV. JUSTIFICACIÓN	35
V. OBJETIVOS	37
VI. MATERIALES Y MÉTODOS	38
VII. RESULTADOS	45
VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	48
IX. CONCLUSIONES	52
X. RECOMENDACIONES	53
XI. REFERENCIAS	54
XII. ANEXOS	60

I. RESUMEN

Se llevó a cabo este estudio para la determinación de niveles séricos de Proteína C reactiva ultrasensible (PCR-hs) en pacientes diabéticos tipo II que asistieron a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios.

Se obtuvieron las muestras de 50 pacientes diabéticos tipo II previamente entrevistados, entre 27 y 65 años, que no estuvieran con tratamiento de insulina y cumplieran con los criterios de inclusión, a estos pacientes se les solicitó su consentimiento por escrito y se procedió a obtener la muestra por medio de extracción de sangre venosa.

En los sueros de los pacientes se determinó los niveles séricos de PCR-hs por medio de un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida, con ciclos de incubación de 1 por 30 minutos en el equipo IMMULITE 1®, procedimiento que fue validado previamente y bajo control de calidad.

El 48% de los pacientes diabéticos tipo II que participaron en el estudio presentaron niveles de PCR-hs por arriba de 3 mg/L por lo que se consideran con alto riesgo de padecer enfermedad cardiovascular.

Después de analizar los resultados de niveles séricos de PCR-hs, se encontró que el 48% de la población tiene alto riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, el 36% pertenece al grupo de mediano riesgo y el 16% restante al grupo de menor riesgo.

El 45.83% de pacientes con niveles por arriba de 3 mg/L de PCR-hs pertenecía al grupo de pacientes con menor tiempo (2 a 5 años) de padecer la enfermedad, un 50% correspondieron a pacientes que padecían la enfermedad desde hace 6 años y un 4.16% incluyó a los pacientes con más de 10 años de tener Diabetes mellitus tipo II.

De los pacientes que presentaron alto riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, el 32% presentó conjuntamente niveles elevados de colesterol total, el 26% niveles disminuidos de colesterol HDL, el 10% niveles elevados de colesterol LDL y el 20% de esta población estuvo dentro del rango de obesidad según los datos obtenidos por el índice de masa corporal (IMC).

La conclusión más importante de este estudio fue la existencia de una predicción de riesgo cardiovascular en el 48 % de pacientes con Diabetes mellitus tipo II que participaron en esta investigación.

Se recomienda continuar con estas investigaciones incluyendo otro tipo de pacientes para generar información que contribuya a la implementación de programas de control de pacientes con alto riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y demostrar que la PCR-hs es una excelente herramienta para el diagnóstico de la enfermedad cardiovascular.

II. INTRODUCCION

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en muchos países desarrollados y según estudios realizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la ECV representa aproximadamente un tercio de las muertes en el mundo, lo cual equivale alrededor de 16.7 millones de personas al año (1).

Los países en vías de desarrollo que son constantemente influenciados por los países desarrollados están adoptando el estilo de vida occidental que hace más propensa a la población de padecer ECV. La OMS estima que la ECV será la principal causa de muerte en los países en desarrollo hacia el año 2010 (1).

Existen nueve factores bien conocidos que están relacionados con la aparición de problemas de tipo cardiovascular, tales como fumar, género masculino, factores hereditarios, edad avanzada, presión sanguínea elevada, Diabetes mellitus, obesidad (especialmente cuando existe un exceso de grasa abdominal), falta de actividad física y niveles de colesterol elevados (2).

A pesar de que la Diabetes mellitus es un factor importante de riesgo cardiovascular, es necesaria la identificación de otros factores de riesgo adicionales que muestren una mejor precisión del manejo y detección del riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos aún cuando el paciente este con tratamientos hipoglicemiantes, dieta y ejercicio (3).

La Proteína C Reactiva ultrasensible (PCR-hs) se está utilizando como un predictor de riesgo cardiovascular, ya que mide concentraciones significativamente más bajas de Proteína C Reactiva en la inflamación crónica que en la inflamación aguda, por lo que su limite de detección es de 0.1 mg/L, mientras que las mediciones de inflamación aguda que se realizan rutinariamente en laboratorios clínicos tienen un rango de 3-5 mg/L (4).

En la Diabetes mellitus, la aterosclerosis es una enfermedad vascular que afecta principalmente las arterias de mediano y gran calibre provocando engrosamiento y pérdida de elasticidad en la pared arterial y en forma más grave su obstrucción. Este proceso incluye una inflamación crónica del endotelio vascular, por lo que la PCR-hs tiene un papel importante como marcador inflamatorio, el cual puede reflejar el desarrollo y progresión de enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis (4).

En Guatemala, recientemente se formó la Comisión Nacional para la prevención, detección, tratamiento y control de enfermedades cardiovasculares y Diabetes mellitus, la cual empezó a trabajar en el año 2000, y proporciona un estimado del porcentaje de la población que padecerá de Diabetes mellitus en Guatemala y Centro América para los años 2000 y 2025, así mismo, menciona el porcentaje esperado de incremento (5). Sin embargo, se debe crear una cultura de uso de nuevos marcadores de riesgo cardiovascular como la PCR-hs que proporciona al paciente información importante acerca del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (5).

En este estudio se determinó los niveles séricos de PCR-hs en pacientes diabéticos tipo II que estén bajo tratamiento farmacológico con hipoglicemiantes orales, que no padezcan otras enfermedades al momento de la toma de muestra y que asistan a consulta externa del Hospital General San Juan de Dios.

III. ANTECEDENTES

A. Generalidades de la enfermedad cardiovascular

Según la American Heart Association, las enfermedades cardiovasculares (ECV), son la principal causa de mortalidad en el mundo industrializado además son causa de alta morbilidad y un alto consumo de recursos socioeconómicos por su tratamiento (1).

En los países occidentales, para el año 2,000, Navarro O y colaboradores reportan que la cardiopatía isquémica (CI) y las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer y segundo lugar como causa de mortalidad (2).

En los próximos años, la incorporación de la mujer, a gran escala, al tabaquismo, los patrones de alimentación desbalanceados, la ingesta de comida rápida y un mayor sedentarismo, podrían potenciar un impacto aún mayor de las ECV en países y ciudades en los que la mujer forma parte activa de la sociedad como lo es Guatemala (3).

Además, debido al envejecimiento de la población, mejoras terapéuticas, novedades en la práctica clínica y mayor demanda en la población por una mejor calidad de vida, las necesidades de atención sanitaria a estos pacientes continuarán aumentando, aunque la mortalidad se estabilice o incluso descienda, por lo que es necesario seguir aunando más recursos y esfuerzos para la atención de las enfermedades cardiovasculares, tan prevalentes en el medio (4).

La ECV que es causa principal de muertes en países desarrollados, también está afectando a los países en vías de desarrollo en los que, según la Comisión nacional para la prevención, detección, tratamiento y control de Diabetes mellitus, el porcentaje se incrementará en los próximos años, por esta razón se debería velar por crear una cultura que indique el estilo de vida que se debe seguir para evitar estas enfermedades (5).

En la valoración de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), es importante la distinción entre la prevención primaria (información sanitaria en los Centros de Salud Pública, a la población sana, en general, en los cuales la enfermedad aún no se ha manifestado), y la prevención secundaria (pacientes con la enfermedad establecida), ya que en la prevención primaria el objetivo primordial es evitar que se llegue a establecer la enfermedad cardiovascular, y en la secundaria la meta es no dejar que ocurra otro evento cardiovascular, pues el hecho de haber tenido ya manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria, multiplica por 5 ó 6 veces el riesgo de volver a padecer otro evento cardíaco (4,5).

Los sujetos con una asociación de varios FRCV, tienen un “riesgo global” mucho más alto, que otros individuos con una importante expresión de un solo factor de riesgo (6).

A la hora de establecer prioridades en la prevención de las ECV, se debe tener en cuenta el perfil de riesgo de cada individuo; es decir, en que medida están presentes los FRCV y sus manifestaciones clínicas, para tratar de plantear un tratamiento individualizado y efectivo. Estos factores se resumen a continuación (6).

1. Factores de riesgo no modificables:

- Edad, (hombres > 45 años y mujeres > 55 años)
- Género masculino
- Nivel socioeconómico bajo
- Historia familiar de enfermedad coronaria precoz

2. Factores de riesgo posiblemente modificables:

- Factores psicosociales
- Lipoproteína (a)
- Niveles séricos de homocisteína
- Estrés oxidativo
- Consumo de alcohol

- Consumo de drogas de abuso: marihuana, cocaína, heroína, mescalina, xilocibina, éxtasis, “óvalos”, etc

3. Factores de riesgo cuyo control, disminuye la enfermedad:

- Tabaco
- Niveles séricos de colesterol LDL
- Hipertensión
- Dieta rica en grasas saturadas y colesterol
- Niveles plasmáticos de fibrinógeno

4. Factores de riesgo variables, cuyo control podría disminuir la enfermedad:

- Diabetes mellitus
- Niveles séricos de colesterol HDL
- Triglicéridos, Partículas pequeñas y densas de LDL (LDL oxidado)
- Obesidad
- Menopausia
- Sedentarismo (6).

B. Lípidos y lipoproteínas

1. Lípidos

Varios compuestos químicos presentes en los alimentos y en el cuerpo se clasifican como lípidos, estos son: grasa neutra (conocida también como triglicéridos), fosfolípidos, colesterol y otros de menor importancia. A nivel químico, el componente lipídico básico de los triglicéridos y de los fosfolípidos son los ácidos grasos, que son simplemente ácidos orgánicos hidrocarbonados de cadena larga (8).

Algunos lípidos, especialmente colesterol, fosfolípidos y pequeñas cantidades de triglicéridos, se utilizan por todo el organismo para formar las membranas celulares y para realizar otras funciones celulares (8).

La lipasa lingual, secretada por las glándulas linguales en la boca y deglutida con la saliva, digiere una pequeña cantidad de triglicéridos en el estómago. Sin embargo, la proporción es inferior al 10% y, en general, poco importante. En realidad, la digestión de todas las grasas tiene lugar esencialmente en el intestino delgado (8).

Casi todas las grasas de la dieta, con la excepción de los ácidos grasos de cadena corta, se absorben desde el intestino a la linfa. Durante la digestión, la mayor parte de los triglicéridos se escinden en monoglicéridos y ácidos grasos. Después, mientras atraviesan las células epiteliales intestinales, vuelven a formar nuevas moléculas de triglicéridos, que se agregan y entran en la linfa en forma de diminutas gotas dispersas llamadas quilomicrones, con tamaños que oscilan entre 0.08 y 0.6 μm . En la superficie externa de los quilomicrones se adsorbe una pequeña cantidad de apoproteína B; esto aumenta su estabilidad en suspensión en el líquido linfático y evita su adherencia a las paredes de los vasos linfáticos (9).

La mayor parte del colesterol y de los fosfolípidos absorbidos en el tubo digestivo, así como pequeñas cantidades de fosfolípidos que son sintetizados continuamente en la mucosa intestinal, entran también en los quilomicrones. De este modo, los quilomicrones están compuestos principalmente de triglicéridos, pero contienen aproximadamente 9% de fosfolípidos, 3% de colesterol y 1% de apoproteína B. Los quilomicrones pasan luego al conducto torácico y se vierten en la sangre venosa en la unión de las venas yugular y subclavia (9).

2. Lipoproteínas

Las lipoproteínas están constituidas por colesterol, triglicéridos, fosfolípidos, proteínas y apolipoproteínas los cuales conforman diferentes porcentajes según el tipo de lipoproteína, la gráfica que se encuentra en el anexo 1, muestra la conformación de los diferentes tipos de lipoproteínas (10).

Las lipoproteínas son partículas mucho más pequeñas que los quilomicrones pero de una composición similar desde el punto de vista cualitativo, conteniendo triglicéridos, colesterol, fosfolípidos y proteínas (10).

Casi todas las lipoproteínas se forman en el hígado, que es donde se sintetiza la mayor parte de colesterol, de los fosfolípidos y de los triglicéridos del plasma. La función básica de las lipoproteínas es transportar los componentes lipídicos de la sangre (9,10).

Las alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas, y los trastornos del metabolismo de los lípidos, se encuentran entre los factores de riesgo de aterosclerosis más firmemente establecidos y mejor conocidos (9,10).

3. Clasificación de Lipoproteínas

a) Quilomicrones (QM). Están formadas en su mayor parte por triglicéridos (TG) provenientes de la dieta (TG exógenos), los cuales son transportados, desde el intestino delgado, hacia la circulación general, estos absorben el colesterol (11).

b) Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Presentan cierta similitud con los quilomicrones, aunque son menos voluminosas. El organismo las produce a nivel hepático y en menor cantidad a nivel intestinal. La actividad de la VLDL es fundamental en la remoción de los triglicéridos endógenos del hígado, evitando ésta, su acumulación orgánica. En el laboratorio de bioquímica, se puede calcular la concentración plasmática de VLDL (cVLDL) en forma directa, o bien calcularlo mediante la fórmula: Triglicéridos/5, siempre que los triglicéridos no excedan de 500 mg/dL (11).

c) Lipoproteínas de baja densidad (LDL). Son los transportadores más “importantes” del colesterol plasmático. Transportan el colesterol que será empleado por las células del organismo. Debido a su característica de acumularse a nivel de las paredes de los vasos sanguíneos que presentan lesiones endoteliales, se las considera un factor

potencial de aterogénesis. En el laboratorio se puede calcular directamente la concentración plasmática de LDL (cLDL), o calcularlo mediante la fórmula de Friedewald: $[c\text{Total} - (\text{Triglicéridos}/5) - c\text{HDL}]$, siempre que la cifra de triglicéridos no sobrepase los 500 mg/dL (11).

d) Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Son también conocidos como residuos de VLDL. Se originan durante la conversión de VLDL a LDL, mediada por la enzima lipasa lipoproteica, la cual produce la remoción de los triglicéridos (11).

e) Lipoproteínas de elevada densidad (HDL). Son consideradas como un factor de protección contra la aterogénesis ya que extraen el colesterol plasmático excedente. De esta forma, niveles elevados de cHDL son beneficiosos para el organismo, y se correlacionan inversamente con el riesgo de sufrir enfermedad vascular coronaria relacionada a procesos ateroscleróticos (10,11).

4. Apolipoproteínas

Son componentes de las lipoproteínas, cumplen diferentes funciones y están agrupadas en A, C, E, B-48 y B-100 (12).

a) Grupo A. Se sintetizan en el hígado e intestino y se hallan presentes en QM y HDL. La APO A-I activa la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT), enzima encargada de la conversión del colesterol libre en colesterol esterificado. La APO A-II tiene un rol estructural desconocido en HDL (12).

b) Grupo C. Se sintetizan en el hígado y se encuentran en todas las lipoproteínas a excepción de la LDL. De APO C-I se desconoce su función, mientras que Apo C-II activa la lipasa lipoproteica, enzima responsable de la hidrólisis de lipoproteínas ricas en triglicéridos (QM y VLDL). Por su parte, Apo C-III puede inhibir la extracción hepática de QM y VLDL remanentes (12).

c) Grupo E. Se sintetizan en el hígado y tejidos periféricos y se localizan en todas las lipoproteínas excepto en LDL. Actúan como ligando para el receptor de QM hepáticos remanentes y el receptor LDL (12).

- d) **Grupo B-48.** Se sintetiza en el intestino y tiene un papel estructural en QM, siendo necesaria para el ensamble y secreción de los mismos (11,12).
- e) **Grupo B-100.** Se sintetiza en el hígado y se encuentra en las VLDL, IDL y LDL, desempeñando un papel estructural. Así mismo, tiene función de ligando para el receptor LDL y es necesaria para el ensamble y secreción de la VLDL (12).

5. Lipoproteína (Lp a)

La lipoproteína (a) es una lipoproteína muy heterogénea debido a las variaciones en el tamaño de la apolipoproteína (a) y la densidad de las partículas Apo B 100 a que la Apo (a) se une (13).

Aunque altos niveles de Lp (a) han sido asociados con un riesgo aumentado para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (ECA), el mecanismo que subyace todavía es indeterminado al igual que la función que desempeña dicha molécula (13).

La Lp (a) es semejante a la LDL, pero cuenta con apolipoproteína suplementaria en su estructura. Esta apolipoproteína (a) [apo (a)], confiere propiedades estructurales a la molécula que se relacionan con las concentraciones plasmáticas de lipoproteína Lp (a) y su poder aterogénico y trombótico (13).

La apo (a) posee un alto grado de homología con el plasminógeno. Ambas moléculas, poseen una estructura polipeptídica, estabilizada tridimensionalmente por puentes disulfuro que se denomina “kringle”, por su semejanza con una galleta de este nombre (13).

La apo (a) está compuesta por un dominio kringle y un dominio proteasa en el extremo carboxilo-terminal (este dominio también posee un 85% de homología con el dominio semejante del plasminógeno). El dominio kringle, se compone de 11 tipos diferentes. Uno de ellos, denominado kringle 5, es homólogo en un 85% con el kringle 5 del plasminógeno (13).

Los kringle 4 (tipos 1 a 10) son similares entre sí y similares al kringle 4 del plasminógeno (78-88% de homología), los tipos de kringle 4, 1 y 3 a 10, de la apo (a), están presentes en una sola copia por cada molécula; sin embargo, el kringle 4 tipo 2 aparece con 3 a 40 copias por molécula de apo (a). Está genéticamente determinado, origina diferentes isoformas de la apo (a) y modifica la masa molecular de la apolipoproteína, que oscila entre 190 y 660kD, así como la razón apo (a) / apo B-100 de las partículas Lp (a). Finalmente, también modifica la masa molecular de la Lp (a). Estas variedades estructurales de la apo (a) influyen significativamente en las concentraciones de Lp (a) en plasma y en métodos empleados para su medida (13).

Las concentraciones de Lp (a) son muy variables en la población; una parte importante de esta variabilidad (hasta un 40% según autores) se debe al polimorfismo de la molécula (13).

No existen datos acerca de la variabilidad de Lp (a) entre sujetos, pero la variabilidad de Lp (a) entre el mismo sujeto es de alrededor del 20% en valores inferiores a 200 mg/dL y del 7.5% en valores claramente superiores a esta cifra (13).

Los sujetos que presentan partículas de Lp (a) de menor masa molecular, por tener menor número de copias del kringle 4 tipo 2 en la partícula, son los que presentan mayores concentraciones de Lp (a) en plasma. Estos sujetos tienen mayor posibilidad de padecer enfermedad cardiovascular que aquellos que tienen más repeticiones de kringle 4 tipo 2, mayor masa molecular y menor concentración plasmática de Lp (a) (13).

Mediante el análisis genético se ha corroborado que cuando las repeticiones del kringle 4 tipo 2 son < 20 , en al menos uno de los dos alelos, el riesgo de enfermedad cardiovascular es 15 veces superior (razón de riesgo = 4.6), que cuando el número de repeticiones es > 25 en ambos alelos (razón de riesgo = 0.3) (9,13).

Estos datos refieren que la Lp (a) es un factor de riesgo cardiovascular, pero este riesgo es variable dependiendo de su estructura (9,13).

C. Diabetes Mellitus (DM)

1. Definición

Es un síndrome caracterizado por una hiperglucemia, que se debe a un deterioro de la secreción y/o de la efectividad de la insulina y se asocia a un riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) o coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (CHHNC) y a un grupo de complicaciones tardías entre las que se encuentran retinopatía, nefropatía, arteriopatía aterosclerótica periférica y coronaria y neuropatías del sistema autónomo y periférico. La DM tiene orígenes genéticos, ambientales y patogénicos diversos (14).

Existen dos tipos de DM; Diabetes mellitus tipo I (anteriormente llamado Diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) o diabetes de inicio juvenil) y Diabetes mellitus tipo II (llamada anteriormente Diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) o diabetes de inicio maduro) (14).

En ambos tipos de DM existe un hallazgo común: concentraciones elevadas de glucosa en sangre debidas a una insuficiencia absoluta o relativa de insulina. La diabetes es una enfermedad crónica y todavía no se le ha encontrado cura (14).

El mecanismo asociado al desorden endocrino en la DMNID es la producción de anticuerpos contra la hormona y anticuerpos contra los receptores de la hormona. Si la glucosa no se introduce en las células, el cuerpo no puede utilizarla para producir energía. El exceso de glucosa permanece en la sangre y luego la desechan los riñones, con lo que se presentan síntomas como sed excesiva, micción frecuente, hambre, fatiga y pérdida de peso (14).

Los pacientes que padecen DMID, presentan una destrucción selectiva, de mediación inmune y condicionada genéticamente, de más del 90% de las células *B* secretoras de insulina, por lo que su control requiere de un tratamiento crónico con insulina (14).

2. Generalidades de Diabetes Mellitus tipo II

a. Fisiopatología

Es una enfermedad crónica que se debe tanto a un deterioro de la respuesta de secreción de insulina, una hormona que el páncreas libera como respuesta a los altos niveles de glucosa en la sangre, como a una reducción de la efectividad de la insulina. Se caracteriza clínicamente por una hiperglucemia que no se asocia a una tendencia a la cetoacidosis (CAD), aunque algunos pacientes necesitan insulina de forma intermitente o permanente para el control o la prevención de los grados de hiperglucemia sintomáticos (15,16).

b. Factores de riesgo

Los factores de riesgo en la Diabetes mellitus tipo II son: obesidad, estrés fisiológico o emocional, embarazo, ser mayor de 40 años, historia familiar de Diabetes mellitus y predisposición genética. Entre otros factores de riesgo también se encuentran: raza/etnia (las poblaciones de afroamericanos, hispanoamericanos e indígenas americanos tienen altos índices de diabetes), intolerancia a la glucosa identificada previamente por el médico, presión arterial alta, colesterol HDL de menos de 35 mg/dL o niveles de triglicéridos superiores a 250 mg/dL, antecedentes de diabetes gestacional (16).

c. Incidencia

La Diabetes mellitus afecta del 5 al 10 por ciento de la población en Guatemala (17).

La Diabetes mellitus no insulino dependiente representa el 90 por ciento de todos los casos de Diabetes mellitus. La incidencia se incrementa entre los indígenas norteamericanos, las personas de raza negra y los hispanos (17).

El paciente diabético se considera con alto riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular. El riesgo se eleva independientemente de su asociación con otros factores de riesgo como hipertensión, obesidad y dislipidemias, pero con mucha frecuencia coexiste con estos y otros factores de riesgo. Las mujeres premenopáusicas con diabetes tienen la misma incidencia de enfermedad coronaria que los hombres del mismo grupo de edad. El paciente diabético se considera de alto riesgo para la enfermedad coronaria y cuando la desarrolla, su pronóstico es pobre (17).

El riesgo relativo para sufrir enfermedad cardiovascular es de 1.8 para los varones diabéticos y de 3 para las mujeres, siendo máximo en la quinta y sexta década de la vida (17,18).

Constantemente el médico le insiste al paciente diabético en el efectivo control de su enfermedad, lo cual logra a través del cumplimiento de las medidas dietéticas, el tratamiento estricto bien sea con insulina o hipoglicemiantes orales, y el ejercicio para un control integral de su enfermedad (4,18).

d. Diagnóstico

Los métodos habituales de diagnóstico de la diabetes se basan en diversas pruebas bioquímicas realizadas en orina y sangre (19).

i- Glucosuria. Para determinar la cantidad de glucosa que se pierde por la orina, pueden utilizarse métodos simples que se realizan en la consulta o procedimientos analíticos cuantitativos más complicados. En general, una persona normal pierde cantidades indetectables de glucosa, mientras que una persona con diabetes pierde glucosa en cantidades pequeñas o grandes, dependiendo de la gravedad y de la ingestión de carbohidratos (19).

ii- Glucemia en ayunas. El nivel de glucosa sanguíneo en ayunas al principio de la mañana es normalmente de 80 a 90 mg/dL, y se considera que 110 mg/dL representa el límite superior de la normalidad. Una glucemia en ayunas por encima de este valor

suele indicar que el paciente podría padecer de Diabetes mellitus por lo que se requieren las pruebas sugeridas a continuación para la confirmación del diagnóstico (10,19).

iii- Curva de Tolerancia a la Glucosa. Cuando una persona en ayunas ingiere un gramo de glucosa por kilogramo de peso, la glucemia se eleva desde unos 90 mg/dL a 120 a 140 mg/dL y vuelve a descender a una cifra inferior a la normal en unas dos horas. En una persona diabética, la concentración basal de glucosa en sangre es casi siempre superior a 110 mg/dL, y con frecuencia supera los 140 mg/dL. Con la ingestión de glucosa, estas personas muestran un aumento de la glucemia muy superior a lo normal, y el nivel de glucemia sólo vuelve al nivel de control cuando han transcurrido 4 a 6 horas; además, no baja por debajo del nivel de control (9,19).

iv- Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Se utiliza para valorar el control de la glucosa plasmática durante los tres meses previos. La hemoglobina glucosilada es el producto estable de la glucosilación no enzimática de la cadena beta de la hemoglobina por la glucosa plasmática, y su formación aumenta cuando se elevan las concentraciones plasmáticas de glucosa. Así pues, la prueba es un índice del control crónico de la glucemia. En la mayoría de los laboratorios, el valor normal de la HbA_{1c} es de aproximadamente el 6%, y en los diabéticos mal controlados las cifras oscilan entre el 9 y el 12% (19).

e. Tratamiento

Los agentes hipoglicemiantes orales son pastillas usadas para reducir el azúcar en la sangre, pero no son pastillas de insulina. La insulina es una hormona y no puede ser tomada oralmente porque sería destruida por las mismas enzimas que intervienen en la digestión, siendo reducida a sustancias simples o aminoácidos sin ningún efecto sobre los niveles de glicemia (20).

La clase más común de medicamentos orales para la diabetes es llamada sulfonilúreas, las cuales han sido usadas por más de 30 años. Las sulfonilúreas reducen los niveles de azúcar en la sangre debido a que:

- Estimulan el páncreas para segregar más insulina.
- Hacen que los tejidos del cuerpo sean más sensibles a la insulina producida (20).

Para mucha gente con diabetes tipo II, los medicamentos orales son extremadamente efectivos. Ocasionalmente, el medicamento puede perder efectividad después de años de uso, en ese caso, generalmente se recomienda iniciar un tratamiento con insulina (20).

La dieta y el ejercicio regular son la base del tratamiento de la diabetes tipo II. Esto se debe a que el sobrepeso el cual según el índice de masa corporal (IMC) es mayor a 25 y la obesidad según el IMC se presenta en valores mayores de 30, son una de las principales causas de diabetes tipo II. Es importante establecer que el IMC no toma en cuenta datos como la edad y el género por lo que un programa estricto de dieta y ejercicio regular son las primeras alternativas de tratamiento que el médico tratará de implementar en cualquier paciente. La pérdida de peso y el ejercicio ayudan a las células del cuerpo a usar la insulina con mayor eficiencia, por lo que en muchos casos las personas con diabetes tipo II pueden mantener sus niveles de glicemia dentro de los valores normales sin necesidad de ningún tratamiento adicional (20).

Si los niveles de azúcar en la sangre continúan siendo altos después de llevar un régimen de dieta y ejercicio, el próximo paso en el tratamiento son los agentes hipoglicemiantes orales y en algunos casos, se podría requerir insulina (20).

Actualmente, existen tres tipos de hipoglicemiantes orales, los cuales actúan de diferentes maneras para reducir los niveles de glucosa en la sangre, estos son:

El primer tipo (sulfonilúreas), las cuales estimulan las células beta para que segreguen mayor cantidad de insulina. Estos medicamentos han sido usados desde 1,950 y se dividen en sulfonilúreas de primera generación (porque fueron usadas a mediados de los 60`s) y sulfonilúreas de segunda generación que fueron introducidas a mediados de los 80`s (20).

Sulfonilúreas de la primera generación

Nombre Genérico:	Nombre Comercial:
Tolbutamide	Orinase
Acetohexamide	Dymelor
Tolazamide	Tolinase
Chlorpropamide	Diabinese

Sulfonilúreas de la segunda generación

Nombre Genérico	Nombre Comercial
Glipizide	Glucontrol
Glyburide	Diabeta, Micronase
Glimepiride	Amaryl

El segundo tipo de medicamentos orales ayudan a la insulina (presente en el organismo) a trabajar mejor y se dividen en:

Metformin (glucofage) es un biguanide que ayuda a la insulina a trabajar mejor, sobre todo en el hígado. Un posible efecto secundario de este tipo de medicinas puede ser diarrea, pero esto puede mejorar cuando el medicamento es tomado con las comidas (20).

Los glitazones, rosiglitazones (Avandia) y pioglitazones (Actose) forman un grupo de medicamentos llamados tiazolidindiona que ayudan a la insulina a trabajar mejor en los músculos y las grasas. Los glitazones pueden producir serios efectos secundarios en el hígado. Si se utiliza este medicamento el médico deberá monitorear regularmente el buen funcionamiento del hígado del paciente (20).

El tercer tipo de medicamentos orales son considerados anti-hiperglicemiantes, acarbose, precose y meglitol (Glyset) ya que son inhibidores alfa-glucosidasa que retardan la absorción de glucosa en el organismo. Este tipo de medicamentos puede tener efectos secundarios incluyendo gases y diarrea (20).

El médico es el encargado de determinar que hipoglicemiantes orales son más apropiados para cada paciente, basado en su salud general, nivel promedio de azúcar en la sangre, edad, hábitos de alimentación, otros medicamentos en uso y cualquier efecto colateral (20).

3. Diabetes mellitus y enfermedad coronaria

La insulina ejerce varios efectos que determinan el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo. Primero, aumenta el empleo de glucosa por la mayor parte de los tejidos del organismo. La insulina también promueve la síntesis de ácidos grasos, especialmente cuando se ingieren más hidratos de carbono de los que pueden ser utilizados para un suministro inmediato de energía, brindando así el sustrato para la síntesis de grasa que posteriormente es almacenado en las células adiposas (21).

En ausencia de insulina se invierten todos los efectos de la insulina que provocan el almacenamiento de la grasa (21).

El efecto más importante de la ausencia de insulina es que la enzima lipasa se activa enérgicamente, esto provoca la hidrólisis de los triglicéridos almacenados, con lo que se liberan grandes cantidades de ácidos grasos y de glicerol a la sangre circulante. En consecuencia, la concentración plasmática de ácidos grasos libres comienza a elevarse en minutos y se convierten en el principal sustrato de energía utilizado por casi todos los tejidos del cuerpo (21).

El exceso de ácidos grasos en el plasma también promueve la conversión de parte de ácidos grasos en fosfolípidos y colesterol, estas dos sustancias, junto con el exceso de triglicéridos formado al mismo tiempo por el hígado, pasan a la sangre por las lipoproteínas las cuales aumentan hasta tres veces más de lo normal en ausencia de insulina. La elevada concentración de lípidos, especialmente la alta concentración de colesterol, determina el rápido desarrollo de aterosclerosis en pacientes diabéticos (21).

El riesgo de padecer aterosclerosis es muy elevado en pacientes con Diabetes mellitus; y la enfermedad coronaria ocurre 2 a 4 veces más en los pacientes que padecen esta patología (21).

Este incremento se observa en casi todos los grupos culturales y raciales con antecedentes de enfermedades coronarias, sin embargo, se están realizando estudios para observar el desarrollo de aterosclerosis en paciente diabéticos asiáticos, europeos y americanos para posteriormente determinar los factores que difieren entre cada grupo (22). Los pacientes diabéticos además de tener un gran riesgo de padecer enfermedades coronarias, poseen el peor pronóstico con la mayor mortalidad después de un infarto al miocardio. Por lo tanto la prevención de aterosclerosis es de suma importancia en pacientes con Diabetes mellitus tipo II (23,24).

Existe una disfunción endotelial asociada a pacientes con Diabetes mellitus tipo II, en la cual se marca un evento temprano de la aterogénesis y precede el adelgazamiento de la capa íntima y la formación de placas ateroscleróticas (25-27). Por esta razón es evidente que esta disfunción endotelial contribuye a la patogénesis de la micro y macroangiopatía en la diabetes tipo II (28,29).

D. Proteína C reactiva (PCR)

1. Generalidades

Es una globulina con una masa molecular de aproximadamente 118000 daltons compuesta de 5 subunidades globulares cíclicas idénticas, clasificada como un miembro de la superfamilia de las pentraxinas. Es un reactante de fase aguda que ha sido considerado clásicamente marcador de inflamación. En condiciones normales es sintetizada en hígado a niveles menores de 1 mg/dL y normalmente está presente como un pequeño constituyente de suero o plasma. En general puede elevarse en plasma o suero debido a procesos infecciosos, condiciones inflamatorias (como: artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica), cuando hay inflamación aguda, infección o injuria de tejido que induce un marcado incremento en

la síntesis hepática de PCR. Estas condiciones puede elevar los niveles séricos de PCR hasta 100 veces o más dentro de las primeras 24 a 48 horas y mantenerlos elevados durante varios días antes de retornar al valor normal (30).

Aunque su función *in vivo* durante la inflamación no ha sido precisada, hay considerable evidencia de su participación en el reconocimiento y eliminación de patógenos extraños como también de sustancias endógenas potencialmente tóxicas relacionadas con daño tisular (30).

2. Proteína c reactiva ultrasensible (PCR-hs)

El uso de la PCR como un marcador de inflamación vascular crónica fue inicialmente obstaculizado por la insuficiente sensibilidad de las pruebas existentes para medir concentraciones bajas de PCR en suero, las cuales son considerablemente menores que las de inflamaciones agudas. Por esta razón fue necesario desarrollar pruebas de alta sensibilidad denominadas ultrasensibles (PCR-hs) (31).

Con el fin de lograr el límite deseado para la cuantificación de esta proteína (PCR) se han desarrollado técnicas inmunoquímicas con modificaciones para incrementar la señal detectable obteniendo pruebas de alta sensibilidad que actualmente están disponibles (32,33).

El desarrollo de ensayos sobre la PCR-hs ha tenido recientemente un incremento significativo, ya que numerosos estudios han indicado que la PCR-hs puede ser utilizada como un marcador de futuros riesgos cardíacos aún en individuos aparentemente sanos que no padecen síntomas asociados a la enfermedad cardiaca hasta el momento (34,35). Recientemente la inflamación crónica ha sido identificada como un componente en el desarrollo y progreso de la aterosclerosis, y la PCR-hs ha sido catalogada como un marcador de riesgo cardiovascular y se ha asociado con la activación plaquetaria en la trombosis aguda (36).

Las concentraciones de PCR-hs utilizadas para calcular la inflamación crónica en la aterosclerosis son significativamente más bajas que en la inflamación aguda. Por lo tanto, los ensayos de PCR-hs fueron desarrollados con límites de detección de más o menos 0.1 mg/L (37).

La prueba rutinaria para la detección de PCR mide concentraciones plasmáticas con un límite de detección de 5 mg/L, sin embargo, la predicción de futuros eventos cardíacos requiere que estas mediciones puedan realizarse a concentraciones 10 veces más bajas que las actuales. Por esta razón la PCR-hs tiene un límite de detección mucho más bajo (0.1 mg/L), así que según la AHA (American Heart Association) y la CDC (Center for Disease Control and Prevention), también sus valores de referencia varían, siendo estos los siguientes los que se encuentran en la tabla 1 (32,38).

Tabla 1. Valores de referencia en las mediciones de PCR-hs

Grupos de riesgo	Concentración
Bajo	Menor de 1.0 mg/L
Medio	De 1.0 a 3.0 mg/L
Alto	Mayor de 3.0 mg/L

Tomado de: Biasucci L. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;110:560-567.

3. Proteína C reactiva ultrasensible y aterosclerosis

Actualmente se conoce que la aterosclerosis; un proceso subyacente de la enfermedad cardiovascular que incluye: enfermedad coronaria, infarto del miocardio, ataque cerebral agudo y enfermedad arterial periférica; es una entidad que incluye una inflamación crónica del endotelio vascular, esto se ha evidenciado por la presencia de monocitos y macrófagos en el sitio de la ruptura de la placa en autopsias de pacientes fallecidos por infarto al miocardio (IM) que sugiere que marcadores inflamatorios como la PCR-hs pueden reflejar el desarrollo y progresión de la aterosclerosis (39).

La aterosclerosis causa una disfunción endotelial en donde el mecanismo de acción de la LDL oxidada induce una alteración endotelial que consiste principalmente en la interrupción en el proceso de producción de óxido nítrico (ON) y en la muerte apoptósica de las células endoteliales, aumentando la adhesividad y la migración celular a través del endotelio lo cual facilita la aparición de "huecos" en la superficie interna vascular a causa de la apoptosis de las células endoteliales. La adhesión de las plaquetas alrededor de la lesión endotelial libera el PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), lo que podría llevar a la formación de trombos que obstruyan el paso de sangre en los vasos o embolia (40).

El endotelio dañado induce aparición de moléculas de adhesión; primero se adhieren los monocitos que pasan a través del endotelio mediados por la presencia de integrinas (VCAM-1, ICAM-1, LFA-3). El endotelio produce además varias moléculas como la Proteína quimiotáctica para monocitos (MCP-1) que atrae más monocitos a la pared dañada, factor estimulante de colonia de monocitos (M-CSF) que los dota funcionalmente, y factor nuclear kappaB (NF- κ B) implicado en la transcripción de un importante número de genes funcionales en el proceso inflamatorio (41).

Como consecuencia de la presencia subendotelial de monocitos convertidos en macrófagos y de moléculas estimuladoras de la transcripción de genes implicados en la producción de sustancias proinflamatorias, se producen potentes citoquinas en las paredes arteriales (42).

Entre ellas esta la interleuquina I (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral (TNF α), que amplifican los fenómenos inflamatorios locales, activando a otras células, como linfocitos T, que participan en la cascada inflamatoria con otras interleuquinas como la IL-6 (42).

En patología cardiovascular se han encontrado relaciones entre la PCR-hs, amiloide A en suero y fibrinógeno. Siendo la PCR-hs la que ofrece un mejor reflejo del proceso inflamatorio subyacente, ya que se correlaciona con otros marcadores, como los niveles séricos de ICAM-1, IL-6, fibrinógeno, activador tisular del plasminógeno,

inhibidor del activador del plasminógeno, y factor VII. Además, recientemente se ha encontrado que la proteína c reactiva puede desempeñar un papel en la fagocitosis de la LDL por el macrófago para formar células espumosas, a través de la opsonización de la partícula de la lipoproteína (42,43).

4. Aplicaciones clínicas de la PCR-hs en la prevención de enfermedad cardiovascular

La inflamación juega un papel muy importante en la aterotrombosis, debido a que esta es una consecuencia de la inestabilidad de la placa que tiene como consecuencia una respuesta inflamatoria compleja de la pared vascular, iniciada por macrófagos activados y células T, llevando a la degradación del tejido conectivo, producción excesiva de citocinas y apoptosis de las células de la pared vascular (35,43).

Desde un punto de vista patológico, todos los estadios del proceso de aterotrombosis, pueden ser considerados como una respuesta inflamatoria al daño por lo que la medición de marcadores inflamatorios como la PCR con una alta sensibilidad (PCR-hs), se ha instaurado como nuevo método para detectar individuos con alto riesgo de enfermedad trombótica (44).

En prevención primaria, la utilidad de la PCR-hs ha sido apoyada en varios estudios prospectivos epidemiológicos realizados entre individuos sin historia previa de enfermedad cardiovascular a quienes se les midió PCR-hs y se encontró que este fue un predictor fuerte de futuros eventos cardiovasculares. Este valor predictivo ha mostrado ser independiente de la edad, estado de fumador, obesidad, hipertensión, historia familiar y diabetes (15,44).

Además se ha encontrado que la PCR-hs aporta información pronóstica en cada uno de los niveles de riesgo cardiovascular según la escala de Framingham que calcula el riesgo coronario global a 10 años considerando variables como la edad, género, tabaquismo, diabetes, hipertrofia ventricular izquierda, electrocardiografía, colesterol HDL, colesterol total y presión arterial sistólica (37,44).

Al evaluar en conjunto valores séricos de colesterol total y PCR-hs en pacientes, se demostró que las alteraciones en ambos son marcadores más certeros en la prevención del proceso aterosclerótico. Por lo tanto, la PCR-hs debe ser considerada como adicional a la evaluación del perfil lipídico, para la clasificación del riesgo cardiovascular (44).

La aplicación de la PCR-hs como una herramienta útil para el manejo del riesgo cardiovascular, requiere el conocimiento de la distribución de este marcador en la población general, sus características clínicas y la magnitud del riesgo de futuros eventos coronarios que pueden esperarse según los niveles séricos de esta proteína (44).

Según un estudio realizado por Keevil y colaboradores, el riesgo cardiovascular se estima a través del espectro basado en quintiles de los niveles de PCR-hs de la población caucásica general encontrando que por cada incremento en un quintil de PCR-hs, el riesgo relativo para eventos cardiovasculares se incrementa en un 26% para hombres y en un 33% para mujeres (44).

Es importante anotar que esta estratificación es ajustada para la edad, estado de fumador, historia familiar de evento agudo coronario precoz, diabetes hipertensión, dislipidemia, nivel de ejercicio e índice de masa corporal (44).

La utilización de los quintiles se hizo basada en la distribución de la PCR-hs en la población general donde los niveles promedio fueron 1.6 mg/dL. El nivel de riesgo cardiovascular para los quintiles desde el más bajo hasta el más alto tuvieron los siguientes rangos de niveles de PCR-hs: 0.1-0.6 (bajo riesgo); 7-11 (riesgo medio); 12-19 (riesgo moderado); 20-38 (alto riesgo) y > 38 (muy alto riesgo). Como la estimación del riesgo parece ser lineal a través del espectro de inflamación, esta secuencia de quintiles puede representar en términos clínicos individuos con bajo, medio, moderado, alto y muy alto riesgo relativo cardiovascular (44).

Vale la pena anotar que la PCR-hs ha sido comparada directamente con otros marcadores de riesgo como la homocisteína y la lipoproteína (a), encontrando una mayor predicción del riesgo asociado con niveles de PCR-hs (44).

En el síndrome metabólico, la PCR-hs juega un papel importante ya que refleja la severidad del mismo al correlacionarse con la sensibilidad a la insulina, la disfunción endotelial y deterioro de la fibrinólisis, todos estos factores asociados con esta entidad. Además varios estudios prospectivos epidemiológicos demostraron que los niveles de PCR-hs adicionalmente predicen la incidencia de DM2 (44).

A pesar de que existen otros marcadores inflamatorios que se elevan con el riesgo vascular como la interleucina 6 (IL6) y moléculas de adhesión intercelular, sus mediciones requieren de métodos más sofisticados y mayor tiempo de evaluación, por lo que la PCR-hs al ser altamente estable y tiene una vida media en el plasma de 18-20 horas. Esto permite que sus mediciones puedan realizarse de forma rápida aún en plasma fresco y congelado sin necesidad de una recolección especial (41,44).

Varios factores de riesgo parecen modular la respuesta inflamatoria y afectar las concentraciones de PCR-hs. La obesidad, por ejemplo, está directamente asociada con un incremento de la PCR-hs ya que la IL6, un estimulante primario de la síntesis hepática de PCR-hs, es secretada por el tejido adiposo(44).

El tabaquismo también ha demostrado relación con aumento de los niveles de marcadores inflamatorios. En los pacientes diabéticos se ha encontrado también niveles elevados de PCR-hs, recientes evidencias indican que el endotelio estimulado por la hiperglicemia puede producir IL6 aumentando los niveles de PCR-hs séricos (44).

La elevación de la presión sanguínea promueve expresiones endoteliales de citoquinas y activación inflamatoria, lo que sugiere que un mejor control en la hipertensión arterial y la DM atenuaría la contribución de la respuesta inflamatoria al riesgo cardiovascular global (44).

Como resultado del estudio de Keevil y colaboradores se le atribuyó a la PCR-hs la función de ser un predictor independiente de futuros eventos cardiovasculares, que agrega información pronóstica al estudio de lípidos, al síndrome metabólico y a la escala de riesgo de Framingham (44).

Para el manejo global del riesgo la PCR-hs es usada en conjunto con niveles séricos de colesterol. Individuos con LDL > de 160 mg/dL y niveles de PCR-hs elevados requieren intervención terapéutica agresiva. Pacientes con LDL entre 130-160 mg/dL y PCR-hs elevada indica una elevación global del riesgo y deben seguirse al máximo las guías de tratamiento del consenso para lípidos (44).

Para individuos con LDL > de 150mg/dL, una PCR-hs elevada implica sustancialmente un riesgo más alto que el que predice el HDL en sí; por lo tanto, pacientes con LDL alto y PCR-hs alta tienen riesgo elevado de tener síndrome metabólico por lo que se les debe medir glicemia en ayunas y realizar cambios en el estilo de vida. Algunos estudios randomizados sugieren que estos pacientes deben ser tratados con estatinas (44).

El uso más previsible de la PCR-hs en urgencias es probablemente en aquellos pacientes con dolor torácico y con niveles de troponina negativos. Una PCR-hs elevada en este caso está asociada con un incremento del riesgo a corto y largo plazo y exige modalidades adicionales de evaluación (44).

5. PCR-hs y Enfermedad coronaria

Varios estudios han demostrado que la PCR-hs puede tener un valor pronóstico en pacientes con síndromes coronarios agudos y que puede tener importancia sola o en combinación con la troponina T para la estratificación del riesgo en estos pacientes. Liuzzo y colaboradores, mostraron que un estudio realizado en el año 1,999, 31 pacientes con angina inestable sin evidencia de necrosis miocárdica documentada por la ausencia de troponina T con PCR ultrasensible > de 3mg/L al ingreso fueron asociados

con un incremento de la incidencia de angina recurrente, revascularización coronaria, IM y muerte cardiovascular (45).

El mismo grupo demostró después que una PCR-hs $>$ de 3mg/L al egreso en 53 pacientes con angina inestable se asoció con un incremento de la readmisión por angina inestable recurrente e IM. La PCR ayudó también a identificar aquellos pacientes con troponina T negativa que tuvieron un incremento de la mortalidad. Por esto se ha sugerido que una buena estrategia para la estratificación del riesgo en pacientes con un síndrome coronario es utilizar la medición tanto de PCR ultrasensible como de troponina T (45).

El estudio de Winter y colaboradores en el año 2,000, mostró concentraciones de PCR-hs $>$ de 5mg/L, en 150 pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST del electrocardiograma, esta evidencia es asociada con un incremento de la incidencia de eventos cardíacos mayores dentro de los siguientes 6 meses, independiente de los valores de troponina T (44,45).

El estudio realizado en el año 2,000 por el European Concerted Action Trombosis and Disabilities (ECAT) Angina Pectoris Study Group en 2,121 pacientes, hombres y mujeres con angina estable e inestable demostraron la asociación entre la elevación de los niveles de PCR ultrasensible con un incremento del riesgo relativo de IM no fatal y muerte súbita. De forma similar en el estudio CARE, la PCR ultrasensible fue predictor de eventos coronarios recurrentes en hombres y mujeres que sufrieron un infarto al miocardio (44,45).

El Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), demostró una asociación positiva directa entre PCR-hs y mortalidad por enfermedad cardiovascular en hombres a lo cuales se les dio un seguimiento de 17 años, y fue evidente una relación directa entre PCR-hs y mortalidad por enfermedad cardiovascular en los hombres fumadores (45).

El Rural Health Promotion Project (RHPP), que incluyó hombres y mujeres mayores de 65 años con enfermedad cardiovascular subclínica encontró una asociación

entre PCR –hs y futuros eventos coronarios al comparar a estos individuos con la misma cantidad de sujetos de la misma edad y el mismo género sin indicios de ECV, en los cuales no se observó un incremento de los niveles de PCR-hs siendo lo contrario para los individuos que sí padecían de enfermedad cardiovascular subclínica (45).

El Physician's Health Study (PHS) demostró asociaciones positivas entre PCR-hs y futuros eventos coronarios en hombres aparentemente sanos tanto fumadores como no fumadores. Este estudio también demostró que aquellos que tenían valores de PCR-hs más alto tuvieron 2 veces más riesgo de futuro accidente cerebro vascular (ACV), 3 veces más riesgo de futuros infartos de miocardio y 4 veces más riesgo de enfermedad vascular periférica (45).

6. Evidencias Epidemiológicas

Con la disponibilidad actual de pruebas de alta sensibilidad, los niveles de PCR-hs en el rango bajo de lo normal tienen valor predictivo en individuos con isquemia aguda coronaria. Sin embargo dado que la isquemia aguda por sí misma puede disparar respuesta inflamatoria, la aplicación de esta prueba como herramienta para mejorar la predicción del riesgo coronario requiere evaluación directa de estudios prospectivos a larga escala de individuos aparentemente saludables en los cuales los niveles basales de PCR-hs puedan ser relacionados con el riesgo de futuros eventos cardiovasculares (45). Por ejemplo, en una cohorte de 22,000 hombres de edad media sin evidencia clínica de enfermedad, se encontró que con niveles basales de PCR-hs que presentaron los valores más altos tuvieron 2 veces más riesgo de ACV o enfermedad vascular periférica y 3 veces más riesgo del infarto agudo al miocardio (IAM) (46).

La utilización clínica de marcadores de inflamación para la predicción del riesgo cardiovascular tiene uno de sus más firmes defensores en un estudio de casos y controles que se encuentra en la cohorte del Women's Health Study sobre 28,263 mujeres. En dicho estudio se encontraron algunas asociaciones significativas con el riesgo de accidente vascular en un período de tiempo de 3 años. La PCR-hs fue el marcador con mayor asociación independiente, junto con el índice aterogénico

colesterol total (CT)/(HDL) lípidos de alta densidad, después de ajustar otros parámetros plasmáticos inflamatorios y metabólicos, incluyendo homocisteína, y otros factores de riesgo clásicos (HTA, DM, antecedentes familiares e índice de masa corporal IMC). El uso de la medición de PCR-hs mejoró la capacidad de predicción de evento cardiovascular en esta cohorte (46,47).

Datos de una docena de estudios prospectivos epidemiológicos como el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), el Cardiovascular Health Study (CHS) y el Rural Health Promotion Project (RHPP), realizados entre individuos sin historia previa de enfermedad cardiovascular demostraron que una muestra simple sin necesidad de ayuno para medir la PCR-hs es una herramienta útil para la predicción de futuros eventos vasculares (47).

Los niveles de PCR-hs tienen un valor predictivo a largo plazo. En un estudio reciente se encontró que la PCR-hs fue un predictor fuerte de riesgo cardiovascular 20 años después de obtenidas las muestras (47).

Cada año 1.3 millones de americanos sufren de infarto al miocardio y solamente la mitad de ellos exhiben una evidente dislipidemia. La PCR-hs es el marcador bioquímico más prometedor, ya que hasta la fecha, 22 estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado que la PCR-hs es un fuerte predictor de futuras enfermedades vasculares (48).

Seis de los estudios antes mencionados han demostrado que las mediciones de PCR-hs agregan un valor pronóstico más allá que el de los marcadores de riesgo Framingham, y ocho estudios han confirmado que la PCR-hs agrega información pronóstica en el síndrome metabólico y en la predicción de diabetes tipo 2. Estos estudios fueron hechos por varios grupos en Europa y USA, examinando hombres y mujeres de mediana edad entre los cuales se incluían diferentes etnias (48).

Como resultado de los múltiples estudios y el hecho de que las mediciones de PCR-hs pueden ser confiables y exactas, el American Heart Association (AHA) y el Centro de Control de Enfermedad Cardiovascular, emitieron guías acerca de la implementación y de la medición de PCR-hs como parte del riesgo global en la valoración de la enfermedad cardiovascular (48).

Con estas pruebas se pueden medir concentraciones de PCR-hs hasta 0.15 mg/L, niveles encontrados por debajo del percentil 25 de la población general. Sin embargo, es importante anotar que no todas las pruebas poseen sensibilidad similar, debido a que cada casa comercial varía sus niveles de detección, por lo que se aconseja que el laboratorio posea la misma prueba para detectar niveles de PCR-hs. Para el manejo del riesgo de futuros eventos coronarios la PCR-hs se interpreta usando los puntos de corte establecidos por los estudios clínicos prospectivos (32,49).

Debido a que los niveles de PCR-hs son estables por períodos de tiempo largo, no son afectados por la ingesta de comida, y casi no tienen variación circadiana, no es necesario obtener la muestra en ayunas. Es por esto que la PCR-hs se considera un predictor de riesgo de futuros eventos coronarios biológicamente estable (32,46,50).

7. Principio de la prueba

Recientemente se han desarrollado varios ensayos automatizados inmunoturbidimétricos e inmunoluminométricos que presentan mayor sensibilidad y precisión en la medición de PCR, rangos mucho menores que los comúnmente utilizados, por lo que se le ha denominado a este nuevo método PCR-hs o proteína c reactiva ultrasensible (51).

Se realizó un estudio en el cual se describen las características de nueve métodos para la medición de PCR-hs, usando muestras de 388 adultos de mediana edad de ambos géneros que donaron sangre. Dichas características se resumen en la tabla No.2 (51).

Tabla 2. Nueve métodos para la determinación de PCR-hs

Fabricante del reactivo	Descripción del reactivo	Metodología *	Analizador	Rango de ensayo reclamado por el fabricante, mg/L	Límite de detección	Límite de cuantificación
Dade Behring (Dade)	CRP de Alta Sensibilidad N	IN	BN II	0.175-11 (Disolución inicial)	0.02	0.15
Daiichi	CRP Auto S Puro	IT	Hitachi 911	0.2-60	0.04	0.31
Denka Seiken (Denka)	CRP-Latex (II) Aplicación de Alta Sensibilidad	IT	Hitachi 911	0.05-10	0.03	0.23
Diagnostic Products Corporation (DPC)	CRP	IL	IMMULITE 2000	0.1-250	0.02	0.19
Latron	HS-CRP	IT	Hitachi 911	0.05-4	0.005	0.11
Kamiya	K-Assay CRP (I)	IT	Hitachi 917	0.1-20	0.32	0.25
Olympus	CRP (Latex) Aplicación Sensible	IT	Olympus AU640	0.5-20	0.08	0.26
Roche	CRP Tina-quant (Latex) US	IT	Hitachi 917	0.1-20	0.21	0.19
Wako	CRP-UL	IT	Hitachi 917	0.05-10	0.06	0.11

* IN, Immunonefelométrico; IT, Immunoturbidimétrico; IL Immunolumnométrico.

Tomado de: Roberts W. *et al.* Evaluation of nine automated high sensitivity c reactive protein methods. Clin Chem. 2001;47:418-425.

Como se observa en la tabla anterior, todos los métodos tuvieron límites de detección más bajos que los establecidos por los fabricantes, exceptuando los métodos de Kamiya, Roche y Wako. Todos fueron lineares en el rango de 0.3-10 mg/L, sin embargo, los métodos de Diagnostic Product Corporation, Kamiya, Olympus y Wako mostraron una imprecisión mayor al 10% a 0.15 mg/L, lo cual indica que a estas concentraciones su confiabilidad no es absoluta (51).

Los métodos de Iatron, Wako y Olympus presentaron efectos de prozona a concentraciones de PCR-hs de 12, 117 y 206 mg/L respectivamente (51).

Desafortunadamente varios reportes han sugerido que puede haber variación en la medición de concentraciones bajas de PCR-hs entre varios métodos conduciendo a errores en la clasificación y manejo del riesgo cardiovascular creando la necesidad de estandarizar las pruebas (52).

En este estudio, la PCR-hs se detectará en suero por reacción con un anticuerpo monoclonal murino anti-PCR marcado con ligando y fosfatasa alcalina conjugada con anticuerpos policlonales de ratón anti-PCR los cuales en contacto con la PCR-hs presente en el suero forman complejos inmunes que son absorbidos sobre un soporte de látex (perla) y estos a su vez fluorescen al ponerlos en contacto con un activador de fluoresceína, dando como resultado unidades de emisión de luz por segundo que son directamente proporcionales a la concentración de PCR (51-52).

8. Aproximaciones terapéuticas

No ha sido evaluada una terapia específica que tenga habilidad para reducir los niveles de PCR, no hay ninguna evidencia directa que indique que la reducción de PCR necesariamente reduzca el riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, muchas intervenciones conocidas para reducir el riesgo cardiovascular han sido asociadas a la disminución de PCR como pérdida de peso, dieta, ejercicio y suspensión del cigarrillo llevan a la reducción de la PCR y a la reducción del riesgo cardiovascular (52-53).

Varios agentes farmacológicos han probado reducir el riesgo cardiovascular influenciando los niveles de PCR. De ellos las estatinas son las más importantes y esto ha sido demostrado en estudios con pravastatina, lovastatina, cerivastatina, sinvastatina y atorvastatina. En promedio los niveles de PCR disminuyen 15 a 25%, 6 meses después de iniciada la terapia. Existe poca evidencia de que la magnitud de reducción de LDL predice la magnitud de reducción de PCR (53).

El análisis de 2 estudios realizados por Dick C. y colaboradores, sugirieron que la disminución del riesgo cardiovascular atribuible al tratamiento con estatina, es particularmente grande en aquellos pacientes con PCR alta (52,53).

En el estudio realizado por CARE de prevención secundaria, los efectos positivos asociado con el uso de pravastatina fue cercano al 55% para aquellos con niveles de PCR elevados comparado con 30% para aquellos con niveles bajos de PCR (53).

Similarmente en el estudio de prevención primaria AFCAPS/TexCAPS, el uso de lovastatina fue altamente efectivo entre aquellos con niveles de PCR elevados, aún cuando los niveles de LDL fueran bajos (53).

Los pacientes con PCR y LDL elevados tienen alto riesgo cardiovascular, mientras que pacientes con PCR y LDL bajos tienen una mejor sobrevida. Sin embargo un estudio demostró que la sobrevida empeoró entre aquellos con PCR elevada y LDL bajos cuando se comparó con aquellos con LDL elevado y PCR bajo. Debido a las implicaciones de estos resultados en salud pública se programó un estudio con estatinas en 15000 pacientes para iniciar este año definiendo específicamente aquellos con niveles de LDL <130 mg/dl y PCR > de 2 mg/L (46,53).

La aspirina también tuvo interacción con la PCR en cuanto a que la magnitud de la reducción del riesgo relativo atribuible en prevención primaria parece ser más grande entre aquellos con PCR elevados y declina proporcionalmente en directa relación con los niveles de PCR. Se sugieren beneficios con clopidogrel y abciximab en los niveles basales de PCR antes de intervenciones coronarias percutáneas. Las tiazolidinonas también reducen los niveles de PCR (54).

IV. JUSTIFICACION

La Diabetes mellitus es una enfermedad que preocupa a las autoridades de salud en todo el mundo debido a que el número de casos tiende a aumentar así como el número de muertes por esta causa. Sin embargo, muchas de las muertes de pacientes diabéticos son producidas por las complicaciones cardiovasculares que este tipo de población desarrolla, un ejemplo es la aterosclerosis. En la Diabetes mellitus también existe un aumento de glucosa, aumento de triglicéridos, disminución de HDL, estados de procoagulación y preinflamación, todos estos son eventos que contribuyen al incremento de enfermedades cardiovasculares en el paciente diabético (55).

El riesgo cardiovascular asociado a la Diabetes mellitus tipo II es de 2 a 4 veces mayor que el que presenta la población normoglucémica; ello determina que un 64 a 80% de los pacientes diabéticos fallezcan por eventos coronarios (55).

En Guatemala la prevalencia de Diabetes mellitus es de 8.4%, cifra que se incrementa cada vez más cobrando la vida de personas que por falta de recursos socioeconómicos o educación acerca de la enfermedad, no tienen acceso a tratamiento médico ni un control sobre su salud (56).

Debido a la mortalidad causada en la población mundial por las enfermedades cardiovasculares, es necesaria la identificación de metodología más sensible para evaluar factores de riesgo cardiovascular. Por esta razón la proteína C reactiva, la cual se evalúa a través de la prueba denominada PCR-hs que permite detectar valores por debajo de los valores detectados por la prueba tradicional, tiene el fin de mejorar el manejo y detección del riesgo cardiovascular y así beneficiar a la población con medidas preventivas más eficaces.

Este estudio tiene como fin utilizar la PCR-hs como un marcador de futuros eventos cardíacos en pacientes diabéticos tipo II que asisten al Hospital General San Juan de Dios y que estén bajo un control farmacológico con hipoglicemiantes sobre su

enfermedad y no padezcan de ninguna enfermedad que pudiera alterar la prueba en el momento de tomar la muestra.

La medición de las concentraciones de PCR-hs le brinda al paciente diabético la oportunidad de saber si en realidad está funcionando el control que lleva sobre su enfermedad o si está expuesto al riesgo cardiovascular, pues al obtener los valores de PCR-hs plasmáticos se obtendrá también el rango de riesgo en que cada paciente se encuentra brindándoles de esta forma una estrategia preventiva y una mejor expectativa de vida.

V. OBJETIVOS

A. General

Predecir el riesgo cardiovascular en pacientes con Diabetes mellitus tipo II que asisten al Hospital General San Juan de Dios a través de la medición de valores plasmáticos de PCR-hs

B. Específicos

1. Determinar la concentración sérica de Proteína C Reactiva ultrasensible en el grupo a evaluar.
2. Establecer los niveles de riesgo cardiovascular en el grupo de pacientes en función de los niveles de riesgo establecidos por la CDC/AHA.
3. Establecer la relación existente entre niveles de riesgo cardiovascular (según el valor de PCR-hs) y el tratamiento utilizado para el control de la diabetes con hipoglicemiantes.

VII. MATERIALES Y METODOS

A. Universo de trabajo

Pacientes diabéticos tipo II, atendidos en la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios.

1. Muestra

50 pacientes diabéticos que asistieron a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios han llevado un tratamiento farmacológico con hipoglicemiantes orales y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Tener como mínimo dos años de presentar Diabetes mellitus tipo II,
- Estar entre 27 y 65 años del rango de edad,
- No padecer de infecciones agudas,
- No padecer enfermedades reumáticas,
- No haber sufrido infarto al miocardio,
- No haber tenido cirugía postmiocárdica
- No haber padecido o padecer de tumores malignos

B. Recursos

1. Recursos humanos

- Estudiante: Julia Sapper
- Asesora: MSc. Alba Marina Valdés de García.

2. Recursos materiales

a. Equipo

- Refrigeradora 2-8 Centígrados
- Congelador a -20 Centígrados
- Centrífuga
- Equipo automatizado IMMULITE 1 DPC®

b. Reactivos

- Etanol al 70%
- Agua desmineralizada
- Diluyente para las muestras de PCR-hs (LCRZ4) DPC® (100 ml de matriz de proteína libre de PCR, con conservante)
- Sustrato quimioluminiscente LSUBX DPC®
- Unidades de análisis de PCR-hs (LCR1) DPC® (bolas recubiertas con antiligando)
- Vial de reactivo de PCR-hs (LCRP2) DPC® (7.5 ml de anticuerpo monoclonal murino anti-PCR)
- Reactivos de control para PCR-hs (LCRL, LCRH) DPC® (2 ml c/u)

c. Materiales

- Algodón
- Liga
- Jeringas de 3 cc
- Agujas
- Curitas
- Guantes látex
- Marcadores

- Gradillas para tubos
- Viales Eppendorf
- Papel mayordomo
- Palillos separadores de coágulos
- Hielera
- Pipetas de transferencia

d. Cristalería

- Tubos vacutainer

3. Recursos institucionales

- Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios

C. Procedimiento

1. Obtención de la muestra

- Se revisó la historia clínica del paciente en la cual se verificaron datos como el tiempo que el paciente ha tenido de padecer Diabetes mellitus tipo II y se completó una hoja de información que indicó el control que el paciente ha llevado sobre su enfermedad, la cual se encuentra en el anexo 2.
- Se obtuvo un consentimiento informado con la firma del paciente, en el cual se explicó el estudio que se realizó y para que se utilizó la muestra de sangre que ellos donaron, (anexo 3).
- Se obtuvo 3 mL de sangre venosa del paciente con ayuno de 8 horas.
- Se colocó la muestra en un tubo vacutainer sin anticoagulante.
- Se separó el suero por medio de centrifugación.
- Se alicuotaron las muestras en tubos eppendorf previamente identificados.
- Se almacenaron las muestras a -20 centígrados hasta su posterior procesamiento.

2. Procesamiento de la muestra (57).

- Se utilizó un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida, con ciclos de incubación de 1 por 30 minutos en el equipo IMMULITE 1®.
- El equipo corrigió el factor de dilución 1 en 101 para dar lugar a los resultados impresos que se expresaron en mg/L.
- Se descongelaron las muestras almacenadas.
- Se prediluyó la muestra a una proporción 1 por 101 en el diluyente para muestras de PCR (LCRZ4) añadiendo 10 uL de muestra a 1000 uL de diluyente.
- Se colocaron 50 uL del reactivo y 10 uL de muestra prediluida en el recipiente de detección.
- Se corrieron las pruebas en el equipo IMMULITE 1® en el cual automáticamente se analizaron los resultados CPS (cuentas por segundo).

3. Procedimiento de calibración (58).

Los calibradores se encargaron de corregir cualquier variación entre el procedimiento que el equipo realizado en el laboratorio y el procedimiento observado en DPC durante la obtención de una curva maestra para cada una de las pruebas que se pueden realizar, esta curva se encuentra almacenada en cada equipo y los parámetros que describen dicha curva se encuentran codificados en los kit de pruebas.

- Se introdujo el código de la prueba que se utilizó
- Se introdujo el número de lote del kit
- Se introdujo el número de lote del ajustador
- Se introdujo el nivel alto o bajo del ajustador a utilizar
- Se colocó la copa previamente identificada dentro del contenedor
- Se colocó el ajustador dentro de la copa
- Se colocó la copa dentro del contenedor en la plataforma del equipo y se colocaron cuatro copas más en las posiciones inmediatas (la cantidad de cada muestra viene especificada en cada kit).

- Se presionó la tecla GO y se esperó el resultado

4. Procedimiento para controles de calidad (58).

Los controles se utilizaron para verificar la validación del kit de reactivos previo al procesamiento de las muestras.

- Se realizó el control bajo de PCR-hs, que se incluyó en triplicado al inicio y al final de la corrida obteniéndose un valor promedio de medición entre 0.22-0.86 mg/dL para validar la corrida.
- Se realizó el control normal de PCR-hs, que se incluyó en triplicado al inicio y al final de la corrida, obteniéndose un valor promedio de medición entre 1.54-2.48 mg/dL para validar la corrida.
- Se realizó el control alto de PCR-hs, que se incluyó en triplicado al inicio y al final de la corrida, obteniéndose un valor promedio de medición entre 7.91-8.57 mg/dL para validar la corrida.

5. Obtención de los resultados de niveles séricos de colesterol en los pacientes estudiados.

- Los resultados de valores séricos de los colesterol se obtuvieron de la hoja de registro de los pacientes, ya que el suero se utilizó también para realizar las diferentes pruebas bioquímicas.
- Los valores normales utilizados son valores estándar que se encuentran incluidos en las bibliografías y los cuales son utilizados como valores de referencia en el Hospital General San Juan de Dios.

6. Cálculos:

- Los cálculos se realizaron por medio de una curva inmunométrica que el equipo detectó, en la cual a mayor concentración del reactivo hubo mayor brillantez y los resultados se expresaron en CPS.
- Posteriormente se comparó contra una curva maestra que ha sido creada por el equipo con un modelo matemático al momento en que se ingresó el código de barras del kit de PCR-hs.
- Se obtuvieron los resultados impresos de los pacientes y se separaron según los diferentes niveles de riesgo cardiovascular: bajo (menor de 1.0 mg/L), medio (de 1.0 a 3.0 mg/L) y alto (mayor a 3.0 mg/L) según indica la CDC/AHA (38).

D. Diseño de investigación

1. Muestras

50 sueros de pacientes seleccionados de manera no aleatoria que participaron voluntariamente cumpliendo con los criterios de inclusión.

2. Criterios de inclusión

- Tener como mínimo dos años de presentar Diabetes mellitus tipo II,
- Estar entre 27 y 65 años del rango de edad,
- No padecer de infecciones agudas,
- No padecer enfermedades reumáticas,
- No haber sufrido de infarto
- No haber tenido cirugía postmiocárdica
- No haber padecido o padecer de tumores malignos

3. Variables de interés

- Peso
- Estatura
- Edad
- Tiempo de padecer Diabetes mellitus tipo II
- Niveles séricos de PCR-hs

4. Tipo de estudio

Transversal, prospectivo.

5. Tipo de muestreo

No aleatorio por criterio de selección.

6. Análisis de resultados

La hoja de colección de datos que se muestra en el anexo 2, proporcionó las variables de interés que posteriormente fueron analizadas por medio de las herramientas de complemento para análisis estadístico de Microsoft Excel.

La pregunta número 4 acerca si el paciente padecía de afecciones patológicas fue utilizada para incluir o excluir al paciente, ya que todas las afecciones que se presentaron en esta pregunta debieron de haber sido contestadas de forma negativa. La pregunta número 5 que se encuentran en la hoja de colección de datos (anexo 2) fue analizada por medio de porcentaje.

El rango de niveles séricos de PCR-hs fue analizado por medio de desviación estándar, media e intervalo de confianza.

VIII. RESULTADOS

Para evaluar el potencial de la prueba de PCR-hs como un indicador temprano de riesgo cardiovascular, se evaluó un grupo de pacientes con Diabetes mellitus tipo II que asistieron a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios durante el período del 1 de octubre al 16 de noviembre del año 2007.

Se decidió estudiar los niveles séricos de PCR-hs en una población de pacientes con Diabetes mellitus tipo II controlados, con un mínimo de dos años desde el diagnóstico de su enfermedad y que no presentaron ningún otro tipo de afección o complicación por diabetes.

A los pacientes estudiados se les preguntó datos como la talla, peso y edad, siendo útiles las dos primeras variables para calcular el índice de masa corporal (anexo 4). Estos datos se resumen en la tabla 3 que se presenta a continuación.

Tabla 3. Resumen de las variables edad, talla y peso incluidas en la hoja de colección de datos (N=50)

Parámetro	Rango	Promedio
Edad (años)	27-65	53
Talla (metros)	1.45-1.69	1.55
Peso (libras)	95-195	143

Fuente: datos experimentales

La mayoría de los pacientes fueron de género femenino ya que solamente cinco personas de género masculino participaron en este estudio.

Se realizó un análisis estadístico utilizando en el módulo de análisis de datos Ad In, de los valores obtenidos de PCR-hs encontrándose un rango desde (3.55-6.21)mg/L. Del mismo modo se obtuvo la media de (4.88) y la desviación estándar de (4.80) con un intervalo de confianza del 95% y el límite de error del 5%.

Esto permitió establecer el nivel de riesgo cardiovascular en el grupo de pacientes estudiados. Al comparar los valores obtenidos de PCR-hs con los niveles de riesgo establecidos por la AHA/CDC, se observó que el 48% de los mismos se pueden considerar con un alto riesgo de padecer de enfermedad cardiovascular.

En la tabla 4 se presenta la distribución de los pacientes diabéticos tipo II que participaron en el estudio y los niveles séricos de PCR-hs.

Tabla 4. Distribución de los pacientes diabéticos tipo II de acuerdo al riesgo de enfermedad cardiovascular

Grupos de riesgo	Rangos de PCR-hs (mg/L)	Frecuencia de PCR-hs (N / %)
Bajo	Menor de 1.0	8/16
Medio	De 1.0 a 3.0	18/36
Alto	Mayor de 3.0	24/48

Fuente: datos experimentales

En la tabla 5 se presentan los resultados de los pacientes estudiados y clasificados en tres niveles de riesgo cardiovascular en base a niveles de PCR-hs, respecto a niveles de colesterol total, colesterol HDL, Colesterol LDL e índice de masa corporal. El 32% tiene niveles elevados de PCR-hs y colesterol total, el 16% niveles elevados de PCR-hs y niveles séricos disminuidos de CHDL, el 6% niveles séricos elevados de PCR-hs y elevados de CLDL y el 18% presentó obesidad conjuntamente con niveles elevados de PCR-hs.

Tabla 5. Porcentaje de niveles séricos alterados en pruebas bioquímicas (n=50)

Pruebas bioquímicas realizadas (mg/dL)	Número y % de pacientes con niveles séricos de PCR-hs > 3.0 mg/L (N=50)		Número y % de pacientes con niveles séricos de PCR-hs de 1.0 a 3.0 mg/L (N=50)		Número y % de pacientes con niveles séricos de PCR-hs < 1.0 mg/L (N=50)	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
	Colesterol Total (mayor a 200)	0/0	16/32	2/4	10/20	0/0
Colesterol HDL (menor a 40)	0/0	8/16	0/0	3/6	0/0	2/4
Colesterol LDL (mayor a 160)	0/0	3/6	0/0	2/4	0/0	1/2
IMC > de 30	0/0	9/18	0/0	1/2	0/0	3/6

Fuente: datos experimentales

Valores Normales: Colesterol total hasta 200 mg/dL, Colesterol HDL de 40 a 200 mg/L, Colesterol LDL de 130 a 160 mg/L, Índice de masa corporal (IMC): peso en kg/estatura en m², resultado >30 es obesidad (46,47).

En la tabla 6 se presenta el número y el porcentaje de cada uno de los hipoglicemiantes utilizados por los pacientes según los diferentes niveles de riesgo cardiovascular utilizados en este estudio en donde el más recetado fue la Glimpirida Sulfonilurea.

Tabla 6. Número y porcentaje de hipoglicemiantes orales utilizados según el nivel de riesgo cardiovascular en función de los valores de PCR-hs

Hipoglicemiantes	Niveles de PCR-hs		
	Menor de 1.0	De 1.0 a 3.0	Mayor a 3.0
Glimpirida Sulfonilurea	2/4	5/10	6/12
Metformina	1/2	5/10	4/8
Glibenclamida Sulfonilurea	2/4	2/4	4/8
Clorhidrato de Metformina	2/4	2/4	2/4
Glibenclamida	0/0	2/4	2/4
Glucosén	1/2	0/0	0/0
Glibenclamida y Clorhidrato de Metformina	0/0	1/2	0/0
Acarbosa	0/0	1/2	4/8
Insulin	0/0	0/0	1/2
Licaset	0/0	0/0	1/2

IX. DISCUSION DE RESULTADOS

La proteína C reactiva es una proteína de aproximadamente 11,800 daltons que en condiciones normales se sintetiza en el hígado, está presente en la respuesta inflamatoria crónica del endotelio vascular y como un componente en el desarrollo y progreso de aterosclerosis (30).

Gracias al desarrollo de técnicas inmunoquímicas con mayor sensibilidad y precisión en la medición de PCR, se incrementó el valor predictivo en individuos con isquemia aguda coronaria (32,33,46).

Varios estudios han demostrado que las mediciones de PCR-hs agregan un valor pronóstico de enfermedad cardiovascular, más allá que el de los marcadores de riesgo Framingham (48).

El riesgo cardiovascular asociado a la diabetes mellitus es de 2 a 4 veces mayor que el que presenta la población normoglicémica (55). En este estudio se analizaron los sueros de 50 pacientes diabéticos tipo II que asistieron al Hospital General San Juan de Dios y se encontró que el 48% de los pacientes obtuvieron valores por arriba de 3 mg/L de PCR-hs lo cual indicó que la mayoría de pacientes presenta alto riesgo de padecer enfermedad cardiovascular según los criterios establecidos por la CDC/AHA (32,38).

Los pacientes diabéticos por tener un mayor riesgo de enfermedad coronaria, requieren de mejores cuidados en su salud y el control de la enfermedad, es por eso que la PCR-hs es una buena herramienta para la prevención de futuros eventos cardiovasculares como lo son los infartos, pues al momento de indicar un nivel elevado de esta prueba el paciente deberá estar más atento al cumplimiento de los tratamientos preventivos como la dieta y el ejercicio (23,24).

Los 50 pacientes participantes del estudio fueron entrevistados para asegurar que cumplieran con los criterios de inclusión que fueron; tener entre 27 y 65 años, un

mínimo de dos años de padecer la enfermedad, estar bajo tratamiento con hipoglicemiantes orales y no padecer de enfermedad infecciosa, reumática, infarto al miocardio y tumores malignos.

El 48% de los pacientes estudiados presentaron niveles altos de PCR-hs, lo que permite predecir que de acuerdo a los valores de referencia establecidos por la CDC/AHA (tabla 1), esta población presenta un mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular a futuro, el 36% de los pacientes se posicionó dentro de un rango medio de riesgo cardiovascular y el 16% en el rango bajo de riesgo. Estos datos demuestran que la PCR-hs es un fuerte predictor de futuras enfermedades vasculares (48).

Según estudios realizados por Keevil y colaboradores, las alteraciones de los valores séricos de colesterol total y PCR-hs son marcadores más certeros en la prevención de la aterosclerosis (44). Keevil también predice que individuos con LDL mayor a 150 mg/dL y una PCR-hs elevada, implica sustancialmente un riesgo más alto que el que predice el HDL en sí (44).

De acuerdo a los datos obtenidos y presentados en la tabla 5, se observó que de los pacientes que obtuvieron niveles mayores de 3 mg/L de PCR-hs, el 32% correspondió al género femenino y presentó también niveles elevados de colesterol total. El 16% mostró conjuntamente con la PCR-hs elevada una disminución del colesterol HDL, el 6% niveles elevados de colesterol LDL y un 18% de la población obtuvo un IMC mayor a 30, lo que calificó a este grupo de pacientes mujeres como obesas. Estos factores aumentan la posibilidad de tener futuros eventos cardiovasculares.

El número de pacientes estudiados que presentaron un riesgo medio de padecer enfermedad cardiovascular fue menor al del grupo que presentó un riesgo mayor. En este grupo se observó un 4% de pacientes masculinos con niveles elevados de colesterol total, las demás cifras correspondieron al grupo femenino. Según la literatura el pertenecer al género masculino se considera como un factor de riesgo cardiovascular no

modificable, en este estudio no fue posible comprobarlo, debido a que el número de hombres y mujeres no estaban en la misma proporción (6).

Finalmente los pacientes con un bajo riesgo de padecer enfermedad cardiovascular presentaron también menores alteraciones en los niveles séricos de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y pertenecieron en su totalidad al género femenino, en este caso el control de estos factores de riesgo cardiovascular le pueden proporcionar a los pacientes un mejor pronóstico de vida y menor complicación debido a la Diabetes mellitus.

En la tabla 6 se presentaron los datos de pacientes diabéticos que se encuentran bajo tratamiento farmacológico con hipoglicemiantes orales, siendo los tres más utilizados en orden descendente: Glimpirida Sulfonilurea (26%), Metformina (20%) y Glibenclamida Sulfonilurea (16%).

El 12% de los pacientes que tenían niveles séricos de PCR-hs mayor a 3 mg/L utilizan Glimpirida Sulfonilurea la cual presenta una duración de la acción hipoglicemiante de 24 horas, mayor que los otros dos utilizados. Este fármaco tiene menos efectos secundarios que los competidores utilizados y es la sulfonilurea más recetada en este grupo de estudio.

Todos afirmaron haber empezado a tomar hipoglicemiantes orales desde el inicio del diagnóstico de su enfermedad, sin embargo, la falta de efectividad puede deberse a que el paciente no cumple estrictamente con las reglas del tratamiento que incluye un horario adecuado de toma del hipoglicemiante, dieta y ejercicio regular, lo cual se pudo observar al establecer que la mayoría de los pacientes presentaron sobrepeso. Por este motivo no se puede establecer la relación existente entre el riesgo cardiovascular y el tratamiento utilizado para el control de la Diabetes mellitus.

Aún no ha sido bien evaluada una terapia específica para reducir los niveles de PCR, sin embargo, varios agentes farmacológicos han probado reducir el riesgo cardiovascular influenciado los niveles de PCR y entre estos los más estudiados han

sido las estatinas (52-53). Sin embargo, se debe tomar conciencia que el cuidado del cuerpo es un trabajo diario que asegura la calidad de vida por una mayor cantidad de años, y de esta forma el paciente diabético aun más debe llevar un control estricto sobre su enfermedad para que esta bomba de tiempo que es la enfermedad cardiovascular no llegue sin previo aviso.

X. CONCLUSIONES

1. El 48 por ciento de los pacientes diabéticos tipo II que participaron en el estudio presentan niveles de PCR-hs por arriba de 3 mg/L lo que los sitúa con alto riesgo de padecer enfermedad cardiovascular.
2. El 36 por ciento de los pacientes que participaron en este estudio se encuentran dentro del rango medio de riesgo a padecer enfermedad cardiovascular y el 16 por ciento restante pertenecen al grupo de menor riesgo.
3. No se logró establecer la relación entre niveles de riesgo cardiovascular y el tratamiento utilizado para el control de la diabetes en este grupo de estudio.

XI. RECOMENDACIONES

1. Promover el uso de la PCR-hs en los laboratorios, hospitales y centros de salud y la estandarización de las pruebas.
2. Continuar con estudios de otros marcadores inflamatorios en la población guatemalteca que padecen Diabetes mellitus tipo II para predecir enfermedad cardiovascular.
3. Dar a conocer los resultados del estudio para contribuir al buen seguimiento de pacientes que sufren Diabetes mellitus tipo II.

XII. REFERENCIAS

1. Weinhold B. Ciencia y trabajo; yendo al corazón del asunto. *Card. Amb.* 2004;112:1-4.
2. Navarro O. Factores de riesgo cardiovascular; su repercusión sobre el infarto al miocardio y la mortalidad. México: Masson, 2001. 390p. (p.3:9-14).
3. Robert H, *et al.* Preventing cardiovascular disease and diabetes. *Diab Care.* 2006;29:1697-1699.
4. Edward T. Coming of age of C-reactive protein. *Circulation.* 2003;107:370-371. Fecha de consulta: 11 enero 2005. www.labnutrición.alproteinachtm12k
5. Pan American Health Organization-PAHO-, World Division of disease prevention and control program and non communicable diseases. Washington: World Health Organization –WHO-, Doc. Tec. No.66, 2002. 20p. (p.4-6).
6. Wilson P. *et al.* Predicting of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837-1847. Fecha de consulta Febrero de 2005.
7. Ridker P, *et al.* Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA.* 2000;281:1817-1821.
8. Maisell L, *et al.* Bioquímica de los lípidos. *Amj. Cardiol.* 2001;88:611-617.
9. Guyton H. Tratado de fisiología médica. 9ª.ed. México: Editorial interamericana, 1997. 1177p. (p.939-941).
10. Ham C. *et al.* Lipoproteins. *Lancet* 2001;358:1553-1558

11. Lynch M. *Metodos de laboratorio; lipoproteínas del plasma*. 2ªed. México: Edición Interamericana, 1998. 766p. (p.390-392).
12. Blanco V. *et al*. Lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas, evaluación y prevención del riesgo cardiovascular. *Roche diagnóstica* 2000;200:165-168.
13. Rifai N. *et al*. Apolipoprotein (a) size and lipoprotein (a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men. *Clin Chem*. 2004;50:1364-1371.
14. Berkow R. *et al*. *El Manual de Merck; Diabetes mellitus no insulino dependiente*. 9ª ed. España: Oceano/Centrum, 1994. P. 3122 (p.1236-1241).
15. American diabetes association. Screening for type 2 diabetes. *Diab care* 2001; 23:20-23.
16. Bell D. Inflammation insulin resistance, infection, diabetes and atherosclerosis. *Endocr pract*. 2000;6:26-27.
17. Pan American Health Organization-PAHO-, World Health Organization –WHO- Division of disease prevention and control program and non comunicable diseases. Washington: Doc. Tec. No.66, 2002. 20p.(p.4-6).
18. Sep W. Endothelial dysfunction is not reserved by simvastatin treatment in type 2 diabetes patients with hipercolesterolemia. *Diab Care*. 1999;22:1224-1225.
19. Wallace J. *Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio*. 3ª ed. España: Masson, S.A. 2000. 1169p. (p.702-712).
20. Pineda P. Qué son los hipoglicemiantes. *Medware*. 2002;2:1-5.

21. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis. *Diabetes Metab Rev.* 1999;3:463-524.
22. Bierman E. Atherogenesis in diabetes. *Artheroscler thromb.* 2000;12:647-656.
23. Haffner S. *et al.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-234.
24. Miettinen H. *et al.* Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes care* 1998;21:69-75.
25. Cohen R. *et al.* Loss of selective endothelial cell vasoactive function. *Circ Res.* 1999;63:903-910.
26. Mclenachan J. *et al.* Loss of flow-mediated endothelium-dependent dilation occurs early in the development of atherosclerosis. *Circulation* 1991;84:1273-1278.
27. Johnstone M. *et al.* Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent Diabetes mellitus. *Circulation* 1998;88:2510-2516.
28. Clarkson P. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent Diabetes mellitus. *Cardiol* 1996;28:573-579.
29. Andrews J. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 Diabetes mellitus. *Diabetología* 1999;35:771-776.
30. Pepys M. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1998;21:653-654.
31. De la Cruz M. Proteína c reactiva ultrasensible. Colombia: Laboratorio clínico microbiológico Douglas Gutiérrez, 2005, 1p. Fecha de consulta marzo 2005.<http://www.labdouglas.com/modulesphp?name=newfile=article&sid040>

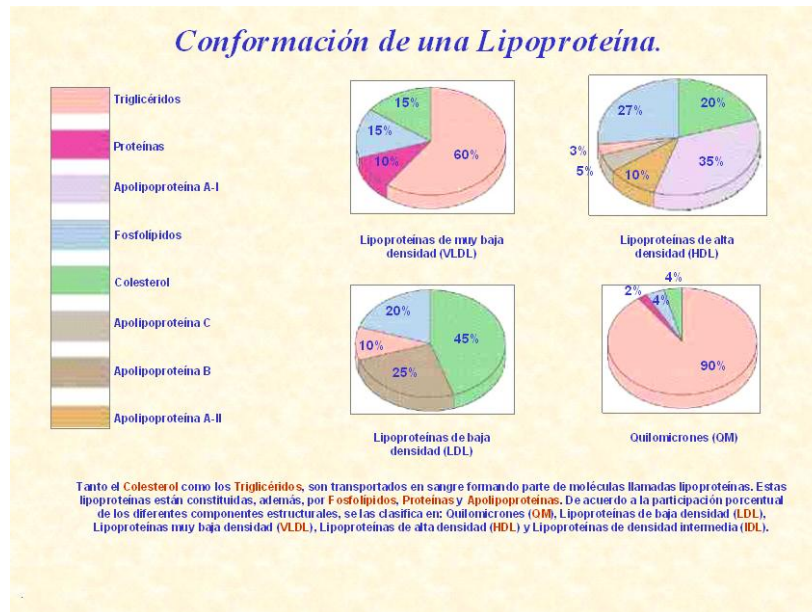
32. Ledue T. *et al.* Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assay for C-reactive protein, serum. *Clin Biochem* 1998;35:745-750.
33. Pearson T. *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease; application to clinical and public health practice. *Circulation*, 2003;107:499-511.
34. Ridker P. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk; rationale for screening and primary prevention. *Am J Cardiol.* 2003;92:17-22.
35. Macy E, Hayes T, Tracy R. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects. *Clin Chem* 1997;43:52-54.
36. Danesh J, Low grade inflammation and coronary heart disease. *BMJ* 2000; 321:199201.
37. Kymberly M. *et al.* Standardization of immunoassays for measurement of high sensitivity C-reactive protein. *Clin Chem.* 2003;49:611-616.
38. Biasucci L. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;110:560-567.
39. Ridkey P. Evaluating novel cardiovascular risk factors; can we better predict heart attacks. *Ann Intern Med.* 1999;2:986-988.
40. Treasure C. *et al.* Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;332:481-482.
41. Chowienczyk P, Watts G. Endothelial dysfunction, insulin resistance and non-insuline dependent diabetes. *Endocrinol Metab* 2000;4:225-228.

42. Ford E. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999;22:1971-1977.
43. Rodriguez M, Guerrero R. Increased levels of C-reactive protein in non controlled type II diabetic subjects. *Diab Comp.* 1999;13:211-215.
44. Keevil B *et al.* Determination of raised C-reactive protein concentration in type 1 diabetes. *Q.J Med* 2000;93:231-233.
45. Schalkwijk C. *et al.* Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type II diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction. *Diabetología* 1999;42:351-352.
46. Egashira K. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;89:2519-2521.
47. Celand S. *et al.* Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clin Sci.* 2000;98:531-535.
48. Kimberly M. *et al.* International Journal of Molecular Diagnostics and Laboratory Medicine. High-sensitivity c-reactive protein: A useful marker for cardiovascular disease risk prediction and the metabolic syndrome. *Clin Chem.* 2005;51:504-506.
49. Tracy R. *et al.* Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1121-1123.
50. Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B. C-reactive protein and the acute phase response *Intern Med* 1982;27:345-350.
51. Roberts W. *et al.* Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods. *Clin Chem.* 2001;47:418-425.

52. Rodkey P. Clinical Application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2001;103:1813-1818.
53. Dick C. *et al.* Effect of atorvastatin on plasma high-sensitivity c-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clin Chem.* 2002;48:877-883.
54. Cushman M. *et al.* Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *Engl J Med.* 1999;336:973-976.
55. Sone H. *et al.* Metabolic syndrome, insulin resistance, cardiovascular disease. *Clin Nutr.* 2006;83:1237-1247.
56. Organización Panamericana de la Salud, Promoviendo la Salud en las Américas. Taller CAMDI IV: Vigilancia y control de la diabetes en Centro América, Honduras, 2003. 2p. (p 1-2).
57. Biermann G. High sensitivity CRP for use on the IMMULITE® and IMMULITE 1000® systems. Germany: Bad Nauheim, Doc.Tec. 2005. 25p.(p.10-14).
58. Rhonwy G. IMMULITE® operator's manual; automated immunoassay system. United Kingdom: diagnostic products corporation, Doc. Tec. 1999. D-5 p. (p.4,4,45)

XIII. ANEXOS

Anexo 1 Conformación de una lipoproteína (10)



Tomado de: Ham. *et al.* Lipoproteins. Lancet 2001;358:1553-1558.

Anexo 2 Colección de datos

Hoja de colección de datos

1. Nombre

2. Peso lb Edad años Estatura m

3. Tiempo de padecer Diabetes Mellitus tipo II años

4. Padece de alguno de las siguientes afecciones:

	SI	NO
a. Enfermedad Infecciosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Enfermedad Reumática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Infarto al miocardio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Tumores malignos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5.Cuál es el nombre del hipoglicemiante que utiliza?

6. Cuánto tiempo tiene de utilizar hipoglicemiantes?

7. El rango de niveles séricos de PCR-hs que presenta es: mg/L

Valor normal (hasta 3 mg/L)

Anexo 3 Consentimiento del paciente

DETERMINACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE PROTEÍNA C REACTIVA ULTRASENSIBLE (PCR-HS) EN DIABÉTICOS TIPO II QUE ASISEN AL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS Y QUE SE ENCUENTRAN BAJO TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON HIPOGLICEMIANTES ORALES

Fecha _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ hago constar que _____

Me explicó la importancia de la determinación de niveles séricos de proteína C reactiva ultrasensible como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en personas que padecen diabetes mellitus tipo II, para la cual se necesita muestra de sangre, la que será extraída asépticamente y mi salud no correrá ningún riesgo. Se me informó que mi participación es voluntaria, no habrá remuneración alguna y el análisis será realizado bajo total confidencialidad. Firmo esta hoja para indicar que entendí las explicaciones y que acepto voluntariamente participar en el estudio.

Firma o huella del Paciente _____

Firma del Investigador _____

Anexo 4. Niveles séricos de pruebas bioquímicas realizadas en los pacientes diabéticos tipo II así como sus diferentes variables

REGISTRO	PCR-hs (mg/L)	NIVEL DE RIESGO CARDIOVASCULAR	PESO Lbs.	EDAD	ESTATURA	IMC	CLASIFICACION POR IMC	AÑOS DE TENER DIABETES
139262	1.40	Medio	135	41	1.57	24.89	PESO ADECUADO	5
139286	0.88	Bajo	165	59	1.53	32.04	OBESO	8
139296	20.10	Alto	185	48	1.45	40.00	OBESO	5
139307	3.80	Alto	125	59	1.5	25.25	SOBREPESO	7
139327	1.10	Medio	123	42	1.53	23.88	PESO ADECUADO	6
139333	8.60	Alto	180	42	1.55	34.06	OBESO	10
139942	2.40	Medio	185	51	1.56	34.55	OBESO	10
139962	0.41	Bajo	190	27	1.59	34.16	OBESO	5
140003	3.70	Alto	150	41	1.53	29.13	SOBREPESO	5
140022	0.73	Bajo	115	58	1.55	21.76	PESO ADECUADO	6
140031	1.00	Bajo	155	60	1.45	33.51	OBESO	8
140034	9.50	Alto	160	59	1.52	31.48	OBESO	5
143307	0.35	Bajo	120	60	1.57	22.13	PESO ADECUADO	10
143314	0.58	Bajo	125	59	1.47	26.29	SOBREPESO	9
143321	0.80	Bajo	120	57	1.58	21.85	PESO ADECUADO	8
143352	14.90	Alto	148	51	1.62	25.63	SOBREPESO	7
143364	1.80	Medio	95	56	1.56	17.74	PESO ADECUADO	6
144664	2.90	Medio	133	55	1.45	28.75	SOBREPESO	8
144723	3.00	Medio	120	46	1.45	25.94	SOBREPESO	9
144732	4.00	Alto	141	49	1.53	27.38	SOBREPESO	15

REGISTRO	PCR-hs (mg/L)	NIVEL DE RIESGO CARDIOVASCULAR	PESO Lbs.	EDAD	ESTATURA	IMC	CLASIFICACION POR IMC	AÑOS DE TENER DIABETES
144745	2.40	Medio	135	46	1.57	24.89	PESO ADECUADO	5
146719	10.30	Alto	170	51	1.55	32.16	OBESO	6
146744	6.40	Alto	132	55	1.62	22.86	PESO ADECUADO	5
147499	1.80	Medio	120	65	1.55	22.70	PESO ADECUADO	10
147516	3.00	Medio	130	56	1.6	23.08	PESO ADECUADO	7
147547	4.60	Alto	140	59	1.52	27.54	SOBREPESO	5
148809	1.90	Medio	140	56	1.56	26.15	SOBREPESO	5
148815	6.90	Alto	140	50	1.55	26.49	SOBREPESO	9
148839	6.70	Alto	182	54	1.65	30.39	OBESO	4
149466	6.10	Alto	110	57	1.68	17.72	PESO ADECUADO	5
149471	2.80	Medio	140	50	1.6	24.86	PESO ADECUADO	3
149500	6.70	Alto	195	59	1.53	37.86	OBESO	5
149510	2.10	Medio	122	49	1.54	23.38	PESO ADECUADO	6
149532	2.00	Medio	124	58	1.69	19.73	PESO ADECUADO	3
149542	9.10	Alto	128	58	1.53	24.85	PESO ADECUADO	8
150787	1.80	Medio	149	59	1.69	23.71	PESO ADECUADO	10
150797	4.60	Alto	140	55	1.49	28.66	SOBREPESO	8
150812	0.84	Bajo	120	51	1.52	23.61	PESO ADECUADO	6
150831	1.90	Medio	125	62	1.52	24.59	PESO ADECUADO	6
151465	2.00	Medio	170	59	1.72	26.12	SOBREPESO	5
151487	13.10	Alto	190	56	1.67	30.97	OBESO	9
151541	11.00	Alto	160	30	1.51	31.90	OBESO	6
151548	1.60	Medio	138	63	1.59	24.81	PESO ADECUADO	5

ORDEN	PCR-hs (mg/L)	NIVEL DE RIESGO CARDIOVASCULAR	PESO Lbs.	EDAD	ESTATURA	IMC	CLASIFICACION POR IMC	AÑOS DE TENER DIABETES
151606	5.30	Alto	150	60	1.52	29.51	SOBREPESO	6
152163	5.30	Alto	140	41	1.66	23.09	PESO ADECUADO	4
152181	0.30	Bajo	135	58	1.58	24.58	PESO ADECUADO	7
152189	4.40	Alto	110	59	1.44	24.11	PESO ADECUADO	6
160807	16.90	Alto	170	54	1.6	30.18	OBESO	5
160825	17.10	Alto	120	59	1.55	22.70	PESO ADECUADO	10
160836	3.40	Alto	158	59	1.6	28.05	SOBREPESO	3

