

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



NIVELES SERICOS DE PROTEINA C REACTIVA ULTRASENSIBLE  
EN PACIENTES HIPERTENSOS QUE ASISTEN AL HOSPITAL  
GENERAL SAN JUAN DE DIOS

Informe de Tesis

Presentado por

Angel David Guerra Herrera

Para optar al título de

Químico Biólogo

Guatemala, Octubre 2012

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



NIVELES SERICOS DE PROTEINA C REACTIVA ULTRASENSIBLE  
EN PACIENTES HIPERTENSOS QUE ASISTEN AL HOSPITAL  
GENERAL SAN JUAN DE DIOS

Angel David Guerra Herrera

Químico Biólogo

Guatemala, Octubre 2012

## **JUNTA DIRECTIVA**

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. Fausto René Beber García	Vocal IV
Br. Carlos Francisco Porras López	Vocal V

## **ACTO QUE DEDICO**

A DIOS Y A LA VIRGEN MARÍA

Por su presencia y manifestación incondicional durante toda mi vida y las bendiciones que han derramado en ella.

A MIS PADRES

Por todo su amor, apoyo y sacrificios que se ven premiados con la consecución de la meta alcanzada hoy.

A MIS HERMANOS

Por su amor y aliento durante la búsqueda y alcance del presente logro.

A MIS ABUELOS

Con especial cariño.

A MI ESPOSA

Especialmente por ser el bastión innegable de amor, pasión y lucha para superar las metas trazadas a lo largo de estos años compartidos.

A MIS HIJOS

Por ser los generadores incansables de motivación para seguir adelante.

A MIS AMIGOS

Por haber compartido juntos gratas experiencias, y porque sin ellos el camino hasta este momento hubiera sido más pesado.

# AGRADECIMIENTOS

- A LA FAMILIA MEJÍA CASTRO      Por su cariño y apoyo.
- AL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN  
DE DIOS      En especial al personal del laboratorio clínico
- A MI ASESORA      MSc. Alba Marina Valdés de García por su  
paciencia, seguimiento y apoyo durante todo el  
proceso de elaboración de la tesis.
- A MIS REVISORES      Licda. María del Carmen Bran y Licda.  
Amanda Gálvez por su tiempo y dedicación  
para mejorar la calidad de las tesis de la  
Escuela.
- A LA FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA
- A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
- A PRODUCTOS ROCHE GUATEMALA, S.A.

# INDICE

<b>I. Resumen</b>	pág. 3
<b>II. Introducción</b>	pág. 5
<b>III. Antecedentes</b>	pág. 7
<b>A. Proteína C Reactiva</b>	pág. 7
1. Generalidades	pág. 7
2. Proteína C Reactiva y Arteriosclerosis	pág. 8
a. Inflamación y desarrollo de la placa aterosclerótica	pág. 9
b. Fisura de la placa aterosclerótica	pág.11
c. Inflamación y trombosis	pág.12
d. Reactantes de fase aguda como marcadores de inflamación en la enfermedad arterial coronaria	pág.13
e. Proteína C Reactiva	pág.13
3. Métodos de Medición	pág.14
a. Principio de la prueba	pág.15
b. Valor de referencia	pág.16
4. Interpretación clínica	pág.16
5. Consideraciones analíticas	pág.17
<b>B. Hipertensión Arterial</b>	pág.19
1. Concepto	pág.19
2. Clasificación	pág.21
3. Epidemiología	pág.23
4. Uso de la CRP-hs en el diagnóstico	pág.24
<b>IV. Justificación</b>	pág.25

<b>V. Objetivos</b>	pág.27
A. General	pág.27
B. Específico	pág.27
<b>VI. Hipótesis</b>	pág.28
<b>VII. Materiales y Métodos</b>	pág.29
A. Universo	pág.29
B. Recursos	pág.29
C. Procedimiento	pág.30
1 Obtención de la Muestra	pág.30
2 Procesamiento de la Muestra	pág.31
3 Resultados	pág.32
D. Diseño Estadístico	pág.33
<b>VIII. Resultados</b>	pág.34
<b>IX. Discusión de Resultados</b>	pág.35
<b>X. Conclusiones</b>	pág.38
<b>XI. Recomendaciones</b>	pág.39
<b>XII. Referencias</b>	pág.40
<b>XIII. Anexos</b>	pág.44

## I. RESUMEN

Los recientes conocimientos en la última década sobre la fisiopatología y el desarrollo del síndrome coronario agudo (SCA), han evidenciado el destacado papel de la inflamación en la patogenia de la aterosclerosis (1).

Las afecciones vasculares se vinculan fuertemente a los procesos de aterosclerosis, cuya aparición se presenta asociada a factores de riesgo clásicamente descritos, como la hipertensión arterial (HTA). Recientes estudios han demostrado que tanto la génesis de la aterosclerosis como sus complicaciones graves, están asociadas al proceso inflamatorio. Se ha utilizado la determinación de los niveles séricos de la Proteína C Reactiva (CRP) para evaluar los procesos inflamatorios que ocurren en el cuerpo, subyacentes a aterosclerosis. La CRP es utilizada para el diagnóstico de inflamación y se ha demostrado que en las concentraciones dentro del intervalo de referencia es un fuerte predictor de enfermedades vasculares en adultos aparentemente sanos.

El objetivo del presente estudio fue determinar la concentración sérica de CRP en 50 pacientes masculinos entre 40 y 59 años con diagnóstico de HTA, sin sobrepeso, sin antecedentes de padecer enfermedades cardiovasculares congénitas, y que no padezcan diabetes mellitus y no hayan sufrido un infarto que asisten al Hospital General San Juan de Dios. Este estudio es de tipo retrospectivo transversal descriptivo y el muestreo fue no probabilístico por intención o conveniencia.

La concentración sérica de CRP por metodología ultrasensible (CRP-hs) fue analizada en el equipo IMMULITE® y reactivo IMMULITE®. Los resultados fueron analizados por medio de descriptores estadísticos generales. En base a ello se determinó que el 90 % de los pacientes hipertensos muestreados se encontraban en el rango de "Riesgo elevado" (CPR-hs > 3mg/dL). Solamente el 2 % de los pacientes se encontraron dentro del rango de "Riesgo bajo" (CPR-hs < 1 mg/dL).

Posteriormente al realizar el entrecruzamiento de variables (HTA y concentración de CPR-hs) utilizando la prueba estadística de chi-cuadrado ( $X^2$ ) de bondad de ajuste se obtuvo un valor de  $X^2$  experimental mayor que el  $X^2$  teórico ( $18.72 > 14.86$ ). Lo anterior



permite afirmar que en los pacientes hipertensos, los valores de CRP-hs son independientes, ya que no existe relación estadística entre las variables.

Estos datos permiten concluir que es recomendable la implementación de la prueba CRP-hs en el perfil de laboratorio de pacientes hipertensos, puesto que es un factor pronóstico independiente en la prevención de eventos cardiacos adversos.

## II. INTRODUCCIÓN

Las afecciones cardiovasculares, en especial el infarto al miocardio y esclerosis coronaria, ocupan uno de los principales puestos en las afecciones del miocardio y una de las causas más comunes de defunción en Guatemala. En nuestro país, los estudios epidemiológicos de incidencia de infarto al miocardio han estimado una incidencia anual que varía entre 132-174 casos por cada 100.000 habitantes (1).

La hipertensión arterial (HTA) es un padecimiento crónico de etiología variada y que se caracteriza por el aumento sostenido de la presión arterial, ya sea sistólica, diastólica o de ambas. La HTA es uno de los principales factores de riesgo para eventos cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio (IAM), el accidente cerebro vascular (ACV), la arteriopatía periférica (relacionados con aterosclerosis) y también para la insuficiencia cardíaca (1).

La HTA y la hipercolesterolemia están considerados entre los más importantes factores de riesgo cardiovascular, y su importancia radica en que los efectos arterioscleróticos de ambas patologías se potencian exponencialmente cuando se dan en un mismo sujeto. El aumento en los niveles de colesterol incrementa, de forma gradual y continúa el riesgo vascular del paciente hipertenso, además de contribuir también, al desarrollo y mantenimiento de la hipertensión arterial (2).

El colesterol está constituido por tres tipos de lipoproteínas, siendo estas: Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Las LDL tienen la particularidad de adherirse muy fácilmente a la capa interna arterial, por el contrario las lipoproteínas de alta densidad contrarresta la parte nociva de las LDL (2).

Al originarse la esclerosis, existen una serie de respuestas celulares y moleculares altamente específicas, que en su conjunto se definen como respuesta inflamatoria crónica, la cual se determina específicamente con la proteína C reactiva ultrasensible (CRP-hs por sus siglas en inglés), valorada con anticuerpos anti-proteína C específicos, importante predictor de enfermedad cardiovascular (3).

Estudios recientes indican que niveles séricos elevados de proteína C reactiva están asociados con un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión debido a que pueden aumentar la presión arterial al reducir la producción de óxido nítrico en las células endoteliales, dando como resultado una vasoconstricción y la creciente producción de endotelina 1. La CRP puede también actuar como un factor pro aterosclerótico, al estimular la expresión del receptor de la angiotensina tipo 1 (3, 4).

En los últimos años se han desarrollado tecnologías, cada vez más sofisticadas y de alto costo para el diagnóstico cardíaco así como procedimientos terapéuticos. Debido a que los recursos son limitados, mucho más en naciones en vías de desarrollo, los profesionales en salud deben aprender a usar de modo racional la tecnología y prescribir tratamientos con una relación costo-beneficio satisfactorio para el paciente y para el país (4).

Uno de estos métodos desarrollados es la detección de la CRP, la cual es una globulina de fase aguda. Los niveles de CRP en suero o plasma pueden elevarse como respuesta no específica a infecciones y condiciones inflamatorias no infecciosas tales como la artritis reumatoidea, enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica (5).

Históricamente la CRP ha sido determinada por métodos inmunturbidimétricos e inmunonefelométricos, diseñados para detectar estados de infección activa e inflamación. Tales ensayos sin embargo, no tienen la sensibilidad apropiada en el rango requerido para la determinación de riesgo cardiovascular. Para alcanzar el límite deseado de cuantificación se han efectuado modificaciones a técnicas inmunoquímicas, logrando así aumentar la señal detectable, es decir se desarrollaron ensayos de alta sensibilidad para CRP (5).

### III. ANTECEDENTES

#### A. Proteína C Reactiva

##### 1. Generalidades

La CRP es una globulina de la fase aguda, su nombre se debe a que forma un precipitado con el polisacárido C somático del *Streptococcus pneumoniae* (5).

Posee una masa molecular de aproximadamente 118 kilodaltons y a la vez está compuesta de 5 subunidades globulares cíclicas idénticas, se le clasifica como un miembro de la superfamilia de las pentraxinas. Es una proteína termolábil que no atraviesa la barrera placentaria y cuya movilidad electroforética se encuentra entre las zonas de la alfa y beta globulinas. Es un reactante de fase aguda que se ha considerado como un marcador clásico de inflamación (5,6).

La CRP es principalmente sintetizada en el hígado. Después de un estímulo adecuado, como infección ó traumatismo, y a través de mediadores polipeptídicos llamados citoquinas, se producen numerosos cambios o respuestas. En condiciones normales se le suele encontrar en niveles menores de 1mg/dL y normalmente está presente como un pequeño constituyente de suero o plasma (6).

En general, los niveles de CRP en suero o plasma pueden elevarse como respuesta no específica a infecciones y condiciones inflamatorias no infecciosas tales como la artritis reumatoidea, enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica o como respuesta a las alteraciones moleculares y celulares que se inician en alteraciones de la lipoproteína LDL (6).

Cuando hay inflamación aguda, infección o injuria de tejido se induce un marcado incremento en la síntesis hepática de CRP, que puede elevar los niveles séricos hasta 100 veces o más dentro de las primeras 24 a 48 horas y mantenerlos elevados durante varios días antes de retornar a su valor normal. En personas sanas la CRP está prácticamente ausente (6).

La medición de la CRP también es útil para la monitorización del curso y el tratamiento en numerosas enfermedades inflamatorias, de origen tanto infeccioso como no infeccioso. La necrosis tisular aumenta sensiblemente la CRP y en el infarto agudo de miocardio ó en la isquemia de otro tejido es un buen índice de lesión hística (7,8).

Los valores de CRP inician su ascenso cuatro horas después de iniciarse el estímulo inflamatorio, con una vida media de siete horas y su pico más elevado a las 48 horas (6).

Aunque su función in vivo durante la inflamación no ha sido precisada, hay considerable evidencia que indica su papel en el reconocimiento y eliminación de patógenos extraños como también de sustancias endógenas potencialmente tóxicas relacionadas con daño tisular (6).

El uso de la CRP como un marcador de inflamación vascular fue inicialmente obstaculizado por la insuficiente sensibilidad de las pruebas existentes para medir concentraciones bajas de CRP en suero por lo cual fue necesario desarrollar pruebas de alta sensibilidad, tal como la CRP-hs (3, 4).

## **2. Proteína C Reactiva y Aterosclerosis.**

Durante los últimos años se ha observado que la inflamación es un mecanismo clave de la aterogénesis y de la progresión rápida de la enfermedad arterial coronaria. La inflamación es una respuesta del huésped a una gran variedad de lesiones tisulares. Cuando el estímulo inflamatorio es persistente o se repite continuamente se producirá una inflamación crónica, que puede llegar a destruir el tejido y/o producir la pérdida de la funcionalidad del órgano afectado (9).

En la aterosclerosis, como en otras patologías que implican una respuesta inflamatoria, las citocinas aumentarán las concentraciones sanguíneas de reactantes de fase aguda (marcadores de inflamación activa) como el fibrinógeno o la CRP. Recientemente se ha observado que estas proteínas están más elevadas en aquellos individuos con eventos cardiovasculares durante los siguientes años, ya sea personas sanas o pacientes con cardiopatía isquémica (3, 10).

La inflamación aguda se caracteriza por la acumulación de neutrófilos. Si la respuesta inflamatoria queda confinada localmente se producirá una lesión menor, pero si el estímulo inflamatorio es más importante generará una reacción sistémica generalizada denominada "respuesta de fase aguda", que posteriormente disminuye y retorna a la normalidad (3). Cuando el estímulo inflamatorio es persistente o se repite continuamente se producirá una inflamación crónica, que puede llegar a destruir el tejido y/o producir la pérdida de la funcionalidad del órgano afectado. El infiltrado de células inmunes típico de la inflamación crónica está compuesto por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. La liberación crónica de mediadores de la inflamación producirá lesión tisular, cicatrización y la posible pérdida de la función tisular (9).

En la aterosclerosis, como en otras enfermedades que implican una respuesta inflamatoria, las citocinas aumentarán las concentraciones sanguíneas de reactantes de fase aguda (marcadores de inflamación activa) como el fibrinógeno, la CRP, la proteína sérica A-amiloide, el ácido siálico y la ceruloplasmina (3).

La aterosclerosis es un proceso complejo que implica diferentes tipos de células (como las células endoteliales, células musculares lisas vasculares, macrófagos y linfocitos) y numerosas familias de citocinas y factores de crecimiento (3).

#### **a. Inflamación y desarrollo de la placa aterosclerótica**

El sistema cardiovascular es a la vez una diana para la acción de las citocinas y un importante productor de las mismas. Gran parte de las comunicaciones entre las células implicadas en los procesos inmunológicos y los órganos se realiza a través del torrente sanguíneo (11).

Durante las respuestas inflamatorias e inmunes las células y los mediadores solubles deben abandonar la sangre y acceder al lugar de la lesión. Por tanto, muchas citocinas, particularmente las que se producen durante los eventos iniciales tras la lesión, tienen efectos sobre los vasos sanguíneos. Es decir, la inflamación sistémica puede inducir una respuesta inflamatoria por parte de las células endoteliales. Dicha respuesta puede ser causada por factores de riesgo como la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, el tabaco, la diabetes mellitus, etc. (11).

El endotelio estimulado por las citocinas expresa glicoproteínas de adhesión en su superficie, y aumenta la expresión de moléculas de adhesión, facilitando el reclutamiento de células inmunes de la sangre hacia los tejidos. Las células endoteliales activadas también pueden producir citocinas como las interleucinas (IL) IL-1 o IL-6, y poderosos mediadores vasoactivos como el factor activador plaquetario, que potencian las respuestas inmunes e inflamatorias (9).

Las glicoproteínas adhesivas son miembros de la familia de las selectinas (selectina E y selectina P) y de la familia de las inmunoglobulinas. Cuando dichas glicoproteínas se expresan en la superficie de las células endoteliales son reconocidas por integrinas presentes en la superficie de monocitos y linfocitos T. Una vez que estas células se han enganchado a la superficie endotelial, los monocitos y los linfocitos T migran hacia el interior de la pared vascular a través de las uniones entre células endoteliales (9).

Este proceso se ve influido por moléculas reguladoras del crecimiento y sustancias quimioattractivas liberadas tanto por las células endoteliales como por los leucocitos adheridos (por ejemplo, interleucinas (IL-8), leucotrienos, factor del crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1). La MCP-1, además de inducir la liberación de histamina y leucotrienos como la IL-8, atrae a linfocitos CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> hacia el lugar de inflamación, y puede estimular la liberación de citocinas inflamatorias como IL-1 y IL-6 a partir de los monocitos (11). Esto se presenta en el anexo 1.

A medida que progresa el proceso inflamatorio, los monocitos llegan al espacio subintimal y a la capa media arterial, donde pasan a considerarse macrófagos. Éstos acumulan lípidos del interior de la pared arterial y liberan nuevos factores de crecimiento y citocinas, que atraerán a nuevos macrófagos y células musculares lisas al lugar de inflamación (9).

Estas moléculas producidas por las células presentes en la placa aterosclerótica inducen y regulan una gran variedad de funciones celulares, como la proliferación, quimiotaxis, producción de moduladores inmunes y acumulación de diferentes componentes de la matriz colágena (9).

Las citocinas aumentan la producción de radicales libres y enzimas en células endoteliales y en macrófagos. Ambas contribuyen a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las LDL oxidadas son un ligando para un receptor macrofágico, que a su vez también se expresa en mayor cantidad en macrófagos activados por citocinas. Este receptor se une a las LDL oxidadas y las internaliza (9).

La acumulación de LDL oxidadas en el interior de los macrófagos producirá la típica morfología de célula espumosa, característica en las lesiones ateroscleróticas. Estas células podrán presentar antígenos a linfocitos, potenciando la respuesta inmune. Además, los macrófagos activados liberan citocinas proinflamatorias (IL-12 e IL-18), que inducen la producción de interferón  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) en los linfocitos T, lo que a su vez estimulará a los macrófagos con una autorregulación positiva. Otros linfocitos T secretarán IL-10 para limitar los procesos proinflamatorios (10, 12). Esto se presenta en el anexo 2

#### **b. Fisura de la placa aterosclerótica**

Finalmente, la inflamación también interviene en el proceso activo de la rotura de la placa aterosclerótica. Algunas citocinas y factores de crecimiento están implicados en la síntesis de colágeno en el casquete fibroso de las placas, mientras que otros como el IFN  $\alpha$  alteran la síntesis de colágeno de las células musculares lisas e inhiben su proliferación. Es significativo que sólo los linfocitos T activados pueden elaborar IFN  $\alpha$  . Por tanto, cuando los linfocitos T están crónicamente activados, la producción de IFN  $\alpha$  altera el mantenimiento y reparación de la matriz colágena. Es más, las placas activas expresan enzimas conocidas como metaloproteinasas de matriz extracelular que inducen la degradación de colágeno y otros componentes de matriz extracelular en las placas ateroscleróticas (9).

El resultado de todo ello es la alteración del balance entre síntesis y degradación de los componentes de la matriz en las zonas con inflamación activa en las placas ateroscleróticas ("zonas vulnerables"), que debilitará el casquete fibroso. El casquete fibroso de las placas vulnerables se fisurará, rompiendo las placas y desencadenando eventos trombóticos que a su vez ampliarán la cascada inflamatoria en la placa (9). Esto se presenta en el anexo 3.



El resultado final de la fisura de la placa será un aumento súbito del volumen de la placa. Otro mecanismo por el que las placas pueden sufrir un aumento súbito del volumen es mediante una hemorragia intraplaca (9).

### **c. Inflamación y trombosis**

Existe un vínculo claro entre inflamación y trombosis, influyéndose de forma recíproca. Las células endoteliales estimuladas por citocinas (como el TNF) producen sustancias procoagulantes como el factor Von Willebrand, factor tisular y los inhibidores 1 y 2 del activador del plasminógeno. Las células inflamatorias activadas sintetizan moléculas que modulan la cascada trombótica (factor tisular en macrófagos activados, o trombina, un poderoso estimulante de la mitogénesis y activador plaquetario) (10).

El fibrinógeno, un reactante de fase aguda y molécula clave en el proceso trombogénico, desempeña un papel importante en la adhesión y agregación de las plaquetas. El fibrinógeno puede contribuir a la aterogénesis induciendo la desorganización y migración de células endoteliales, alterando por tanto la permeabilidad vascular y estimulando la proliferación de células musculares lisas (10).

La trombina, otra proteína clave en la trombogénesis, puede inducir la producción de IL-1 en los macrófagos. La IL-1 tiene diferentes funciones, incluyendo la inducción de la proliferación de células musculares lisas y la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales (10).

La plasmina, una enzima responsable de la fibrinólisis, degrada componentes de la matriz extracelular y de la membrana basal y activa colagenasas latentes (como las metaloproteinasas de la matriz extracelular. Estas propiedades de la plasmina son importantes para la migración celular (10).

La trombosis y la inflamación también están relacionadas mediante el papel regulador que tienen citocinas y factores de crecimiento como la IL-1 y la IL-4 en el balance trombótico-trombolítico. La Lp(a) también es un importante modulador de la trombosis. Su estructura es muy similar a la del fibrinógeno (10).

Se sabe que la inflamación en las placas ateroscleróticas puede estar desencadenada, mantenida e incrementada por múltiples factores, como la presencia de LDL oxidadas, incremento de la concentración de radicales superóxido, macrófagos activados, linfocitos activados, incremento de IL-1, IL-6, IFN  $\alpha$  Lp(a) (10).

#### **d. Reactantes de fase aguda como marcadores de inflamación en la enfermedad arterial coronaria**

La respuesta de fase aguda corresponde a un proceso inflamatorio sistémico desencadenado por daño tisular, destinado a restablecer la homeostasis del organismo. En este proceso, participan numerosos mediadores con acciones complejas y superpuestas (13).

En este proceso, citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) y las interleucinas 1B (IL-1B) y 6 (IL-6), reorientan la síntesis hepática hacia la producción de proteínas denominadas “reactantes de fase aguda”, definidas como aquellas que varían su concentración en al menos un 25% en relación a la respuesta inflamatoria, pudiendo ser positivos como la proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y proteínas transportadoras que aumentan su concentración, o negativos, como la albúmina, que disminuyen su concentración (12).

Los reactantes de fase aguda son un grupo heterogéneo de proteínas que se sintetizan en el hígado y cuya cantidad en la circulación aumenta rápidamente en presencia de inflamación y de necrosis tisular. Las proteínas más comunes que se pueden determinar son las proteínas de la coagulación: fibrinógeno y protrombina; proteínas transportadoras: haptoglobina, transferrina y ceruloplasmina; componentes del complemento: C3 y C4; inhibidores de proteasas; y proteínas diversas como albúmina, fibronectina, proteína C reactiva y proteína A del amiloide (13).

#### **e. Proteína C Reactiva**

Sin embargo, recientemente, el interés de los investigadores se ha centrado en la CRP. El término CRP hace referencia a que en 1930 *Tillet* y *Francis* observaron que esta proteína reaccionaba con el polisacárido somático C de *Streptococcus pneumoniae*. Aunque no se conoce con detalle el papel de la CRP en el proceso inflamatorio, se ha sugerido que esta molécula tiene un papel importante, ya que reacciona con receptores de

la superficie celular, facilitando la opsonización y fagocitosis. Asimismo, activa la vía clásica del complemento, se liga a fragmentos de cromatina, inhibe el crecimiento de células tumorales y su diseminación metastásica y, finalmente, modula las funciones celulares de los polimorfonucleados (14).

La concentración elevada de CRP es un factor pronóstico independiente en pacientes con síndromes coronarios agudos y angina estable, así como en pacientes con enfermedad vascular periférica. Estudios recientes han demostrado la existencia de una asociación significativa entre la CRP y el riesgo cardiovascular y han tenido, por tanto, un gran impacto en la comprensión de los síndromes coronarios agudos (15).

### **3. Métodos de medición**

El daño tisular e infección lleva a un aumento en el suero de una serie de metabolitos y a una disminución en la concentración de otros. Estos cambios en la concentración de estas sustancias son referidos en su conjunto como respuesta de fase aguda, entre los metabolitos que aumentan su concentración se puede mencionar a la CRP, amiloide sérico A, fibrinógeno, haptoglobina, ceruloplasmina, cobre, interleucina-6, etc. Entre aquellos que disminuyen su concentración podemos citar a la transferrina y el hierro (3).

La CRP es un factor importante dentro de los elementos de la respuesta de fase aguda debido a la rapidez y al grado en que su concentración aumenta en una gran variedad de estados inflamatorios o de daño tisular; incluyendo daño o infarto al miocardio. La CRP es sintetizada rápidamente por los hepatocitos en respuesta a la liberación de citoquinas por parte de leucocitos activados llegando a concentraciones de hasta 100 o más veces su valor basal (14).

El método original para su determinación era una prueba de precipitación hecha en un microcapilar, donde el alto del precipitado definía la cantidad de CRP. Durante la década de los ochenta fueron diseñados inmunoensayos comerciales que aumentaron la especificidad y sensibilidad de la prueba, se utilizaron nuevas metodologías tales como la turbidimetría y la nefelometría (16).

La determinación de CRP en su versión clásica ha sido utilizada como un efectivo tamizaje para infecciones bacterianas ocultas o para evidenciar algún grado de daño tisular, especialmente en enfermedades como la artritis reumática, lupus sistémico, enfermedad de Crohn, lupus, tuberculosis, cáncer, enfermedad vascular periférica entre otras (16).

La determinación de CRP ha tenido además otras aplicaciones, se le ha utilizado como elemento predictor de riesgo de muerte post infarto, también en el monitoreo de terapia antimicrobiana en la endocarditis, y además como marcador de la recuperación post operatoria. Sin embargo, el rediseño de la determinación de CRP con una mejora sustancial en la sensibilidad mediante el uso de nuevos ensayos de inmunoanálisis y quimioluminiscencia, han permitido obtener una prueba denominada ultrasensible (16).

Esto ha permitido una nueva orientación en el uso de la determinación de la CRP enfocándola al ámbito de la evaluación de riesgo cardiovascular. La utilidad de la CRP ultrasensible ha sido apoyada por varios estudios epidemiológicos prospectivos, en los cuales la CRP demostró ser un fuerte predictor de futuros eventos cardiovasculares, además este valor predictivo resultó ser independiente de parámetros tales como la edad, tabaquismo, hipertensión y diabetes mellitus (16).

Estos estudios también demostraron que el valor predictivo de la CRP aumenta considerablemente cuando se evalúa en conjunto con el estudio de lípidos. El uso del cociente colesterol total / HDL y CRP en conjunto mostraron un efecto predictivo mayor que el dado por cada uno de los factores en forma aislada (16).

Así la determinación de CRP-hs posee ahora una nueva e importante aplicación en lo referente a prevención primaria cardiovascular, sin embargo, su uso como herramienta de evaluación de riesgo cardiovascular debe hacerse con cuidado, ya que requiere conocer el contexto clínico individual del paciente para su interpretación (17).

#### **a. Principio de la prueba**

La detección de CRP se realiza en suero por reacción con un anticuerpo monoclonal murino (anti-CRP) marcado con un ligando y fosfatasa alcalina conjugada con

anticuerpos policlonales de ratón anti-CRP, los cuales al entrar en contacto con la CRP presente en el suero forman complejos inmunes (18).

Estos complejos son fijados sobre un soporte de látex (perla) y 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 CRP a nivel serológico (18, 19).

#### **b. Valor de referencia**

Concentraciones séricas de 0 a 1 mg/dL representan un bajo riesgo de eventos cardiovasculares futuros, mientras que concentraciones entre 1 y 3 mg/dL se consideran como un riesgo moderado de cursar por un evento cardiovascular futuro y cifras superiores a los 3 mg/dL representan a los grupos de alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares futuros (18).

#### **4. Interpretación clínica**

La secuencia de eventos que conducen al infarto de corazón, involucra la acumulación de lípidos en forma de placas de aterosclerosis en los vasos sanguíneos cardíacos. En este fenómeno actúan células inflamatorias. La ruptura de la placa de aterosclerosis induce a la formación de un coagulo o trombo que termina por taponar la arteria afectada (5).

La CRP ha sido identificada hace algún tiempo como uno de los participantes en el proceso de inflamación. Su función no está clara, por lo cual se cataloga como “inespecífica”, lo cual quiere decir que, aunque se sabe que la elevación de sus niveles en sangre es sinónimo de inflamación, no es posible concluir más datos al respecto (6, 14).

Es posible que esta proteína sea un indicador del pronóstico de pacientes con angina inestable (una forma de preinfarto). Después de un episodio de dolor torácico correspondiente a angina inestable, ocurre normalmente una elevación de la CRP, que debe disminuir a valores normales unos días después. Esta elevación es reflejo del grado de inflamación presente en las arterias del corazón. La ausencia de disminución en el nivel de CRP está relacionada con un pronóstico desfavorable para el paciente (15).

Teóricamente todo paciente que tenga un elevado nivel sérico de colesterol, baja la fracción lipoprotéica HDL, con valores séricos elevados de la CRP-hs determinada con anticuerpos especiales y padezca de hipertensión, es portador de un factor de riesgo para un evento cardiovascular (15).

La necrosis tisular aumenta sensiblemente la CRP y en el infarto agudo de miocardio ó en la isquemia de otro tejido es un buen índice de lesión hística. En el ángor si no hay lesión tisular no se incrementa la CRP (14).

Varios factores de riesgo parecen modular la respuesta inflamatoria y afectar las concentraciones séricas de CRP. La obesidad, está directamente asociada con un incremento de esta, ya que la Interleucina 6, un estimulante primario de su síntesis hepática, es secretada por el tejido adiposo. El tabaquismo, también ha demostrado relación con aumento de los niveles de marcadores inflamatorios (20).

En los pacientes diabéticos se ha encontrado también niveles elevados de CRP, recientes evidencias indican que el endotelio estimulado por la hiperglicemia, puede producir Interleucina 6 aumentando los niveles de CRP séricos. 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 diabetes mellitus atenuarían la contribución de la respuesta inflamatoria al riesgo cardiovascular global (20).

La CRP muestra asociación con la cantidad de alcohol ingerido en forma de "U" de modo que las cifras más elevadas correspondieron al grupo de los no bebedores y al de los bebedores excesivos. Finalmente, el ejercicio ha demostrado tener efectos benéficos en términos de reducción de la concentración de varios marcadores inflamatorios (20).

## **5. Consideraciones analíticas**

La inflamación juega un papel muy importante en aterotrombosis por lo tanto la medición de marcadores inflamatorios como la CRP se ha instaurado como nuevo método para detectar individuos con alto riesgo de ruptura de la placa (11, 21).

La utilidad de la CRP ha sido apoyada en varios estudios prospectivos epidemiológicos realizados entre individuos sin historia previa de enfermedad cardiovascular a quienes se les midió CRP y se encontró que este fue un predictor fuerte

de futuros eventos cardiovasculares (22, 23). Este valor predictivo ha mostrado ser independiente de la edad, estado de fumador, obesidad, Hipertensión, historia familiar y Diabetes (20).

Además se ha encontrado que la CRP aporta información pronóstica en cada uno de los niveles de riesgo cardiovascular según la escala de Framingham. Usando pruebas de alta sensibilidad; niveles de CRP <1, de 1 a 3 y > de 3 mg/L corresponden respectivamente a los niveles de riesgo cardiovascular Moderado, Alto y Muy alto (3).

El valor predictivo de la CRP se incrementa considerablemente cuando es evaluada conjuntamente con el estudio de los lípidos. Comparando pacientes con valores de Colesterol total y CRP se demostró que el efecto conjunto de estos dos marcadores es mayor que el dado por cada uno individualmente, por lo tanto esta prueba debe ser considerada como adicional a la evaluación del perfil lipídico para la clasificación del riesgo cardiovascular (22).

Se puede encontrar la CRP elevada en:

- 1- Enfermedades inflamatorias. Artritis reumatoide. Fiebre reumática. Artritis tipo monoartritis y artritis seronegativas. Diferentes espondilitis inflamatorias, la más representativa la anquilosante. Enfermedades inflamatorias vasculíticas con ó sin síntomas articulares. Son muy representativas la polimialgia reumática y las arteritis de células gigantes. Enfermedades inflamatorias en otras localizaciones como las digestivas Crohn y colitis ulcerosa, ó pulmonares como el Wegener.
- 2- Necrosis tisular en general por isquemia o infarto.
- 3- Tumores malignos incluidos los más frecuentes como pulmón, mama y cánceres del tubo digestivo. Después de tratamiento con éxito y normalización de la CRP, la evolución de la misma puede ser un buen marcador tumoral.
- 4- El rechazo de transplante de órganos o de médula ósea.
- 5- Traumatismos, fracturas o quemaduras.
- 6- Infecciones particularmente las bacterianas, en diferentes localizaciones. Las elevaciones son más modestas en las infecciones víricas (21).

El valor de CRP sérica no se modifica en:

- 1- Enfermedades autoinmunes en situaciones de estado refractario.
- 2- Angor, sin lesión tisular.
- 3- Accidente vascular cerebral. Epilepsia o estado convulsivante.
- 4- Embarazo.
- 5- Enfermedades virales comunes como resfriado común o gripe.
- 6- Asma y reacciones asmáticas o alérgicas (21).

## **B. Hipertensión Arterial**

### **1. Concepto**

La hipertensión arterial (HTA) es conocida como “muerte silenciosa”, debido a que no presenta síntomas hasta que se complica. Siendo la mayor causa de muerte relacionada con ataque cardíaco y derrame o accidente cerebro vascular (23).

Al medir la presión arterial (PA), se evalúa:

- La presión sistólica que es la presión ejercida cuando el corazón palpita, que fuerza la sangre dentro de los vasos, esta es la presión más alta.
- La presión diastólica que es la que se obtiene cuando el corazón descansa entre cada palpitación, esta es la presión más baja (23).

La presión se mide en milímetros de mercurio (mmHg); lo normal se encuentra entre 120/80. La lectura de la presión arterial normal en un adulto varía de 100/60 hasta 140/90, mientras una lectura de 140/90 a 160/95 indica presión arterial en el límite. Cualquier presión mayor de 180/115 es severa (23).



Los signos y síntomas de la hipertensión son:

- Dolor de cabeza
- Sudoraciones
- Pulso rápido
- Respiración corta
- Mareo
- Alteraciones visuales
- Sonido de zumbido en los oídos
- Rubor facial
- Manchas en los ojos como objetos oscuros volantes (23).

Las causas de la hipertensión son:

**Primarias:** Cuando la presión alta se desarrolla sin ninguna otra patología de base, es decir de causa desconocida.

- \* Idiopática (24).

**Secundarias:** Cuando la presión arterial se eleva debido a la existencia de otra enfermedad, tales como:

- \* Anormalidades hormonales (feocromocitoma, hiperaldosteronismo, síndrome de Cushing).
- \* Enfermedades renales (pielonefritis, estenosis de la arteria renal, síndrome Nefrítico).
- \* Enfermedades cardiovasculares (coartación de la aorta).
- \* Drogas (anticonceptivos orales, cocaína, alcoholismo).
- \* Pre-eclampsia (24).

Entre los factores de riesgo para la hipertensión

- \* Obesidad
- \* Tabaco
- \* Stress
- \* Antecedentes familiares (24).

- \* Consumo de drogas y alcohol (24).

## 2. Clasificación

La hipertensión puede clasificarse en función de distintos aspectos, como la etiología, los niveles de presión arterial o la lesión causada por la hipertensión sobre sus órganos diana: corazón, vasos, riñón y cerebro. Desde el punto de vista etiológico aproximadamente el 95% de los casos corresponden a hipertensiones esenciales o idiopáticas en las que no puede identificarse una causa determinada responsable del trastorno (23).

Una vez revisadas las características de la hipertensión arterial (HTA), se hace evidente que no todos los casos son iguales ni necesitan el mismo tratamiento (24).

Se califican como cifras normales aquellas menores a 140 mmHg para la presión arterial sistólica y 90 mm Hg para la diastólica. Por lo tanto, y considerando como 140/90 el límite superior de normalidad, se puede clasificar la HTA en tres grupos según los últimos criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Comité Americano:

- \* **HTA ligera.** Cuando las cifras de presión arterial están comprendidas entre 140/90 y 159/99 para la sistólica y diastólica. En este grupo estarían incluidos el 70 por ciento de los hipertensos. De manera aislada, podemos considerar que el riesgo en estos pacientes es bajo (23).
- \* **HTA moderada.** Las cifras estarían entre 160/100 y 179/109. En esta categoría se encuentra el 25 por ciento de los hipertensos. En estos casos el riesgo es algo mayor que en la situación de hipertensión ligera, pero sin otros factores de riesgo y adecuadamente tratada el riesgo no es elevado (23).
- \* **HTA severa.** Sería cuando las cifras de PA estuvieran entre 180/110 y 200/120. Corresponden a un 4 por ciento de los casos y precisan de un tratamiento más o menos precoz (23).
- \* **HTA muy severa.** Se trataría de cifras de presión arterial superiores a 200/120. El tratamiento debe ser inmediato ya que suponen un riesgo elevado. Solo corresponden al 1 por ciento de los casos de hipertensión (23).

### a. Clasificación según la presión arterial sistólica y diastólica

Otra posibilidad de clasificación es valorar si está elevada la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD) o ambas. Históricamente se creía que sólo era importante la PAD, mientras que la PAS se debía a la edad. Muy al contrario; hoy se sabe que la PAS es tan importante como la PAD. La clasificación es de la siguiente manera:

- \* **PA diastólica aislada.** Sólo está elevada la PAD; es más frecuente en jóvenes (23).
- \* **PA sistólica aislada.** Sólo está elevada la PAS; es más frecuente en mayores de 60 años (23).
- \* **PA sistólica y diastólica.** Están elevadas la PAS y la PAD simultáneamente; es más frecuente en edades medianas de la vida. Pero, en todo caso sí cabe hacer la distinción de que, en los mayores de 60 años, es más frecuente la HTA sistólica aislada, que tiene una mayor predisposición a la trombosis y hemorragia cerebral (23, 25).

### b. Clasificación por órganos afectados

Con el paso del tiempo o dependiendo de lo elevadas que sean las cifras de presión arterial, la hipertensión puede acabar afectando a diferentes órganos del cuerpo (los llamados órganos diana) (22, 26).

En función de ello existen también tres grupos:

- \* **Grado I.** En este grupo no hay afectación de **corazón, riñón o retina** (19).
- \* **Grado II.** En estos casos sí existe afectación de alguno de los órganos mencionados (23).
- \* **Grado III.** La afectación es más severa que en el grado II y requiere una actuación más rápida e intensa (23).

### c. Clasificación según la causa de la HTA

También es posible dividir la hipertensión en dos grupos según que se conozca la causa o no de la enfermedad.

- \* **Esencial o de causa desconocida.** Corresponde al 95 por ciento de los casos, y en ella no se conoce con exactitud la causa que la provoca. Sí se sabe que existen una serie de factores responsables y que, posiblemente, deben actuar varios a la vez para poder producir hipertensión (23, 24).
- \* **Secundaria.** Se define así cuando la causa se conoce y, normalmente, es única. Corresponde sólo a un 5 por ciento de los casos y, en determinadas ocasiones, suele poderse tratar y resolver definitivamente (23, 24).

#### d. Clasificación según otros factores de riesgo

Esta división no sería propia de la hipertensión exclusivamente, pero si se quiere definir claramente el riesgo de un paciente hipertenso y determinar cuál es la actitud más correcta, hay que considerar si existen otros factores de riesgo además de la hipertensión como son el colesterol elevado, el tabaquismo o la diabetes. Y, de ese modo, y siguiendo el ejemplo, se puede proporcionar toda la información en una sola frase: *HTA sistólica aislada grado II esencial con 2 factores de riesgo asociados*. Con ello aumenta la precisión del verdadero riesgo del paciente, al especificar que además de hipertenso tiene dos factores de riesgo más (26, 27).

### 3. Epidemiología

La hipertensión constituye el mayor factor de riesgo para enfermedad cardiovascular; según datos del estudio de Framingham, el riesgo para desarrollar enfermedad coronaria o cerebrovascular es dos y ocho veces mayor, respectivamente, respecto al de los normotensos (23).

La hipertensión arterial constituye uno de los motivos más frecuentes por los que se consulta al médico. Afecta aproximadamente al 20% de la población de edad comprendida entre 18 y 65 años, y su frecuencia aumenta con la edad, lo cual produce un incremento importante en su prevalencia a partir de los 65 años, estimándose entre el 30% y el 50% (28).

La prevalencia de hipertensión arterial en la mujer hasta la menopausia es inferior a la del varón. A partir de este momento tiene lugar un incremento significativo, que partir de los 50 años supera a la del sexo masculino (25, 26, 29).

En la raza negra la prevalencia es mayor, para cualquier edad, y la lesión vascular inducida para un nivel determinado de presión arterial lo es igualmente comparando con los blancos. Independientemente de la raza, la hipertensión arterial es más frecuente en clases socioeconómicas inferiores (25).

Diferentes factores ambientales están implicados epidemiológicamente en el desarrollo de hipertensión, como los hábitos dietéticos, el estrés, la escasez de ejercicio, el consumo crónico de alcohol, de aguas blandas, el ruido ambiental y el alto consumo calórico. La mayor asociación se ha encontrado entre ingesta elevadas de sal y el desarrollo de hipertensión (25, 30).

En Guatemala al igual que en otros países las cardiopatías de origen isquémico constituyen un grupo de enfermedades, con mayor frecuencia de origen aterosclerótico, que afectan a los vasos sanguíneos arteriales coronarios y provocan isquemia e infarto del tejido miocárdico, cuyas manifestaciones clínicas, en su mayoría, son por sí mismas una emergencia médica. Son la primera causa de mortalidad y la tercera de años potenciales de vida perdidos en el país, y aunque su tendencia secular es ligeramente descendente, la mortalidad por estas enfermedades se sigue incrementando (1, 31), como se muestra en el anexo 4.

#### **4. Uso de la CRP-hs en el diagnóstico**

Existe una evidencia creciente de que la inflamación es un proceso clave en la aterosclerosis (32). La ciencia básica y los estudios epidemiológicos han demostrado que la aterosclerosis es esencialmente un proceso inflamatorio. Pese a ello, la PCR-hs no se debe determinar sistemáticamente en la población general. Lo razonable es determinarla como un dato a añadir a otros factores de riesgo mayores para así evaluar con más precisión el riesgo cardiovascular absoluto en prevención primaria (33). En el anexo 5, se puede consultar las recomendaciones del CDC sobre la medición de la PCR-hs en la práctica clínica (34).

#### IV. JUSTIFICACION

Numerosos estudios, han demostrado la importancia de la determinación de factores de riesgo cardiovascular (edad avanzada, diabetes mellitus, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad coronaria, dislipidemias, hipertensión arterial) en la predicción del riesgo cardiovascular (35, 36). Es necesaria la identificación de otros factores de riesgo adicionales para mejorar el manejo y detección del riesgo cardiovascular y así beneficiar a la población con medidas preventivas más eficaces (25, 28, 27).

La enfermedad arterial es el tipo más frecuente de enfermedad cardíaca y la principal causa de muerte en Estados Unidos de América en donde el 50 por ciento de las muertes se atribuye a complicaciones de arteriosclerosis (37).

En España el 24 por ciento de las muertes se debe a enfermedad isquémica del corazón, en Colombia es la segunda causa de morbilidad y mortalidad (23). En Guatemala, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social reportó para el año 2,000 3.04 por ciento de incidencias de infarto al miocardio y en el 2,008 un 4.11 por ciento de incidencias de infarto (1, 31).

La Liga Guatemalteca contra enfermedades del corazón reportó un 69 por ciento de enfermedades cardíacas entre los pacientes que los visitaron en el año 2008, entre los cuales el 42 por ciento padecen de hipertensión arterial, un 9 por ciento de dislipidemias, 6 por ciento enfermedad isquémica, 4 por ciento cardiopatía hipertensiva y arritmias, y un 8 por ciento consumen tabaco (31).

Varios analitos presentes en el plasma pueden emplearse como marcadores de riesgo y de lesión vascular latente, subclínica. Por consiguiente, su conocimiento será imprescindible y su aplicación clínica obligada en la medicina cardiovascular de los próximos años. En un intento por mejorar la predicción del riesgo cardiovascular se ha enfocado interés en la CRP, un marcador de inflamación (25, 29, 38).

Investigaciones realizadas para la valoración de riesgo de enfermedades cardiovasculares durante los últimos años, muestran una estrecha correlación entre riesgo futuro de eventos cardiovasculares y los niveles séricos de CRP en concentraciones arriba de los 5 mg/L en personas adultas; es por ello que el incremento en los valores séricos de CRP, se ha considerado en la actualidad como un indicador de riesgo significativo de futuros eventos cardiovasculares (17,18, 25).

La determinación de la CRP es importante debido a que aumenta rápidamente al comienzo de la enfermedad, 14 a 26 horas luego de la inflamación o injuria tisular y desaparece en la etapa de recuperación, apareciendo solo durante la fase activa del proceso inflamatorio. Además, su presencia es de valor aún cuando no puede asociarse con una enfermedad específica (3, 16, 20).

Lamentablemente, los métodos tradicionales no detectan elevaciones séricas mínimas de CRP. Por este motivo se ha desarrollado actualmente la técnica de CRP Ultrasensible para detectar concentraciones mínimas que pueden ser utilizadas para monitorear pacientes con riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, tal es el caso de los pacientes que sufren de hipertensión arterial (17).

La adición de la prueba CRP Ultrasensible a las evaluaciones de pacientes hipertensos, podrían proveer de un método simple para mejorar la predicción del riesgo cardiovascular y con esto, poder establecer medidas preventivas para mejorar las condiciones y calidad de vida de los pacientes y evitar que presenten futuros eventos cardiovasculares (21, 24, 39).

Considerando la situación socioeconómica de los hospitales nacionales, la implementación de la prueba de CRP-hs entre las pruebas de rutina para el control de los pacientes Hipertensos, puede representar una disminución en el número de pacientes hospitalizados por causa de un infarto al miocardio.

## V. OBJETIVOS

### A. GENERAL

Determinar la concentración sérica de CRP, utilizando un método Ultrasensible (CRP - hs), en pacientes hipertensos que asisten al Hospital General San Juan de Dios.

### B. ESPECIFICO

Establecer si existe asociación entre los niveles séricos de CRP-hs en pacientes hipertensos.



## **VI. HIPOTESIS**

Los pacientes que presentan cuadros de hipertensión poseen niveles elevados de CRP.

## VII. MATERIALES Y METODOS

### A. Universo

Pacientes que presentan hipertensión y asisten al Hospital General San Juan de Dios (HGSJD).

Muestra:

50 pacientes que asisten al Hospital General San Juan de Dios y cursan cuadros de hipertensión.

### B. Recursos

#### 1. Recursos Humanos

- Tesista: Br. Angel Guerra
- Asesora: MSc. Alba Marina Valdés de García

#### 2. Recursos materiales

- Cristalería
  - Tubos Vacutainer.
- Reactivos
  - Kit para cuantificación sérica de CRP-hs marca IMMULITE®.
  - Ajustador bajo para kit de CRP-hs
  - Ajustador alto para kit de CRP-hs
  - Control bajo de CRP-hs (0.22 a 0.86 mg/dL)
  - Control normal de CRP-hs (1.54 a 2.48 mg/dL)
  - Control alto de CRP-hs (7.91 a 8.57 mg/dL)
  - Diluyente para muestras de CRP marca IMMULITE®.
  - Alcohol al 70%.
- Equipo
  - Centrífuga.
  - Congelador a -20° C.
  - IMMULITE® 1000.

- **Materiales**
  - Liga.
  - Algodón.
  - Eppendorfs.
  - Masking Tape.
  - Marcador con tinta permanente.
  - Gradilla.
  - Guantes.
  - Palillos separadores de coágulo.
  - Pipetas de transferencia.
  - Hielera.
  - Computadora.

### **3. Recursos Institucionales**

Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios.

## **C. Procedimiento**

### **1. Obtención de la muestra**

1. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que asisten al Hospital General San Juan de Dios desde hace tres años y que a la vez cuentan con diagnóstico de hipertensión.

2. Se seleccionaron a los pacientes que se presentaron a control y cumplieron con los criterios de inclusión (pacientes masculinos entre 40 y 59 años con diagnóstico de hipertensión, sin sobre peso, que no padezcan enfermedades cardiovasculares congénitas, que no hayan sufrido nunca un infarto y que no padezcan diabetes mellitus).

3. Se obtuvo el consentimiento expreso del paciente, en donde se le indico el motivo del estudio.

4. A los pacientes que aceptaron participar en el estudio, se les extrajo 10 mL. de sangre venosa. Para tomar la muestra se emplearán tubos Vacutainer con EDTA.

## 2. Procesamiento de la muestra

Las muestras fueron centrifugadas, el plasma se transfirió a tubos eppendorff debidamente identificados. Se almacenó en un congelador a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta completar la cantidad de muestras necesarias para realizar una corrida.

Al completar el número de muestras necesarias se procedió a descongelar las muestras y analizarlas en el equipo IMMULITE<sup>®</sup> 1000 y con el Kit para cuantificación sérica de CRP-hs marca IMMULITE<sup>®</sup>.

Para asegurar la calidad de los resultados se realizó el Control de Calidad, el cual constó de:

- Ajustador bajo para kit de CRP-hs, que incluye un rango de calibración propio para el kit mediante un código de barras que se le ingresa al equipo IMMULITE<sup>®</sup> 1000.
- Ajustador alto para kit de CRP-hs, que incluye un rango de calibración propio para el kit mediante un código de barras que se le ingresa al equipo IMMULITE<sup>®</sup> 1000.
- Control bajo de CRP-hs, que se incluirá en triplicado al inicio y al final de la corrida, obteniéndose un valor promedio de medición entre 0.22 a 0.86 mg/dL para validar la corrida.
- Control normal de CRP-hs, que se incluirá en triplicado al inicio y al final de la corrida, obteniéndose un valor promedio de medición entre 1.54 a 2.48 mg/dL para validar la corrida.
- Control alto de CRP-hs, que se incluirá en triplicado al inicio y al final de la corrida, obteniéndose un valor promedio de medición entre 7.91 a 8.57 mg/dL para validar la corrida.

Las muestras se transfirieron a copas de análisis propias del equipo Immulite® 1000, identificadas por un código de barras.

Luego se colocaron en la cadena de ingreso del equipo, cada copa de muestra fue seguida de su correspondiente unidad de reacción.

Las unidades de reacción son copas que cuentan con un soporte de látex (Perla), el cual contiene un anticuerpo monoclonal murino (anti-CRP) marcado con un ligando y fosfatasa alcalina conjugada con anticuerpos policlonales de ratón anti-CRP, los cuales al entrar en contacto con la CRP presente en el suero forman complejos inmunes. Estos complejos son evidenciados 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 CRP a nivel serológico.

La cadena de ingreso del equipo las introduce hasta la unidad de muestreo, donde una aguja de muestreo transfiere la cantidad de muestra necesaria para el análisis a la unidad de reacción, la cual ingresa a una zona de incubación. Posteriormente se traslada la Unidad de Reacción hacia la unidad de dispensado de sustrato, y finalmente se traslada hacia la unidad de lectura para determinar espectrofotométricamente la concentración de CRP presente en la muestra (21).

### **3. Resultados**

Los resultados proporcionados por el equipo IMMULITE® 1000, a través de la lectura de unidades de emisión de luz por segundo, son directamente proporcionales a la concentración de CRP a nivel serológico (40).

Para comprobar su validez se trabajaron los controles en triplicado al principio y al final de cada corrida, y se obtuvo un valor promedio. Este valor promedio se encontraba dentro del rango de aceptación, por lo cual se pudo validar la corrida (19).

## D. Diseño Estadístico

### 1. Criterios de Inclusión:

- a. Pacientes masculinos entre 40 y 59 años con diagnóstico de hipertensión
- b. Sin sobre peso.
- c. No padecer enfermedades cardiovasculares congénitas.
- d. Pacientes que no hayan sufrido nunca un infarto y que no padezcan diabetes mellitus.

### 2. Tipo de Estudio.

Retroprospectivo, transversal, descriptivo.

### 3. Tipo de Muestreo.

No probabilístico por intención o conveniencia.

### 4. Análisis de Datos

Los resultados proporcionados por el equipo Immulite se tabularon mediante el programa EPI-INFO versión 6.0. y se obtuvieron los descriptores estadísticos generales: media, porcentaje, desviación estándar muestra, desviación estándar poblacional, varianza muestral, varianza poblacional y tabla de frecuencias.

Posteriormente se procedió a un entrecruzamiento de variables utilizando la prueba estadística de chi-cuadrado ( $X^2$ ) de bondad de ajuste (41).

## VIII. RESULTADOS

En el presente estudio se determinó el nivel sérico de CPR-hs a 50 pacientes hipertensos que asisten a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios en el periodo comprendido de 2009 a 2010, con el fin de mejorar la predicción de riesgo cardiovascular. Los pacientes se seleccionaron en base a los criterios de inclusión.

Para determinar el porcentaje de pacientes participantes con factores de riesgo asociados a eventos cardiovasculares, se revisaron las fichas de su historial médico. Se evidenció que el 100 % de los pacientes sufría de HTA, el 61 % eran fumadores y el 20 % tenía niveles séricos elevados de colesterol total.

Se determinaron en los pacientes los niveles de CRP-hs y se clasificaron en base a riesgo cardiovascular y de acuerdo a los valores establecidos en la literatura para interpretación de la prueba CRP-hs, los cuales se muestran en el anexo 6. El 90 % de pacientes presentan niveles de CRP-hs > 3 mg/dL (riesgo elevado). El 8 % de pacientes presentan valores de CRP-hs entre 1 y 3 mg/dL (riesgo moderado). El 2 % de pacientes presentan valores de CRP-hs < 1 mg/dL (bajo riesgo). Estos resultados se presentan en la tabla 1.

**Tabla 1 Clasificación del Riesgo según valores de CRP- hs (n = 50)**

Riesgo en pacientes Hipertensos*	Cantidad de pacientes	Porcentaje
<b>Elevado</b> CRP-hs > 3 mg/dL	45	90%
<b>Moderado</b> CRP-hs 1- 3 mg/dL	4	8%
<b>Bajo</b> CRP-hs < 1 mg/dL	1	2%
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100%</b>

Fuente: datos experimentales.

Para determinar la asociación entre variables HTA y CRP-hs se calculó la prueba  $X^2$  con bondad de ajuste obteniendo un valor experimental de 18.72.

## IX. DISCUSION DE RESULTADOS

El objetivo del presente estudio fue determinar la concentración sérica de CRP-hs en pacientes hipertensos que asisten a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios, utilizándose esta prueba como un marcador biológico indicativo de un proceso inflamatorio en curso.

Se puede observar que los descriptores estadísticos generales, media, moda y mediana para cada uno de los grupos de riesgo, nos dan un valor de concentración de CRP-hs con el cual se puede agrupar rápidamente a los pacientes dentro de la clasificación de riesgo.

Se obtuvo un valor elevado de desviación estándar poblacional para los resultados del grupo de alto riesgo, esto debido a una gran variación de los resultados obtenidos experimentalmente, lo cual es evidente al examinar los valores de concentración de CRP-hs en el anexo 7.

Para determinar si la asociación entre variables, hipertensión y CRP-hs, eran estadísticamente significativos, se realizó la prueba  $X^2$  de bondad de ajuste. Se obtuvo que el estadístico  $X^2$  experimental es de 18.72 con 4 grados de libertad para un  $\alpha = 0.005$  y el  $X^2$  teórico es de 14.86. Esto significa que existe una probabilidad de 0.005 de obtener frecuencias como las observadas en caso de que la hipótesis fuera verdadera, en consecuencia, se rechaza la hipótesis puesto que se obtiene un valor de  $X^2$  experimental mayor que el  $X^2$  teórico ( $18.72 > 14.86$ ). Lo anterior permite afirmar que en los pacientes hipertensos, los valores de CRP-hs son independientes, ya que no existe relación estadística entre las variables (hipertensión y CRP-hs), demostrada mediante los resultados de la prueba  $X^2$  de bondad de ajuste.

Luego del análisis estadístico de los resultados, se puede evidenciar la presencia de riesgo cardiovascular elevado existente en los pacientes hipertensos participantes en el estudio.

La hipertensión arterial es un factor agravante de la arteriosclerosis. Debe tenerse en cuenta, que la arteriosclerosis generalizada es capaz de producir la aparición de hipertensión, debido a la reducción de la elasticidad de los vasos sanguíneos (41).



La CRP--hs elevada es reflejo de la inflamación relacionada al accidente cardiovascular (42). En el presente estudio, el 8 % de pacientes presentó niveles de CRP-hs normales, lo cual indicaría que el accidente cardiovascular por sí mismo, no induciría respuesta inflamatoria, sino que la elevación podría corresponder a un proceso de base.

La edad de los 50 pacientes estudiados, estaba entre los 40 y 59 años. Según la literatura, la mayoría de estudios no muestran ninguna relación entre la edad y la concentración de CRP-hs, sin embargo, algunos informan un leve aumento en sus concentraciones con la edad pero no es estadísticamente significativa (P menor a 0.05). Este aumento probablemente se deba a la mayor incidencia de la obesidad que se encuentra asociada con el envejecimiento (42).

Numerosos estudios han documentado que existe una mayor concentración de la CRP-hs en pacientes con tabaquismo. Esta asociación es independiente de si se deja el hábito o no, lo cual sugiere que algunos de los daños derivados del cigarrillo son irreversibles (43). En nuestro estudio el 61 % de los pacientes participantes, son fumadores, por lo que se comprueba lo presentado en la literatura.

Luego del análisis estadístico de los resultados, se evidenció la presencia de riesgo cardiovascular elevado en los pacientes hipertensos participantes en el estudio.

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo para eventos cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio (IAM), el accidente cerebrovascular (ACV), la arteriopatía periférica y también para insuficiencia cardíaca en ambos sexos (más en el masculino) y en distintas edades (más en pacientes de edad avanzada) (22).

La CRP aumentada es la manifestación de un estado de inflamación, sea por hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, obesidad, etc. Su temprana detección permite conocer el estado previo que corresponde a la activación de citoquinas inflamatorias (25).

Una ventaja adicional de la CRP-hs es que permite el seguimiento de los tratamientos, así como la evaluación del medicamento (42). En el presente estudio no

se contempló si los pacientes evaluados estaban medicados, ni cuánto tiempo tenían de tomar el medicamento, pero una causa del porcentaje de pacientes con riesgo moderado (8 %) o riesgo bajo (2 %) puede deberse al medicamento antihipertensivo ingerido por los pacientes (18, 44).

Se presentaron niveles de CRP-hs elevados en los pacientes hipertensos participantes en el estudio. En la muestra poblacional evaluada en este estudio, se observa una tendencia a un estado inflamatorio sistémico aumentado, lo cual sugiere un riesgo mayor de padecer eventos cardíacos. Un aspecto importante a considerar, es que no se tomó en cuenta si los pacientes padecían de algún tipo de artritis, puesto que tanto en la determinación de CRP-hs como de CRP se mide la misma molécula, esta prueba no debería realizarse en personas con inflamación crónica, como la artritis (45). Anexo 8.

Dados estos resultados, la hipótesis planteada “Los pacientes que presentan cuadros de hipertensión poseen niveles elevados de proteína C reactiva.” es aceptada.

## X. CONCLUSIONES

1. Estadísticamente la hipertensión y los valores séricos de CRP-hs son variables independientes.
2. Los niveles de CRP-hs y la presión arterial están independientemente asociados con el riesgo cardiovascular, más el riesgo aumenta cuando ambos están incrementados.
3. La concentración de CRP ultrasensible tiene potencial como marcador de riesgo de futuros accidentes cardiovasculares.
4. En la enfermedad coronaria se precisan nuevos marcadores que permitan anticiparse a la presentación clínica de la enfermedad, la identificación de la población en riesgo, la estimación global del riesgo y el tratamiento de dicha población en riesgo para prevención de la enfermedad coronaria.
5. Se observaron niveles de CRP ultrasensible elevados en pacientes con hipertensión, la cual es un factor de riesgo para eventos cardiovasculares. En la muestra poblacional analizada, se observa que hay una tendencia a que pacientes con hipertensión manifiesten un estado inflamatorio aumentado, lo cual sugiere un riesgo elevado de eventos cardíacos.

## XI. RECOMENDACIONES

1. La CRP-hs es un biomarcador útil en la prevención de la enfermedad coronaria, mas sin embargo, no es el único. Se debe continuar la investigación sobre los biomarcadores para ayudar a identificar otras vías fisiopatológicas de la aterosclerosis y a encuadrar las precisas aplicaciones de la determinación de uno o varios biomarcadores en el ámbito clínico y terapéutico.
2. Los pacientes con factores de riesgo (hipertensión, obesidad, edad avanzada, etc.) y que estén medicados, deberían ser monitoreados constantemente a fin de evaluar la eficacia del medicamento y así utilizar el mejor medicamento para cada paciente.
3. Es recomendable implementar la detección de la CRP-hs en los pacientes hipertensos, ya que a es un indicador de posibles eventos cardiacos adversos. Esto forma parte de la medicina preventiva y evitaría los problemas económicos y de salud asociados a un infarto.
4. Es recomendable tomar en cuenta que no se debe realizar la prueba de CRP-hs a pacientes que padezcan de artritis, puesto que es un factor interferente en la cuantificación serológica de CRP-hs.

## XII. REFERENCIAS

1. Velásquez E. *Incidencia de la Hipertensión Arterial y su correlación con sobrepeso y obesidad en pacientes consultantes a la Liga Guatemalteca del Corazón*. Liga Guatemalteca del Corazón. Agosto 2003 (1-9).
2. Tortora, G. *Principios de Anatomía y Fisiología*. 11ª ed. México: Panamericana, 2006. 1280p. (p. 862).
3. Fitzgerald ML, et al. *ABC Transporters, atherosclerosis and inflammation*. Epub 2010; 211:2 361-370
4. Cullo IJ, et al. *Association of cardiovascular risk factors with microvascular and conduit artery function in hypertensive subjects*. Am J Hypertens 2007; 20:7 735-742.
5. Rifai, et al. *High-Sensitivity C-Reactive Protein: and Cardiovascular Disease*. Clin Chem 2009; 55:2 201 - 202.
6. Sattar N, et al. *Are markers of inflammation more strongly associated with risk for fatal than for non fatal cardiovascular events?*. PLoS Med 2009; 6:6 99-101.
7. Mora, S et al. *The Clinical Utility of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease and the Potential Implication of JUPITER on Current Practice guidelines*. Clinical Chemistry 2009; 55:2 219 - 228.
8. Wallach, J. *Interpretación Clínica de las Pruebas de Laboratorio*. 4ª ed. Barcelona, España: Masson, S.A, 2002. 1316p. (p. 89, 92-94).
9. Shemesh, T et al. *C-Reactive Protein Concentrations Are Very High and More Stable over Time than the Traditional Vascular Risk Factors Total Cholesterol and Systolic Blood Pressure in an Australian Aboriginal Cohort*. Clin Chem 2009; 55:2 336 - 341.
10. Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi P.A. *Relación entre razón de prevalencia y Odds Ratio en estudios cruzados*. Int J Epidemiol. 1997; 26: 220-223.
11. Sattar N, et al. *C-reactive protein and prediction of coronary heart disease and global vascular events in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)*. Circulation 2007; 115:8 981-989.
12. Ridker PM. *Should statin therapy be considered for patients with elevated C-reactive protein? The need for a definitive clinical trial*. EurHeart J. 2001; 22:2135-2137.
13. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. *Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells*. Circulation. 2000; 102: 2165- 2168.

14. Hingorani, A *et al.* *C-Reactive Protein and Coronary Heart Disease: Predictive Test or Therapeutic Target?*. Clin Chem 2009; 55:2 239 - 255
15. Vilahur G, *et al.* *Short-term myocardial ischemia induces cardiac modified C-reactive protein expression and proinflammatory gene (cyclo-oxygenase-2, monocyte chemoattractant protein-1, and tissue factor) upregulation in peripheral blood mononuclear cells.* J Thromb Haemost 2009; 7:3 485-493.
16. Silva R. *Placa Aterosclerótica.* www.labdouglass.com/modules.php. Consultado en enero 2010.
17. Centers for Disease Control/American Heart Association Workshop on Inflammatory Markers and Cardiovascular Disease: application to clinical and public health practice. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2005.
18. Rost NS, *et al.* *Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study.* Stroke. 2001; 32:2575-2579.
19. Siemens. *High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) Assay.* Inserto Kit de Análisis 2000; 1-28.
20. Mendall MA, *et al.* *C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men.* Eur Heart J. 2000; 21:1584-1590.
21. Roberts WL, *et al.* *Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications.* Clin Chem. 2001; 47:418-425.
22. Ridker PM. *High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease.* Circulation. 2001; 103: 1813-1818.
23. He P, Xie XH, Ding YP, Chen XL. *Correlation between high sensitive C-reactive protein, lipoprotein(a), blood uric acid and severity of coronary artery disease.* Pub Med 2010; 90:28 1989-1991.
24. Ford ES, Giles WH. *Serum C-reactive protein and self-reported stroke: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20:1052-1056.
25. Pardell H, *et al.* *Cribado de la hipertensión arterial.* Med Clin (Barc). 1994; 102 Supl 1: 62-70.
26. Pascual J, Quereda C, Ortuño J. *Tratamiento básico de la hipertensión arterial (I). Modificaciones en el estilo de vida y control de factores de riesgo.* Med Clin (Barc). 1994; 103: 547-552.
27. Ridker PM, *et al.* *The pathogenesis of atherosclerosis and acute thrombosis relevance to strategies of cardiovascular disease prevention. Prevention of myocardial infarction.* New York: Oxford University Press, 1996.

28. Ridker PM, *et al.* *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men.* N Engl J Med. 1997; 336:973-979.
29. Tchernof AK, *et al.* *Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women.* Circulation. 2002; 105: 564-569.
30. Santaularia A. *Actividad física y salud. Beneficios de la práctica del ejercicio.* Atención Primaria 1995; 15(9): 554-61.
31. Ministerio de Salud Pública. Hipertensión Arterial en Guatemala. [www.mspas.gob.gt](http://www.mspas.gob.gt). Consultado en Diciembre de 2008.
32. Hashimoto H, *et al.* *C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis.* Circulation. 2001; 104: 63-67.
33. Musuru K, *et al.* *The use of high sensitivity C reactive protein in clinical practice.* Nat Clin Pract Cardiovasc Med. Octubre 2008; 5(10): 621-635.
34. Gary L. *Guías de prácticas de laboratorio clínico Biomarcadores emergentes para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y del accidente cerebrovascular.* The American Association for Clinical Chemistry. 2009.
35. Koenig W, *et al.* *C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992.* Circulation 1999; 99:237-242.
36. Nambi V, *et al.* *Lipoprotein associated phospholipase A2 and high sensitivity C reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study.* Stroke. Febrero 2009; 40(2): 376-381.
37. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. *C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction.* Circulation 1998; 97:2007-2011.
38. Ewart HKM, *et al.* *Absence of diurnal variation of C-reactive protein levels in healthy human subjects.* Clin Chem. 2001; 47:426-430.
39. Albert CM, *et al.* *Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death.* Circulation 2002; 105:2595-2599.
40. Immulite 2500 High Sensitivity CRP. Siemens Medical Solution Diagnostics. Documento Técnico 2007.
41. Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi P.A. *Relación entre razón de prevalencia y Odds Ratio en estudios cruzados.* Int J Epidemiol. 1997; 26: 220-223.
42. Hutchinson WL, *et al.* *Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age related values in the adult general population.* Clin Chem 2000; 46:934-8.

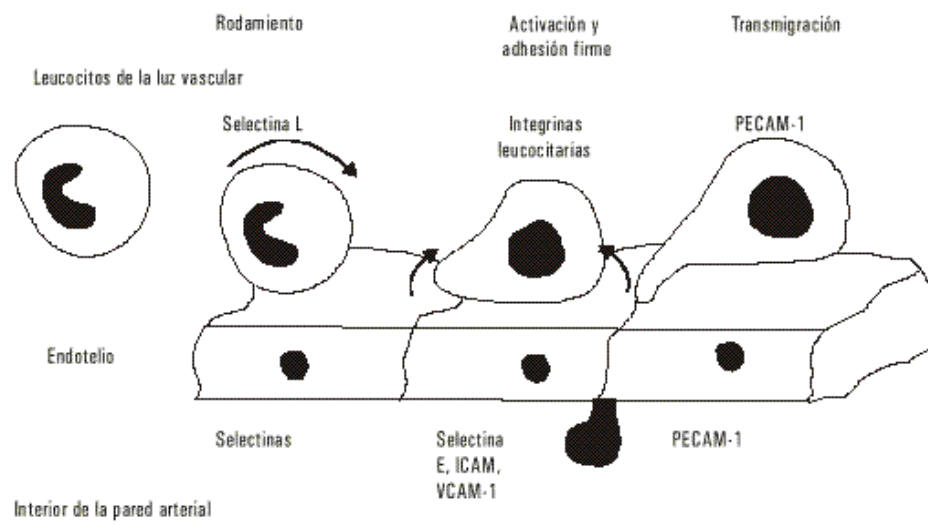
43. Pascual J, Quereda C, Ortuño J. Tratamiento básico de la hipertensión arterial (I). Modificaciones en el estilo de vida y control de factores de riesgo. *Med Clin (Barc)*. 1994; 103: 547-552.
44. Ridker, PM. *Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks?* *Ann Intern Med*. 1999;130:933-937.
45. Ross R. *Atherosclerosis: an inflammatory disease*. *N Engl J Med*. 1999; 340:115-126.
46. Ridker PM, *et al*. *C reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. *N Engl J Med*. 2000; 342:836-843.



## XII. ANEXOS.

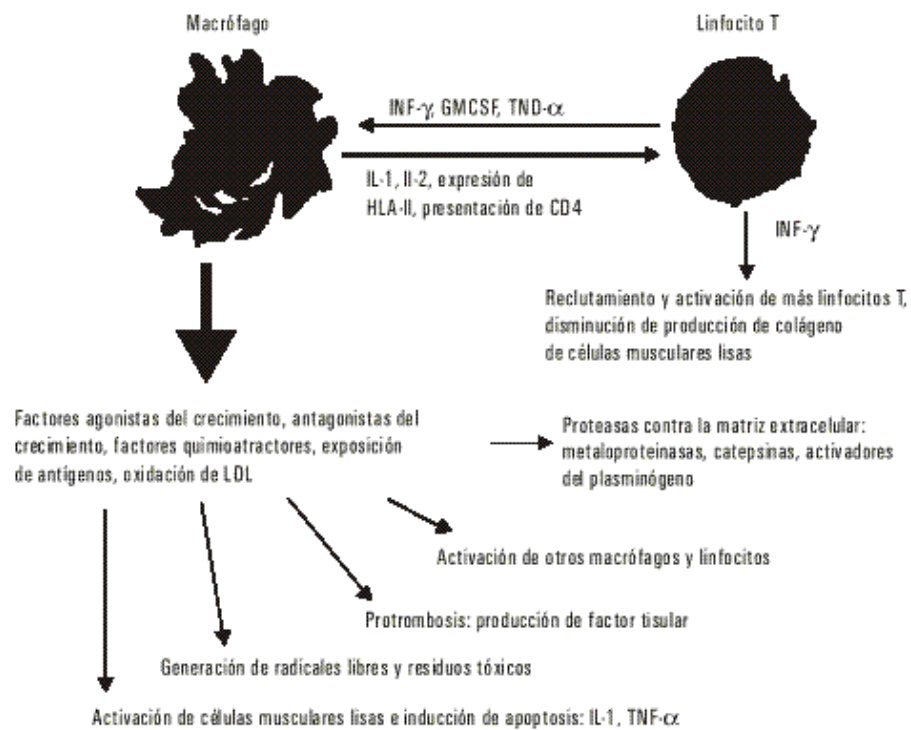
## Anexo 1

## Fase Inicial del Proceso Aterosclerótico. Adhesión y Transmisión de Monolitos hacia el Interior de la Pared Arterial. (11)



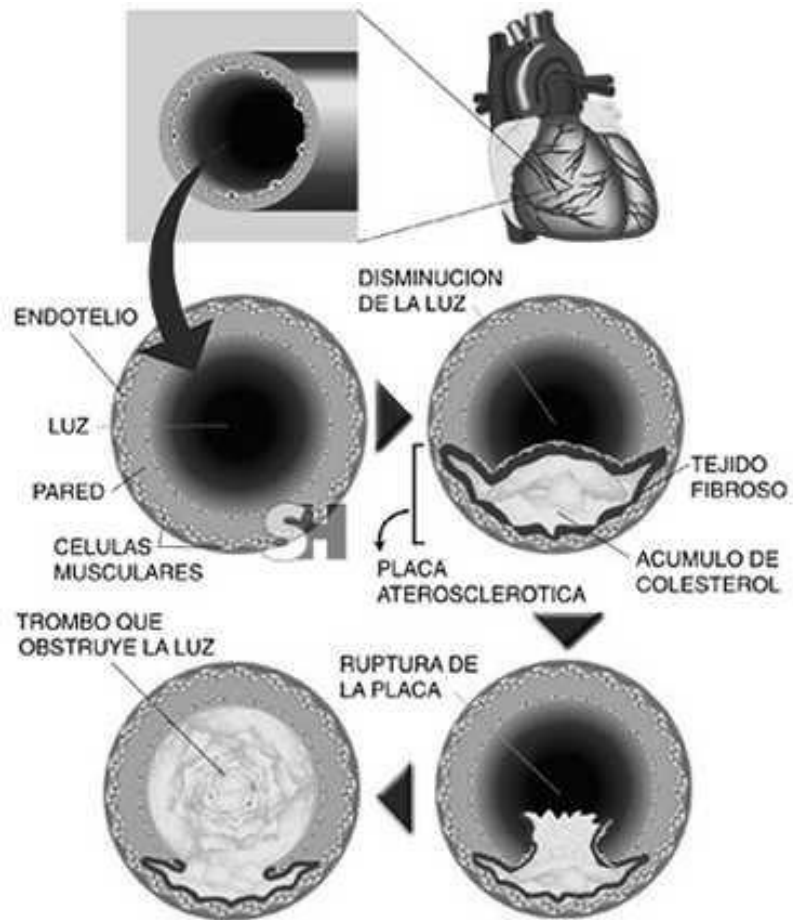
## Anexo 2

## Procesos Inflamatorios en la Placa Aterosclerótica. (11)



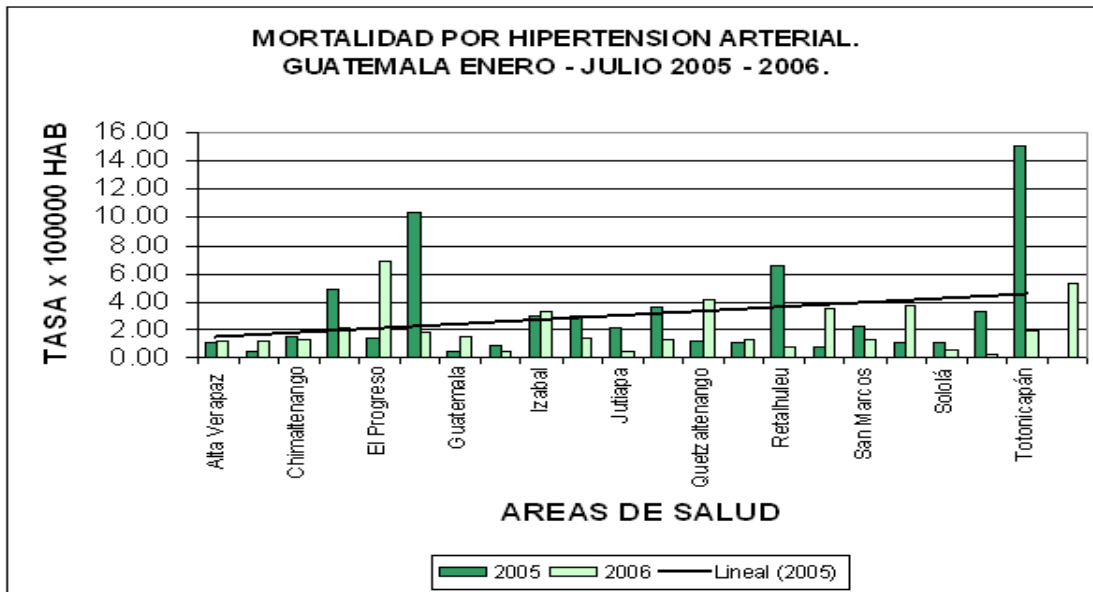
## Anexo 3

## Formación de la Placa Aterosclerótica. (22)



## Anexo 4

**Mortalidad por Hipertensión Arterial en Guatemala durante el período comprendido entre Enero 2005 - Julio 2006. (34)**



## Anexo 5

### Ciencia Clínica / Pruebas de laboratorio

#### ***Recomendación 1***

La medición de la PCR $_{hs}$  debe hacerse en ayunas o en ausencia de ayuno en pacientes metabólicamente estables libres de infección o enfermedades agudas. Si la concentración de PCR $_{hs}$  es  $<3$  mg/L, no necesita repetirse. Si el valor es  $>3$  mg/L, hay que repetir la medición al menos 2 semanas más tarde en estados metabólicamente estables, libres de infección o de enfermedades agudas.

El menor de los resultados debe ser considerado como el valor del paciente.

Si la PCR $_{hs}$  es  $\geq 10$  mg/L, se la podría relacionar con el riesgo de evento cardiovascular. Otras afecciones como las infecciones agudas, inflamación o alteraciones inflamatorias podrían tener responsabilidad en esto. No se recomienda realizar a estos pacientes evaluaciones extensivas por medio de diagnóstico por imágenes u otro tipo de prueba a menos que tengan una historia previa y hallazgos por examen físico, o si se está llevando a cabo una práctica corriente para el *screening* de la población acorde a la edad.

**Clasificación de la recomendación: IIa**

**Nivel de evidencia: A**

**Pruebas de laboratorio**

#### ***Recomendación 1***

De todos los marcadores de inflamación examinados para evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares, la PCR $_{hs}$  tiene las características más apropiadas del analito y del ensayo para ser usadas en la práctica clínica.

**Clasificación de la recomendación: III**

**Nivel de evidencia: C**

#### ***Recomendación 4***

Los resultados de PCR $_{hs}$  independientemente del método utilizado, deben expresarse en mg/L.

**Clasificación de la recomendación: I**

**Nivel de evidencia: C**

***Recomendación 5***

La PCR<sub>hs</sub> realizada con ensayos estandarizados categoriza a los pacientes de la siguiente manera:

- a. Riesgo bajo <1,0 mg/L
- b. Riesgo medio 1,0 a 3,0 mg/L
- c. Riesgo alto >3,0 mg/L
- d. Riesgo muy alto ≥10,0 mg/L

**Clasificación de la recomendación: IIa**

**Nivel de evidencia: A**

***Recomendación 6***

Los fabricantes de ensayos diagnósticos para PCR<sub>hs</sub> deberán seguir protocolos de transferencia de valores aprobados para garantizar que se utilicen los ensayos estandarizados en la evaluación del riesgo vascular.

**Clasificación de la recomendación: I**

**Nivel de evidencia: C**

***Recomendación 7***

Se recomienda precaución al aplicar la categorización de PCR<sub>hs</sub> en la recomendación 5 para la predicción del riesgo en ciertas poblaciones como en individuos que no pertenecen a la raza blanca y en los adultos mayores, debido a que la utilidad clínica está menos establecida.

**Anexo 6.  
Valores de CRP-hs**

- 
- CRP-hs < 1 mg/ml: bajo riesgo
  - CRP-hs: 1 a 3 mg/ml: riesgo moderado
  - CRP-hs > 3 mg/ml: alto riesgo
-

## Anexo 7.

## Valores de CRP-hs

Numero de Muestra	Resultado mg/dL
01	173.6
02	29.5
03	10.4
04	8.9
05	11.4
06	143.7
07	6.9
08	55.3
09	100.5
10	268.4
11	21.8
12	123.7
13	51.3
14	20.1
15	103.6
16	52.3
17	97.8
18	120.4
19	63.6
20	>306.0
21	129.6
22	224.6
23	20.7
24	33.3
25	8.8

Numero de Muestra	Resultado mg/dL
26	213.6
27	78.9
28	34.3
29	7.3
30	39.7
31	22.7
32	177.3
33	65.2
34	7.5
35	52.7
36	6.9
37	1.7
38	9.0
39	2.7
40	162.4
41	121.2
42	1.8
43	110.7
44	13.2
45	55.6
46	6.5
47	3.9
48	3.2
49	2.2
50	0.6

## Anexo 8

### Factores que modifican la concentración plasmática de la proteína C reactiva

Procesos inflamatorios agudos (infección, traumatismo, cirugía)

Procesos inflamatorios crónicos (artritis reumatoide, lupus)

Ejercicio físico

Obesidad

Tabaquismo

Diabetes mellitus

Tratamiento con ácido acetilsalicílico

Tratamiento con estatinas

Terapia hormonal sustitutiva por vía oral

Déficit de la hormona del crecimiento



Angel David Guerra Herrera  
Tesista

MSc. Alba Marina Valdés de García  
Asesora

Licda. María del Carmen Bran  
Revisora

Licda. María Eugenia paredes S.M.A  
Directora de Escuela

Oscar Cobar Pinto, Ph. D.  
Decano