



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
ISSSTE
SERVICIO DE CARDIOLOGÍA

PCR Y PERFUSIÓN CORONARIA: ¿COMPROMISO
EN LA PERFUSIÓN E INFLAMACIÓN ENDOTELIAL?

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. JOSÉ ALFREDO MERINO RAJME

ASESOR DE TESIS:

DRA. ADRIANA PUENTE BARRAGÁN

DR. JOSÉ LUIS ACEVES CHIMAL

DR. ENRIQUE GÓMEZ ALVAREZ



MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Gracias...

A Yiyi y Pepe

Porque al pasar de la vida la confianza fue plena, por brindarme con amor todos los elementos necesarios para ser, y enseñarme la grandeza de la humildad, el criterio justo, siempre equánime y honrrado. Por ser pedestal inquebrantable de la seguridad y valores que hoy me sostienen... GRACIAS POR SER MIS PADRES.

A Carla

Porque nunca has sido competencia sino compañera, por reír, correr... por los consejos categóricos y sinceros, por las 7:00 pm de tantos años. Gracias HERMANA

A Ximena

Porque llenas mi vida del amor mas sincero y puro, por estar allí siempre, por proyectar conmigo el resto de mi sueño y estar dispuesta a soñarlo a mi lado, por ser simplemente mi complemento perfecto. A tu familia por el apoyo.

A mis tíos y abuelos:

A los que están y a los que no, Lolo fuiste el primer galeno, Nona siempre fuiste y seras mi consentida, simplemente lo máximo, A mi Tita por enseñarme a perseguir ovnis, a mi Tito por nunca decir adios sino hasta pronto. A mis tíos TODOS porque a pesar de que el caracter es fuerte siempre caminamos juntos y “ay de aquel que no esté loco”.

Al primo Edy

Compañero de mil y un batallas, por estar allí siempre... sobran las palabras.

A mis amigos

Diego, Rodrigo, José Luis, Fernando, Roberto, Yvonne, Beto, Dr. Juambellz... Me tocó la trinchera y no le fallo a las lealtades Gracias por su apoyo incondicional.

A mis compañeros y amigos de la Residencia

Carlos, Ricardo PCTP, Verónica, Luis, Alex, Liz, Arturo, Zaria, Roberto, Jair, Bernardo, Tania, Elizabeth, Walter, Franciscos. Seguimos como siempre espalda con espalda, gracias por cumplir y hacer de cada guardia un viaje maravilloso. A mis maestros TODOS

A LA VIDA QUE ME PERMITE COMPARTIRLA CON TODOS USTEDES Y ME DIO LA CERTEZA SUFICIENTE PARA ENCONTRAR UN CAMINO EN EL QUE ME REALIZO A DIARIO PLENAMENTE.

...GRACIAS

Índice

Resumen	3
Abstract	4
Antecedentes	5
Hipótesis	13
Diseño	13
Objetivo	14
Método	14
Análisis Estadístico	15
Resultados	16
Discusión	22
Conclusiones	25
Referencias	26

Resumen:

Introducción: En la actualidad, la aterosclerosis se identifica como un proceso dinámico a nivel del endotelio vascular el cual involucra tanto descontrol metabólico in-situ, como una respuesta inflamatoria crónica pero definitivamente susceptible a modificación gracias al arsenal farmacológico actual. Tradicionalmente se ha considerado a la aterosclerosis como un proceso inflamatorio; especialmente en poblaciones diabéticas y con síndrome metabólico, reportándose una elevación de PCR-hs plasmática en presencia de isquemia miocárdica, sin embargo solo un bajo porcentaje de los pacientes diabéticos con IM silentes e isquemia miocárdica, presentan elevación de PCR-hs y posiblemente existan otros factores mas relacionados con el proceso de aterosclerosis e isquemia coronaria secundaria. **Material y Métodos:** Se realizó estudio Transversal, Observacional, Descriptivo anidado en un estudio de Cohorte el cual incluyó pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad arterial coronaria conocida, con estudio de SPECT de perfusión miocárdica. Se realizó SPECT de perfusión miocárdica con Tecnecio 99 basal y de esfuerzo. Se tomaron muestras de laboratorio que incluían glucosa en ayuno. Hemoglobina glucosilada, perfil lipídico completo, proteína C reactiva de alta sensibilidad. **Resultados:** En el análisis de correlación del marcador de inflamación PCR-hs encontramos que la relación con el estudio de perfusión anormal es de 0.048 ($P>0.78$), con los niveles de glucosa de 0.080 ($P>0.64$), con LDL de 0.90 ($P>0.60$) y con Triglicéridos de 0.12 ($P>0.46$). En cuanto a lo metabólico, Los niveles de glucosa tuvieron relación con estudio de perfusión anormal de 0.21 ($P>0.22$), con la HBA1c de 0.87 ($P<0.0001$), con hipertensión arterial sistémica de 0.35 ($P<0.03$), con LDL de 0.20 ($P>0.22$), y triglicéridos de 0.36 ($P<0.032$). La relación de LDL con triglicéridos de 0.32 ($P<0.05$). El RR de cursar con isquemia coronaria en pacientes con PCR-hs elevada fue de 2.5 ($P<0.23$). La sensibilidad fue de 50%, especificidad de 83%, VPP 50% y VPN 71%. **Conclusiones:** Los niveles de PCR-hs en pacientes diabéticos asintomáticos descompensados tienen mayor riesgo de cursar con anomalías en el SPECT de perfusión miocárdica, aunque no es un marcador independiente de un proceso inflamatorio en las lesiones ateroscleróticas crónicas. El nivel de PCR-hs en pacientes diabéticos asintomáticos, tiene poca relación con los hallazgos del SPECT de perfusión miocárdica. El descontrol metabólico en pacientes diabéticos asintomáticos puede relacionarse con el grado de disfunción endotelial.

Abstract:

Introducción: Today, we identify atherosclerosis as a dynamic process that involves the vascular endothelium due to metabolic imbalance as a chronic inflammatory response, but definitely susceptible to modification thanks to the actual pharmacological arsenal. Traditionally, we consider atherosclerosis as an inflammatory process; specially in diabetes and metabolic syndrome, reporting high plasma levels of hs-CRP in the onset of myocardial ischaemia, but only a low percentage of diabetics with silent ischaemia present this inflammatory profile. It is possible that other factors may affect the physiopathologic development of atherosclerosis and secondary coronary heart disease. **Methods:** We performed a transversal, observational, descriptive anidated in a cohort study that included patients with diabetes mellitus type 2 without known coronary heart disease with myocardial perfusion SPECT. We used Technetium-99 at rest and stress. We adquired blood samples for fasting glucose, HBA1c, Lipid profile, and hs-CRP. **Results:** In the correlation between hs-CPR and myocardial perfusion SPECT was 0.048 ($P>0.78$), with glucose levels 0.080 ($P>0.64$), LDL 0.90 ($P> 0.60$), Triglycerids 0.12 ($P>0.46$). In the metabolic analysis, the glucose levels correlated with abnormal perfusion 0.21 ($P>0.22$), with HBA1c 0.87 ($P<0.0001$), with hipertension 0.35 ($P<0.03$), LDL 0.20 ($P>0.22$), and triglicerids 0.36 ($P<0.032$). The correlation between LDL and triglicerids of 0.32 ($P<0.05$). The RR of myocardial ischaemia in patientes with elevated hs-CRP was 2.5 ($P<0.23$). La sensibility was 50%, specificity of 83%, PPV 50% y PNV 71%. **Conclusions:** The hs-CPR levels in uncontrolled diabetic asymptomatic patients is associated with higher risk of SPECT perfusion defects, although is an independent marker of inflammatory in the chronic atherosclerotic lesions. The hs-CRP levels in symptomatic patines has low correlation with the findings in the perfusion SPECT. The metabolic alterations in asymptomatic diabetic patients may have relation with endohtelial disfunction degree.

Antecedentes:

Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de morbi-mortalidad en los países occidentales, identificándose a la aterosclerosis como una de las principales. Se estima que en el 2002 fue la principal causa de mortalidad en EUA y que 60 millones de adultos actualmente sufren de esta afección vascular llegando a ser el 42% del total de los fallecimientos, con un costo anual de 128 billones de dólares.

Hace algunos años se consideraba a la aterosclerosis como una enfermedad degenerativa, la cual afectaba predominantemente a las personas de edad avanzada. En la actualidad se identifica como un proceso dinámico a nivel del endotelio vascular, el cual involucra tanto descontrol metabólico in-situ como una respuesta inflamatoria crónica pero definitivamente susceptible a modificación gracias al arsenal terapéutico actual. Cabe señalar que la incidencia de ésta patología ha ido en aumento y se relaciona con la prevalencia de diversos factores de riesgo como el tabaquismo, HAS, DMT2 y obesidad.

Endotelio Vascular.-

El endotelio vascular es un órgano que funciona como la glándula parácrina y endócrina más abundante en el cuerpo humano. El antiguo concepto de que funcionaba únicamente como barrera física entre la sangre y la pared vascular es inadecuado. Se han comprobado diferentes funciones biológicas, por ejemplo, la liberación de factores vasoactivos derivados de endotelio, la producción de prostaciclina, etc.¹

El endotelio esta compuesto por una sola capa de células poliédricas y su colocación estratégica le permite “censar” cambios en las fuerzas hemodinámicas y “responder” en

consecuencia, liberando hormonas y autacoides vasoactivos que regulan la homeostasis del mismo a través de un balance discriminante entre la relajación y la contracción de la pared vascular.² Lo anterior no se presenta como un comportamiento uniforme pues posee la capacidad de especialización regional, lo cual permite mayor adaptabilidad a la demanda metabólica confiriendo selectividad en funciones, como la regulación plaquetaria, leucocitaria y la vasodilatación mediada por endotelio.

La homeostasis endotelial hace referencia a un fino mecanismo de regulación en la producción de sustancias relajantes y constrictoras (Óxido Nítrico, endotelina-1, angiotensina II), las cuales dependen de integridad vascular para su adecuado funcionamiento.

De los factores vasoactivos derivados de endotelio, el óxido nítrico es un gas biológicamente activo producido por diversos tipos celulares del organismo, involucrado en la regulación del tono vascular, la neurotransmisión y la citotoxicidad mediada por células. La homeostasis vascular esta mediada por la difusión del ON al músculo liso vascular, produciendo la relajación a través de guanilato ciclasa que estimula la producción de GMP cíclico, quien induce una inhibición del aparato contráctil. La producción de ON es el principal contribuyente de la relajación en arterias coronarias, mesentéricas, cerebrales y pulmonares.³

Vasodilatación Versus Vasoconstricción.-

Existen diversos estímulos a nivel endotelial que se oponen a la vasodilatación metabólica destacando la activación postsináptica de receptores α_1 y α_2 los cuales promueven vasoconstricción mediada por el sistema de segundo mensajero del inositol trifosfato que activa al aparato contráctil, aumentando el nivel de calcio intracelular. La respuesta vasodilatadora es mediada principalmente por la producción local de óxido nítrico, la activación de receptores β adrenérgicos, adenosina y factores relajantes derivados de plaquetas. La estimulación colinérgica promueve la vasodilatación porque libera ON pero puede tornarse vasoconstrictora en el endotelio enfermo.

El hecho es que para mantener la homeostasis vascular, hay que mantener la integridad del endotelio, el cual es un factor determinante en el buen funcionamiento de los mecanismos metabólicos descritos previamente.⁴

Disfunción endotelial.-

La disfunción del endotelio vascular, se caracteriza por la pérdida de la capacidad de regulación de los mecanismos vasodilatadores y vasoconstrictores, así como alteraciones en la síntesis, liberación, difusión y degradación de los diversos factores derivados del endotelio. Existe un concepto de disfunción endotelial que se limita a la pérdida de la respuesta vasodilatadora al estímulo del ON, aunque actualmente sabemos que ésta definición engloba una serie de fenómenos extra-vasoreguladores que dan sustento a enfermedades como la aterosclerosis.² Éstos fenómenos comprometen la función endotelial generando un estado específico llamado activación endotelial que se

caracteriza por un “ambiente” pro-inflamatorio, proliferativo y procoagulante que favorece todas las etapas de la aterogénesis. Dada ésta relación entre disfunción endotelial y aterosclerosis, es factible considerar que el estado de la función endotelial puede reflejar la propensión a desarrollar enfermedad aterosclerótica, por lo que se considera que la presencia de disfunción endotelial puede funcionar como marcador pronóstico cardiovascular.⁵

La exposición a diversos factores de riesgo cardiovascular (Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Tabaquismo, Síndrome Metabólico, etc.) se relaciona directamente con el desarrollo de aterosclerosis; pero no todos los individuos que se exponen a éstos factores tienen la enfermedad, por lo que se considera la activación endotelial como el “switch” que determina la progresión de la enfermedad. Se han realizado diversos estudios invasivos para determinar la función endotelial, inyectando acetilcolina a las coronarias o realizando pruebas de perfusión, incluso se ha considerado la disfunción endotelial como un proceso sistémico que involucra arterias periféricas por lo que éstos estudios se han realizado en arterias braquiales, demostrando relación con procesos ateroscleróticos e incluso se ha denominado a la disfunción endotelial como “el riesgo de los factores de riesgo” y a la aterosclerosis como el estadio clínico y avanzado de ésta patología.⁵

Aterosclerosis: Mecanismos Inmunológicos.-

Inmunidad celular de la lesión aterosclerótica.-

El inicio de una respuesta adaptativa (antígeno específica) se considera cuando un macrófago expone un complejo antigénico, unido a una proteína del complejo mayor de

histocompatibilidad, al linfocito T, activándose la respuesta inmunológica de tipo celular. Los linfocitos T citotóxicos y ayudadores estimulan a los linfocitos B para la producción de anticuerpos, presentándose la respuesta inmunológica humoral. Lo anterior ocurre en la fisiopatología de la placa aterosclerosa⁶⁻⁷. La activación de células T y macrófagos desencadenan una cascada de citocinas que inducen un estado pro-inflamatorio dirigido directamente contra las células endoteliales y células de músculo liso vascular las cuales, al ser afectadas, producen más citocinas pro-inflamatorias, convirtiendo éste proceso en un círculo de retroalimentación positiva del estado inflamatorio.⁸ Existen otras células involucradas en éste proceso que son las células cebadas como órgano efector del sistema inmune, las cuales tienen la capacidad de modificar a las lipoproteínas y lisar a los componentes de la matriz, lo cual puede jugar un papel primordial en la fractura de las placas aterosclerosas.⁹

La activación de la cascada inflamatoria incluye la activación de TNF α y la expresión de Interleucina 1 (IL1) hasta la interleucina 6 (IL6) así como la secreción de pentraxinas como la proteína C reactiva (PCR)¹⁰, la cual puede ser un marcador de inflamación endotelial y tener un efecto en el reclutamiento leucocitario en la pared endotelial.¹¹

Los pacientes con síndromes coronarios agudos tienen niveles elevados de IL6, PCR y pentraxina-3 lo que puede ser debido a la inflamación desencadenada en la lesión coronaria responsable de la sintomatología. Elevaciones moderadas de PCR se consideran como un factor de riesgo para padecer coronariopatías en hombres jóvenes aparentemente sanos. Lo anterior sugiere que actividad inflamatoria moderada de placas silentes resulta en una cascada que lleva a la producción de PCR y acelera el progreso de la enfermedad.

¿Quién es el antígeno desencadenante?

Toda reacción inmunológica debe de tener un antígeno desencadenante. Ésta no es la excepción, pues en ratones “knok out” se han identificado células T específicamente dirigidas a lipoproteínas de baja densidad oxidadas (Ox-LDL), las cuales son el sustento de la placa aterosclerosa, representando la elevación de éstas lipoproteínas en un factor de riesgo plenamente identificado para aterosclerosis, de tal manera que representa el objetivo primario de tratamiento en el ATP III.

Significancia Biopatológica de la oxidación de LDL.-

El incremento de LDL circulantes lleva a un aumento de la adherencia de monocitos circulantes al endotelio arterial y al mismo tiempo a una tasa incrementada de penetración de LDL a la pared vascular. Al encontrarse en la pared se expone a estímulos oxidantes de las principales células que se encuentran en las lesiones arteriales (macrófagos, etc) lo que perpetúa la inflamación local y produce una retroalimentación positiva del fenómeno inflamatorio per se, promoviendo la migración de células de músculo liso vascular, las cuales contribuyen al reclutamiento y activación de crecimiento de células espumosas, perpetuando así la formación de lesiones ateromatosas.

Adicionalmente a éstas propiedades, las LDL oxidadas son quimiotácticas para macrófagos, además de inhibir la motilidad de los macrófagos tisulares, siendo citotóxicas para las células endoteliales e inhibiendo la vasodilatación mediada por ON.¹²

Estrés Oxidativo en Diabetes Mellitus.-

Se ha demostrado relación entre altas concentraciones de glucosa y disfunción endotelial in vivo. Los mecanismos responsables de dicha disfunción pudiesen ser una actividad limitada de la sintetasa de ON o por el aumento en la degradación de ON por la producción de radicales superóxido. Lo anterior se ha demostrado al observarse mejoría en la relajación arterial en pacientes diabéticos tipo 2 (con resistencia a la insulina) después de la administración de vitamina C.¹³⁻¹⁴

Existe un incremento importante en la concentración de NADH durante la hiperglucemia crónica, derivado principalmente de la producción de sorbitol. El aumento del gradiente NADH/NAD⁺ puede afectar el flujo hacia la síntesis de diacilglicerol (DAG), la reparación del ADN y la oxidación de los ácidos grasos. Se ha observado que la administración de piruvato a células vasculares previamente expuestas a hiperglucemia, mejora el potencial de óxido-reducción, pues la hiperglucemia sostenida incrementa la producción de radicales libres de oxígeno, así como la peroxidación de lípidos, especialmente LDL, estableciendo las condiciones antigénicas previamente descritas para el desarrollo de la cascada de la aterosclerosis.¹⁵

Estado Protrombótico y Diabetes.-

La progresión hacia la enfermedad cardiovascular implica también alteraciones de la coagulación regional a nivel de la pared vascular, haciendo referencia a la capacidad de especialización regional, la cual se torna deletérea en éstos pacientes. Los niveles elevados de PAI-1 inhiben la disolución de los depósitos de fibrina en la pared

vascular. Estos hallazgos sugieren una disminución de la actividad fibrinolítica lo que confiere un estado protrombótico y un proceso de aterosclerosis acelerada.¹⁶⁻¹⁷

El paciente diabético, basados en la evidencia referida, es considerado de alto riesgo por las alteraciones que le confiere la hiperglucemia persistente y la resistencia a la insulina, generando procesos de aterosclerosis mucho más agresivos que en la población general. Por ser considerada como un padecimiento inmunológico y con sustrato inflamatorio, consideramos que la detección temprana e incluso subclínica de disfunción endotelial y progresión a aterosclerosis, es importante en pacientes con riesgo elevado, estableciendo tratamientos farmacológicos y/o intervencionistas oportunos sin llegar a consecuencias y estadios finales e irreversibles de éste padecimiento, como son la cardiopatía isquémica, EVC, e insuficiencia cardíaca.

Perfusión Miocárdica.-

El flujo coronario en reposo es resultado de el buen funcionamiento vascular a nivel coronario para mantener un adecuado aporte de nutrientes y oxígeno al miocardio viable y contráctil. Los radiotrazadores utilizados para evaluar ésta perfusión dependen de la integridad celular (específicamente sarcolema) para que se puedan retener dentro de las células y éstos a su vez ser visualizados a la hora de la adquisición de las imágenes.¹⁸

Sabemos que el miocardio en reposo tiene una tasa de extracción de oxígeno cercana a la máxima alcanzable, por lo que el aumentar la demanda metabólica miocárdica, el único mecanismo de adaptación es el aumento de flujo regional, que en presencia de aterosclerosis se encuentra comprometido.¹⁹ Lo anterior define el porqué el estudio de

perfusión es una herramienta invaluable en la protocolización de síndromes coronarios crónicos.

No se ha establecido la relación entre perfusión e inflamación, pues teóricamente el grado de estenosis del vaso estudiado debe de ser independiente de la actividad biológica de la placa ateromatosa a evaluar, sin embargo, en pacientes en los que se conoce algún factor de riesgo (Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Síndrome metabólico, etc.) que propicie el estado pro inflamatorio, pudiese existir una relación clara entre perfusión e inflamación.

Problema:

Cual es la asociación que existe entre el marcador de inflamación PCR-hs y la perfusión miocárdica evaluada por SPECT en pacientes diabéticos sin enfermedad coronaria conocida.

Hipótesis:

H1: Existe una asociación importante entre la PCR-hs y anomalías en la perfusión miocárdica de pacientes diabéticos sin enfermedad coronaria conocida.

H0: No existe asociación importante entre la PCR-hs y anomalías en la perfusión miocárdica de pacientes diabéticos sin enfermedad coronaria conocida.

Diseño:

Tansversal, observacional, descriptivo, analítico, prolectivo.

Objetivos:**General:**

- Determinar la correlación entre los niveles de PCR-hs y los hallazgos de perfusión miocárdica mediante SPECT en pacientes diabéticos sin enfermedad coronaria conocida.

Específicos:

- Determinar la correlación entre los factores de riesgo coronario con los niveles de PCR-hs y los hallazgos de perfusión miocárdica mediante SPECT en pacientes diabéticos sin enfermedad coronaria conocida.
- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la PCR-hs como predictor de isquemia coronaria.
- Determinar los riesgos de cursar con isquemia coronaria en pacientes diabéticos con descontrol metabólico.

Método:

Seleccionamos pacientes diabéticos incluidos en un estudio de cohorte registrado en el CMN 20 de noviembre del ISSSTE, todos sin enfermedad coronaria conocida, atendidos en la consulta externa de endocrinología del mismo hospital entre septiembre y noviembre del 2005. Registramos la edad, género y presencia de enfermedades consideradas como factores de riesgo cardiovascular: Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), Hipertrigliceridemia (HTG), Hiperlipidemia (HLP) e Hipercolesterolemia (HCL).

Se tomaron muestras sanguíneas en ayuno de 8 horas en forma convencional y se mantuvieron refrigeradas a 4° C en tubos de ensayo de vidrio hasta el momento de ser

procesadas. Se determinaron niveles de Proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), Triglicéridos, Glucosa, Hemoglobina glucosilada A1c (HBA1c) de acuerdo a los estándares establecidos en las instituciones de salud, en materia de pruebas de laboratorio.

Se realizó estudio de perfusión miocárdica en el hospital Angeles del Pedregal con Tecnecio 99 en reposo y esfuerzo, realizando la parte de esfuerzo con caminata en banda sin fin de 9 minutos a 1.7 mph, administrando dipiridamol según dosis ponderal al minuto 3, radiotrazador al minuto 7 y revirtiendo efecto con aminofilina en el minuto 9.

ANALISIS ESTADISTICO

Utilizamos el paquete estadístico SPSS 14.0 para Windows. El análisis univariado se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión. Para el análisis de asociación utilizamos Rho de Spearman y Pearson. Para el análisis multivariado utilizamos la prueba t de student para variables continuas y la regresión logística múltiple para variables categóricas. Consideramos significancia estadística con $p < 0.05$.

Resultados:

Incluimos 36 pacientes con una edad de 18 a 98 años, 44.4% (n= 16) del género masculino (figura 1). La distribución de los factores de riesgo fue la siguiente: HAS 61.1% (figura 2). Después del análisis de laboratorio basal la distribución fue la siguiente: DM descontrolados 50% (figura 3), elevación de LDL 69.4%, elevación de HDL 77.8% elevación de triglicéridos 47.2%(Figura 4). Los niveles de PCR-hs mayores de 1 mg/dl se observaron en 22.2%(n= 8) de los pacientes. (Figura 5).

Los niveles de PCR-hs se observaron en un rango de 0.04 a 1.8 mg/dl , Glucosa de 167.74 ± 73.6 mg/dl, LDL de 124.77 ± 39.47 mg/dl, HDL de 50.51 ± 14.5 mg/dl, HBA1c de 7.66 ± 2.4 %, Triglicéridos 146.7 ± 59 mg/dl (Tabla 1)

El estudio de perfusión miocárdica mostró isquemia de reposo en 33.3% (n=12) e isquemia de esfuerzo en 30.5% (n=11). (Figura 6). Durante el estudio 16.6% (n= 6) de los pacientes presentaron angor (Figura 7).



Figura 1. Distribución de la población según género



Figura 2. Porcentaje de pacientes hipertensos

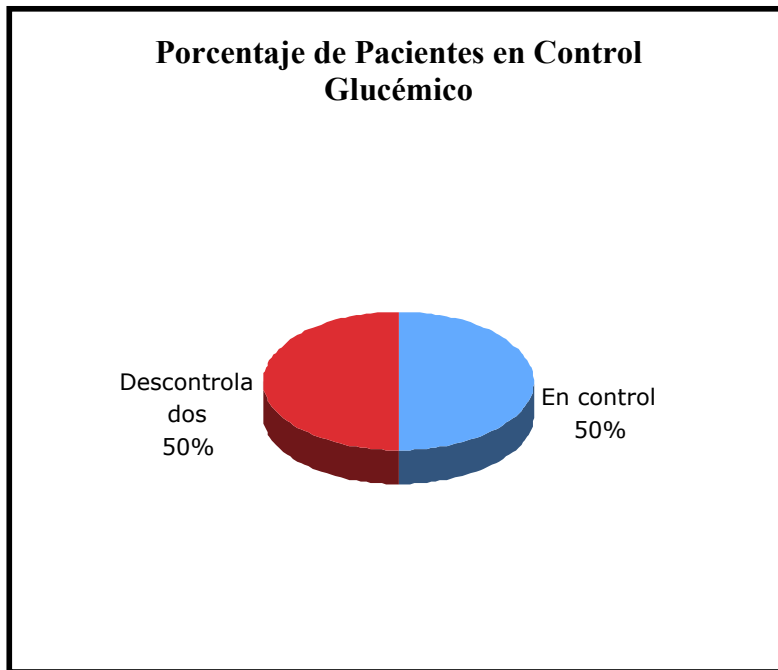


Figura 3. Porcentaje de pacientes que se encuentran con glucemia preprandial mayor a 126 mg/dl con ayuno de 8 horas

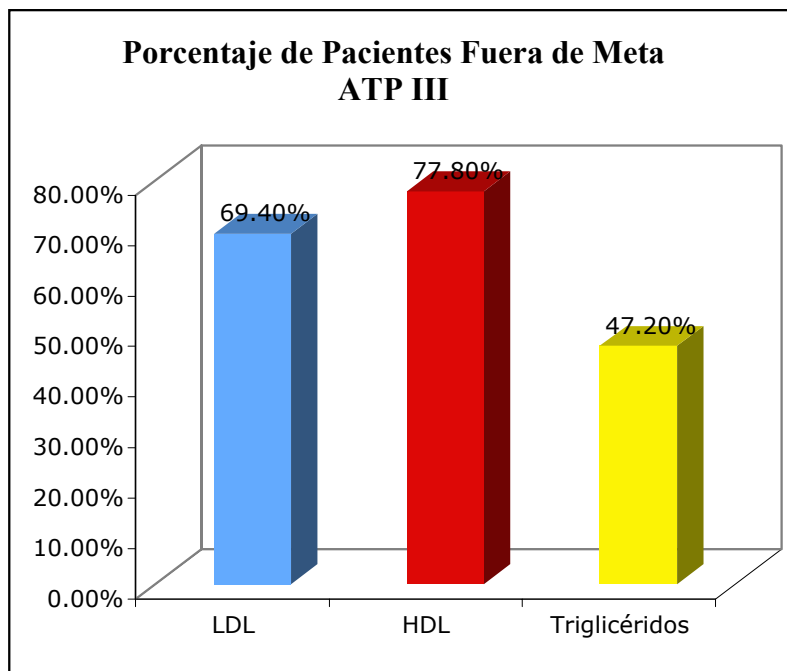


Figura 4. Porcentaje de pacientes que se encuentran en metas de ATP III tomando en cuenta alto riesgo por la presencia de diabetes mellitus

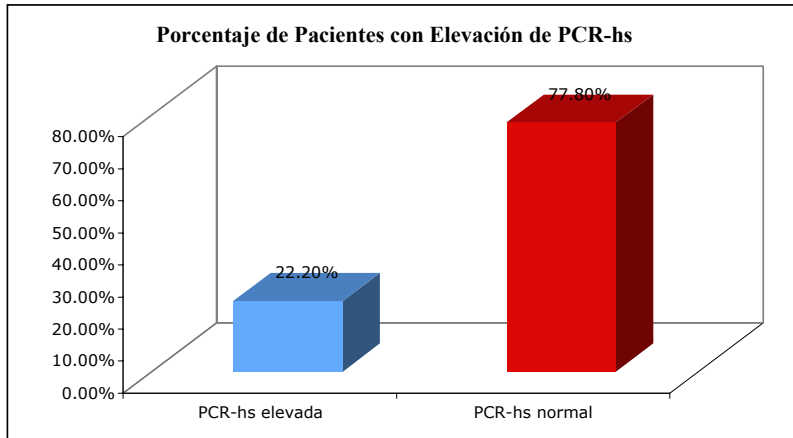


Figura 5. Porcentaje de pacientes que se encuentran con elevación de PCR-hs mayor a 1 mg/dl

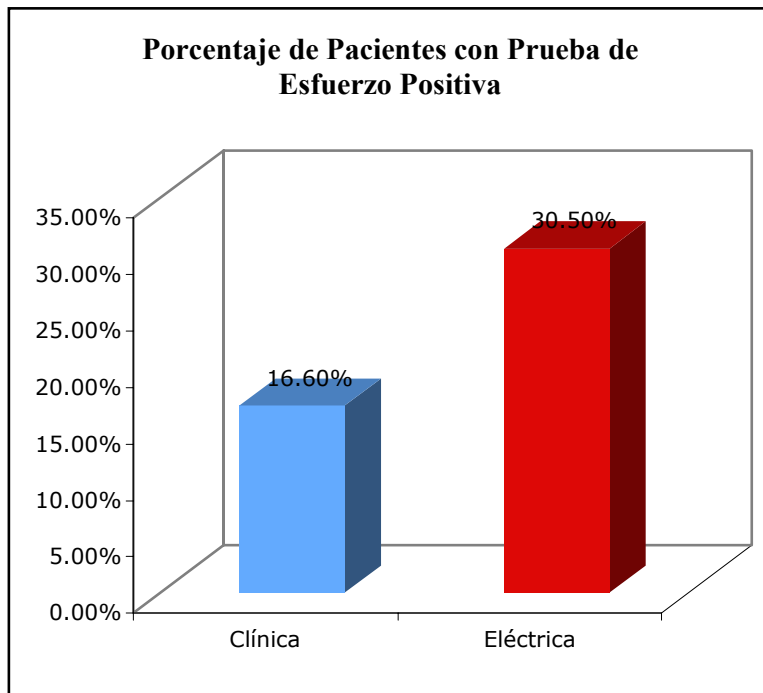


Figura 6 Distribución de pacientes con Prueba de esfuerzo positiva por angor o eléctrica.

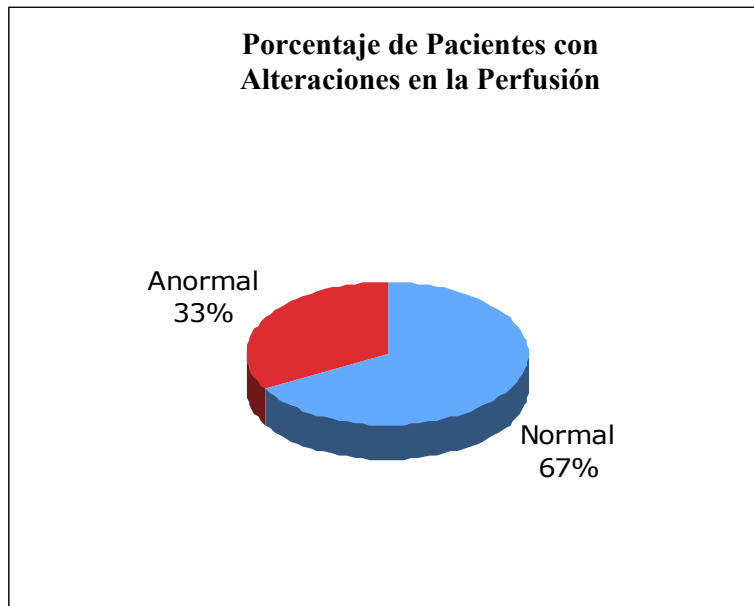


Figura 7. Distribución de pacientes con alteraciones en la perfusión en el estudio de SPECT realizado

El análisis de correlación mostró una fuerte asociación entre los pacientes diabéticos con descontrol metabólico ($HBA1c > 1$ mg/dl) y anomalías de perfusión coronaria caracterizados por la presencia de isquemia miocárdica ($r = 0.87$, $p < 0.03$). Los niveles de LDL también mostraron una fuerte asociación con los niveles de PCRhs ($r = 0.90$, $p < 0.05$). Tablas 2 y 3

El RR de cursar con isquemia coronaria en pacientes con PCR-hs elevada fue de 2.5 ($P < 0.23$). La sensibilidad fue de 50%, especificidad de 83%, VPP 50% y VPN 71%.(Tabla 4)

Tabla 1 Resultados de laboratorio de las variables incluídas en el estudio

PCR-hs	0.4-1.8 mg/dl
LDL	124.77±39.47 mg/dl
HDL	50.51± 14.5 mg/dl
Triglicéridos	146.7± 59 mg/dl
Glucosa	167.74± 73.6 mg/dl
HBA1c	7.66± 2.4 %

Tabla 2 Rho de Spearman para niveles de Proteina C Reactiva de Alta Densidad

	r	p
GLUCOSA	0.08	0.64
LDL	0.90	0.05
TRIGLICERIDOS	0.12	0.46
COLESTEROL		

LDL = Proteinas de Baja Densidad

Tabla 3 Correlación de Pearson para Anormalidades en la Medicina Nuclear

	r	p
PCRhs	0.04	0.78
GLUCOSA	0.21	0.22
HBA1c	0.87	0.03
LDL	0.20	0.22
TRIGLICERIDOS	0.36	0.32

Tabla 4 Tabla de 2x2 de alteraciones en SPECT de perfusión miocárdica y niveles de PCR-hs

		SPECT		
		Positivo	Negativo	Total
PCR-hs	Positivo	4	4	8
	Negativo	8	20	28
	Total	12	24	36

Tabla 5 Análisis multivariado de factores de riesgo y variables incluídas en el estudio para anormalidades en el SPECT de perfusión miocárdica

PCR-hs	0.79
HAS	0.70
DM	0.70
LDL	0.77
HDL	0.16
Triglicéridos	0.79
Glucosa	0.22
HBA1c	0.59

Discusión:

La asociación entre los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y descontrol metabólico de pacientes diabéticos se ha discutido ampliamente en la literatura médica. Se reporta que los niveles elevados de LDL propician la presencia de estrés oxidativo acelerado, lesionando a las células endoteliales mediante la producción de radicales libres de oxígeno, perpetuando procesos inflamatorios locales y actuando como estimuladores quimiotácticos de reclutamiento de macrófagos y monocitos. Este fenómeno se intensifica en pacientes diabéticos, especialmente en aquellos que se mantienen con descontrol metabólico. Nuestros hallazgos mostraron una asociación importante entre la presencia de anomalías de perfusión miocárdica y descontrol metabólico de pacientes diabéticos, caracterizado por elevación de los niveles de hemoglobina glucosilada ($r = 0.87$ $p < 0.03$) y ésta con la elevación de Lipoproteínas de Baja Densidad ($r = 0.90$, $p < 0.05$).

Es lógico pensar que el estrés oxidativo esté relacionado directamente con la elevación de LDL circulante y, la descompensación metabólica con la presencia de anomalías de perfusión miocárdica. Sin embargo, no se debe perder de vista el impacto de otros factores que en diferentes estudios han mostrado su relación con el proceso de aterosclerosis y que comprometen también la integridad endotelial que la expone a éste proceso inflamatorio.

En este estudio transversal anidado en una Cohorte no encontramos asociación entre los niveles de PCR-hs y presencia de anomalías de perfusión miocárdica ($r = 0.04$, $p < 0.78$), posiblemente porque la intensidad del proceso inflamatorio en

endotelios vasculares lesionados en forma crónica, no representa un estímulo inmunológico suficientemente significativo para ser detectado mediante la determinación de los niveles de PCR-hs, sin embargo el riesgo de que los pacientes con PCR-hs elevada cursen con anormalidades en la perfusión, fue de 2.5 veces mayor, aunque con poca significancia estadística ($p < 0.23$).

La fuerte asociación entre los niveles elevados de Hemoglobina Glucosilada y de LDL ($r = 0.90$, $p < 0.05$) coinciden con explicaciones fisiopatológicas del proceso de arteroesclerosis y consecuentemente con la presencia de anormalidades de perfusión miocárdica determinadas por Medicina Nuclear, que también coincide con la asociación observada en este estudio ($r = 0.87$ $p < 0.03$).

Lo anterior sugiere que los niveles elevados de PCR-hs se asocian más con procesos inflamatorios agudos que con crónicos, aunque posiblemente el proceso de aterosclerosis se encuentre acelerado en pacientes con Diabetes Mellitus descompensada y los niveles de PCR-hs se eleven por arriba de parámetros de normalidad después de algún tiempo y por lo tanto, la determinación de este marcador de inflamación estratifique mejor a pacientes con riesgo de mostrar anormalidades en un estudio de perfusión miocárdica. De tal manera que nuestros hallazgos mostraron una especificidad (83%) y un VPN (71%) altos. En este sentido, el estudio de Cohorte activo en la Unidad de Medicina Nuclear del CMN 20 de Noviembre proporcionará mayor información al respecto en el control anual.

El estudio de perfusión miocárdica ha mostrado ser un excelente método para la detección de isquemia silente, especialmente en aquellos pacientes portadores de

factores de riesgo que han sido asociados en otros estudios con la presencia de enfermedad aterosclerosa coronaria; en la muestra estudiada observamos que un tercio de los pacientes sin enfermedad coronaria conocida mostraron defectos de perfusión miocárdica evidentes (Tablas 2 y 3).

El análisis multivariado no demostró diferencias significativas entre los factores de riesgo y variables analizadas, lo que sugiere que posiblemente todos intervienen en el proceso de aterosclerosis, especialmente en aquellos con ausencia de sintomatología coronaria. No descartamos el hecho de que exista un proceso inflamatorio crónico en las placas aterosclerosas estables pero se deben de realizar mas estudios para evaluar los marcadores de inflamación y los reactantes de fase aguda involucrados para determinar cual tiene un uso clínico que impacte en las decisiones diagnósticas y terapéuticas en los pacientes con aterosclerosis coronaria.

Los datos de este estudio indican la necesidad de mantener un mejor control metabólico mediante la determinación de niveles de hemoglobina glucosilada y LDL para disminuir el riesgo de cursar con anomalías de perfusión miocárdica, recomendando realizar un seguimiento más estrecho de los pacientes que por diversos motivos no se pueda mantener un control metabólico mediante la determinación seriada de niveles de PCRhs, que aunque en este transversal no mostró relación con la presencia de anomalías de perfusión miocárdica, posiblemente a largo plazo proporcione información para estratificar mejor el riesgo de eventos cardiovasculares en este tipo de pacientes y facilite la ruta diagnóstica y terapéutica.

Es importante tomar en cuenta la variabilidad biológica, que sigue rigiendo la expresión clínica de las diversas patologías que atañen al clínico. Probablemente al tener mayor información del origen genético y molecular de estas, podremos impactar mas tempranamente en su fisiopatología y desenlace.

Referencias:

- ¹ Simón A, Castro A, Kaski JC, Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 211-217.
- ² Subodh V, Todd J. A, Fundamentals of Endotelial Function for the Clinical Cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546-549.
- ³ Bredt DS, Zinder SH. Isolation of nitric oxide synthase, a calmoduline-requiring enzyme. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 682-685.
- ⁴ Opie L, *Heart Physiology. From Cell to Circulation.* 4th ed, 279- 305.
- ⁵ Bonetti P, Lerman L, Lerman A. Endothelial Dysfunction. A Marker of Atherosclerotic Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-175.
- ⁶ Gerrity RG. The Role of the Monocyte in Atherogenesis I. *Am J Pathol* 1981;103: 181-190
- ⁷ Gerrity RG. The Role of the Monocyte in Atherogenesis II. *Am J Pathol* 1981;103: 191-200
- ⁸ Pober JS, Colins T, et al. Lymphocytes Recognize Human Vascular Endothelial and Dermal Fibroblast Ia Antigens Induced by Recombinant Immune Interferon. *Nature.* 1983; 305: 726-729.
- ⁹ Kaartinen M, Penttilä A, et al. Accumulation of Activated Mast Cells in the Shoulder Region of human Coronary Atheroma, the Predilection Site of Atheromatous Ruptura. *Circulation.* 1994; 90:1669-1678.
- ¹⁰ Gewurz H, Zhang XH, et al. Structure and Function of the Pentraxins. *Curr Opin Immunol.* 1995;7:54-64.
- ¹¹ Pasceri V, Willerson JT, et al. Direct Proinflammatory Effect of C-reactive Protein in Human Endothelial Cells. *Circulation.* 2000;102:2165-2168.
- ¹² Steinberg D. Low Density Lipoprotein Oxidation and its Pathobiological Significance. *The Journal of Biological chemistry.* 1997;272:20963-20966.
- ¹³ Pieper GM, Moore-Hilton G, et al. Evaluation of the Mecanism of Endothelial Dysfunction in the Genetically-diabetic BB rat. *Life Sci.* 1996;58:PL147-PL152.
- ¹⁴ Ting HH, Timimi FK, et al. Vitamin C Improves Endothelium-dependent Vasodilation in Patients with Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *J Clin Invest.* 1996;97:22-28.
- ¹⁵ Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and Endotelial Dysfunction: A Clinical Perspectiva, *Endocrine Reviews* 2001;22:36-52.
- ¹⁶ Vague P, Raccab D, et al. Hypofibrinilisis and the Insulin Resistance Syndrome. *Int J Obes Relat metab Disord.* 1996;19(supl-1):S11-S15.

¹⁷ Hori Y, Gabazza E, et al. Insulin Resistance is Associated with Increased Circulating Level of Thrombin-activable Fibrinolysis inhibitor in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:660-665.

¹⁸ Pennell DJ, Firmin DN, et al. Assessment of Magnetic Resonance Velocity Mapping of Global Ventricular Function During Dobutamine Infusion in Coronary Artery Disease. *Br Heart J* 1995;74:163

¹⁹ Zipes D, Libby P, et al. Braunwald's Heart Disease, Nuclear Cardiology. 7th ed, 300