

REGISTRO: 303. 2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

*INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL  
ESTADO HOSPITAL GENERAL. "DR GONZALO CASTAÑEDA ESCOBAR".*

**PREVALENCIA DE HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON SINDROME  
METABOLICO DE RECIEN DIAGNOSTICO SEGÚN ATP III, DEL HOSPITAL  
GENERAL DR GONZALO CASTAÑEDA.**

**T E S I S.**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MEDICO INTERNISTA**

**PRESENTA:  
DR. FIDEL VALLE ALVARADO**

ASESOR: DR HECTOR GARCIA NARES.

MEXICO, D.F.

2007.



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.

Dr. Alberto Trejo Lino.  
Director del H.G "Dr Gonzalo Castañeda Escobar

Dr Juan Atzin Fuentes.  
Coordinador de Enseñanza e Investigación del  
H.G " Dr. Gonzalo Castañeda Escobar".

Dr. Armando Mendoza Cortés,  
Coordinador del Servicio de Medicina Interna.  
H.G. "Dr. Gonzalo Castañeda Escobar ".

Dra. Mireya Rodríguez Martínez.  
Profesora Titular del curso de Medicina Interna  
H.G. "Dr. Gonzalo Castañeda Escobar".

Dr. Hector García Narés.  
Médico Endocrinólogo.  
Asesor de Tesis.

### *A MIS PADRES:*

Dolores y Fidel, por que un día tuvieron un sueño, una ambición; que era el hacerme un ciudadano de bien, productivo para su país, y sobre todo profesionalista, que amara la vida y todo lo que ello significa; y al saber que esa meta se ha cumplido en mí persona, no me queda mas que darles las gracias y el reconocimiento que merecen. Que todas esas horas de desvelo y sufrimiento por el día a día, se han coronado con este título que sin duda también es suyo; los amo, y que Nuestro Dios los colme de bendiciones.

### A MIS HERMANOS.

Gabriel, por ser un pilar en mi vida, el almirante en mi barco cuando se tambalea, por que tu carácter ahora férreo, tuve la fortuna de conocerlo con todo el amor, de hermano que ahora como padre sabes dar a los tuyos. A ti Daniel por ser el as bajo la manga que viene a solucionar aspectos básicos de mi vida, a los dos los amo, por hacerme mejor ser humano y hermano.

### A DIOS.

Por que al conocerte mi vida cambio, y has estado conmigo en el diario vivir, y que sin duda estarás conmigo hasta el fin de mis días, eres mi armadura hasta tú venida.

### A MI HERMANO EUTIQUIO RITO.

Mi Pastor, como líder un ejemplo a seguir, un verdadero capitán ante las peores tormentas, como padre; alguien a quien tantas veces desee ser su hijo, como amigo, sin duda el mejor, por que se que siempre estuviste conmigo. Y como paciente, alguien al que siempre respete su decisión de integridad hasta el final, que el lugar que tienes en el seno del Padre, sea una invitación a ser mejor cristiano, te amo, mi hermano.

### A MIS PROFESORES.

Por la paciencia y sobre todo la confianza que depositaron en mí, por que además de ser mis mentores; son mis amigos, y que su labor académica prospere día a día.

A MI ASESOR.

Sin duda, uno de los mejores médicos que he conocido, por su profesionalismo e imparcialidad, una virtud que invita a imitarla, gracias por su apoyo y confianza.

## INDICE.

DEDICATORIAS.....	3
RESUMEN.....	4
1. ANTECEDENTES.....	6
1.1. EPIDEMIOLOGIA.....	7
1.2. SINDROME METABOLICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	9
1.3. RIESGO CARDIOVASCULAR EN DIVERSAS POBLACIONES.....	10
1.4. ENFERMEDAD INFLAMATORIA VASCULAR Y ATEROSCLEROSIS EN EL MARCO DEL SINDROME METABOLICO.....	12
1.5. ENFERMEDAD ISQUEMICA Y DISLIPIDEMIA EN PACIENTES CON SINDROME METABOLICO.....	15
1.6. MARCADORES DE INFLAMACION ENDOTELIAL E ISQUEMIA CAR- DIACA.....	19
1.7. ACIDO URICO COMO FACTOR EMERGENTE DE RIESGO CARDIO- VASCULAR.....	21
1.8. RELACION DE HIPERURICEMIA CON EL SINDROME METABOLICO SEGÚN EL ATP III.....	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
PREGUNTA DE INVESTIGACION. JUSTIFICACION.....	26
OBJETIVO GENERAL Y PARTICULARES.....	27
MATERIAL Y METODOS.....	28
VARIABLES INDEPENDIENTE, VARIABLE DEPENDIENTE, CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....	29
CRITERIOS DE ELIMINACION. RESULTADOS.....	30
DISCUSION.....	37
CONCLUSIONES.....	40
BIBLIOGRAFIA.....	41

## RESUMEN:

**ANTECEDENTES:** En los últimos tiempos ha crecido la epidemia de diabetes mellitus y por ende un estado conocido como síndrome metabólico, el cual ya tiene criterios bien definidos por la ATP III (adult treatment panel III) desde el 2002, los cuales en su conjunto son factores predictivos de deterioro metabólico y cardiovascular, lo que sin duda ha incrementado la morbimortalidad en la población aún productiva. Y recientemente se han descrito una serie de nuevos factores de riesgo cardiovascular, entre los cuales destaca la hiperuricemia como factor de estrés endotelial a todos niveles y que se ha visto asociado a los pacientes con síndrome metabólico, aunque se desconoce su prevalencia en ellos.

**METODOS:** De un total de 100 pacientes con carga genética para obesidad y dislipidemia, así como aquellos que reunieran criterios del ATP III, y sin haber recibido tratamiento médico con hipoglucemiantes orales de algún tipo (sulfonilureas), sensibilizadores periféricos (metformina, pioglitazona), o bloqueadores de alfa glucosidasa como acarbosa, así como no llevar ningún tratamiento para la hipertensión o dislipidemia con alguno de los fármacos conocidos y autorizados para tal fin. A dichos pacientes se les tomo: colesterol HDL, Triglicéridos, glucosa en ayunas, presión arterial y circunferencia de cintura. Y el objetivo es el conocer la prevalencia de hiperuricemia y su relación con el síndrome metabólico, así como observar su distribución por género y grupo etario.

**RESULTADOS:** de un total de 100 pacientes de la muestra, fueron 51 pacientes que tuvieron criterios de síndrome metabólico, que correspondió a 67% mujeres y 33% hombres, por lo que se podría inferir que fue mayor en mujeres que en hombres sin embargo su número en la muestra fue mayor. Y por género 34 fueron mujeres y 17 hombres; que también tenían hiperuricemia, lo que equivale a 27% son mujeres y 21% son hombres, y según la tasa de prevalencia 39% de las mujeres y 11% de los hombres no tuvieron hiperuricemia.

**CONCLUSIONES:** Por lo que de acuerdo a los grupos poblacionales estudiados en otros países, la prevalencia de hiperuricemia en los pacientes con síndrome metabólico, es similar, pues de las 34 mujeres con dicha patología, solo 12 tuvieron los 5 criterios y de estas 8 presentaron hiperuricemia arriba de 6.5mg/dl, y 22 tuvieron diagnóstico con 3 criterios teniendo 6 de estos hiperuricemia, y de los hombres de un total de 17, 8 tuvieron el síndrome metabólico con 4 criterios, y de estos solo 6 presentaron hiperuricemia mayor de 7mg/dl, y 9 pacientes tuvieron el diagnóstico con 3 criterios, teniendo 5 hiperuricemia, siendo compatible a los observado en otras poblaciones. De que a mayor número de criterios, mayores niveles de ácido úrico.

## 1.- ANTECEDENTES.

Desde el 2002, en que el Adult Treatment Panel III, ( ATP III), de el NCEP propuso criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico (tabla 1), lo que represento un avance importante en el conocimiento, de la resistencia a la insulina y como consecuencia aumento de la enfermedad cardiovascular.

Lo que represento reconocer la constelación de factores lipídicos y no lipídicos involucrados en la génesis del síndrome metabólico, lográndose identificar los factores implicados en dicha patología, misma que ha tomado el tinte de epidémica en todo el mundo. Siendo lo relevante que favorece el desarrollo posterior de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial esencial, esteatosis hepática no alcohólica, así como relacionarse con la enfermedad de ovarios poliquísticos, apnea del sueño y ciertas formas de cáncer.

<i>Criterios.</i>	<i>Nivel de definición.</i>
- 1. Obesidad abdominal .	circunferencia cintura.
-           Hombres.	> 102 cm
-           Mujeres.	> 88 cm
- 2. Triglicéridos.	>= 150mg/dl
- 3. Colesterol HDL.	
-           Hombres.	< 40mg/dl
-           Mujeres	< 50mg/dl
- 4. Presión arterial.	>= 130/>= 85mmhg.
- 5. Glucosa ayuno	>=110mg/dl.
- (Se hace diagnóstico con tres o más.)	

Lo que nos ha enseñado este tipo de tamizajes, es que aún en una población aparentemente sana, al usarse estos criterios es evidente la existencia de síndrome metabólico , y diversos estudios han demostrado que un tercio de la población en apariencia sana tienen resistencia a la insulina; lo que indudablemente debe invitar a un cambio drástico es los estilos de vida de la población en general, pues es un síndrome que se observa en poblaciones que no tienen escasez de alimentos, con poca actividad física y una clara predisposición genética, y siendo común en aquellas naciones que han sufrido el proceso de “occidentalización”. (1)

### 1.1 EPIDEMIOLOGIA.

Sin duda es en la población anglosajona en donde se han hecho la mayor cantidad de estudios al respecto, y sobre todo la implicación con los llamados nuevos factores de riesgo cardiovascular, y en diversos países en

donde el síndrome metabólico se definió con la presencia de dos o más componentes, la prevalencia varió de 8.8 a 39.2% y cuando fue con la presencia de tres o más componentes, varió entre 3.8 a 21.8%. (1)

En México, aún existe información limitada acerca de la prevalencia de este síndrome, pero según datos de la encuesta nacional de salud (ENSA-2000), realizada por la SSA en 40 000 sujetos mayores de 20 años, se observó un incremento en la prevalencia de obesidad, hipertensión arterial y diabetes tipo 2; lo cual sugiere que la prevalencia del síndrome metabólico es alto y hay estudios que dictan que más de 14 millones de habitantes podrían tener síndrome metabólico de acuerdo a los criterios del ATP III.(2)

En el caso muy particular del ácido úrico se ha erigido como un componente importante y digno de ser tomado en cuenta por su participación en el síndrome metabólico, pues indudablemente se ha visto enlazado en sujetos con hipertensión y aterosclerosis acelerada, además de otras anormalidades como la obesidad, dislipidemia y resistencia a la insulina, así como cambios en el perímetro del índice cintura cadera. Emmerson y cols, demostraron que la elevación del ácido úrico tiene relevancia con cambios en la filtración glomerular así como su mayor incidencia en sujetos con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, además de cambios directamente proporcionales con elevación de triglicéridos y ácidos grasos libres, observaciones ausentes en sujetos sanos; (3)

Los estudios epidemiológicos desde 1970 mostraron que tanto la hiperuricemia como la gota, eran factores de riesgo para enfermedad renal crónica, y los diversos estudios han mostrado en fechas más recientes que existe una relación directa con enfermedad vascular periférica, hipertensión, enfermedad cardiovascular, (enfermedad coronaria, falla cardíaca y enfermedad vascular cerebral). Así como estados metabólicos aberrantes como son hipertrigliceridemia, obesidad, resistencia a la insulina, y el propio síndrome metabólico, además la hiperuricemia aun a valores dentro de lo llamado normal, juega un papel como participante del estrés endotelial. A este respecto existen diversas publicaciones las cuales han buscado la relación de la hiperuricemia con dislipidemia principalmente hipertrigliceridemia y disminución de las lipoproteínas de alta densidad

(HDL), y con el evidente aumento de riesgo cardiovascular; puesto que en dos reportes del Copenhagen Male Study mostraron que dicha dislipidemia, además de hipertensión se traducía en una resistencia a la insulina e hiperinsulinemia con mayor estrés endotelial. (1) (3)

En general en la población occidental se define a la hiperuricemia como elevaciones plasmáticas por arriba de 6.8mg/dl que es el límite de su solubilidad serica, lo que para niveles más altos favorecería la precipitación a diversos niveles como el renal, o bien ataques de gota. La hiperuricemia sin gota, es más común con una prevalencia de 5 a 8% en hombres de E.U.A y

arriba de 25% en hombres de ascendencia Polinesia, tanto así que la definición de hiperuricemia esta basada en elevación serica de uratos por arriba de 2 desviaciones estándar en la población. (3)

Sin embargo en la búsqueda de factores que apoyen que el ácido úrico es un factor de riesgo cardiovascular ha sido controversial, pues en el análisis original de la cohorte de Framingham no se pudo identificar como un factor independiente; pero si se observo un aumento de más del 60% en aquellos sujetos con hipertensión que recibían diuréticos, y que además de enfermedad cardiovascular sufrían de gota.

Sin embargo Wannamethe y cols, demostraron que la hiperuricemia es factor cardiovascular independiente de enfermedad cardiovascular, como infarto al miocardio y aterosclerosis; y esto asociado con resistencia a la insulina (3)

En el Nacional Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), el estudio mostró que el aumento del acido úrico si se relacionaba con mortalidad cardiovascular, esto en ambos sexos así como raza blanca y negra. Con un riesgo relativo en hombres de 1.77 y mujeres de 3.00; lo que se adicionaba a otros factores como edad, raza , índice de masa corporal, así como tabaquismo, ingesta de alcohol, niveles de colesterol y diabetes.(1)(3)

## **1.2 SINDROME METABOLICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.**

Se sabe que el síndrome metabólico es una constelación de diversas anormalidades como son: obesidad abdominal, elevación de la glucosa en ayunas, dislipidemia, así como elevación de las cifras tensionales, lo que sin duda se traduce en problemas metabólicos mas serios como son diabetes mellitas y enfermedad cardiovascular; lo que sin duda aumenta el riesgo de muerte prematura, lo que no queda lugar a duda es que la intolerancia a la glucosa juega un papel medular en esta situación. Norhammar y cols, mostraron en su estudio que en 66% de 181 pacientes con infarto agudo al miocardio, tenían diabetes no diagnosticada, así como niveles de glucosa por encima de los 126 mg/dl, 33% de estos pacientes mostraron intolerancia a la glucosa después de una carga oral, y en 31% en el transcurso de su convalecencia hubo desarrollo de diabetes, y en los siguientes 3 meses hasta un 40% mostró alteraciones a la carga oral de glucosa; lo que demuestra que la

glucosa alterada esta estrechamente relacionada con mayor morbilidad cardiovascular. (4)

Indudablemente cuando se tiene un panorama claro sobre las implicaciones del síndrome metabólico en la calidad de vida de las personas, es cuando se tiene que echar mano de los lineamientos internacionales sobre tal tema como son los de NCEP ATP III y la OMS, los cuales dan pautas en el estilo de vida y tratamientos farmacológicos, dentro los que destacan el uso prudente de estatinas, inhibidores de enzima convertasa, de los receptores de angiotensina II, etc. Además de tener en cuenta que dentro del contexto de entendimiento del síndrome metabólico existen nuevos factores emergentes de riesgo cardiovascular y que al ser estudiados en poblaciones susceptibles, denotan una pauta para definir el riesgo cardiovascular. El riesgo relativo de muerte se iguala entre hombres y mujeres al compartir diabetes mellitus, el estudio de SAHS, mostró que el riesgo de muerte cardiovascular indudablemente dependía de la edad, sexo, el tipo de raza de los pacientes pero que se incrementaba dramáticamente cuando cumplían criterios según el ATP III. Y que este al igual que diversos estudios epidemiológicos muestran que en las mujeres se incrementa el riesgo relativo de muerte en comparación con los hombres cuando tenían síndrome metabólico. Hecho que obliga a tamizajes más exhaustivos en las poblaciones en riesgo.(4)

### **1.3 RIESGO CARDIOVASCULAR EN DIVERSAS POBLACIONES.**

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en diversos grupos étnicos de los Estados Unidos y alrededor del mundo, y debido a la alta prevalencia de este problema de salud pública se han implementado diversos programas de vigilancia, en un afán de atender las necesidades de las minorías raciales en países desarrollados y en la población latinoamericana. En un estudio llevado a cabo en el 2000 por el gobierno de EUA, se llevo a cabo una búsqueda de estos factores de riesgo cardiovascular en: afro-americanos, hispanos, indios americanos, nativos de Alaska, y del Pacífico, buscándose su base cultural y genética además de su acceso a los servicios de salud. (5)

El estudio de Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), fue un estudio longitudinal sobre enfermedad cardiovascular, en 15 792 adultos de entre 45 años y 64 años, encontrándose mas alta prevalencia de mortalidad entre la población blanca que los afro-americanos. Y la llamada muerte prematura, ósea antes de los 65 años de edad, se dio en la población en los grupos minoritarios que en los blancos. Siendo importante destacar que los indios americanos, tuvieron mas incidencia de muerte cardiovascular

asociada a diabetes mellitus; y los estudios en México-americanos mostraron que su mortalidad es igual o más alta que los blancos no hispanos. Observándose que en población de más de 20 años ya existe elevación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), >130mg/dl, con menor prevalencia en hombres que mujeres, y en cuanto a poblaciones fue más alta en afro-americanos e hispanos. Y lo más importante en los México-americanos y concordando con los resultados del estudio San Antonio Heart study tanto la elevación de LDL y colesterol se relacionaron con mayor morbimortalidad. Así como observarse bajos niveles de HDL en hispanos y afro-americanos, e indios americanos; esto por debajo de 40mg/dl. En cuanto a los triglicéridos se demostró lo que el ATP III dictamina, que estos son significativamente altos en México-americanos e indios americanos, siendo un fuerte predictor de enfermedad cardiovascular, compatible con lo demostrado en el Navajo Health and Nutrition Survey (NHNS) el cual encontró hipertrigliceridemia en 28% de hombres y 21% de mujeres. (5)

Asimismo se ha encontrado que la prevalencia de hipertensión es similar en los diversos grupos étnicos, estableciéndose que solo el 25% de más de 50 años tienen un óptimo control por debajo de 120/80mmhg. Y de acuerdo a los diversos reportes como el Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII) y el propio NHANES III, demostraron que el peor control tensional se tiene en la población México-americana; siendo similar lo aplicable en el rubro de la diabetes mellitus, tomando en cuenta la historia familiar de diabetes, el incremento de adiposidad, y los bajos niveles de actividad física, siendo muy alta la incidencia en la población afro-americana de 65 a 84 años de edad, mismos datos que arroja el estudio ARIC. (5)

En cuanto a la prevalencia de diabetes en la población México-americana fue 2 a 3 veces más alta inclusive que los afro-americanos. En este rubro en el estudio del San Antonio Heart Study la diabetes en México-americanos acarrea un riesgo relativo de 4.4 de enfermedad cardiovascular en comparación con otros grupos de riesgo que era de 1.8.

Por lo que comentar los resultados de estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) es de suma importancia por los factores de riesgo que aborda, los cuales comentaremos brevemente, sin tomar en cuenta en ese estudio al ácido úrico como factor de disfunción endotelial, cosa que han tomado como propio otros estudios, en los cuales se ha relacionado más con presencia de hipertensión y falla cardíaca. (5)(6)

El estudio ARIC demostró que la enfermedad cardiovascular es muy frecuente en naciones industrializadas, encontrándose asociados factores de riesgo y marcadores séricos no tradicionales como son la elevación de Proteína C reactiva, fibrinógeno, leucocitosis, alteración del factor VIII, lipoproteína (a) y albúmina; los cuales se pueden asociar a mayor mortalidad

cardiovascular. En este estudio se analizaron a 766 participantes, buscándose enfermedades cardiovasculares como enfermedad coronaria en 85% y evento vascular cerebral en 23%. Y los factores que hallaron mas frecuentemente asociados a estos eventos vasculares fueron en orden de frecuencia: lipoproteína (a) 47%, hiperfibrinogenemia 69%, leucocitosis 65% y elevación de creatinina en 85%, además de que la estenosis carotidea por ateroma se observo en 83% de incremento de riesgo cardiovascular. En el caso de las alteraciones en la hipoalbuminemia, estenosis carotidea, se vieron como factores de riesgo independiente y de enfermedad cardiovascular recurrente, y en el caso de la lipoproteína (a) se observo más en enfermedad coronaria pero

No de evento vascular cerebral. Y en el caso de la creatinina, cifras mayores a 1.4mg/dl incrementaban el riesgo de enfermedad cardiovascular recurrente en 66%, que cuando era menor a 1 mg/dl. (6)

#### **1.4 ENFERMEDAD INFLAMATORIA VASCULAR Y ATEROSCLEROSIS EN EL MARCO DEL SINDROME METABOLICO.**

Actualmente se sabe que la aterosclerosis consiste en un proceso dinámico de inflamación, siendo el principal factor de riesgo la elevación plasmática de colesterol LDL; siendo un proceso que ocurre primordialmente en vasos de pequeño y mediano calibre, dando finalmente proceso isquémico a órganos vitales como cerebro y corazón, proceso que tiene su origen desde la infancia. Las causas más estudiadas de disfunción endotelial incluyen : LDL alteradas, radicales libres causados por el tabaco, hipertensión, y diabetes mellitus; así como alteraciones genéticas, elevadas concentraciones en plasma de homocisteina, microorganismos infecciosos como herpes virus, y *Chlamydia pneumoniae* .

En general el proceso de aterosclerosis tiene lugar cuando se pierde la homeostasis natural de la pared del vaso; y perderse sus propiedades anticoagulantes y vasodilatadoras, por procoagulantes y vasoconstrictoras. Esto dado por moléculas activas, citocinas, y factores de crecimiento. Puesto que la respuesta inflamatoria estimula la migración y proliferación de músculo liso, creando una respuesta de remodelación en la íntima, siendo parte primordial de este fenómeno la presencia de especies de neutròfilos y subtipos de linfocitos T, además de los monocitos-macrófagos, lo que liderara enzimas hidrolíticas, citocinas y quimiocinas, lo que a fin de cuentas dará una cuadro de necrosis focal, con zonas de fibrosis en capas. (7)

La internalización de las LDL por los macrófagos, conlleva a formación de peróxidos lipídicos, y facilita la acumulación de esteres de colesterol, siendo quimioatrayentes para otros monocitos, y es cuando factores específicos de inflamación como factor de necrosis alfa, interleucina-1 y factor estimulante de colonias de macrófagos estimulan la acumulación de lipoproteínas en el endotelio, por medio de receptores específicos y posterior

traducción a nivel de DNA celular; y es en este terreno en donde la búsqueda de terapias antioxidantes pudieran tener un blanco específico. En estos casos de inflamación crónica se ha observado que en pacientes que han sufrido un infarto al miocardio ocurren erosión y ruptura de la placa fibrosa inestable, esto ocasionado por degradación de la matriz fibrosa por metaloproteinasas, colagenasas, elastasas y estromelisinias, estas liberadas por los macrófagos, previamente estimulados por linfocitos T. además de encontrarse concentraciones plasmáticas elevadas de fibrinogeno y proteína C reactiva, esta fisiopatología explica más del 50% de los casos de síndromes coronarios agudos (7)

Así el complejo juego de enfermedad vascular entre disfunción endotelial y activación de fenómenos protromboticos determinara la propensión de poblaciones susceptibles de sufrir enfermedad cardiovascular, en este terreno se ha visto que el uso de ciertos fármacos como las estatinas al inhibir la enzima 3 hidroxi-3.metilglutaril coenzima A reductasa, alteran el metabolismo del colesterol via hepática y que de forma paralela modulan diversas vías de señalización celular. (7)(8)

Así la creación de LDL oxidadas, por los radicales libres, promueven diversos efectos deletéreos, por lo que un blanco terapéutico es reducir sus sustratos lipiditos; efecto que se logra con las estatinas que reducen las LDL, y otros marcadores de inflamación como la proteína C reactiva, esto demostrado en estudios como el PROVE IT TIMI 22, en donde un tratamiento con estatinas de forma intensiva mejora el pronostico por infarto en pacientes trombolisados. Pero existen otros efectos lipidico-independientes como son el inhibir la producción de proteínas denominadas isoprenoides las cuales dan señalizaciones nivel proteico como las Rho y Ras que modulas vías de inflamación endotelial. Además de promoverse una mayor producción de oxido nítrico, efectos que se han denominado pleiotropicos, pues también se ha visto reducción de IL1, IL6 y ligando CD40 y reducir la liberación de enzimas proteolíticas como las metaloproteinasas, siendo superiores para estos fines las estatinas lipofilicas frente a las hidrofílicas.

Diversos estudios han buscado evidencia del uso pleiotrópico de las estatinas como son el MIRACL que mostró reducción de la Proteína C reactiva con 80 mg de atorvastatina al día y del ligando CD 40 esto después de 4 meses de uso. Otro estudio como el PROVE IT TIMI 22, mostró superioridad de atorvastatina frente a pravastatina para disminuir niveles de CRP a los 30 días. Estudios a largo plazo con enfermedad cardiovascular estable como el 4S, el CARE y LIPID han demostrado utilidad duradera con uso de estatinas. (8)

El síndrome metabólico es una constelación de diversas anormalidades, cuyos distintos matices se han ido comentando a lo largo de

esta presentación, lo que a fin de cuentas incrementa el riesgo de desarrollar diabetes mellitus y todo tipo de enfermedad cardiovascular; y se ha demostrado que la intolerancia a la glucosa juega el papel principal. Esto en relación al estudio ya comentado de Norhammar de que 66% de sus pacientes post infartados tenían intolerancia a la glucosa o diabetes no diagnosticada. Y que los estudios epidemiológicos han demostrado que en el afán de disminuir la morbimortalidad por la enfermedad aterosclerótica se han ensayado diversas opciones terapéuticas como los antioxidantes tales como la vitamina E y C, esto al inhibir la peroxidación de lípidos. Indudablemente el resultado de diversos estudios clínicos como el Nurses Health Study y el Health professionals follow-up Study vieron una reducción en la incidencia de 35 a 40% de eventos coronarios agudos esto al tomar 250 UI de vitamina E, sin existir una relación real benéfica con la vitamina C. Resultados similares se vieron al hacer estudios con alfa- tocoferoles, beta carotenos, en los cuales no hubo beneficio ni clínico ni angiográfico.(9)

El efecto pausable de las diversas sustancias antioxidantes a la oxidación endotelial por las LDL se observa en diversos rubros como son: la propia reducción de la citotoxicidad de las LDL a nivel endotelial esto observado en ciertos sujetos tratados como alfa tocoferol y de impedirse la liberación de enzimas proteolíticas por macrófagos necróticos en el fondo de las placas fibrosas inestables; puesto que la denudación endotelial induce la oxidación de las LDL siendo un fenómeno gatillo protrombótico y eventos coronarios agudos.

En cuando al óxido nítrico se ha visto su pobre liberación endotelial mediado por citotoxicidad por las LDL, mediado por interrupción de la proteína G, que actúa sobre la óxido nítrico sintetasa, lo que favorecerá la adhesión plaquetaria y el vasoespaso. En este caso a los pacientes tratados con probucol en el ámbito de la dislipidemia, mejorada la función endotelial. Así como disminuir la adhesión plaquetaria y los efectos activadores de las mismas plaquetas al favorecer la proliferación del músculo liso. Al inhibir la vía de la proteína cinasa, efecto visto tras uso de balones por angioplastia y evitar una mayor estenosis coronaria. Visto como un efecto remodelador positivo a 30 días post angioplastia. (9)

## **1.5 ENFERMEDAD ISQUEMICA Y DISLIPIDEMIA EN PACIENTES CON SINDROME METABOLICO.**

La Diabetes Mellitus se ha establecido como un factor independiente de riesgo cardiovascular, tanto en hombres como mujeres; y el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular se incrementa 2 a 4 veces más. Y contribuye a más del 50% de las muertes en esta población; en el mundo se espera que en los próximos 10 años se duplique la cifra actual de pacientes, por lo que las cifras de pacientes diabéticos con enfermedad isquémica cardíaca y falla cardíaca se incrementa. Puesto que el daño endotelial se

expresa muchos años antes de la diabetes manifiesta, hecho conocido como intolerancia a la glucosa en ayuno y resistencia periférica a la insulina, esto particularmente fatal en población joven.

La patología fisiológica de la enfermedad cardíaca isquémica, resulta en una aterosclerosis progresiva, que afecta los segmentos distales y proximales del sistema arterial; viéndose que estos pacientes desarrollan daño microvascular sostenido y reducción de la reserva vasodilatadora, hechos amplificados por la toxicidad de la resistencia a la insulina; esta última se ha estimado que tiene la capacidad de inhibir la síntesis de óxido nítrico y aumentar la de endotelina 1 que es un potente vasoconstrictor, además de favorecer la presencia de productos avanzados de glicosilación y niveles altos de ácidos grasos libres, con la subsecuente formación de especies reactivas de oxígeno que aumentan el estrés oxidativo y la inflamación. En adición la hiperglucemia se asocia con aumento de citocinas quimioatrayentes y moléculas de adhesión como la E-selectina, moléculas de adhesión vascular tipo 1. (10)

Además que estos pacientes diabéticos tienen un amplio rango de anomalías lipídicas, que incluyen elevación de colesterol, LDL, triglicéridos y disminución de HDL, que incluye una disminución de la lipoproteína lipasa, que da una acumulación de lipoproteínas de baja densidad, que promueven la lesión vascular y progresión de la aterosclerosis, además de alterar la respuesta y agregación plaquetaria, y su producción de tromboxanos A<sub>2</sub>. Y por ende también elevación de sustancias procoagulantes como fibrinógeno, activador del plasminógeno tisular y del factor VII. Además de alteraciones en la regulación de receptores de glucoproteína IIb/IIIa en la plaqueta y elevación de proteína C reactiva altamente sensible y de interleucina 6, que en conjunto desarrollan diabetes y aterosclerosis.(10)

Ahora bien la detección de la enfermedad cardíaca isquémica asintomática en esta población de pacientes, engloba ciertos parámetros a vigilar debido a que la prevalencia de episodios isquémicos silenciosos van del 10% a 15% en los sujetos diabéticos en comparación con el 1% a 4% de su contraparte no diabética. Además de que se han propuesto diversas teorías como son disminución de la sensibilidad al dolor, neuropatía autonómica, esto por denervación simpática y alta producción de beta endorfinas con el incremento de citocinas antiinflamatorias; lo que ha puesto en alerta a las instituciones encargadas de estos rubros como son la American Diabetes Association (ADA) y el American College of Cardiology (ACC), que han dado recomendaciones para tamizaje de estos pacientes como son: edad mas de 35 años, DM2 de mas de 10 años de duración, DM tipo 1 de mas de 15 años de evolución, factores de riesgo cardiovascular mayor, estados de enfermedad microvascular como son; retinopatía proliferativa, nefropatía y microalbuminuria, con enfermedad vascular periférica y neuropatía autonómica. (10)

Como se ha comentado el espectro de anormalidades lipídicas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se observa un incremento de los triglicéridos y lipoproteínas pequeñas y de baja densidad (LDL), así como disminución de las HDL. Dentro de este mosaico lipídico se destaca la resistencia a la insulina que favorece estas anormalidades, y que se encuentra asociada a obesidad, hipertensión, e hipercoagulabilidad, todo esto denominado síndrome X o síndrome metabólico. (11)

Así pues la resistencia a la insulina incrementa la secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos (TG), además de incremento en la secreción de apolipoproteína B, lo que aumenta el flujo hacia el hígado de ácidos grasos libres. Por lo que el incremento de la lipoproteínas apon y que aumentan los niveles de TG, reducen el colesterol HDL y hace más densa a las particular LDL; existiendo transferencias de VLDL TG por HDL a nivel de sustrato en el hígado. Y esto ocasiona hidrólisis de la lipasa hepática, que favorece la disminución de las HDL2 benéficas y aumento de las subespecies HDL3 que son partículas densas poco benéficas. Por lo que los niveles plasmáticos de VLDL se correlacionan positivamente con incremento en la densidad y disminución en su tamaño de las LDL, con reducción serica de HDL. (11)

En el caso de la resistencia a la insulina en la DM2 se caracteriza por incremento en plasma de las concentraciones de ácidos grasos libres; esto ocasionado por el aumento del tejido adiposo, y este fenómeno interfiere con la captura de la glucosa por el músculo, y por un incremento de la gluconeogenesis y alteraciones en la glicogenolisis, por lo que el aumento de los ácidos grasos libres contribuyen a la hiperinsulinemia periférica, además de su acumulación en órganos vitales para el metabolismo como hígado, páncreas, músculo y corazón con alteración en su función, hecho que se ha podido revertir con el uso adecuado de tiazolidinedionas, que mejoran la respuesta a la insulina a nivel periférico. En esta línea los diversos estudios encaminados a buscar efectos benéficos de las HDL como el Québec Cardiovascular Study y The Veterans Affaire HDL intervention Trial (VAHIT) demostró que mantener niveles de HDL arriba de 40mg /dl, mostró disminución de eventos coronarios, asociado con aumento de HDL3 y HDL2 que tienen efectos cardioprotectores. (11)

Indudablemente que en el terreno del manejo del infarto agudo al miocardio lo primordial es limitar la extensión del tamaño del infarto; esto usando agentes fibrinolíticos de nueva generación y intervención percutánea primaria en el caso de SICA (síndrome coronario agudo) con elevación del ST, y en el caso de los SICA sin elevación del ST el uso prudente de inhibidores de glucoproteína IIb IIIa, sin embargo se ha visto una mayor tasa de reestenosis post IAM en los pacientes diabéticas que en el resto de la población, por lo que el uso concomitante de aspirina, clopidogrel, nitratos, beta-bloqueadores y de inhibidores de la angiotensina II son obligados en el tratamiento post infarto.

En EUA se estima que 17 millones de personas tienen diabetes mellitus y el 95% es tipo 2, y otros 35 millones de personas tienen signos de resistencia a la insulina y alto riesgo de desarrollo de DM2, la cual se está presentando a más temprana edad, con complicaciones cardiovasculares prematuras. Y en estudios se ha visto que inclusive los supervivientes a más de 6 años post IAM tienen 40% más de probabilidades de muerte cardiovascular como lo demostró el Minnesota Heart Survey; puesto que en esta población los factores comorbidos como la dislipidemia, hipertensión, insuficiencia renal, enfermedad periférica y cerebro vascular es más frecuente, lo que se asocia con mayor mortalidad. Que como se ha explicado en párrafos anteriores, la hiperglucemia e hiperinsulinemia con ayuda de ácidos grasos libres, dan cambios en el endotelio, con liberación de radicales libres, promoción de angiotensina II y endotelina 1, y factores de crecimiento, con obvia disminución de óxido nítrico y prostaciclina.(12)

La aterosclerosis global es marcadamente aumentada en sujetos con DM2, pues la de alto grado se fundamenta en 75% de los sujetos con diabetes crónica, siendo similar en hombres y mujeres. Las series angiográficas han mostrado enfermedad difusa y extensa así como ser multivasos y con pobre formación de colaterales en sujetos con diabetes mellitus. Además de mayor propensión a la remodelación ventricular con enfermedad coronaria crónica lo que se traduce en mayor incidencia de choque cardiogénico y falla cardíaca, zonas que se afectan aun más por la isquemia silente y la disfunción autonómica; el estudio Coronary Artery Surgery Study (CASS) mostró que la presencia de isquemia silenciosa, está asociada con menor supervivencia en pacientes con diabetes que los controles (59% contra 82%) a un seguimiento a 6 años.

La disfunción autonómica afecta al 50% de los pacientes con DM2, que da un factor de inestabilidad hemodinámica y mayor propensión a arritmias; además de estado de hipercoagulabilidad, esto dado por aumento del número de receptores IIb IIIa que favorecen mayor agregación plaquetaria; aunado a elevación en fibrinógeno y factor VII, lo que se relaciona con placa intracoronaria ulcerada (94% en diabéticos contra 61% en el resto de la población). En este tenor diversos estudios han mostrado peor supervivencia en sujetos diabéticos infartados como el caso del estudio GUSTO I que a los 30 días mostró una mortalidad de 10.5% en diabéticos contra 6.2% en no diabéticos. Y al seguimiento de un año el hecho de tener diabetes se maneja como un factor independiente de mortalidad 14.5% contra 10.9%.

Por otra parte el estricto control glucémico demostrado en el Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI), mostró una mayor supervivencia en los sujetos infartados con mejor control glucémico con una reducción a 1 año del 30%, esto con uso intensivo de insulina, en adición a tratamiento estándar como aspirina, IECAs, beta-bloqueadores, y aun más efectivo en aquellos que no habían recibido insulina (beneficio del 15%) que lo que ya la usaban antes del IAM. Además de

mantener niveles de hemoglobina glucosilada < de 7% según las directrices de la AHA/ACC en el 2001. Por lo que la enseñanza en los últimos 30 años, sin duda a mostrado mejoría en el manejo de los pacientes diabéticas con IAM, lográndose importantes reducciones en la mortalidad de un 27% con agentes fibrinolíticos, 24% por uso de aspirina u otros agentes antiplaquetarios, 22% debido a uso de IECAS, 23% con el uso de beta-bloqueadores y 30% con uso intensivo de agentes hipolipemiantes.(11) (12)

## **1.6 MARCADORES DE INFLAMACION ENDOTELIAL E ISQUEMIA CARDIACA.**

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo occidental. Pero frente a esta realidad los esfuerzos se han encaminado a encontrar nuevos marcadores moleculares en plasma que se hallen involucrados en la génesis de la enfermedad cardiovascular; empezando por la redefinición del SICA impuesto en el 2000 por el ACC (colegio americano de cardiología), en donde se incluye a la troponinas adicionado a la clínica y electrocardiograma.

Desde la década pasada se han estudiado diversos marcadores de inflamación como citocinas proinflamatorias, IL 1, IL6, factor de necrosis tumoral alfa; catalizadores de reacción inflamatoria como el ligando CD 40, moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) y la molécula de adhesión celular-vascular ( VCAM-1) y selectinas. Además de reactantes de fase aguda como fibrinogeno, leucocitos, proteína C reactiva, y proteínas amiloide A. (13)

Y en el terreno de marcadores de isquemia fuera de los usuales como son la creatinin cinasa, CK MB y troponina, cuya principal limitación es el tiempo que pueden ser detectadas en sangre, por lo que se han detectado otras sustancias que se puedan relacionar con la isquemia vascular, como son: la albúmina modificada para isquemia, que tiene una sensibilidad de 83% y especificidad de 63%, que se incrementa a 92% cuando se añade a lectura de electrocardiograma, aun pendiente de ser avalada por la FDA. Otros marcadores son los ácidos grasos libres clase U, otro el péptido natri urético tipo B; que se libera por el ventrículo isquémico y por aumento del estrés parietal, situación que se esta avalando por el estudio TACTIS TIMI 18. Además del FRISC II que también los avalan para uso en insuficiencia cardiaca aguda. Además de otros menos conocidos, pero implicados en la inestabilidad y ruptura de la placa de ateroma como son la colina liberada por los leucocitos, en respuesta a la activación de la fosfolipasa D, durante la ruptura de la placa, mostrando su utilidad en aquellos pacientes que tienen síntomas de isquemia coronaria pero con troponinas negativas. Otro marcador útil es la Proteína-A asociada al embarazo (PAPP-A); la cual se expresa en placas inestables que están siendo atacadas por metaloproteinasas, lo que sugiere degradación de la matriz extracelular y de

la capa fibrosa. Siendo altos sus valores en pacientes con angina inestable infarto con elevación del ST cuando se tenían niveles arriba de 10 mIU/L con sensibilidad y especificidad de 89% y 81%. (13) (14)

Por que sin demeritar el alto impacto que da la enfermedad cardiovascular en sus diversas modalidades, también la nefropatía crónica se ha visto como un factor de riesgo cardiovascular; sirviendo como catalizador del mismo y aquellos pacientes con insuficiencia renal termina (IRC), tienen una mortalidad de mas de 20 a 50 veces que la población en general y 51% de estas muertes son por enfermedad cardiovascular (ECV).

El incremento del riesgo cardiovascular en estos pacientes se explica en parte por la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales como hipertensión, diabetes mellitus, y dislipidemia, los cuales favorecen la presencia de IRC, pero tomar en cuenta estos subestiman el impacto real principalmente en aquellos que reciben diálisis peritoneal y trasplante renal. Puesto que ellos tienen más alta incidencia de enfermedad coronaria, hipertrofia ventricular, calcificación vascular y falla cardiaca congestiva; pero estos pacientes tienen sus propios factores de riesgo relacionados directamente con la uremia como son: microalbuminuria, homocisteína, desnutrición, anemia, factores trombogénicos y un estado permanente de Inmunosupresión. (14)

Pero los verdaderos biomarcadores implicados en el mayor deterioro renal tienen un trasfondo mas profundo como es el ADMA ( dimetilarginina asimétrica), el cual inhibe a la oxido nítrico sintetasa, pero afortunadamente fármacos como los IECA, metformina y glitazonas disminuyen sus niveles. En el caso de la homocisteína que esta generado por el metabolismo de la metionina, tiene efectos proaterogénicos; como son estrés oxidativo, alteración de los mecanismos antitrombóticos, daño directo a la matriz vascular, hecho que se ha visto en parte limitado por el consumo de folatos, vitamina B6 y B12, otros marcadores como son la proteína C reactiva producida por los hepatocitos y bajo el control de la IL 6 promueve la activación del sistema del complemento y acumulación de LDL y VLDL, observándose elevada en IRC y aquellos con obesidad y diálisis, con una disminución en etapas K DOQUI 3 a5 con el uso de estatinas y de inhibidores de la angiotensina II. (14)

Otros marcadores no menos interesantes son el FNT alfa que estimula la producción de IL 6, y por si mismo es proinflamatoria; así como el fibrinogeno que estimula la formación de músculo liso endotelial, además de estado protrombótico. Otras sustancias menos conocidas pero implicadas en deterioro CDV son el neuropeptido Y, que se asocia con hipertrofia de músculo ventricular y más en sujetos con diálisis. Y los llamados productos avanzados de glicación, que manipulan citocinas y moléculas de adhesión y

mayor mortalidad en sujetos con diálisis, pero que con una dieta apropiada y fármacos como benforiamina puede limitarse su producción. (13) (14)

### **1.7 ACIDO URICO COMO FACTOR EMERGENTE DE RIESGO CARDIOVASCULAR.**

Según el estudio de Framingham el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular para hombres es de 49% y de 32% para mujeres en su vida, lo que ha obligado a buscar nuevas rutas diagnosticas, principalmente en biomarcadores que sin ser necesariamente de manufactura costosa o solo aplicables a pequeñas poblaciones, sino que sean de uso común y factibles de ser modificados con manejos dieteticos y farmacológicos. Por lo que la disfunción endotelial, el estado cardiovascular, microorganismos con tropismo cardiovascular, los niveles de polución ambiental, el péptido natriuretico cerebral, baja talla al nacer; entre otros factores han intentando en su particular forma de abordaje explicar la alta prevalencia de enfermedad cardiovascular. Y es aquí en donde la hiperuricemia se ha demostrado en diversos estudios de forma prospectiva, asociado con mortalidad cardiovascular, y una frecuente asociación con hipertensión, obesidad y diabetes mellitus. (15)

Puesto que el acido úrico un producto del metabolismo de las purinas, en muchos mamíferos es degradado por una enzima hepática la urato oxidasa (uricasa) a alantoína y de ahí se excreta por orina. Pero en nuestro caso como humanidad las diversas mutaciones a lo largo de millones de años, originaron una disfunción del gen de la uricasa, y tenemos niveles de acido úrico mayores a 2mg/dl, los cuales se derivan de distintos factores como una dieta con alto consumo de purinas o proteínas de la misma, consumo de alcohol, alto recambio celular, y defectos enzimáticos, o disminución en su excreción. Por lo que un estado de hiperuricemia puede darse por que después de la filtración glomerular hay reabsorción y secreción tubular proximal, proceso mediado por canales dependientes de voltaje. Y en cuanto a valores se define cuando en hombres es > de 6.5 a 7 mg/dl y en mujeres > 6 mg/dl. Encontrándose elevado en pacientes con riesgo cardiovascular, siendo mas alto en hombre que en mujeres posmenopáusicas; debido al efecto uricosurico de los estrógenos, un hecho fundamental es que en sujetos obesos y con resistencia a la insulina, ocurre hiperuricemia debido a que la insulina estimula la reabsorción de sodio y uratos en el túbulo proximal, y en pacientes con enfermedad renal al reducirse el filtrado glomerular hay reducción de la excreción de uratos. (16)

Los diuréticos como las tiazidas lo aumentan por mayor reabsorción en el túbulo proximal, y el alcohol lo hace por aumento en su producción ( por mayor recambio de nucleótidos de adenina), y disminución en su excreción por bloqueo del lactato al transporte tubular. En el 25% de los sujetos hipertensos no tratados y en 50% de aquellos que toman diuréticos, y 75% con hipertensión maligna, esto puede explicarse por disminución del flujo renal y la

enfermedad microvascular, puesto que la misma isquemia degrada el ATP, que se degrada a adenina y xantina y es tratado por la xantina oxidasa, con aumento del mismo, fenómeno visto en la preeclampsia.

En cuanto a su participación en eventos cardiovasculares, se ha visto que la hiperuricemia puede predecir enfermedad vascular cerebral tanto en diabéticos como en los controles, y predecir enfermedad renal en toda la población, pero en ciertas poblaciones se ha visto como un bloqueador de reacciones oxidativas pues en su forma soluble puede atacar radical hidroxilos y superóxidos. Y recientemente Hink y cols, reportaron que el ácido úrico puede prevenir la degradación de la superóxido dismutasa extracelular (SOD3) que es una enzima crítica implicada en el mantenimiento de la función vascular. Pero otros reportes han dicho que se ha visto asociado a mayor disfunción endotelial, y falla cardíaca en pacientes diabéticos. Con efectos benéficos con el uso de alopurinol, en pacientes con falla cardíaca en diabéticos tipo 2, otros investigadores como Waring reportó que tras la infusión de ácido úrico en sujetos sanos, se disminuía la vasodilatación mediada por óxido nítrico. (16)

Además de que el ácido úrico estimula en ratas la proliferación de células de músculo liso y activación de proteínas cinasas mitogénicas, con la producción de COX 2 y tromboxanos a nivel local, así como tener un potencial proinflamatorio por estimulación de la proteína-1 monocito quimio atrayente, con transcripción de factores NF- $\kappa$  beta a nivel endotelial y mayor expresión de IL 6 y FNT alfa. En este tenor de disfunción endotelial se ha visto que los pacientes con gota en 25 a 40% tiene daño histológico por ácido úrico, además de acelerar la disfunción renal en sujetos con DM2. Así pues el síndrome metabólico ocurre en 76% de los pacientes con artritis gotosa, y la hiperuricemia se ha incrementado directamente en relación con la obesidad, además de presentarse en sujetos hipertensos y más del 75% cuando es de tipo maligno. Desde 1980 diversos estudios observacionales evaluaron su participación como riesgo independiente, mismo punto que demostró el Honolulu Heart Study. (16) (17)

Estudios como el NHANES I y el ARIC han mostrado un alto riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas y con hiperuricemia, hecho también demostrado por el estudio MONICA que demostró una significativa asociación entre hiperuricemia y mortalidad cardiovascular, pero muchos de estos pacientes usaban estrógenos.

Los efectos benéficos directos del manejo farmacológico se demostraron en 2 estudios importantes como fue el GREACE study que demostró beneficio en morbilidad y mortalidad al usarse atorvastatina en dislipidemia, disminuyendo los niveles de ácido úrico en 8.2% frente al 3.3% del grupo control, suponiéndose que se dio por mejoría en la función glomerular. Y en el estudio LIFE demostraron mejoría en los parámetros de ácido úrico en pacientes tratados con Losartan que aquellos manejados con atenolol, observándose que se debía a que disminuía la absorción del ácido

úrico a nivel tubular, demostrándose un beneficio del 29% en los que usaban Losartan. Lo que indudablemente mejora el aspecto cardiovascular de estos pacientes. (17)

Otros estudios han evaluado el efecto de reducir sus niveles sericos de forma farmacológica, para mejorar la dilatación endotelial, esto en poblaciones con alto riesgo cardiovascular; y tras 3 meses de tratamiento mostraron un efecto positivo discreto, pero se si corroboro su efecto deletéreo a nivel cardiovascular, aunque la población estudiada fue pequeña de solo 32 pacientes con rangos de edad entre 48 a 72 años, existiendo pacientes hipertensos y diabéticos, tomando 300mg día de alopurinol. (18)

En otro estudio de 17 pacientes y un grupo control de 9 pacientes sanos, se busco mejoría en la vaso dilatación mediada por ultrasonido, al recibir tratamiento, observándose mejoría a ese nivel endotelial, todos los pacientes del grupo con hiperuricemia tenían valores por encima de 7 mg/dl en dos mediciones matutinas, usando un ultrasonido muy sensible a nivel de arteria braquial, tomándose como otros factores a vigilar que fueran normotensos, su grasa corporal, perfil de lípidos, glucosa, y toma de alcohol, efecto logrado con uso continuo de alopurinol, aunque se esta ensayando un nuevo fármaco como es el oxipurinol. (19)

## **1.8 RELACION DE HIPERURICEMIA CON EL SINDROME METABOLICO SEGÚN EL ATP III.**

Los diversos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto la relación entre los niveles de ácido úrico y aquellos pacientes que tienen síndrome metabólico. Pero lo interesante era demostrar el número de factores de riesgo metabólico y los niveles de acido úrico, por lo que un grupo brasileño se dio a esta tarea en una población de edad media con criterios para síndrome metabólico pero que estuvieran asintomaticos.

Realizándose un estudio transversal, con 352 hombres con edades de 46 + - 7 años, entre julio 1999 y junio 2003, por el instituto Albert Einstein de Sao Paulo, todos los pacientes dieron historial médico, datos geográficos, definiéndose los criterios de inclusión de acuerdo a los lineamientos establecidos por el ATP III del NCEP 2001. Siendo separados en 4 grupos 0,1, 2 y 3 factores de riesgo metabólico y aquellos que tenían mas de 3 factores de riesgo, se consideraban con el diagnostico de Síndrome metabólico, además de calcularseles el cociente entre TG/ HDL y si era  $> 3$  se consideraba como resistencia a la insulina. La división de los valores de acido úrico se hizo desde 2.6 a 10.3 mg/dl, buscándose la prevalencia de los factores de riesgo metabólico. Demostrándose una relación lineal entre elevación de acido úrico y elevación de cociente TG/HDL; lo que implicaba sensibilidad de 64% y especificidad de 68% para resistencia a la insulina, y para relacionar los valores

de ácido úrico con más de 3 criterios de síndrome metabólico, fueron los valores de más de 7 mg/dl siendo significativamente estadístico. (20)

Otros estudio mostró relación entre los componentes del síndrome metabólico y la hiperuricemia, explicando como factores causales, la misma resistencia a la insulina, uso de diuréticos, falla renal que acompaña a la hipertensión, comentando que la integridad renal es primordial para el desarrollo del síndrome metabólico, debido a una mayor presión renal y reabsorción tubular por la hiperinsulinemia, y el mismo sistema simpático adrenal, además de relaciones significativas de hipertrigliceridemia con hiperuricemia, por lo que estos dos factores reflejan el estilo de vida del paciente, además de los factores genéticos implicados. (21)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Existe un desconocimiento de la prevalencia de hiperuricemia en población derechohabiente de nuestro instituto, y que dicha población si cuente con criterios para síndrome metabólico. Pues como se ha mencionado en algunos estudios a mayor numero de criterios deberá haber mayores concentraciones de acido úrico. Hecho que implica conocer de forma anticipada a aquellos pacientes que desarrollaran DM2, y por ende un daño cardiovascular prematuro.

La medición de dicha relación entre hiperuricemia y síndrome metabólico se hará en una sola muestra sanguínea en ayunas, por lo que la selección de pacientes se dará en aquella población con factores genéticos, físicos, y que en conjunto marquen sospecha clínica de síndrome metabólico, según el ATP III. Todo esto con apoyo del laboratorio central del hospital Dr Gonzalo Castañeda, del ISSSTE.

De tal manera que esta población es factible de ser medida y estratificada, en un universo finito de pacientes. Debido a que la búsqueda de relación entre hiperuricemia y síndrome metabólico se hará en población de nuestro hospital, hecho que permitirá compararse con otros universos poblacionales, en un punto establecido del tiempo. Y por sobre todo en un futuro normar conductas mas agresivas a la hora de estudiar pacientes, y no solamente solicitarles los criterios del síndrome metabólico sino que si el acido úrico elevado resulta un factor de riesgo, se pedirá también su concentración con la finalidad de llevar un control a la par que los demás criterios, ya establecidos.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿La hiperuricemia se relaciona con el síndrome metabólico?

## **JUSTIFICACION.**

Desde que en el 2001 el NCEP y ATP III, ajustaron los criterios para síndrome metabólico, se ha hecho imperativo el buscar lineamientos cada vez mas precisos para el diagnostico oportuno de la población en riesgo de muerte prematura por defectos cardiovasculares. Y si bien es cierto que a través de los diversos estudios se tiene un importante marco de referencia para conocer factores de riesgo cardiovascular, la mayoría de ellos no son aplicables a nuestra población, tanto por la complejidad en su obtención como la falta de insumos para tenerlos, pero otros como el acido úrico, que ya tiene bien demostrado su participación en diversas patologías como son la hipertensión, insuficiencia renal crónica, y el síndrome metabólico; lo que obliga a tratar de transpolar los resultados de esos universos de pacientes a nuestra población latina, que comparte muchos de los trastornos metabólicos descritos en las diversos estudios.

Lo que nos queda claro, es que la hiperuricemia ha documentando como un factor de riesgo cardiovascular independiente y por lo tanto al ser demostrado es susceptible de modificación, pues se ha visto que existe una relación lineal de a mayor numero de criterios de síndrome metabólico con elevación de acido úrico, esto visto en una población brasileña, mismo efecto que trataremos de documentar en nuestra población, identificando grupos de edad, genero y factores asociados. Todo esto con la finalidad de tener un diagnostico y envió oportuno a los diversos niveles de salud y atención oportuna. Por lo que se realizara a un grupo de pacientes, con toma sericas y somatometria en un punto de tiempo y al final se comparara con las poblaciones ya descritas como son la anglosajona y brasileña.

Otro punto a destacar es que se tomara como grupo de estudio a la población activa del hospital (personal médico y enfermería), así como los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

## **OBJETIVO GENERAL.**

Conocer la prevalencia de hiperuricemia y su relación en pacientes con síndrome metabólico.

## **OBJETIVOS PARTICULARES.**

Establecer una relación entre el ácido úrico y los factores de riesgo cardiovascular, según el ATP III.

Determinar si la relación de hiperuricemia y síndrome metabólico es un factor de riesgo, como se ha demostrado en otras poblaciones.

## **MATERIAL Y METODOS.**

### **MATERIAL.**

Pacientes : Se incluyeron 100 pacientes de la consulta externa de Medicina interna, de H. G. Dr. Gonzalo Castañeda del ISSSTE, en el periodo comprendido de abril a julio del 2007, con una edad promedio de 15 a 80 años, que cumplieran criterios de síndrome metabólico de acuerdo al ATP III(1), los cuales fueron incluidos.

A todos ellos en una primera cita se les realizo en una primera cita un interrogatorio a fin de determinar factores de riesgo para síndrome metabólico. Con toma de signos vitales y medidas antropométricas, que incluyeron presión arterial, medición de cintura cadera, y solicitud de exámenes de laboratorio, los cuales fueron recabados en una segunda visita.

Medidas analíticas: se solicito a cada uno de los pacientes glucosa mg/dl en ayunas, lipoproteínas de alta densidad mg/dl, colesterol mg/dl, y acido úrico mg/dl.

Análisis estadístico: se utilizaron medidas de frecuencia simple y de tendencia para comparar las características de los pacientes como la edad y sexo.

### **VARIABLE INDEPENDIENTE.**

Criterios de síndrome metabólico, según el ATP III.

### **VARIABLE DEPENDIENTE.**

Niveles de acido úrico en pacientes con síndrome metabólico.

### **CRITERIOS DE INCLUSION.**

- . Pacientes que reúnan criterios para síndrome metabólico según el ATP III.
- . Pacientes que tengan carga genética y factores de riesgo personales para síndrome metabólico.
- . Pacientes que no tengan nefropatía Terminal de cualquier tipo, así como insuficiencia cardiaca y miocardiopatías, de cualquier etiología.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

- . Pacientes en proceso dialítico, por nefropatía de cualquier origen.
- . Pacientes que tengan enfermedad gotosa.
- . Pacientes con hipertensión en cualquier estadiaje según el JNC VII.
- . Aquello pacientes que usen diuréticos tipo tiazidas, y salicilatos aun bajo prescripción médica.

## **CRITERIOS DE ELIMINACION.**

- . Aquellos pacientes que decidan no tomarse las muestras, a pesar de contar con los criterios del ATP III.
- . Pacientes con diagnostico reciente de diabetes mellitus tipo 2, así como hipertensión, esto al momento de ser reclutados para el estudio.
- . Pacientes con transgresión de proteínas y alto consumo de purina 24 horas antes de la toma de muestras sèricas.
- . Aquellos sujetos que tuvieran diagnostico de hiperuricemia y que estuvieran tomando alopurinol.

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo establecido en el reglamento de La Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud. Todos los pacientes fueron informados acerca de su participación en el estudio, y solo con su consentimiento se ingresaron al mismo.

## RESULTADOS.

**Hombres: total 30 pacientes.**  
Sin Sx Metabólico:13 C/ Sx Metabólico:17  
Metabólico:34

**Mujeres: 70 pacientes.**  
Sin Sx Metabólico: 36 C/Sx

43%  
49%

57%

51%

### Crterios de síndrome metabólico.

**.- 8 hombres con 4 criterios.**  
**.- 9 hombres con 3 criterios.**

**.- 12 mujeres con 5 criterios.**  
**.- 22 mujeres con 3 criterios.**

### Hiperuricemia. >7mg/dl

### >6.5mg/dl

**.- 6 hombres con 4 criterios.**  
**.- 5 hombres con 3 criterios.**  
**21% de total de H. Sx metabólico.**  
**metabólico.**

**.- 8 mujeres con 5 criterios.**  
**.- 6 mujeres con 3 criterios.**  
**27% del total de M. con Sx**

**Numero de pacientes con alteración de los criterios de Síndrome metabólico según ATP III.**

Niveles de HDL <40mg/dl  
**Hombres: 22 de 30 totales.**

Niveles de HDL < 50mg/dl  
**Mujeres: 56 de 70 totales.**

### Niveles de Tg < 150mg/dl

**Hombres: 17 de 30 totales.**

### Niveles de Tg < 150mg/dl

**Mujeres: 34 de 70 totales.**

Niveles de TA => 130/85 mmHg.  
130/85mmHg.

**Hombres: 8 de 30 totales.**

Niveles de TA =>

**Mujeres: 12 de 70 totales.**

Índice cintura- cadera. > 102cm.  
cm.

**Hombres: 18 de 30 totales.**

Índice cintura- cadera. > 88

**Mujeres: 44 de 70 totales.**

Glucosa alterada en ayuno => 110mg/dl.  
=>110mg/dl.

**Hombres: 4 de 30 totales.**

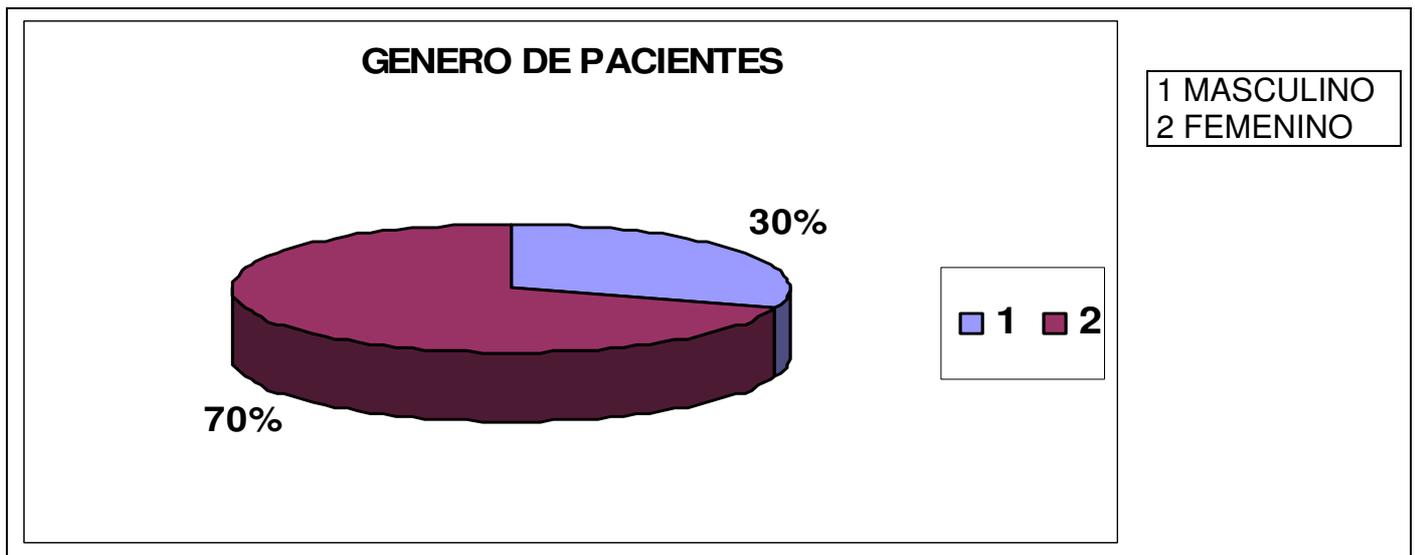
Glucosa alterada en ayuno

**Mujeres: 12 de 70 totales.**

La anterior tabulación nos indica que la mayoría de los pacientes se les hizo el diagnóstico de síndrome metabólico en base a alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos, comportamiento observado inclusive en la población sin este diagnóstico, lo

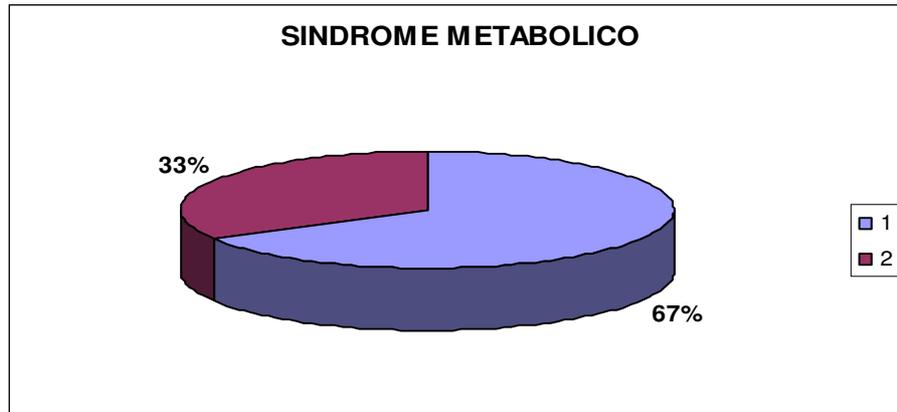
que se traduce de igual manera en aterosclerosis prematura. Además de que la alteración del índice cintura cadera siguió en frecuencia de presentación; siendo menos comunes en nuestra población las alteraciones en la presión arterial y glucemia alterada en ayuno, hechos concordantes con lo descrito en la literatura.

De un total de 100 pacientes incluidos en la muestra, la distribución por género: correspondió a 70 mujeres, y 30 hombres.



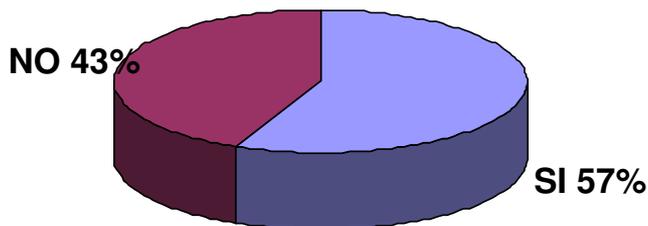
De estos pacientes solo 51 pacientes cumplieron los criterios de síndrome metabólico, según el ATP III, siendo el sexo femenino 34 pacientes con el 67%, y el sexo masculino 17 pacientes con el 33%.

1	MASCULINO	(17	PACIENTES)
2	FEMENINO	(34	PACIENTES)



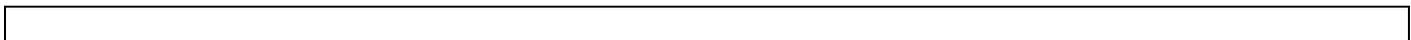
De los hombres, solo 17 tuvieron los criterios de síndrome metabólico, que equivale al 57% de este género, y 13 pacientes que no cumplieron los criterios, que equivale al 43%.

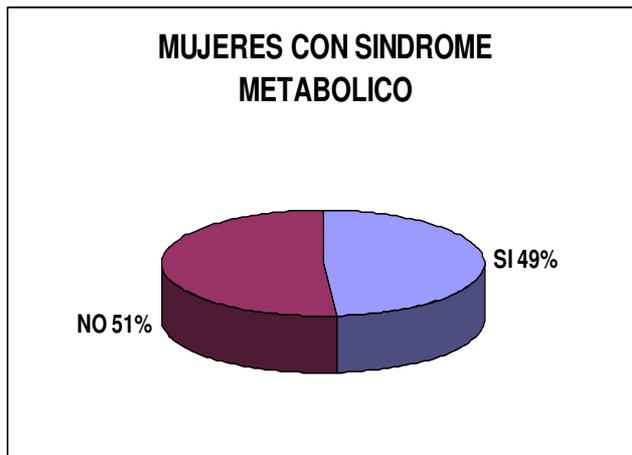
**HOMBRES CON SINDROME METABOLICO**



HOMBRES CON SINDROME METABOLICO	
SI	17
NO	13

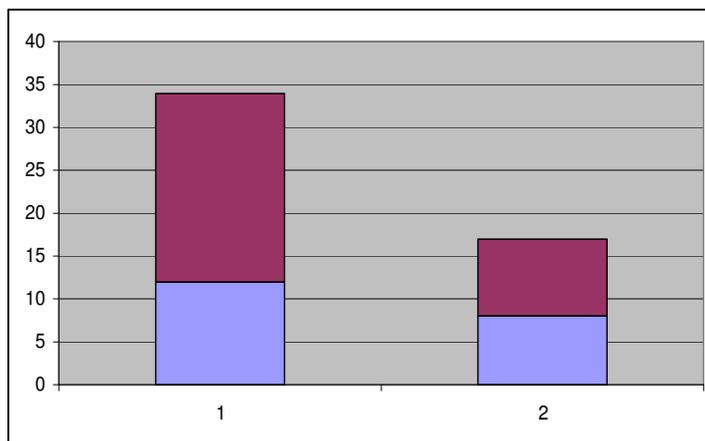
En cuanto a las mujeres de 70 pacientes que acudieron al estudio, solo 34 de ellas tuvieron los criterios de síndrome metabólico, lo que corresponde al 49% y 36 pacientes no tuvieron los criterios, que corresponde a un 51%.





MUJERES CON SINDROME METABOLICO	
SI	34
NO	36

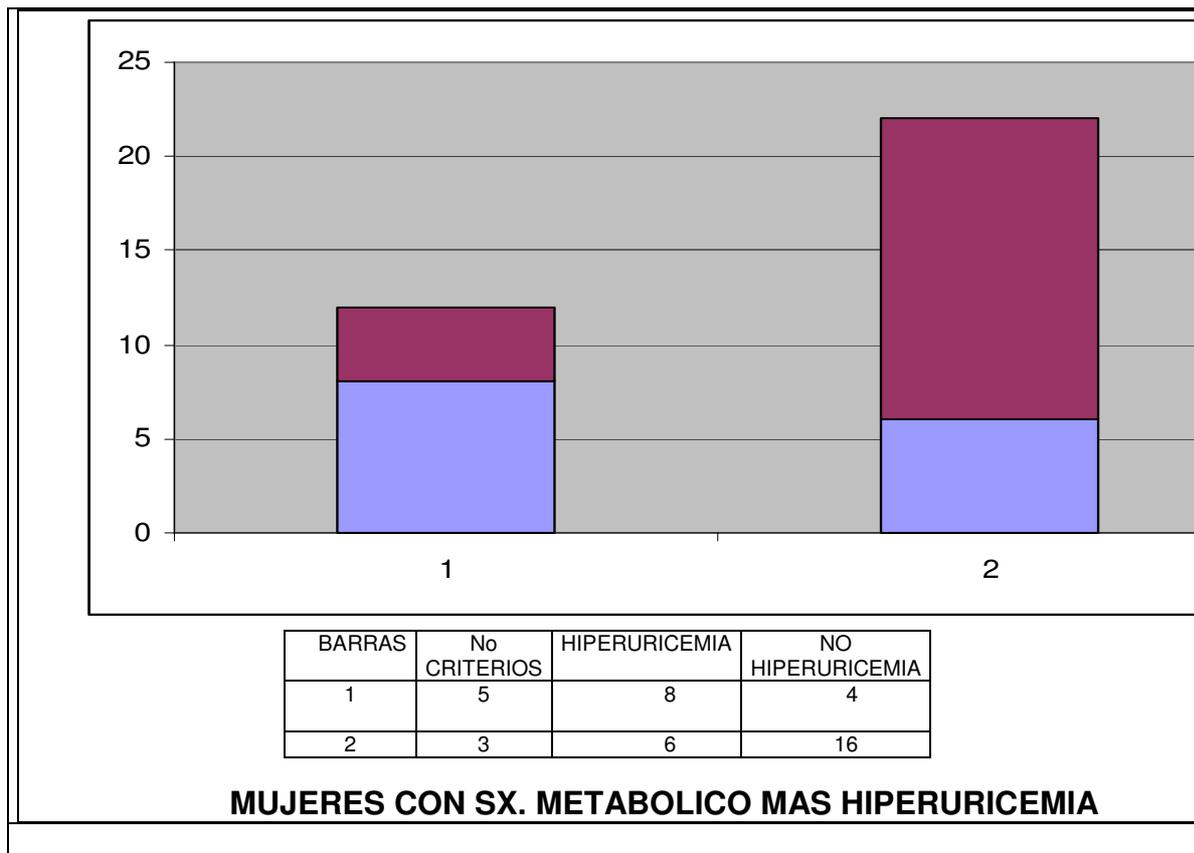
Y de acuerdo a la distribución de los criterios de síndrome metabólico por genero, de las 34 mujeres, 12 de ellas tuvieron 5 criterios y 22 solo 3 criterios. En el caso de los hombres, fueron 17 pacientes con el diagnostico, y de estos 8 tuvieron 4 criterios y 9 tres criterios. Lo que esta congruente por lo estipulado por el ATP III, cabe mencionar que los criterios, que mas se cumplieron en todos los pacientes en orden de presentación, fueron disminución de las HDL, hipertrigliceridemia, aumento del índice cintura cadera, alza en las cifras tensionales, y por ultimo intolerancia a la glucosa.



No CRITERIOS	5	4	3
1 MUJERES	12		22
2 HOMBRES		8	9

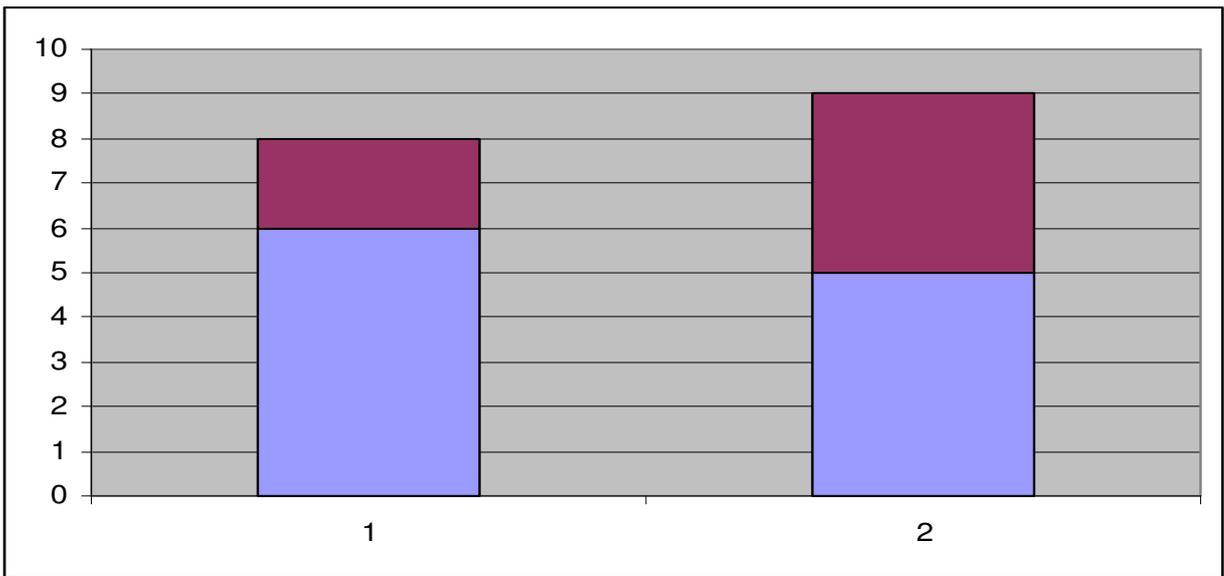
**DISTRIBUCION DE LOS CRITERIOS DEL SINDROME METABOLICO POR GENERO**

De las mujeres con síndrome metabólico, solo 8 de las que tuvieron 5 criterios tenían elevación de ácido úrico arriba de 6.5mg/dl, y en 4 estaba normal, y de aquellas pacientes con diagnostico a base de 3 criterios, que fueron 22 pacientes, solo 6 tuvieron hiperuricemia y 16 estaban normales en este aspecto.



En el caso de los hombres, de los 8 pacientes con 4 criterios de síndrome metabólico; según el ATP III, solo 6 presentaron ácido úrico por arriba de 7mg/dl, y de los 9 pacientes con diagnóstico a base de 3 criterios solo 5 presentaron hiperuricemia.

Por lo que resulta que de los 51 pacientes con síndrome metabólico, el 27% con hiperuricemia son mujeres, el 21% son hombres, 39% de las mujeres con síndrome metabólico no tuvieron hiperuricemia y 11% de los hombres con síndrome metabólico no tuvieron hiperuricemia.



BARRAS	No CRITERIOS	HIPERURICEMIA	NO HIPERURICEMIA
1	4	6	2
2	3	5	4

**HOMBRES CON SX. METABOLICO MAS HIPERURICEMIA**

## DISCUSION.

En nuestro estudio, se busco ubicarlo de una forma tal, que los pacientes incluidos en el cumplieran los criterios del síndrome metabólico avalados por el NCEP ATP III, lo que en nuestra población es relevante resaltar es el hecho de que la mayor participación fue en las mujeres, que en los hombres. Y la búsqueda de hiperuricemia en estos grupos poblacionales fue también importante, por que en muchos de los casos fue compatible con los grupos poblacionales ya conocidos en otras latitudes.

Puesto que las manifestaciones clínicas en estos pacientes van a variar entre los distintos pacientes, puesto que en el síndrome metabólico participa en su fisiopatología en un alto porcentaje de los casos hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo y microalbuminuria. Y en sus descripciones iniciales se colocó a la insulina como un elemento clave, con una pobre respuesta a nivel periférica, lo que causa hiperinsulinemia, pero la respuesta es inapropiada en tiempo e intensidad, y la menor utilización de glucosa es debida a su incapacidad para almacenarla en su interior en forma de glucógeno. Puesto que la resistencia a la insulina induce aumento en la concentración de ácidos grasos libres, el aumento en la producción hepática de lipoproteínas que transportan al colesterol y a los triglicéridos, los cambios en los factores de coagulación y en la fibrinólisis y la intolerancia a la glucosa. Además se ha visto que la obesidad en estos pacientes es una fuente de citocinas proinflamatorias, que por si mismas causan disfunción del endotelio y resistencia a la insulina, inclusive algunas como la interleucina 6 están involucradas en la dislipidemia y la hipertensión arterial.(8)

Esto es de vital importancia conocerlo, puesto que definir el componente genético del síndrome metabólico requiere buscar distintas entidades epidemiológicas, que están involucradas a estos niveles, y en el caso de nuestra población especifica, comparte patrones genéticos como los indonesios, indios pima y algunas poblaciones sudamericanas, que comparten genes como el de leptina, el receptor 4 de la melanocortina (MC4R), el gen de la pro-opimelanocortina (POMC), así como el gen FABP2, importante regulador del metabolismo de los ácidos grasos, que se ha visto implicado en el desarrollo de la diabetes y resistencia a la insulina.

Todo esto debido a que la prevalencia de síndrome metabólico en nuestra población derecho habiente ha tenido un crecimiento importante, ubicándose como pilar de futuros eventos cardio- cerebro vasculares, lo que indudablemente merma la calidad de vida de la población económicamente activa, y aumenta los problemas cronicodegenerativos como son la cardiopatía isquemica, y la insuficiencia renal, como lo índice el estudio NHANES y el ARIC. Sin embargo un punto crucial es que la mayoría de estos pacientes no se han podido tratar de una forma preventiva como los marcan algunos estudios como el UKPDS, que buscan acciones preventivas mas tempranas, lo que a fin de cuentas resulta en tratar a una población ya con un síndrome metabólico y posterior diabetes mellitus con toda su evolución

tórpida a largo plazo.(5) Puesto que esta bien establecido que esta población tiene 3 veces mas riesgo de muerte prematura como lo estableció el estudio de Framingham. Por lo que una postura de los médicos de primer contacto será estadificar a aquellos pacientes que estén en riesgo de desarrollar síndrome metabólico e iniciar un tratamiento preventivo. Asimismo se demostró que la prevalencia de nuevas entidades definidas como nuevos factores de riesgo si es aplicable a nuestra población, como son la lipoproteína a, el fibrinogeno, proteína C reactiva altamente sensible, homocisteína, y el ácido úrico, mismo que se demostró que en nuestra población tiene una prevalencia significativa a mayor numero de criterios de síndrome metabólico, además de estar directamente implicado en la génesis de la hipertensión y disfunción endotelial.(7)

Por lo que en nuestro estudio de los 100 pacientes recolectados, 51 pacientes de una muestra de 100, tuvieron síndrome metabólico, y el 27% con hiperuricemia son mujeres, y el 21% son hombres. Además de que el 39% de las mujeres con síndrome metabólico no tuvieron hiperuricemia y 11% de los hombres con síndrome metabólico no tuvieron hiperuricemia. Y esto guarda cierta congruencia con lo establecido en el estudio de Emmerson y cols en Brasil.(3) Por lo que es pertinente que se hagan más estudios al respecto en nuestra población para estratificar y tratar el mayor numero de factores de riesgo adicionales a los establecidos por el ATP III. Puesto que esta enfermedad es multifactorial y con una importante repercusión a diversos niveles a nivel orgánico y con miras a mejorar la calidad de vida de nuestra población susceptible. Por lo que considero que este estudio a pesar de tener un universo finito de pacientes mostró, los alcances que se pueden tener a poblaciones más heterogéneas y numerosas.

Lo que se destaca es que la población mas afectada por el síndrome metabólico fueron las mujeres, esto por ser un grupo mas numeroso, además de que la mayoría de ellas fueron diagnosticadas con 3 criterios que es el mínimo aceptado para hacer el diagnostico, y que se vio que en los hombres la mayoría de los diagnosticados con 5 criterios tuvieron hiperuricemia, esto tal vez dado por su estilo de vida (mayor consumo de carnes rojas, alcoholismo), o que tal vez exista un factor protector en las mujeres para evitar la hiperuricemia. Lo que seria objeto de futuros estudios al respecto. Otro aspecto interesante fue que la gran mayoría de los pacientes tanto hombres como mujeres cursaron con disminución de las lipoproteínas de alta densidad y con aumento de los triglicéridos, resultados similares a los comentados por el estudio PROVEIT-TIMI 22 y los estudios sobre lípidos en pacientes diabéticos. (8)(11)

Dichos estudios han mostrado firme evidencia de cómo se desarrolla esta hiperlipidemia combinada. Que es la mas frecuente en pacientes con enfermedad vascular prematura, y es muy particular de los diabéticos tipo 2 y/o obesidad abdominal; en estos pacientes el numero de partículas de LDL y VLDL están aumentadas, así como el de las LDL pequeñas y densas, esto produce hipertrigliceridemia y aumento de colesterol LDL, con un riesgo

añadido por baja concomitante del colesterol HDL. Lo que se ha estudiado es que el tejido graso de los pacientes con síndrome metabólico capta y almacena un menor cantidad de ácidos grasos de la dieta que los liberados de los quilomicrones por la lipoproteinlipasa, lo que ocasiona que durante el periodo postprandial exista un mayor aporte de ácidos grasos exógenos hacia el hígado, fenómeno que también ocurre en los periodos de ayuno, lo que resulta en una síntesis hepática aumentada de triglicéridos y colesterol, y en consecuencia una índice mayor de secreción de partículas de VLDL. Sin embargo el atrapamiento reducido de ácidos grasos por el tejido adiposo ocasiona otros trastornos, pues se ha visto que los triglicéridos y apon elevados son precursores de la diabetes tipo 2, esto mediado por oposición de la acción de la insulina y menor captación de glucosa a nivel periférico, y además porque disminuyen la acción supresora a nivel hepático de la insulina para la secreción hepática de VLDL. Lo que provoca mayor trabajo pancreático para mantener niveles más altos de insulina y superar estos efectos por los lípidos, una demanda difícil de superar en sujetos susceptibles a la diabetes. (11)

Todo esto sin lugar a dudas obliga a determinar de forma temprana aquella población susceptible de desarrollo de esta enfermedad y un tratamiento oportuno a fin de evitar una muerte de origen cardiovascular temprana. Además de que la búsqueda intencionada de nuevos factores de riesgo cardiovascular, entre los que destacamos el ácido úrico que es un elemento de fácil medición y por ende susceptible de ser tratado, puesto que ya se ha explicado en detalle todas aquellas patologías en que esta involucrado.

## CONCLUSIONES.

Sin duda uno de los objetivos fue el determinar la prevalencia de hiperuricemia en los sujetos con síndrome metabólico, lo que en primer lugar derivó en buscar a la población susceptible de serlo, esto en base a los criterios del ATP III, que sin lugar a dudas marca parámetros más estrictos que los de la OMS. Lo que incluye a aquella población susceptible de desarrollar diabetes mellitus que hoy día se ha vuelto una verdadera epidemia a nivel mundial, puesto que el disponer de mayores recursos tecnológicos que facilitan la vida ha derivado en un sedentarismo importante; mismo que al paso de los años deriva en desarrollo de resistencia a la insulina, inducida en gran parte por hiperglucemia en ayuno y la dislipidemia concomitante, que se traduce en una morbimortalidad más temprana ocasionada por cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y nefropatía crónica, todo esto como traducción de una aterosclerosis prematura y con una traducción funcional encabezada por muerte prematura, disminución de la esperanza de vida, y altos costos a los distintos sistemas de salud. Lo que debe obligar al personal de salud de primer y segundo nivel a usar de forma óptima los distintos recursos para realizar un tamizaje temprano y diagnóstico adecuado de estos pacientes, pues como se demostró las poblaciones jóvenes cada vez son más susceptibles de desarrollar la enfermedad, además de que el saber que existen otros factores de riesgo cardiovascular como son fibrinógeno, proteína C reactiva altamente sensible, lipoproteína a, homocisteína y ácido úrico, todos ellos susceptibles de medición y tratamiento oportuno.

Pero lo más importante considero es que en el particular momento de la población derechohabiente del H.G. Dr. Gonzalo Castañeda, este estudio que sin duda fue pequeño y con algunas aspectos metodológicos, susceptibles de mejorarse, se intenta poner en el cuadro institucional, a nivel nacional, que si se puede estratificar adecuadamente a estos pacientes y poner especial énfasis en sus múltiples patologías con la finalidad de lograr un desarrollo poblacional más óptimo y sano.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Gerald M. Reaven. The Metabolic Syndrome. *Requiescat in Pace. Clinical Chemistry* (2005), 51:6, 931-938.
2. Velázquez O, Rosas M, Lara A, Pastelin G, Grupo ENSA 2000, Attiè et al: Hipertensión arterial en México: Resultados del ENSA 2000. *Arch Cardiol Mex.* 2002; 72: 71-84.
3. Michael A. Becker, Meenakshi Jolly. Hyperuricemia and associated diseases. *Rheum Dis Clin N Am* 32 (2006), 275-293.
4. Steven M. Haffner. The Metabolic Syndrome: Inflammation, Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol.* (2006). 97 (suppl) 3A-11A.
5. John C. La Rosa, Clinton D. Brown. Cardiovascular risk in minorities. *The Am Journal of Medicine* (2005) 118, 1314-1322.
6. Keattiyot Wattanakit et als. Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J.* (2005) 149, 606-612.
7. Russell Ross. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *The New England Journal Of Medicine.* (1999), 340, 115-123.
8. Kausik K. Ray et als. The Potential Relevance of the Multiple Lipid-Independent (pleiotropic) effects of Statins in the Management of Acute Coronary Syndromes. *Journal of the Am College of Cardiology.* (2005) 46, No. 8, 1425-1433.
9. Marco N. Diaz. Balz Frei, et alts. Antioxidants and atherosclerotic Heart disease. *The New England Journal of Medicine.* (1997), 337, 408-414.
10. W. H Wilson Tang, Anjli Maroo, et als. Ischemic heart disease and congestive heart failure in diabetic patients. *Med Clin N Am* (2004), 88, 1047-1061.
11. Ronald M Krauss, Patty W. Siri. Dyslipidemia in type 2 diabetes. *Med Clin N Am.* (2004), 88, 897-909.
12. Liviu Klein, Mihai Gheorghide. Management of the patient with Diabetes Mellitus and myocardial infarction: Clinical trials Update. *The American Journal Of Medicine.* (2004) 116, 47S-63S.

13. Tracy Y Wang, Wael A AlJaroudi et als. Markers of Cardiac isquemia and inflammation. *Cardiol Clin.* (2005) 23, 491-501.
14. Matthew A Roberts, et als. Cardiovascular Biomarkers in CKD: Pathophysiology and Implications for clinical management of cardiac disease. *American Journal of Kidney Diseases.* (2006). 48, No 3, 341-352.
15. Charles B. Eaton. Traditional and Emerging risk factors for Cardiovascular disease. *Prim Care Clin Office Pract.* (2005). 32, 963- 976.
16. Richard J. Jhonson, Duk-Hee Kang et als. Is There a pathogenetic role for Uric Acid in Hypertension and cardiovascular and renal disease?. *Hypertension.* (2003). 41, 1183-1190.
17. Joshua F. Baker et als. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us?. *The American Journal of Medicine.* (2005). 118. 816-826.
18. Giuseppe Mercurio, Cristiana Vitale, et als. Effec of Hyperuricemia Upon Endotelial function in patients at increased Cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* (2004). 94. 932-935.
19. Masahiko Kato, Ichiro Hisatome, et als. Status of endothelial dependent Vasodilation in patients with Hyperuricemia. *J Cardiol.* (2005). 96. 1576-1578.
20. Milind Y. Desai, Raul D. Santos. Et als. Relation of serum Uric Acid with Metabolic Risk factors in asymptomatic Middle-Aged Brazilian Men. *Am J Cardiol.* (2005). 95. 865-868.
21. D Conen, V Wietlisbach, et als. Prevalence of Hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in developing country. *BMC Public Health.* (2004). 1-9.