



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

**“ASOCIACIÓN DE HIPERURICEMIA, DISLIPIDEMIA, PROTEÍNA C
REACTIVA Y DAÑO RENAL EN PACIENTES CON RIESGO
CARDIOVASCULAR ELEVADO Y SÍNDROME METABÓLICO”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR:

JOSÉ LUIS ARELLANO SÁNCHEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS
Dr. José Juan Lozano Nuevo
Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**“ASOCIACIÓN DE HIPERURICEMIA, DISLIPIDEMIA, PROTEÍNA C
REACTIVA Y DAÑO RENAL EN PACIENTES CON RIESGO
CARDIOVASCULAR ELEVADO Y SÍNDROME METABÓLICO”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR JOSÉ LUIS ARELLANO SÁNCHEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**Vo.Bo.
Dr. José Juan Lozano Nuevo**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**Vo.Bo.
Dr. Antonio Fraga Maouret**

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**“ASOCIACIÓN DE HIPERURICEMIA, DISLIPIDEMIA, PROTEÍNA C
REACTIVA Y DAÑO RENAL EN PACIENTES CON RIESGO
CARDIOVASCULAR ELEVADO Y SÍNDROME METABÓLICO”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR JOSÉ LUIS ARELLANO SÁNCHEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**Vo.Bo.
Dr. José Juan Lozano Nuevo**

**DIRECTOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**Vo.Bo.
Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra**

**DIRECTOR DE TESIS
JEFE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL TICOMAN**

Dedicatorias y Agradecimientos

A mi padre quien hizo de mi lo que soy, inculcándome valores, obsesiones y anhelos de superación, enseñándome que todo se consigue con trabajo y esfuerzo y quien trabajo todos los días para que yo pudiera ser quien soy ahora, mil gracias papá.

A mi madre quien cultivo en mi el amor y la paciencia indispensables para triunfar en la vida y me enseñó el amor al prójimo y la vocación de servicio.

A mi hermana que siempre a estado conmigo y a su pequeño retoño que comienza a vivir.

A Jessica que siempre ha comprendido con amor y ternura lo difícil que es mi trabajo y está a mi lado.

A mis amigos que me han apoyado en todo desde que empecé mi residencia.

Papá, este trabajo es por y para ti.

INFORME FINAL

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Antecedentes.....	2
Planteamiento del problema.....	7
Pregunta de Investigación.....	7
Justificación.....	7
Hipótesis.....	8
Objetivos.....	8
Material y métodos.....	9
Aspectos metodológicos.....	9
Diseño.....	9
Definición de variables.....	9
Procedimientos.....	10
Plan de análisis estadístico.....	10
Selección de la muestra.....	11
Tipo de muestreo.....	11
Cálculo del tamaño de muestra.....	12
Resultados.....	13
Discusión.....	16
Conclusiones.....	17
Recomendaciones.....	17
Referencias bibliográficas.....	18
Anexos.....	21
Cronograma de actividades.....	21
Hoja recolectora de datos.....	22
Carta de consentimiento informado.....	23

RESUMEN

La prevalencia del Síndrome Metabólico en el mundo va en aumento y México no es la excepción. Es bien conocido que estos pacientes presentan un mayor índice de complicaciones cardiovasculares asociado a múltiples factores genéticos y ambientales. Por lo que es necesario implementar herramientas diagnosticas tempranas que valoren el riesgo cardiovascular y los factores asociados en estos pacientes. MÉTODOS: Se estimó la asociación entre los niveles de creatinina sérica, proteína C Reactiva, índice aterogénico y nivel de ácido úrico en pacientes con síndrome metabólico y riesgo cardiovascular medido con el índice tobillo/brazo y el grosos medio de la intima de la arteria carótida en pacientes ambulatorios. RESULTADOS: Se incluyeron a 56 pacientes con SM, identificados mediante la utilización de resultados de laboratorio clínico. De ellos 12 (21.4%) pacientes fueron del género masculino y 44 (78.5%) fueron mujeres, con un promedio de edad de 53.05 años \pm 12.73 años. Entre la población analizada, 10 pacientes (17.8%) presentaron datos sugerentes de EAP y un riesgo cardiovascular elevado, de acuerdo a la determinación de ITB menor 0.9 y 5 pacientes (9%) tomando en cuenta el grosor de la media íntima mayor a 0.05 cm. Ninguno de los marcadores analizados presentó una asociación que fuera estadísticamente significativa, ya que los intervalos de confianza eran muy amplios y no permitieron establecer una relación con el riesgo cardiovascular elevado, de acuerdo a los valores de corte considerados. Los valores fueron creatinina RM=0.45 (IC95%, 0.05 a 4.08), PCR RM=1.18 (IC95%, 0.2 a 6.6), acido úrico RM=4.4 (IC 95%, 0.96 a 20.49) e índice aterogénico RM=1.96 (IC95%, 0.2 a 18.7). CONCLUSIÓN: No hay asociación entre las variables estudiadas (PCR, Acido Urico, Creatinina Sérica e índice aterogénico) en los pacientes con riesgo cardiovascular elevado, evaluado mediante el índice tobillo/brazo y el grosor de la media íntima carotídea, en pacientes con síndrome metabólico atendidos en la consulta de Medicina Interna del Hospital General Ticomán.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las complicaciones cardiovasculares son un problema de salud en México, ubicándose dentro de las primeras cinco causas de muerte, y generando grandes costos para el paciente y los hospitales del país.

La prevalencia del síndrome metabólico va en aumento a nivel mundial y nuestro país no es la excepción. Es bien conocido que la mayoría de los pacientes son diagnosticados como portadores de síndrome metabólico cuando ya presentan complicaciones micro o macrovasculares, la mayoría de las cuales son discapacitantes o incluso tienen desenlaces fatales. Es por eso que se necesitan idear herramientas de detección temprana y valoración de riesgo cardiovascular antes de que se presenten dichas complicaciones. Estos datos ayudan a conocer más sobre las características de nuestra población y abren la pauta para tomar medidas preventivas antes de que se presenten dichas complicaciones

ANTECEDENTES

En la práctica de la Medicina Interna existe la necesidad de buscar nuevas estrategias que permitan identificar pacientes de alto riesgo, en el contexto de distintas enfermedades de la especialidad, para establecer un pronóstico y tratamiento individualizado.

Gracias al avance tecnológico, se han desarrollado métodos de evaluación cada vez más versátiles, confiables y útiles para el clínico. Estos métodos permiten identificar a pacientes con alto riesgo y evaluar la respuesta al tratamiento (1-4), así como su aplicación potencial en trastornos metabólicos que precisan la estimación del riesgo de complicaciones específicas.

El síndrome metabólico (SM) constituye un conjunto de anormalidades metabólicas que incluyen resistencia a la insulina en distintos grados, alteración de la glucemia de ayuno, obesidad, adiposidad / dislipidemia, hipertensión arterial y microalbuminuria.

Clínicamente, el SM se manifiesta a varios niveles incluyendo la progresión de aterosclerosis, la enfermedad arterial periférica (EAP), el aumento del riesgo cardiovascular, alteraciones hepáticas y demás procesos degenerativos (5,6). Dichas manifestaciones son relevantes dada su elevada morbilidad y asociaciones de riesgo con otros estados co-mórbidos.

Particularmente la EAP es un trastorno vascular frecuente asociado a SM y aterogénesis, cuya severidad se asocia con el riesgo de procesos atero-trombóticos como el infarto agudo al miocardio, isquemia cerebral y muerte por causas vasculares. Uno de los principales problemas de las enfermedades con fondo atero-trombótico como la EAP es la identificación de los pacientes en riesgo, ya que suele tener una evolución silenciosa. Dado que la aterosclerosis es un factor importante en la patogenia de EAP, estos pacientes se deben considerar en un grupo especial para establecer estrategias de prevención secundaria más adecuadas. Sin embargo, son pocos los casos detectados y que tienen manejo óptimo.

La evaluación del SM y sus manifestaciones es difícil debido a su naturaleza compleja. Su fisiopatología varía ampliamente entre poblaciones e incluso entre individuos, con factores patogénicos que participan en diferente porcentaje, mostrando resultados en algunos casos controversiales. A este respecto, se ha discutido si existe un solo factor, ó grupo de factores íntimamente relacionados y propios de una población, que actuando como conjunto sean responsables de las manifestaciones del SM (17).

Entre las causas subyacentes a la EAP y riesgo cardiovascular elevado asociadas al SM se encuentra la hiperuricemia (11,12). En el estudio NHANES I, las concentraciones altas de ácido úrico fueron relacionadas con incremento en la mortalidad cardiovascular en ambos sexos y en raza blanca y negra (13). En el estudio subsecuente NHANES III, el nivel de ácido úrico mayores o iguales a 6 mg/dL resultó un predictor independiente de enfermedad arterial coronaria (14). Finalmente, en el estudio LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) se reportó una asociación significativa entre los niveles de ácido úrico y el riesgo de morbilidad por causa cardiovascular (RM 1.024 por cada 10 mmol/L de incremento de urato sérico basal) (23).

Otro marcador inflamatorio de suma importancia para valorar el riesgo cardiovascular es la Proteína C Reactiva (PCR) (24), de forma independiente en cuanto a género o grupo de edad, la PCR ha demostrado ampliamente tener un valor predictivo en la enfermedad arterial coronaria (25) incluso, por arriba de marcadores clásicamente relacionados como C-LDL (26). Por lo cual es indispensable siempre que se piense en alguna medición para estratificar riesgo cardiovascular medir este reactante de fase aguda, sobre todo si se tiene a la mano la prueba de detección ultrasensible.

La PCR es un reactante de fase aguda sintetizada por los hepatocitos. Durante la infección, inflamación y daño tisular el nivel de PCR puede aumentar por un factor o por miles de ellos. El papel fisiopatológico de la PCR es desconocido, pero puede contribuir a la inmunidad innata y a suprimir la autoinmunidad. Los niveles de PCR se incrementan dramáticamente en pacientes con infarto del miocardio posterior a las 6 horas de iniciado la isquemia y con un pico de aproximadamente hasta 50 horas. Es muy relevante recalcar que, los niveles de PCR posterior al infarto del miocardio pueden predecir complicaciones como muerte y falla cardiaca(27).

La unión de la PCR a los grupos de fosfocolina en las membranas celulares dañadas ocasiona la activación del complemento, que causa mayor daño tisular. Por lo tanto, existe evidencia de que la PCR no solo es un “reactante” de fase aguda, sino, que está íntimamente involucrado en la patogénesis del daño tisular secundario a la isquemia.

En modelos experimentales se ha tratado de inhibir o modular la acción de la PCR en infarto del miocardio. Pepys et al. desarrolló un ligando para la PCR que previene su interacción entre ella y varios de sus ligandos, con el objetivo de disminuir el daño tisular, aunque sin resultados completamente satisfactorios (28). Otras estrategias como tratamiento intensivo con estatinas (29) y aspirina (30) han demostrado beneficios en disminuir los niveles sanguíneos de PCR.

Otra asociación importante en estos pacientes la encontramos entre el decline en la función renal y el riesgo cardiovascular. La mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica tienen además hiperlipidemia, diabetes e hipertensión como causa y/o efecto de la propia enfermedad. La disregulación del calcio y el fósforo con calcificación vascular, anemia e hiperhomocisteinemia están relacionados como otros factores de riesgo cardiovascular cuyo responsable es la enfermedad renal crónica (31). Alan et al. estudió la relación entre la función renal y el riesgo de muerte y de enfermedad cardiovascular, encontrando que a menor tasa de filtrado glomerular el riesgo de muerte se incrementa desde un 1.2 cuando el filtrado glomerular se encuentra en el rango de 45 a 69 ml por minuto por 1.73 m^2 (IC 95%, 1.1 a 1.2) hasta 5.9 cuando la tasa desciende por debajo de 15 ml/min por 1.73 m^2 . con semejante resultado para eventos cardiovasculares, desde 1.4 (IC 95%, 5.4 a 6.5) hasta 3.4 (IC 95%, 3.1 a 3.8) respectivamente (32).

De manera semejante, la disfunción renal posterior a un infarto del miocardio influye en las complicaciones posteriores. Nagesh et al. encontró que a partir de una depuración de creatinina de 81.0 ml por min por 1.73 m^2 , cada reducción de 10 unidades del filtrado glomerular se asoció con un riesgo de muerte y de complicaciones cardiovasculares no fatales de 1.10 (IC 95%, 1.08 a 1.12), de forma independiente al tratamiento asignado (38).

Finalmente, la asociación entre la hipercolesterolemia y la aterogénesis ha sido ampliamente estudiada y comprobada en las hiperlipoproteinemias. Con la elevación del colesterol LDL se produce lesión en el endotelio vascular, sobre todo en las zonas sometidas a flujos sanguíneos turbulentos. La hipercolesterolemia incrementa la reactividad plaquetaria, estimula la proliferación celular del endotelio y favorece la lesión endotelial inicial. Una concentración alta de C-LDL y C-HDL baja aumenta considerablemente el riesgo cardiovascular y la situación inversa tiene el efecto contrario. Ya que ambas lipoproteínas tienen un valor predictivo importante, la relación entre ellas es una gran herramienta para estratificar el riesgo cardiovascular. Para cuantificar esta relación, se utiliza el índice aterogénico o relación entre el CT/C-HDL o C-LDL/C-HDL, de los cuales, este último tiene mayor poder predictivo, tomando como un valor menor de cuatro de buen pronóstico.

Independientemente de su etiología, la falta de reconocimiento de la EAP y el incremento del riesgo cardiovascular, así como su manejo inadecuado, afectan negativamente en la evolución clínica, aumentan el riesgo de enfermedad isquémica cardíaca, cerebral y elevan la mortalidad cardiovascular, disminuyendo así la calidad de vida.

Dentro del protocolo de evaluación de EAP y riesgo cardiovascular, la estimación ultrasonográfica del grosor de la media íntima de la arteria carótida mantiene una buena correlación con enfermedades atero-trombóticas, sin embargo su medición es compleja y requiere un equipo costoso (7).

Por otro lado, el índice tobillo-brazo es un método reproducible de detección de EAP y riesgo cardiovascular, que también correlaciona con el riesgo y pronóstico de eventos relacionados con atero-trombosis periférica. Se trata de un método útil, sencillo y económico, que puede ser realizado por un servicio de enfermería o por el médico al momento de la consulta.

A pesar de la valiosa información que proporcionan estas metodologías, existen pocos estudios clínicos que exploren su contribución precisa, solas o en conjunto con otras pruebas, para estimar riesgo y pronóstico de enfermedades atero-trombóticas y su variabilidad de acuerdo a la población estudiada (8-10).

Además, en la población mexicana no es claro el porcentaje de participación de factores como: 1) alteraciones metabólicas (hiperuricemia) 2) daño renal (creatinina sérica) 3) obesidad/dislipidemia (índice aterogénico) e 3) inflamación (PCR), que puedan contribuir de forma individual o en conjunto, para el riesgo cardiovascular asociado al SM (1,2, 4,17). Su estudio permitiría entender mejor el comportamiento de las manifestaciones del SM, así como la contribución de los diferentes factores patogénicos en nuestro país, para caracterizar diferencias poblacionales con otros países (17).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre la hiperuricemia, dislipidemia, PCR y el daño renal con el riesgo cardiovascular que presentan los pacientes con síndrome metabólico?

JUSTIFICACIÓN

En México, el costo económico derivado a la atención de pacientes con anomalías de la glucemia, incluyendo el SM, alcanza hasta 317 millones de pesos al año; y muy probablemente se duplique en los próximos cinco años (20,21).

Las enfermedades cardiovasculares son manifestaciones frecuentes del SM que causan una morbi-mortalidad elevada. Sin embargo, es posible limitar su progresión mediante la identificación de pacientes de alto riesgo y establecer su manejo adecuado e individualizado.

El desarrollo de nuevas estrategias de evaluación diagnóstica, más versátiles, sencillas y confiables, permiten disponer de información valiosa para realizar una evaluación más precisa del paciente con SM, durante el mismo momento de la consulta de Medicina Interna, con la posibilidad de individualizar el tratamiento, y al mismo tiempo obtener datos susceptibles de análisis para estudiar la fisiopatología de las manifestaciones del SM en una población en particular

HIPÓTESIS:

Alternativa: Las alteraciones metabólicas e inflamatorias (hiperuricemia, dislipidemia, PCR, daño renal) se asocian con el riesgo cardiovascular elevado en los pacientes con SM atendidos en la consulta de Medicina Interna.

Nula: Las alteraciones metabólicas e inflamatorias (hiperuricemia, dislipidemia, PCR, daño renal) **NO** se asocian con el riesgo cardiovascular elevado en los pacientes con SM atendidos en la consulta de Medicina Interna.

OBJETIVOS

General.

Evaluar la asociación de alteraciones metabólicas e inflamatorias (hiperuricemia, dislipidemia, PCR, daño renal) con el riesgo cardiovascular elevado en pacientes con SM atendidos en la consulta de Medicina Interna del H. G. Ticomán.

Particulares

- a) Identificar a los pacientes con SM en la consulta externa según ATP III
- b) Determinar el índice tobillo / brazo en pacientes con SM.
- c) Determinar el grosor de la media íntima de la arteria carótida mediante ultrasonografía Doppler de cuello, en pacientes con SM.
- d) Evaluar EAP y riesgo cardiovascular a partir del índice tobillo / brazo, el grosor de la media íntima de la arteria carótida en pacientes con SM.
- e) Determinar la función renal (creatinina sérica) en pacientes con SM.
- f) Determinar los niveles de marcadores de inflamación y activación endotelial (ácido úrico, PCR, índice aterogénico) en los pacientes con SM.
- g) Determinar la asociación entre la función renal y los marcadores bioquímicos con la EAP y el riesgo cardiovascular.

METODOLOGÍA

Tipo de Estudio: Estudio transversal y analítico

Definición de variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	FUENTE	DEFINICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
SINDROME METABÓLICO	Método POCT ("Point of care test") de colesterol HDL, triglicéridos y glucemia. Medición de tensión arterial. Medición perímetro de cintura con cinta métrica	Tres o más de los siguientes puntos 1) Perímetro de cintura mayor de 102 cm en varones, ó mayor de 88 cm en mujeres. 2) Triglicéridos mayores de 150 mg/dL. 3) HDL-colesterol menor de 40 mg/dL en hombres y menor de 50 mg/dL en mujeres. 4) Glucemia de ayuno mayor o igual a 100 mg/dL. 5) Tensión arterial mayor o igual a 130/85 mmHg	Cualitativa nominal	1) Con síndrome metabólico 2) Sin síndrome metabólico
MARCADORES INFLAMACIÓN	Análisis en suero de marcadores	Marcadores de inflamación 1) Proteína C reactiva de alta sensibilidad 2) Ácido úrico	Cuantitativa continua	Resultado directo del ensayo experimental Se considerará riesgo elevado: Proteína C reactiva de alta sensibilidad mayor o igual a 1.3 Ácido úrico mayor o igual a 5
MARCADORES DE DAÑO METABÓLICO	Análisis en suero de marcadores	Marcadores de daño metabólico 1) índice aterogénico 2) creatinina sérica	Cuantitativa continua	índice aterogénico mayor de 5 creatinina sérica mayor a 1.3
RIESGO CARDIOVASCULAR ELEVADO (INDICE TOBILLO/BRAZO)	Ultrasonido Doppler para determinar la T/A brazo-tobillo	Con el paciente en posición supina, y con ayuda de ultrasonido Doppler, se obtiene el índice tobillo/brazo (ITB) midiendo la presión arterial sistólica de extremidades inferiores (arteria tibial posterior y dorsal pedia) como extremidades superiores (arteria braquial) de forma bilateral. Se divide por separado el valor sistólico de cada pierna entre el valor sistólico mas alto de ambos brazos, y se considera con PAD si el ITB es igual o menor a 0.9.	Cuantitativa continua	1) ITB mayor de 0.91 2) ITB igual o menor de 0.9 (riesgo elevado)
RIESGO CARDIOVASCULAR (ÍNTIMA MEDIA ARTERIA CARÓTIDA)	Ultrasonido de cuello	Grosor de la media íntima de arteria carótida (en milímetros) determinado por ultrasonografía de cuello	Cuantitativa discontinua	Cuantificación en cm del grosor de la media íntima de la arteria carótida. (mayor a 0.05 cm riesgo elevado)

PACIENTES. Se estudiarán pacientes consecutivos de la consulta de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán, detectados durante la consulta médica con SM según los criterios de la ATP III.

PROCEDIMIENTOS. Durante la consulta, el médico detectará los casos de síndrome metabólico en base a: peso, talla, circunferencia abdominal, presión arterial y niveles de glucosa y perfil de lípidos. Los pacientes detectados con SM (criterios de la ATP III), se determinaron los marcadores de alteración metabólica e inflamación (ácido úrico, PCR, índice aterogénico y creatinina sérica) y otros resultados de rutina clínica para evaluar el riesgo cardiovascular elevado (índice tobillo-brazo menor 0.9 y grosor ultrasonográfico de la íntima de carótida mayor a 0.05cm).

Plan de análisis estadístico. Para la descripción estadística de los resultados se utilizará media y desviación estándar. Para el análisis estadístico se utilizará prueba de T de student y razón de momios. Se considerará significancia estadística cuando $p \leq 0.05$.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de inclusión

1. Edad entre 18 y 80 años.
2. Pacientes con criterios para SM de acuerdo a ATP III (2), con / sin Diabetes Mellitus y/o Hipertensión Arterial y/o antecedentes de enfermedad aterotrombótica (5).

Criterios de no inclusión

No aceptación del consentimiento informado

Criterios de interrupción

Aumento en el número de complicaciones de SM que ameriten hospitalización.

Criterios de exclusión

Retiro voluntario del estudio

Obtención de muestras biológicas no útiles para evaluación

Tipo de muestreo.

Pacientes consecutivos de la consulta de Medicina Interna del H. G. Ticomán, detectados durante la consulta médica con SM según criterios ATP III

Tamaño de muestra

Fórmula para cálculo de tamaño de muestra en estudios transversales

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 \cdot (p(1-p))}{d^2}$$

*Referencia 22
Mejía-Aranguré JA et al.
Bol Med Hosp Infant Mex 1995;52:381.*

donde:

n = cálculo del tamaño de muestra.

$Z_{\alpha/2}$ = valor Z del error alfa con una confianza de 95%, asignando a alfa = 0.05

p = prevalencia poblacional esperada para el evento en estudio (de acuerdo a reportes previos).

d = diferencia entre el valor de prevalencia poblacional esperada y el error aceptable.

Aplicación de la fórmula con datos propios

La prevalencia estimada de pacientes con EAP es de 15% (4), y la prevalencia de hígado graso es de 22% entre la población general. La menor diferencia de estas prevalencias es de 4 y 15%, respectivamente (4,5,7,8)

Se promediaron las prevalencias poblacionales esperadas de acuerdo a estudios previos, así como la diferencia entre el valor esperado de prevalencia y el error aceptable.

Promedio de prevalencia poblacional esperada = 18.5%

Prom. de diferencia entre el valor esperado de prevalencia y el error aceptable = 9.5%

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.185 (1-0.185))}{(0.102)^2} \quad n = \frac{0.5792}{0.0104} = 55.69$$

RESULTADOS

Se incluyeron a 56 pacientes con SM, identificados mediante la utilización de resultados de laboratorio clínico. De ellos 12 (21.4%) pacientes fueron del género masculino y 44 (78.5%) fueron mujeres, con un promedio de edad de 53.05 años \pm 12.73 años. Las características de la población estudiada se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características poblacionales

	RCV(+) <i>n=10</i>	*RCV(-) <i>n=46</i>	p
Edad (años)	52.5 \pm 11	53.1 \pm 13.3	0.8
Género (♂:♀)	2 : 8	10 : 36	0.6
IMC	30.2 \pm 5.7	31 \pm 5.1	0.6
Glucemia (mg/dl)	163.1 \pm 66.4	155.6 \pm 68.4	0.75
Tabaquismo (si/no)	2:8	10:36	0.6
Alcoholismo (si/no)	2:8	12:34	0.6

**Riesgo Cardiovascular Elevado*

Análisis con T student y Fisher.

Entre la población analizada, 10 pacientes (17.8%) presentaron datos sugerentes de EAP y un riesgo cardiovascular elevado, de acuerdo a la determinación de ITB menor 0.9 y 5 pacientes (9%) tomando en cuenta el grosor de la media íntima mayor a 0.05 cm. La distribución por género se muestra en la figura 1 y 2.

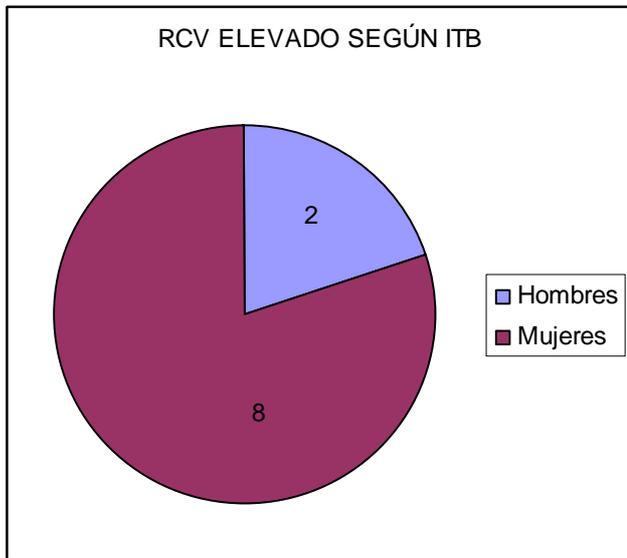


Fig 1. Relación de pacientes con Riesgo Cardiovascular Elevado según el Índice Tobillo/Brazo menor de 0.9 dividido por género.
 RCV: Riesgo CardioVascular
 ITB: Índice Tobillo/Brazo

Posteriormente, se determinó la asociación entre el riesgo cardiovascular elevado y los marcadores propuestos: función renal (creatinina sérica) e inflamación - activación endotelial (ácido úrico, PCR, índice aterogénico), a través de una razón de momios (ver tablas de contingencia).

Creatinina sérica

	RCV (+)	RCV(-)
Crea (+)	1	8
Crea (-)	9	38

RCV (+):Índice Tobillo/Brazo menor de 0.9
 RCV (-):Índice Tobillo/Brazo mayor de 0.91
 Crea (+): Creatinina sérica mayor de 1.31
 Crea (-): Creatinina sérica menor de 1.3

Acido úrico

	RCV (+)	RCV(-)
Ac. Uric (+)	4	20
Ac Urico (-)	6	26

RCV (+):Índice Tobillo/Brazo menor de 0.9

RCV (-):Índice Tobillo/Brazo mayor de 0.91

Ac. Urico (+): Acido urico sérico mayor de 5.1 mg/dL

Ac. Urico (-): Acido urico sérico menor de 5.0 mg/dL

Proteína C reactiva

	RCV (+)	RCV(-)
PCR (+)	2	8
PCR (-)	8	38

RCV (+): Índice Tobillo/Brazo menor de 0.9

RCV (-): Índice Tobillo/Brazo mayor de 0.91

PCR (+): Proteína C Reactiva sérica mayor de 1.31 mg/dL

PCR (-): Proteína C Reactiva sérica menor de 1.30 mg/dL

Índice aterogénico

	RCV (+)	RCV(-)
Índice AT (+)	7	25
Índice AT (-)	1	7

RCV (+): Índice Tobillo/Brazo menor de 0.9

RCV (-): Índice Tobillo/Brazo mayor de 0.91

Índice AT (+): Índice Aterogénico mayor de 5.1

Índice AT (-): Índice Aterogénico menor de 5

Ninguno de los marcadores analizados presentó una asociación que fuera estadísticamente significativa, ya que los intervalos de confianza eran muy amplios y no permitieron establecer una relación con el riesgo cardiovascular elevado, de acuerdo a los valores de corte considerados. Los valores fueron creatinina RM=0.45 (IC95%, 0.05 a 4.08), PCR RM=1.18 (IC95%, 0.2 a 6.6), acido úrico RM=4.4 (IC 95%, 0.96 a 20.49) e índice aterogénico RM=1.96 (IC95%, 0.2 a 18.7)

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos, no existió una asociación estadísticamente significativa entre los marcadores metabólicos y de inflamación con el riesgo cardiovascular elevado en los pacientes con SM.

Esta falta de asociación podría deberse a que los pacientes estudiados en su mayoría no habían presentado alguna complicación cardiovascular importante. Solamente dos pacientes con riesgo cardiovascular elevado habían presentado eventos isquémicos (evento cardiovascular cerebral y cardiopatía isquémica). Un ITB menor de 0.9 es diagnóstico de EAP, a pesar de que más del 80% de estos sujetos no tengan manifestaciones clínicas³³. La prevalencia en México de un valor de ITB menor de 0.9 va desde el 10%³⁴ hasta 25.6%³⁵ según el tipo de población analizado, por lo que en este trabajo es esperado encontrar una baja incidencia de eventos cardiovasculares adversos ya que no es trabajo de investigación poblacional y el número de pacientes incluidos es menor a los estudios epidemiológicos poblacionales. Si al momento de realizar el estudio, los pacientes incluidos no habían presentado ninguna complicación coronaria o cerebrovascular, el riesgo de que si lo presenten a 10 años es alto, ya que la presencia de un ITB disminuido se asocia con una mayor incidencia de complicaciones coronarias y cerebrovasculares y un mayor riesgo de mortalidad a expensas del incremento de la mortalidad cardiovascular, tanto en sujetos en prevención primaria como secundaria e incluso tras ajustar por los factores de riesgo clásicos³⁶⁻³⁸. Por lo tanto, un ITB < 0,9 es, además de diagnóstico de EAP, sinónimo de alto riesgo cardiovascular, por lo que habrá que tratar intensivamente los factores de riesgo e iniciar tratamiento antiagregante.

En este estudio el riesgo cardiovascular fue evaluado mediante el ITB y el grosor de la media íntima de la carótida. Otros estudios que estiman la correlación de los marcadores metabólicos y de inflamación con el riesgo cardiovascular, evalúan esta última a través de los niveles séricos de PCR, obteniendo un factor de riesgo de 1.39 a 1.79³⁹⁻²⁴ y de forma importante al Ácido Úrico, para el que se ha encontrado un RR de 4.77⁴⁰. Tomando en cuenta el Índice aterogénico lo reportado en la literatura se conoce

un RR de 1.8⁴¹. Los niveles de creatinina sérica como tal no se encuentran relacionados con el riesgo cardiovascular en si, sino como su nivel de aclaramiento renal³². En base a esto nuestros resultados lo encontrado en el presente estudio coincide con lo reportado en la literatura médica.

En el presente estudio se muestra que no hubo asociación entre creatinina, PCR, ácido úrico e índice aterogénico con el riesgo cardiovascular elevado, determinado por ITB y grosor de la media íntima carotídea; sin embargo, debe ser motivo de estudios adicionales otros factores de riesgo cardiovascular asociados a SM como Cystatina C e hígado graso no alcohólico.

CONCLUSIONES

No hay asociación entre las variables estudiadas (PCR, Acido Úrico, Creatinina Sérica e índice aterogénico) en los pacientes con riesgo cardiovascular elevado, evaluado mediante el índice tobillo/brazo y el grosor de la media íntima carotídea, en pacientes con síndrome metabólico atendidos en la consulta de Medicina Interna del Hospital General Ticomán.

RECOMENDACIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, se recomienda realizar el Índice Tobillo/Brazo como parte rutinaria de la consulta médica en los pacientes ambulatorios con síndrome metabólico

ANEXOS

Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	2006	2007	2008	2009
Diseño del Protocolo de Investigación	X	X		
Reclutamiento de Pacientes		X	X	
Análisis Estadístico			X	X
Preparación del trabajo para tesis / publicación				X

ANEXOS

CEDULA RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE	No. EXPED	EDAD	GENERO	PESO (Kg)

TALLA	IMC	DIÁMETRO CINTURA	TRIGLICÉRIDOS	HDL

GLUCEMIA	TA	EVC	HAS	DM2	SxCoronarios	Tabaquismo	Alcoholismo

Trigliceridos	Col total	HDL	Ac Úrico	Creatinina Serica	Índice Tobillo/Brazo	Grosor Media Intima	PCR

EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO MANIFESTACIONES ASOCIADAS A SÍNDROME METABÓLICO

Estimado Paciente:

Usted ha sido detectado con una condición que afecta a su salud llamada: **SÍNDROME METABÓLICO**, y se caracteriza por alteraciones en el diámetro de su cintura, niveles de glucemia, presión arterial y/o grasas en la sangre. Esta enfermedad puede afectar entre otros órganos y sistemas a sus vasos sanguíneos (principalmente arterias) e hígado, con distintos riesgos de presentar problemas del corazón, arterias e hígado en un futuro. La importancia de evaluar estos riesgos se debe a la posibilidad de limitar los factores de progresión y dar la prevención adecuada y tratamiento más específico de acuerdo al riesgo.

Usted es candidato a ingresar en un protocolo de estudio en el hospital, que es gratuito, sencillo, no duele y nos permite evaluar el riesgo que usted presenta, y ofrecerle un manejo más dirigido de su problema de salud. El ingreso a esta serie de evaluaciones es voluntario, y usted es libre de retirarse en el momento en que lo desee. Además, puede solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de su participación en estudio.

Si usted acepta, deberá hacer lo siguiente lo antes posible (de preferencia hoy):

- 1) Programar ULTRASONIDO en el Departamento de Ultrasonografía que incluye: evaluación de CUELLO (medición del grosor de la media íntima de la arteria carótida).
- 2) Acudir el próximo sábado a las 12:00 horas a la Oficina de Medicina Interna en Hospitalización con el Doctor José Luis Arellano Sánchez, para otros estudios y una muestra de sangre.

De antemano, gracias por atención a esta información.

Cordialmente,

Médicos de Medicina Interna responsables del estudio de evaluación de manifestaciones asociadas al síndrome metabólico en la consulta de Medicina Interna del H. G. Ticomán

Carta de consentimiento informado

México D. F., a

Día		Mes		Año	

A quien corresponda.

Yo _____ acepto libre y voluntariamente participar en el estudio: **“ASOCIACIÓN DE HIPERURICEMIA, DISLIPIDEMIA, PROTEÍNA C REACTIVA Y DAÑO RENAL EN PACIENTES CON RIESGO CARDIOVASCULAR ELEVADO Y SÍNDROME METABÓLICO”**, que se realiza en esta institución y cuyos objetivos consisten en evaluar manifestaciones cardiovasculares en pacientes con síndrome metabólico, utilizando métodos sencillos y útiles en la atención de consulta externa.

Estoy consciente de que los procedimientos y pruebas para lograr los objetivos mencionados consisten en toma de muestra sanguínea y realización de ultrasonido de cuello, sin riesgos significativos para mi persona.

Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios. Estimar el riesgo individual de complicaciones cardiovasculares en un paciente con SM durante la consulta externa, permitiendo un tratamiento más dirigido al problema del paciente, y obtener información acerca de la patología del SM en la población mexicana.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

Así mismo, cualquier trastorno temporalmente relacionado con esta investigación podrá consultarlo con el Médico Tratante en turno, ó con los Médicos Investigadores responsable Dr. José Luis Arellano Sánchez

En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre.	Firma.	
(En caso necesario, datos del padre, tutor o representante legal)		
Domicilio.	Teléfono	

Nombre y firma del testigo.	Firma.	
Domicilio.	Teléfono	

Nombre y firma del testigo.	Firma.	
Domicilio.	Teléfono	

c. c. p. Investigador

REFERENCIAS

1. Shephard MDS, Mazzachi BC, Shephard AK, et al. The impact of point of care on diabetes service along Victoria's Malley Track: Results of a community-based diabetes risk assessment and management program. *Rural and Remote Health* 2005; 5: 371.
2. Rizvi AA, Sanders MB.. Assessment and monitoring of glycemic control in primary diabetes care: monitoring techniques, record keeping, meter downloads, tests of average glycemia, and point-of-care evaluation. *J Am Acad Nurse Pract.* 2006; 18: 11.
3. Avidan MS, Alcock EL, Da Fonseca J, Ponte J, Desai JB, Despotis GJ, Hunt BJ. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2004; 92: 178.
4. Erwin P Klein EP, Woolthuisa, Wim W, et al. Identifying people at risk for undiagnosed type 2 diabetes using the GP's electronic medical record. *Family Practice* 2007; 16 May e-publication.
5. Alberti FG, Zimmet PZ and for the WHO Consultation, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 2007;15: 539.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol. *JAMA* 2001; 285: 2486
7. Giuseppe Mancia, Guy De Backer, Anna Dominiczak, Renata Cifkova, Robert Fagard, Giuseppe Germano, et al. 2007 Guidelines for the management of arterialHypertensión. *European Heart Journal* (2007) 28, 1462.
8. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *The New England Journal of Medicine.* 2001; 344: 1608.
9. Hirsch AT, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286: 1317.
10. Fowkes FG, Low LP, Tuta S. et al on behalf of the AGATHA Investigators. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *European Heart Journal* 2006; 27: 1861.
11. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;33:225– 34

12. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, et al. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999;34:144– 50.
13. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow up study, 1971–1992. *JAMA* 2000;283:2404 – 10.
14. Rich MW. Uric acid: is it a risk factor for cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2000;101:8 –21
15. Alberti FG, Zimmet PZ and for the WHO Consultation, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 2007;15: 539.
16. Anderson PJ, Critchley JAJH , Chan JCN , Cockram CS, Lee ZSK, Thomas GN and Tomlinson B. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *International Journal of Obesity* 2001; 25: 1782.
17. Lowkes FG, Low LP, Tuta S. et al on behalf of the AGATHA Investigators. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *European Heart Journal* 2006; 27: 1861–1867.
18. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction Testing and Clinical Relevance. *Circulation*. 2007; 115: 1285-1295.
19. Córdova Villalobos JA. “Alerta la SSa: el costo de la atención a diabéticos se duplicará en 5 años; actualmente se invierten 317 mdp anuales en cuidados para estos pacientes. Entrevista concedida a la revista “La crónica” 5-Ago-07.
20. Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, Williams R, John A. Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modelling. *Health Technol Assess*. 2007; 11: 1.
21. Mejía-Aranguré JA et al. El tamaño de la muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:381.
22. Hoieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004;65:1041–9.
23. MS Green, G Heiss, BM Rifkind. The ratio of plasma high-density lipoprotein cholesterol to total and low-density lipoprotein cholesterol: age-related changes and race and sex differences in selected North American populations. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1985;72:93-104
24. Jennifer K. Pai, M.H.S., Tobias Pischon, M.D., M.P.H., Jing Ma, M.D., Ph.D., Inflammatory Markers and the Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-610.
25. Björn Zethelius, M.D., Ph.D., Lars Berglund, M.Sc., Johan Sundström, M.D., Ph.D., Use of Multiple Biomarkers to Improve the Prediction of Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107-16.

26. Paul M. Ridker, Nader Rifai, Lynda Rose. COMPARISON OF C-REACTIVE PROTEIN AND LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL LEVELS IN THE PREDICTION OF FIRSTCARDIOVASCULAR EVENTS. *N Engl J Med*, Vol. 347, No. 20
- 27- Suleiman M, Khatib R, Agmon Y, et al. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction — predictive role of C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:962-8.
28. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 2006;440:1217-21.
29. Steven E. Nissen, E. Murat Tuzcu., Paul Schoenhagen, Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
30. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9. [Erratum, *N Engl J Med* 1997;337:356.]
31. Goodman WG, London G, Amann K, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:572-9.
32. Alan S. Go, Glenn M. Chertow, Dongjie Fan. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
33. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286:1317-24.
34. Luisa Virginia Buitrón-Granados, MD, Carlos Martínez-López, MD, Jorge Escobedo-de la Peña, MD. Prevalence of Peripheral Arterial Disease and Related Risk Factors in an Urban Mexican Population. *Angiology* 2004;55:43-51
35. Enrique Jaime Contreras-Téllez, José Raymundo Rodríguez-Moctezuma, Juan Manuel López-Carmona et al. Enfermedad arterial periférica y factores de riesgo en pacientes diabéticos tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45(2):117-122.
36. Criqui MH, Langer RD, Fronck A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326:381-6.
37. Newman AB, Shemasnki L, Manolio TA, Cushman M, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:538-45
38. Tsai AW, Folsom AR, Rosamond WD, Jones DW. Ankle-brachial index and 7-year ischemic stroke incidence: the ARIC study. *Stroke*. 2001;32:1721-4.
39. Thomas J. Wang, M.D. Philimon Gona, PhD., Martin G. Larson, ScD., Geoffrey H. Tofler M.D. et al. Multiple Biomarkers for the Prediction of First Major Cardiovascular Events and Death. *New Engl J Med* 2006;355:2631-9.
40. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyssönen K, Alftan G, Lakka HM, Lakka TA, Salonen JT. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2004 Jul 26;164(14):1546-51.
41. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW, Schaefer EJ, Castelli WP. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA*. 1996 Aug 21;276