

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"**

**¿ES LA PROTEÍNA C REACTIVA UN MARCADOR INDEPENDIENTE DE DAÑO  
VASCULAR EN PACIENTES CON SINDROME METABÓLICO?**

**T E S I S   D E   P O S G R A D O**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:  
M E D I C I N A   I N T E R N A**

**P R E S E N T A:**

**DRA. E. ALEJANDRA TAMEZ COYOTZIN.**

**TUTOR(es):**

**Dr. Rogelio Zacarías Castillo  
Dra. Norma Mateos Santacruz**

**MÉXICO D. F. OCTUBRE 2006.**



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.

## **INDICE**

**Antecedentes y marco teórico**

**Planteamiento del problema**

**Justificación**

**Objetivos**

**Material y métodos**

**Resultados**

**Discusión**

**Conclusiones**

**Bibliografía**

## **Proteína C reactiva**

De acuerdo a estudios clínicos y de investigación la enfermedad arterial se ha convertido en la principal causa de muerte e incapacidad en los EU. En los recientes años la apreciación de inflamación arterial ha sido considerada como un importante factor de riesgo para la progresión de la enfermedad aterosclerótica <sup>(1)</sup>. El daño tisular e infección llevan a un aumento en el suero de una serie de metabolitos y a una disminución en la concentración de otros, que son referidos en su conjunto como respuesta de fase aguda, entre los metabolitos que aumentan su concentración se puede mencionar a la proteína C-reativa ( por sus siglas en inglés CPR), amiloide sérico A, fibrinógeno, haptoglobina, ceruloplasmina, cobre , interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa, moléculas de adhesión intercelular <sup>(2), (3)</sup>. La CPR es un factor importante debido a la rapidez y al grado en que su concentración aumenta en una gran variedad de estados inflamatorios o de daño tisular; incluyendo daño o infarto al miocardio.

La CPR fue descubierta en 1930 por William Tillet y Thomas Francis en el Instituto Rockefeller, y debe su nombre a la capacidad para precipitar el polisacárido C del estreptococo pneumonie. Esta proteína pertenece a la familia de las pentatrasinas, posee cinco subunidades idénticas de 23kDa codificadas por un gen ubicado en el cromosoma 1, estas unidades se asocian para formar una unidad pentamérica estable, con un peso molecular de aproximadamente 118 KD <sup>(4)</sup>. Es sintetizada rápidamente por los hepatocitos en respuesta a la liberación de citocinas ( interleucina 6, leptina) <sup>(5)</sup>, por parte de leucocitos activados llegando a concentraciones de hasta 100 o más veces su valor basal, tiene una vida media plasmática larga y ha sido considerada como un biomarcador no específico de inflamación.

Durante la década de los ochenta fueron diseñados inmunoensayos comerciales que aumentaron la especificidad y sensibilidad de la prueba para la determinación de CPR, se utilizaron nuevos métodos tales como la turbidimetría y la nefelometría. En un estudio de reproducibilidad de CPR, se obtuvieron 120 muestras de 40 pacientes y se compararon con tres procedimientos diferentes, concluyendo que la CPR es altamente reproducible, con cualquier técnica nefelométrica, sin embargo para medir valores inferiores a 0.3 mg/dl, es necesario utilizar técnicas ultrasensibles <sup>(6)</sup>. La determinación de CPR ha tenido además otras aplicaciones; se le ha utilizado como elemento predictor de riesgo de muerte post-infarto, en el monitoreo de terapia antimicrobiana en la endocarditis, y como marcador de la recuperación post operatoria <sup>(7)</sup>. Se ha demostrado que CPR estimula la producción de endotelina -1, e interleucina-6 por las células

endoteliales, regula la expresión de las moléculas de adhesión intercelular ( por sus siglas en inglés VCAM-1), así como la de las moléculas de adhesión intracelular ( por sus siglas en inglés ICAM-1) y E-selectina <sup>(8)</sup>, y que macrófagos responsables de la formación de la placa de aterosclerosis contienen en su citoplasma CPR nativa (opsonizada con colesterol LDL) <sup>(9)</sup>, y son estimulados por ésta para la producción de factores tisulares protrombóticos <sup>(10)</sup>, por otro lado la presencia de receptores para CPR en monocitos sugiere que ésta potencializa el reclutamiento monocitario en la pared arterial <sup>(11)</sup>, estimula citocinas que favorecen la trans migración leucocitaria <sup>(12)</sup>, tiene la capacidad promover la lisis endotelial a través de las células T CD4 <sup>(13)</sup>, y se ha visto implicada en la vasorreactividad de las placas inestables activando al complemento en pacientes con angina inestable <sup>(14),(15)</sup>, inhibe la producción de óxido nítrico, prostaciclina y a las células progenitoras del endotelio interrumpiendo la expresión de marcadores específicos de células endoteliales ( Tie-2, EC-lectin, y E-cadherin )<sup>(1)</sup>, lo que podría ser un mecanismo importante de bloqueo de la angiogénesis compensadora en la isquemia crónica <sup>(17)</sup>, facilita la apoptosis celular endotelial <sup>(12)</sup>, se ha visto que el receptor (LOX-1) para ox-LDL juega un papel importante en la disfunción endotelial, en un estudio in vitro observó que CPR promueve la expresión de LOX-1 en células endoteliales, induciendo la adhesión monocitaria y promoviendo la captación de ox-LDL por éstas <sup>(18)</sup>. En otro estudio se midieron niveles de CPR en 39 pacientes a quienes se les realizó arterectomía y se examinaron las características histopatológicas de la placa inestable, encontrando RNAm CPR en la vasculatura coronaria, así como en p22phox, que es un componente esencial de NADH/NADPH oxidasa, que a su vez es una fuente importante de especies reactivas de oxígeno , concluyendo que la expresión de CPR en las arterias coronarias tiene efectos prooxidativos, <sup>(19)</sup>. Otros efectos proinflamatorios y proaterogénicos de CPR son estimular la producción de quimiotoxinas como la proteína-1, interleucina 8, incremento del factor inhibidor-1 del activador de plasminógeno, incrementa la actividad de las proteínasas, regula al receptor de angiotensina tipo I <sup>(20)</sup>. Por lo que CPR se ha asociado con disfunción endotelial y progresión de aterosclerosis <sup>(21)</sup>. Existen aún infinidad de preguntas acerca de su participación directa en la enfermedad cardiovascular, así como de su mecanismo de acción. En cuanto a la enfermedad cardiovascular se sugiere que los niveles de CPR menores a 1mg/l entre 1 y 3 mg/l , mayores a 3mg/l indican riesgo bajo, intermedio y elevado respectivamente y niveles de 10mg/l o mayores indican otras enfermedades inflamatorias <sup>(7)</sup>.

En otro estudio con seguimiento a 10 años que por sus características es de los más representativos en el estudio de CPR The Cardiovascular Health Study se hicieron mediciones de CPR en 3971 hombres y mujeres de 65 años de edad en promedio sin evidencia de enfermedad cardiovascular, encontrando que el 26% de esta población presentó niveles elevados de CPR mayores a 3mg/l, de los cuales 547 desarrollaron enfermedad coronaria, siendo 33% hombres y 17% mujeres, concluyendo que niveles elevados de CPR se asocian con aumento en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en particular los que cuentan con factores de riesgo intermedio y alto de acuerdo con la escala de riesgo de Framingham <sup>(17)</sup>. En un estudio de cohorte, se evaluó la relación entre CPR y síndrome metabólico en la incidencia de eventos cardiovasculares en 14719 mujeres aparentemente sanas, con seguimiento de 8 años, se midieron los niveles de CPR , encontrándose que estaban más elevados proporcionalmente al número de criterios de síndrome metabólico.<sup>(22)</sup> En otro con seguimiento a 7 años se estudió la relación de CPR y síndrome metabólico y su utilidad para predecir futuros eventos cardiovasculares en 3037 sujetos 1681 mujeres, con un promedio de edad de 54 años concluyendo que tanto CPR como síndrome metabólico son predictores independientes de eventos cardiovasculares. <sup>(23)</sup>. Biasucci et al, encontraron que en 16 pacientes con niveles de CPR de 0.3mg/dl, tenían 8.6 más posibilidades de presentar eventos isquémicos que pacientes sin elevación de CPR, y en pacientes a los que se realizó angiografía coronaria, se encontró asociación entre CPR elevada y características más severas, ocasionadas por lesiones trombóticas <sup>(24)</sup>, También se ha visto relación entre CPR elevada y la necesidad de repetir procedimientos de revascularización <sup>(25)</sup>. Se hicieron mediciones de CPR en 1025 ( 518 asiáticos y 507 europeos) sanos entre 35 y 60 años de edad, encontrando cifras de CPR elevadas en 17% de asiáticos comparado con los europeos sugiriendo que existe un proceso inflamatorio subclínico que contribuye al incremento del riesgo cardiovascular en individuos asiáticos. <sup>(26)</sup>. Otro estudio en donde se realizaron 302 autopsias de hombres y mujeres que se encontraban con enfermedad aterosclerótica sin otra comorbilidad, se realizó la prueba de CPR de alta sensibilidad, de todas las autopsias a 73 de ellas se atribuyó la causa de muerte a enfermedad aterotrombótica, 71 a enfermedad coronaria con inestabilidad de placa y 158 debidas a causas no cardiaca la enfermedad aterotrombótica fué clasificada como, placa estable, erosión de placa y ruptura de placa, encontrando que los niveles de CPR estaban más elevados en presencia de ruptura de placa ( P 0.0001 ), <sup>(27)</sup>.

La expresión de CPR en ratones promueve activamente la enfermedad cardiovascular, produciendo un estado protrombótico y en combinación con apoE se observó aterosclerosis aórtica acelerada, la cual se asoció a incremento en el complemento, aumento de la expresión del receptor de angiotensina-1, aumento en la producción de VCAM-1 y colágeno aún sin la presencia de lesiones demostrables a nivel vascular.<sup>(28)</sup>.

En un estudio con seguimiento a 4 años realizado en 349 mujeres sanas, se concluyó que la CPR se asocia de manera independiente con un estado de hiperinsulinemia, lo que apoya la asociación entre inflamación subclínica y el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. <sup>(29)</sup>. También se ha visto que en sujetos obesos los niveles de proteína C reactiva, interleucina 6, y factor de necrosis tumoral alfa, se elevan de acuerdo al grado de obesidad este dato sugiere que el tejido adiposo es un factor determinante en el estado de inflamación crónica, <sup>(30)</sup>. <sup>(31)</sup>, Y con la disminución de peso disminuyen también los niveles de estos <sup>(32)</sup>, <sup>(29)</sup>. <sup>(33)</sup>. Se encontró una relación positiva entre los niveles de CPR y estenosis carotídea severa con una P significativa de ( 0.0001 ) en 1051 individuos con dislipidemia, y en un análisis multivariado se encontró una relación significativa entre CPR y el índice de masa corporal ( P 0.0001 ) y entre CPR y otros marcadores asociados a el síndrome metabólico. <sup>(34)</sup>. Y en un estudio transversal en 8592 habitantes de Groningen, The Netherlands. Se mostró relación entre microalbuminuria y CPR, <sup>(35)</sup>, ambos albuminuria y CPR, se encuentran frecuentemente elevados en la hipertensión arterial y predice el riesgo cardiovascular independientemente de los factores de riesgo convencionales, <sup>(36)</sup>. En estudios prospectivos se ha demostrado que CPR es un predictor independiente de infarto miocárdico en individuos aparentemente sanos. Y que agentes como la aspirina y las estatinas funcionan como atenuantes del riesgo inflamatorio, por lo que se podrían considerar como agentes de prevención primaria. <sup>(37)</sup>, ya que han mostrado que reducen los niveles de CPR , en particular con cerivastatina,<sup>(38)</sup>, en un año de seguimiento se encontró que la reestenosis coronaria ocurre con mayor frecuencia en pacientes que presentan niveles de CPR mas elevados (63% vs 27%, p 0.001). <sup>(39)</sup>, <sup>(40)</sup>.

En 3745 pacientes con síndrome coronario agudo, se observó que pacientes con niveles de LDL menores de 70mg/dl (en terapia con estatinas), tuvieron menos eventos cardiovasculares que aquellos con niveles altos., una diferencia idéntica se observó entre aquellos quienes tuvieron niveles de CPR menores a 2mg/l después del tratamiento con estatinas y aquellos que presentaron niveles altos a pesar del

tratamiento con éstas. por otro lado atorvastatina fué más efectiva que pravastatina para reducir los niveles de LDL y CPR, (41), (42).

También se han visto in vitro efectos protectores de la rosiglitazona (16).

La vasculopatía cardíaca progresiva se acompaña de un proceso inflamatorio sistémico, el cuál puede ser un factor determinante en la patogénesis del síndrome coronario y CPR podría ser un indicador para pacientes en riesgo. (43).

Ghrelin es un péptido gástrico con acciones cardiovasculares, se ha demostrado que inhibe la proaterogénesis en modelos experimentales (44).

Actualmente se encuentran más de 20 estudios epidemiológicos prospectivos, que han demostrado que CPR es un predictor independiente del riesgo cardiovascular, por lo menos 6 estudios de cohorte que han confirmado que CPR adiciona información pronóstica a la escala de riesgo de Framingham y 8 estudios transversales que han brindado información pronóstica adicional en el síndrome metabólico o en diabetes tipo 2, en contraste con otros biomarcadores que sólo reflejan el aspecto inflamatorio, CPR es relativamente económica, es una prueba que se encuentra ya estandarizada, y década con década muestra una variación muy similar a la del colesterol (45).

#### FACTORES CON LOS QUE SE MODIFICA CPR

La CPR aumenta	La CPR no se modifica
<p><b>1-</b> Enfermedades inflamatorias como:                      Artritis reumatoide.                      Fiebre reumática.                      Artritis tipo monoartritis                      Artritis seronegativas.                      Espondilitis inflamatorias                      Enfermedades inflamatorias vasculíticas                      La polimialgia reumática y                      Las arteritis de células gigantes.                      Enfermedades inflamatorias en otras localizaciones como las digestivas: Crohn y colitis ulcerosa                      Pulmonares: como el Wegener.</p> <p><b>2-</b> Necrosis tisular en general por isquemia o infarto.</p> <p><b>3-</b> Tumores malignos: pulmón, mama y del tubo digestivo.</p> <p><b>4-</b> El rechazo de trasplante de órganos ó de médula ósea.</p> <p><b>5-</b> Traumatismos, fracturas ó quemaduras.</p>	<p><b>1-</b> Enfermedades autoinmunes en situaciones de estado refractario como mencionado mas arriba.</p> <p><b>2-</b> Angor, sin lesión tisular.</p> <p><b>3-</b> Accidente vascular cerebral.</p> <p><b>4-</b> Epilepsia o estado convulsivante.</p> <p><b>5-</b> Embarazo.</p> <p><b>6-</b> Enfermedades virales comunes como resfriado común o gripe.</p> <p><b>7-</b> Asma y reacciones asmáticas ó alérgicas.</p>



## **Síndrome Metabólico**

Reaven describió la asociación entre hiperinsulinemia y enfermedad cardiovascular. Estos pacientes presentaban lo que denominó síndrome X, formado por un conjunto de alteraciones patológicas, destacando entre ellas la intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemia caracterizada por hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol de alta densidad (por sus siglas en inglés c-HDL). En los últimos años, este síndrome ha recibido diversas denominaciones, siendo la más aceptada la de síndrome metabólico. Se le han agregado otros atributos tales como obesidad víscero-abdominal, aumento de lipoproteínas de baja densidad (por sus siglas en inglés LDL) hiperuricemia, aumento del factor inhibidor del activador del plasminógeno (por sus siglas en inglés PAI-1) y del fibrinógeno, hiperandrogenismo y ovario poliquístico en mujeres en edad fértil, hígado graso con esteato-hepatitis no alcohólica, marcadores proinflamatorios y de disfunción endotelial <sup>(46)</sup>.

En la actualidad, podemos definir el síndrome metabólico como una condición patológica asociada a resistencia a la insulina e hiperinsulinemia que presenta un alto riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La OMS definió un criterio en pacientes diabéticos tipo 2 o intolerantes a la glucosa o resistentes a la insulina con 2 o más de las siguientes características: obesidad según IMC o relación de perímetro de cintura y cadera, dislipidemia según triglicéridos o C-HDL, hipertensión arterial y microalbuminuria. <sup>(53)</sup>. La definición de la National Cholesterol Education Program (NCEP) se basa en la coexistencia de cualquier combinación de tres alteraciones: en la distribución de grasa corporal, presión arterial, triglicéridos, HDL, y glicemia en ayunas. Obesidad abdominal (circunferencia abdominal > 102 cm en hombres y >88 cm en mujeres, TG  $\geq$ 150 mg/dl, HDL colesterol < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, Presión arterial  $\geq$  130-85 mmHg Glicemia basal en ayunas  $\geq$  110 mg/dl y reconoce que el síndrome metabólico condiciona un mayor riesgo de enfermedad coronaria, <sup>(54)</sup>.

En el año 2002 la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) amplió aún más el concepto, sumándole algunas situaciones clínicas como el Síndrome de ovario poliquístico, Acantosis Nigricans, el Hígado Graso no alcohólico, entre otros.

Varios estudios concuerdan en que alrededor de un 25% de la población adulta padece síndrome metabólico, que la prevalencia aumenta con la edad, siendo de un 24% a los 20 años, de un 30% o más en los mayores de 50 años y ya por encima de los 60 más del 40% de la población padece síndrome metabólico.

Un estudio que adquiere relevancia en la actualidad es el NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey). Este evalúa la prevalencia de síndrome metabólico y Diabetes mellitus en personas con 50 años de edad o más y se realiza en dos fases: 1988-1991 y 1991-1994. Se determina la presencia de síndrome metabólico según los criterios de la NCEP y la presencia de Diabetes por la medición de glucosa basal en ayunas ( $\geq 126$  mg/dl). Y las conclusiones a las que se llegaron son las siguientes:

La prevalencia de síndrome metabólico varía entre individuos con alteraciones del metabolismo glucídico. Un 25,8% de personas con normo glicemia basal y un 33.1% de personas con intolerancia a la glucosa tiene síndrome metabólico, las cifras superan el doble en individuos con glucosa alterada en ayunas y diabetes (siendo de 71.3% y 86% respectivamente).

Se evaluó la prevalencia de síndrome metabólico en población de USA usando los datos de la encuesta NHANES de 1994 y el criterio diagnóstico del NCEP-ATP III. En población adulta se encontró una prevalencia del 23,7%, siendo similar en hombres y mujeres.<sup>(55)</sup> Uno de los estudios más importantes, que involucró adultos de origen estadounidenses, reporta una prevalencia de síndrome metabólico de 23.4 % <sup>(15)</sup> , en otro estudio se reporta como 28.1% en la población general, 25.6% en hombres, 26.2 % en mujeres, 27.6% caucásicos, 32.7 % áfrico americanos, y 26.6 % en una población mexicana <sup>(17,18)</sup>. En un estudio con una población de 4.483 individuos entre 35 y 70 años, encontraron una prevalencia de síndrome metabólico (según el criterio de la OMS) de 12 % entre quienes tenían una tolerancia normal a la glucosa, de 53% en los intolerantes a la glucosa y de 82 % en los diabéticos. Con un seguimiento de 6.9 años, quienes presentaban el síndrome tuvieron mayor morbilidad coronaria con un riesgo relativo de 2,96 ( $p < 0,001$ ) y una mayor mortalidad cardiovascular con un riesgo relativo de 1,81 ( $p < 0,002$ ) . Concluyendo que el síndrome metabólico aumenta por 2 el riesgo de accidentes vasculares cerebrales y por 3 el riesgo de enfermedad coronaria; la mortalidad cardiovascular aumentó de un 2,2 % que tuvieron los sujetos sin el síndrome a un 12 % cuando el síndrome estaba presente ( $p < 0,001$ ). <sup>(57)</sup>.

Otro estudio the Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, Se evaluaron 1.209 hombres de 42 a 60 años, que fueron seguidos durante 11 años. El diagnóstico de síndrome metabólico fue hecho en los individuos en etapas tempranas, sin incorporar a los diabéticos ni a quienes tenían enfermedad cardiovascular clínica. Aplicando el criterio de la OMS se encontró mayor mortalidad coronaria, cardiovascular y total en los sujetos con Síndrome Metabólico <sup>(58)</sup>.

En un estudio publicado en el 2005 se evaluó a 2175 pacientes con síndrome metabólico y seguidos por un promedio de 4 años, de estos pacientes aproximadamente 21.3% desarrollaron enfermedad cardiovascular <sup>(17)</sup>.

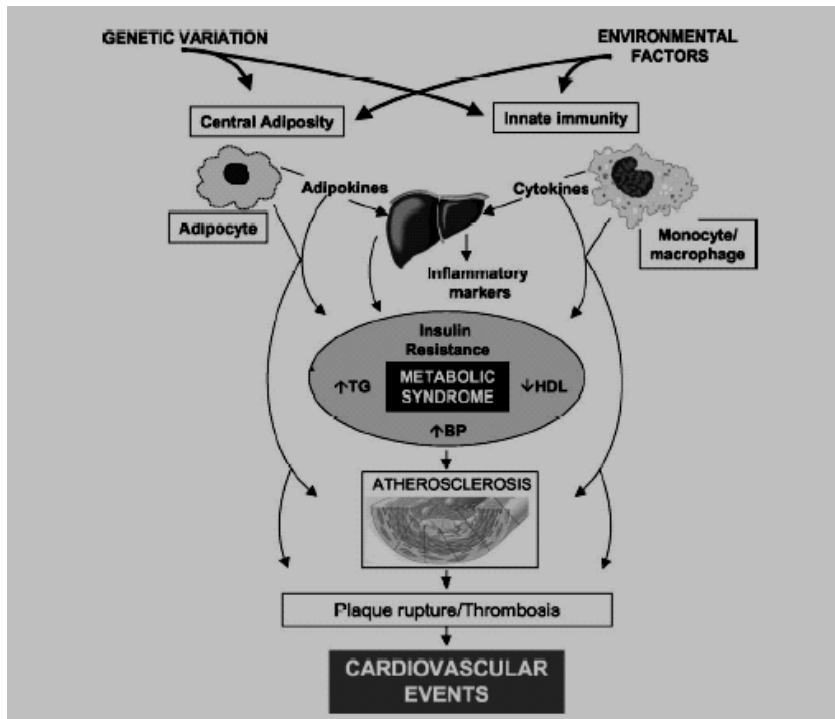
La patogénesis del síndrome metabólico es compleja y deja muchas interrogantes. Intervienen tanto factores genéticos como ambientales, que van a influir sobre el tejido adiposo y sobre la inmunidad innata. La obesidad juega un rol preponderante ya que el tejido adiposo, sobre todo el visceral o abdominal, es muy activo en la liberación de distintas sustancias: ácidos grasos, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT $\alpha$ ), Leptina, Resistina, Factor inhibidor de la activación de plasminógeno (PAI<sub>1</sub>), IL6, etc. Estos factores pudieran favorecer la aparición de un estado proinflamatorio, de RI y/o de daño endotelial. Por otro lado, la obesidad tiene una estrecha relación con la resistencia a la insulina (RI). Generalmente, la RI aumenta con el incremento del contenido de grasa corporal. Los ácidos grasos libres no esterificados (AG) que se generan aumentan en plasma y se encuentran con un hígado y una masa muscular resistentes a la insulina.

El aumento de AG en Hígado conduce a:

Aumento de gluconeogénesis, Incremento en la producción de triglicéridos: aumento de VLDL, LDL, con efecto aterogénico, disminución de HDL, mayor producción de sustancias con actividad protrombótica como: Fibrinógeno, PAI. Esteatosis hepática no alcohólica por depósito de triglicéridos. En músculo, se acumula tejido graso y se estimula la utilización de AG como fuente de energía en lugar de glucosa (favorecido por la RI). Esta glucosa no utilizada a nivel muscular, sumada a la mayor producción de glucosa hepática, genera hiperglicemia. En respuesta a esto, el páncreas incrementa la secreción de insulina manteniendo una glicemia basal normal. La activación de la inmunidad innata conduce a la liberación de citocinas por células del sistema inmune (macrófagos, monocitos). Estas contribuyen a la acción protrombotica y proinflamatoria.

Produce también cambios en las lipoproteínas plasmáticas, enzimas, proteínas transportadoras y receptores. Desde el punto de vista genético, una variedad de genes

han sido asociados al desarrollo de síndrome metabólico: genes reguladores de lipólisis, termogénesis, metabolismo de la glucosa y del músculo.



Fisiopatología del síndrome metabólico y su relación con el riesgo cardiovascular. Extraído de Reilly MP, Rader DJ. Circulation 2003; 108:1546-51.

## Componentes del síndrome metabólico

### Resistencia a la insulina

Se define como una condición caracterizada por una menor actividad biológica de la hormona que se expresa en sus diferentes acciones metabólicas, siendo la más evidente en el metabolismo de la glucosa. Esto se manifiesta en órganos y tejidos como el hígado, tejido adiposo, muscular y también en el endotelio. Un cierto grado de resistencia a la insulina es fisiológica durante la pubertad, en el embarazo y con el envejecimiento, siendo normalmente compensada por una mayor secreción de insulina por las células beta del páncreas. La resistencia a la insulina patológica puede ser secundaria a defectos del receptor de insulina o por trastornos de su acción a nivel post-receptor. Las mutaciones del receptor (se han descrito más de 30 a nivel de sus subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ ) (47). En la gran mayoría de los pacientes que tienen resistencia a la insulina, hay defectos a nivel post-receptor derivados de alteraciones genéticas, cuya expresión es favorecida por factores ambientales, entre los que destaca la obesidad abdominal, el sedentarismo, tabaquismo, algunos medicamentos (diuréticos, betabloqueadores, progestágenos, corticoides). La resistencia a la insulina se asocia significativamente a factores de riesgo

cardiovascular como la diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia y otros factores relacionados a la disfunción endotelial.

En un estudio se demostró que el 82,4% de los individuos que desarrollaron diabetes eran previamente insulino-resistentes <sup>(48)</sup>.

En otro encontraron insulino-resistencia evaluada por HOMA (Homeostasis Model Assessment) en el 60% de hipertensos y en más del 80% de individuos con aumento de triglicéridos y c-HDL bajo. <sup>(49)</sup>. Ciertos investigadores creen que la RI tiene un papel preponderante en la patogénesis del SM porque de ésta, y del hiperinsulinismo, derivan los factores de riesgo metabólicos. Por otro lado, la RI tiene una estrecha relación con la obesidad y el aumento de AG ya que es la causa principal de la misma. Para su medición de acuerdo al NCEP es suficiente dos cifras de glicemia basal mayor o igual a 110mg/dl. Existen otros métodos para determinarla de acuerdo a la OMS por medio del HOMA, CIGMA, CLAMP, etc.

### **Obesidad**

Es un trastorno metabólico que conduce a una excesiva acumulación de energía en forma de grasa corporal en relación con el valor esperado según el sexo, talla y edad. El criterio más exacto para el diagnóstico de obesidad es la determinación del porcentaje de grasa que contiene el organismo. Para ello se pueden utilizar diversas técnicas de medición que estiman el contenido de grasa del organismo, como son: la antropometría, la pletismografía por desplazamiento de aire, la absorciometría dual de rayos X y la impedanciometría, entre otras. En la práctica, el índice más utilizado para el diagnóstico de obesidad es el índice de masa corporal (IMC).

Índice de Masa	Corporal (Kg/m <sup>2</sup> )
Bajo Peso	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso	25- 29.9
Obesidad	> 30

La principal limitación del IMC es que no distingue entre la masa grasa y la masa libre de grasa. Para determinar con certeza esto último, se requieren técnicas como la TAC y la RMI. No sólo es importante la cuantificación de la grasa corporal sino también conocer su

patrón de distribución (central/periférica), se puede determinar utilizando distintos índices como son: el Índice cintura/cadera, cuando supera los 0,9 en hombres y 0,85 en mujeres, es indicativo de obesidad abdominal. La relación pliegue tricípital/pliegue subescapular y el índice de centralidad.

Más del 80% de los obesos son insulino-resistentes, el aumento de adipocitos viscerales modifica la actividad endocrino-metabólica de la insulina con aumento de secreción y niveles plasmáticos de ácidos grasos libres, del factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) y otras citocinas proinflamatorias así como disminución de la adiponectina. Los AGL generan resistencia a la insulina en el músculo al promover la fosforilación del IRS-1 en posición serina (en vez de en tirosina), lo que se traduce en menor traslocación de los transportadores de glucosa -GLUT-4-dependientes de la fosfatidilinositol-3-cinasa. La menor utilización de la glucosa a nivel de adipocitos y células musculares, y su mayor producción hepática, por neogluco-genesis, son la causa de la hiperglicemia y de hiperinsulinemia compensadora.<sup>(47)</sup>

.

### **Dislipidemia**

Se explica por un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos (por la mayor disponibilidad de AGL e hiperinsulinemia), mayor secreción de lipoproteínas VLDL y mayor catabolismo de las HDL con aumento de la excreción renal de apoA1. Las VLDL reciben colesterol esterificado desde las LDL y desde las HDL, transfiriéndoles, a su vez, triglicéridos. Las HDL y las LDL ricas en triglicéridos son sustrato de la lipasa intravascular hepática aumentando el catabolismo de las HDL, mientras las LDL se transforman en partículas más pequeñas y densas. Estas LDL son más aterogénicas porque son más susceptibles a la oxidación, siendo especialmente captadas por los receptores SR-A1 de los macrófagos del espacio subendotelial, generando una respuesta inflamatoria a medida que se transforman en células espumosas cargadas de colesterol. Además, la resistencia a la insulina reduce la actividad de la lipasa lipoproteica intravascular. Los efectos moleculares asociados a la resistencia a la insulina en la célula endotelial, son múltiples y complejos, pero en conjunto producen un estado pro-inflamatorio y pro-trombótico que explicarían el incremento en el riesgo cardiovascular. Tales como el aumento del estrés oxidativo por mayor producción de especies reactivas de oxígeno debido al aumento de AGL y de glucosa, directamente o a través de la activación de factores de transcripción. La mayor actividad del factor nuclear NF $\kappa$ B (por

disminución de su inhibidor) produce una mayor expresión de genes pro-inflamatorios. Como consecuencia de ello, se producen múltiples cambios, como alteraciones del tono y flujo vascular (menor actividad de la óxido nítrico sintetasa, aumento de la endotelina-1), aumento de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1), mayor permeabilidad vascular (aumento de VEGF), menor fibrinólisis (aumento del PAI-1), mayor reclutamiento de monocitos (aumento de MCP-1), aumento de citocinas (IL-6, TNF $\alpha$ ) y proteína C reactiva (CPR). (50, 51). Los niveles de LDL en que se debe iniciar el tratamiento farmacológico y no farmacológico ya está establecido en el estudio de NCEP, el nivel óptimo de LDL debe ser menor a 160mg/dl en pacientes que no tienen factores de riesgo o que tienen uno solo, con cifras mayores o iguales a 160mg/dl se debe iniciar terapia en el cambio de vida, y con cifras mayores o iguales a 190mg/dl se debe comenzar tratamiento farmacológico, en pacientes que tienen más de dos factores de riesgo la meta es de cifras menores a 130mg/dl, la terapia en el cambio de vida se iniciará con cifras iguales o mayores a 130mg/dl o 160mg/dl (dependiendo de su riesgo calculado a 10 años, según la escala de Framingham), y en pacientes con enfermedad coronaria o su equivalente ya establecido, deben tener un LDL menor a 100mg/dl. (46).

Recientes estudios prospectivos indican que la hipertrigliceridemia, también es un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria. Aquellos factores que contribuyen a una elevación de triglicéridos, en la población en general incluyen, obesidad, sobrepeso, vida sedentaria, tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, una dieta con exceso de carbohidratos ( mayor al 60% del consumo energético), enfermedades ( DMT2, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrítico), medicamentos ( corticoesteroides, estrógenos, retinoides, dosis elevadas de beta-bloqueadores), y alteraciones genéticas ( hipertrigliceridemia familiar, hiperlipidemia combinada ) (55). Se considera un valor normal cifras menores a 150mg/dl, con un límite superior de 150-199 mg/dl, un valor de 200 a 499 mg/dl se considera elevado y muy elevado cifras mayores a 500mg/dl (46). En todos los adultos de 20 años y mayores se debe obtener un perfil de lípidos ( colesterol total, HDL, LDL, y triglicéridos) cada 5 años (46).

## **Hipertensión Arterial**

La hipertensión arterial sistémica afecta un billón de personas mundialmente (51), conforme aumenta la edad de la población, así aumentará la prevalencia de esta enfermedad. Para que un paciente sea considerado hipertenso según los criterios de la OMS los valores de presión arterial deben igualar o superar los 140-90 mmHg y según

los criterios de la NCEP igualar o superar los 130-85 mmHg. En la patogenia de la hipertensión arterial se conoce que intervienen múltiples factores: genéticos, ambientales, endócrinos, metabólicos, etc. Se destacan aquellos relacionados a un estado de resistencia a la insulina/hiperinsulinismo: Activación del sistema Renina-Angiotensina, efecto estimulador del sistema nervioso simpático, aumento del gasto cardiaco, incremento en la reabsorción de sodio y agua a nivel renal , disminución de la acción vasodilatadora de la insulina. Si bien la insulina es una hormona vasodilatadora, al generarse resistencia a esta acción se produce una tendencia a la vasoconstricción. Por otro lado, su efecto a nivel renal es mantenido. Es decir, la variación del contenido de sodio en la dieta también influye en los niveles de presión arterial. En un estudio donde se comparan dietas con diferentes concentraciones de sodio se demostró que altos contenidos de sodio en la ingesta, se compensa con aumento del Factor Natriurético Auricular, descenso de la actividad del Sistema Renina Angiotensina, Disminución de los niveles de Aldosterona, pero sobre todo, descenso del óxido nítrico (ON). Estos efectos dependen del grado de sensibilidad a la insulina. En un estado de RI, esta relación entre el contenido de sodio en la dieta y el ON se pierde y este último es incapaz de compensar el incremento en los niveles de sodio plasmático. Se conoce una estrecha relación entre la hipertensión arterial y el tejido adiposo visceral. Esta puede ser atribuida a varias sustancias liberadas por el tejido adiposo ( PAI, AG, leptina )

### **Estado protrombótico**

Este factor de riesgo se caracteriza por elevaciones del Fibrinógeno, PAI<sub>1</sub> y posiblemente otros factores de la coagulación. El plasminógeno es la globulina que inicia la fibrinólisis, por tanto, un incremento en la concentración de su principal inhibidor (PAI) aumentará el riesgo de enfermedad cardiovascular de origen trombótico. Especialmente la grasa visceral, contribuye de manera importante a la elevación de los niveles plasmáticos de dicho factor.

### **Estado proinflamatorio**

La obesidad parece estar relacionada a un estado inflamatorio de bajo grado, probablemente consecuencia de la secreción de citocinas proinflamatorias por los adipocitos. Estas pueden ser la base de varios de los componentes del Síndrome de RI, de disfunción endotelial y potencialmente, de riesgo cardiovascular. Las principales son: CPR, FNT $\alpha$  , IL-6.



## **Proteína C Reactiva**

La PCR es un reactante de fase aguda de la inflamación que aumenta en plasma en estados de inflamación crónica subclínica. Disminuye la angiogénesis, favorece la apoptosis de las células endoteliales, disminuye la supervivencia y diferenciación de células endoteliales progenitoras e incrementa la expresión endotelial de moléculas de adhesión.

El FNT $\alpha$  es sintetizado y liberado por músculo esquelético y cardíaco, además del tejido adiposo. En cuanto a sus funciones, en el adipocito es capaz de inhibir por un lado la actividad y la expresión de la lipoproteinlipasa, y por el otro, la activación de la insulina, a través de la fosforilación de la serina del receptor de insulina.

La IL<sub>6</sub> es un importante marcador de infección y estados inflamatorios, siendo un regulador relevante de la producción hepática de CPR y otros reactantes de fase aguda.

Estos marcadores de inflamación son factores de riesgo emergentes no considerados aún dentro de los criterios diagnósticos de SM porque su relación con este último no ha quedado claramente establecida.

## **Microalbuminúria**

La microalbuminuria, o, la presencia de proteínas en orina, es un fuerte predictor de mortalidad cardiovascular. En un estudio prospectivo de individuos sin Diabetes, la presencia de microalbuminuria predice el desarrollo de diabetes tipo 2. Ésta ha sido relacionada con un incremento en la salida transcapilar de albúmina y con el stress oxidativo.

El síndrome metabólico es una condición prevalente que se asocia a la obesidad y a estilos de vida poco saludables. Constituye un factor que aumenta en 2 a 4 veces el riesgo cardiovascular. Su diagnóstico clínico es simple, las patologías constitutivas del síndrome deben tratarse integralmente. Sin embargo, aún falta información sobre el impacto en el riesgo cardiovascular, del uso de fármacos que reducen la resistencia a la insulina (glitazonas) y del efecto de las terapias combinadas para las dislipidemias aterogénicas propias del Síndrome. (55 , 56).

## **Planteamiento**

¿Es la proteína C reactiva un marcador independiente de daño vascular en pacientes con síndrome metabólico ?

## **Justificación**

El síndrome metabólico es una condición prevalente que se asocia a la obesidad y a estilos de vida poco saludables. Constituye un factor que aumenta en 2 a 4 veces el riesgo cardiovascular. Su diagnóstico clínico es sencillo, las patologías constitutivas del síndrome deben tratarse integralmente. Sin embargo, aún falta información sobre el impacto en el riesgo cardiovascular, la medición de proteína C reactiva es un estudio económico, que brinda información adicional y pronóstica.

## **Objetivo**

Determinar la frecuencia en la que se presenta aumento de los niveles de proteína C reactiva en pacientes con enfermedad vascular y síndrome metabólico.

## **Hipótesis.**

Si los pacientes con síndrome metabólico cursan con riesgo elevado para presentar enfermedad cardiovascular y se conoce que la proteína C reactiva es un marcador de daño cardiovascular entonces en los pacientes con antecedente de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular se observará aumento en los niveles de proteína C reactiva.

## **Materiales y Método.**

Con pacientes de la consulta externa de Medicina Interna que contaban con el diagnóstico de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios del ATP III con y sin antecedentes de enfermedad vascular, con asignación secuencial de los casos, con un nivel de confianza del 95%, poder de prueba del 80%, razón de momios de 3, se realizó un caso por cada control y una n= 78 pacientes por cada grupo:

- a) pacientes con síndrome metabólico y antecedente de enfermedad vascular con proteína C reactiva elevada
- b) pacientes con síndrome metabólico y antecedente de enfermedad vascular con proteína C reactiva normal
- c) pacientes con síndrome metabólico sin antecedente de enfermedad vascular con proteína C reactiva elevada
- d)** pacientes con síndrome metabólico sin antecedentes de enfermedad vascular con proteína C reactiva normal.

La glucosa fue medida con Glucosa Reagent , Synchron CX Systems, Beckman Coulter; HDL: HDL Cholesterol HDLD 2x200 Synchron Systems Beckman Coulter, triglicéridos: Triglycerides Reagent TG 2x300 Synchron Systems Beckman Coulter, proteína C reactiva: CPR Reagent, Synchron Systems Beckman Coulter, peso corporal : Basic A'reyes Mexico de 140 kg. Diámetro de cintura con cinta métrica en centímetros, presión arterial : Tycos 360mmHg

## **Criterios de selección:**

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Mayores de 18 años Ambos sexos Firmen carta de consentimiento Cumplan criterios de síndrome metabólico	Insuficiencia cardiaca Enfermedades reumáticas Procesos neoplásicos Procesos infecciosos agudos o crónicos Fumadores Postransplantados Uso de inmunosupresores Traumatismos quemaduras

## Validación de datos

Para analizar los resultados obtenidos se utilizaron métodos estadísticos descriptivos tales como media, moda, desviación estándar, proporciones y porcentajes, ya que se reporta avance preliminar con relación al tamaño de la muestra calculado. Y se analizaron las siguientes variables:

INDEPENDIENTES		DEPENDIENTES	
Variable	Escala	Variable	Escala
Edad (años)	Cuantitativa –continua	CPR (mg/l)	Cuantitativa-continua
Peso (kg)	Cuantitativa-continua	CPR mayor 3mg/L (alta)	Ordinal
Triglicéridos (mg/dl)	Cuanitativa-continua	CPR menor 3mg/L(baja)	
Glucosa (mg/dl)	Cuantitativa-continua		Ordinal
HDL (mg/dl)	Cuantitativa-continua		
TA sistólica ( mmHg)	Cuantitativa-continua		
TA diastólica (mmHg)	Cuantitativa-continua		
Cintura (cm)	Cuantitativa-continua		
Sexo ( hombre-mujer)	dicotomica		
Antecedente de enfermedad vascular (si – no).	Dicotómica		
Tipo de enfermedad vascular ( EVC, IM, angor pectoris, TEP, TVP)	categórica		

**Diseño.**

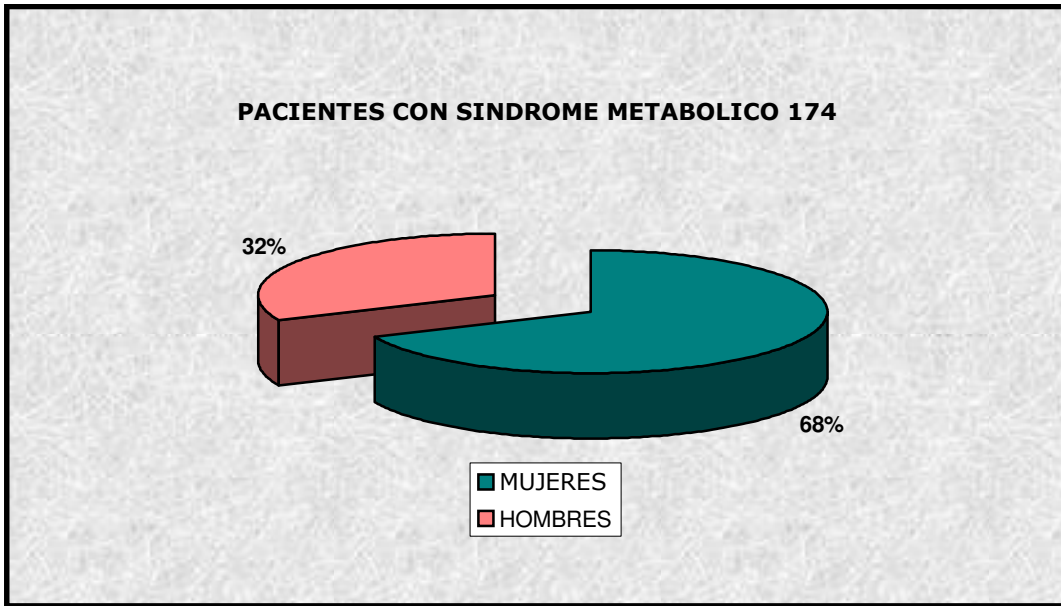
Se realizó un estudio de casos y controles pareado, descriptivo, abierto, observacional, ambispectivo y transversal.

**RESULTADOS:**

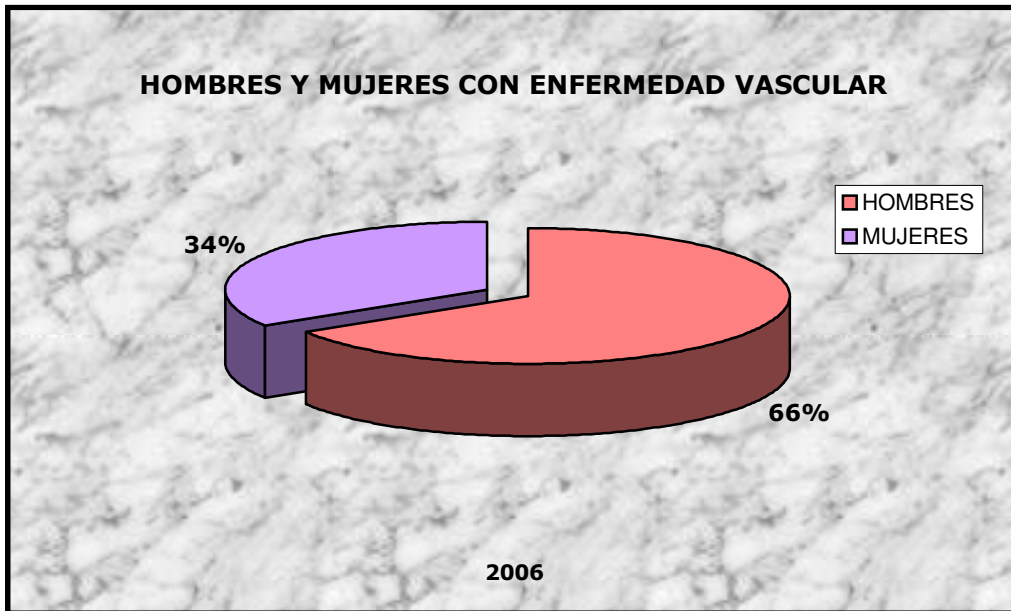
El tamaño de la muestra estimado para la realización de este estudio fue de 312 pacientes, divididos en cuatro grupos:

- a) pacientes con antecedente de enfermedad vascular y proteína c reactiva elevada ( $>3\text{mg/L}$ ).
- b) Pacientes con antecedente de enfermedad vascular y proteína c reactiva baja ( $<3\text{mg/L}$ ).
- c) Pacientes sin antecedente de enfermedad vascular y proteína c reactiva elevada ( $>3\text{mg/L}$ ).
- d) Pacientes sin antecedente de enfermedad vascular y proteína c reactiva baja ( $<3\text{mg/L}$ ).

En la muestra que se obtuvo de 174 pacientes en el período comprendido entre el 1ro. Julio al 30 de septiembre del 2006, el 68.39 % fueron mujeres y 31.60 % fueron hombres.

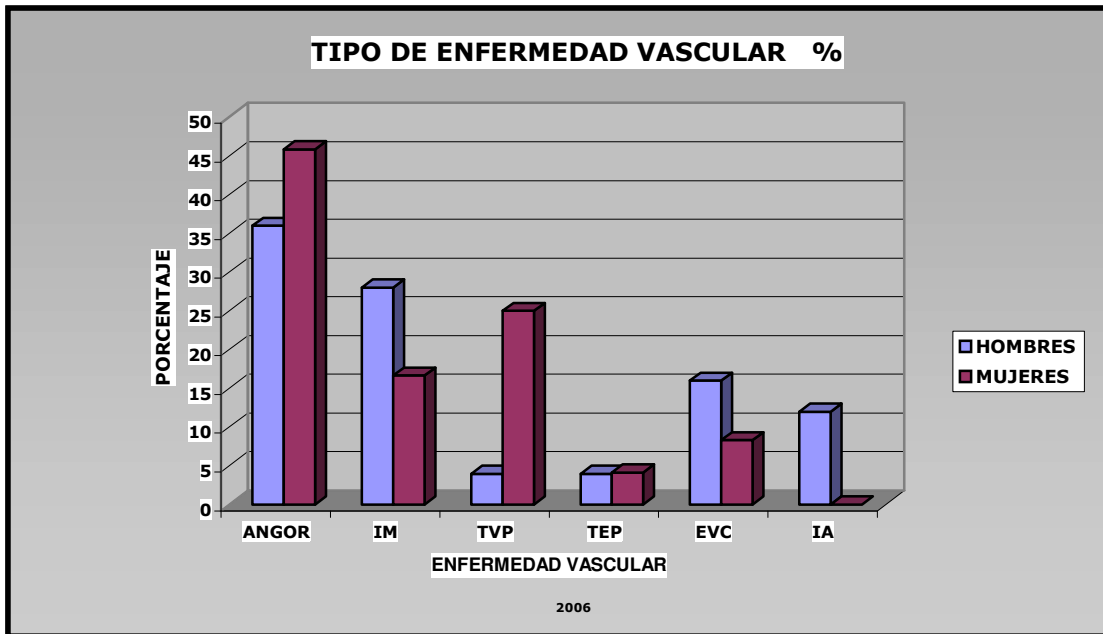


De esta población un 22.9 % presentó antecedente de enfermedad vascular, de estos 17.64 % correspondió a mujeres y 34.5 % a hombres.



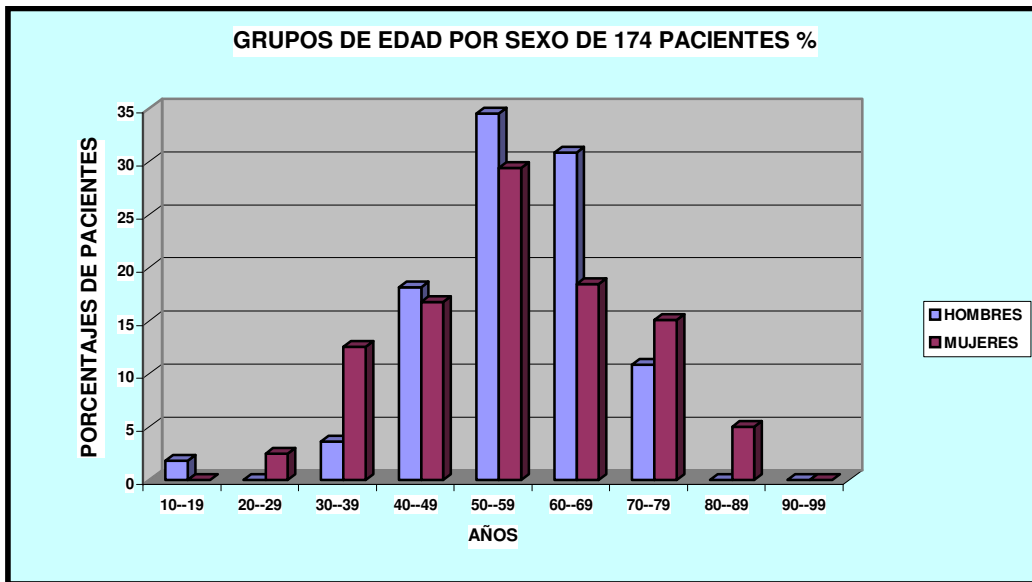
Las enfermedades vasculares en orden de frecuencia fueron angor en el 50% de la población con enfermedad vascular predominando en el sexo femenino 45.83%, con

respecto al masculino 36%, infarto del miocardio 27.5% predominando en el sexo masculino 28% con respecto al femenino que fué de 16.6%, trombosis venosa profunda con 17.5% predominando en el sexo femenino 25% con respecto al masculino 4%, evento vascular cerebral 15% predominando en el sexo masculino 16% con respecto al femenino 8.33%, insuficiencia arterial 7.5% que predominó en el sexo masculino, tromboembolia pulmonar 5% presentando igual porcentaje en hombres y mujeres del 4%.



La edad promedio fue de 56.26 años, con una media de 52.68 años, mediana de 55 años, y una desviación estándar de 13.24, con edad mínima de 18 años y máxima de 86 años.



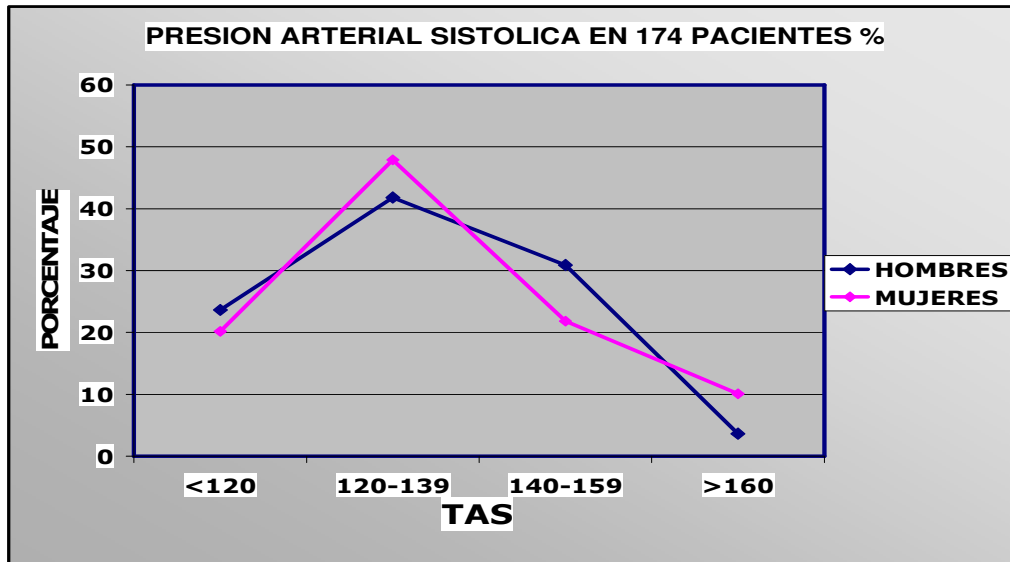


En cuanto al peso se encontró un promedio de 74.6 kg , con una media de 71.87 kg , mediana de 72 kg, y desviación estándar de 14.69, con peso mínimo 46.5 kg de y máximo de 120.6 kg; talla promedio de 153.61 cm., con media de 99.8 cm, mediana de 154 cm, con talla mínima de 138 cm y máxima de 176 cm.

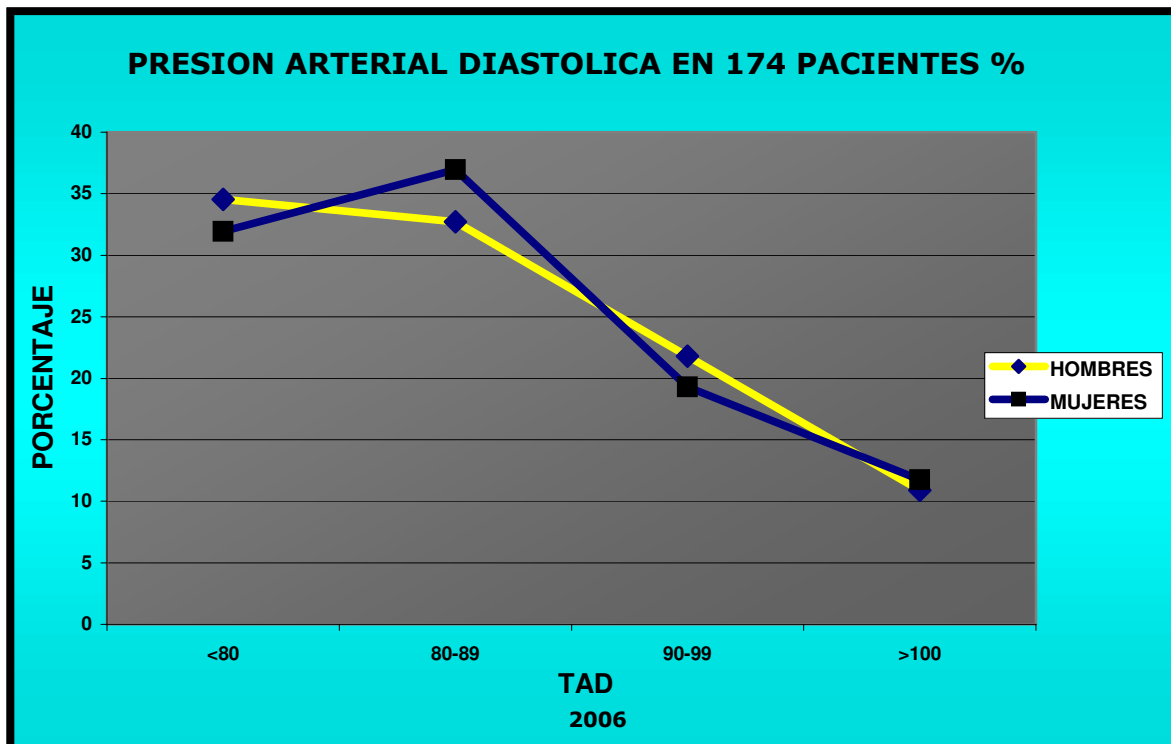
El índice de masa corporal presentó un promedio de 31.18 , con media de 30.34 , mediana de 30.2, desviación estándar 5.36, con un IMC mínimo de 21.8 y máximo de 47.2.

En cuanto a la circunferencia de cintura se encontró un promedio de 100.95cm , con media de 99.77cm, mediana de 99 cm, y desviación estándar de 11.19cm, con circunferencia de cintura mínima de 77 cm y máxima de 132 cm.

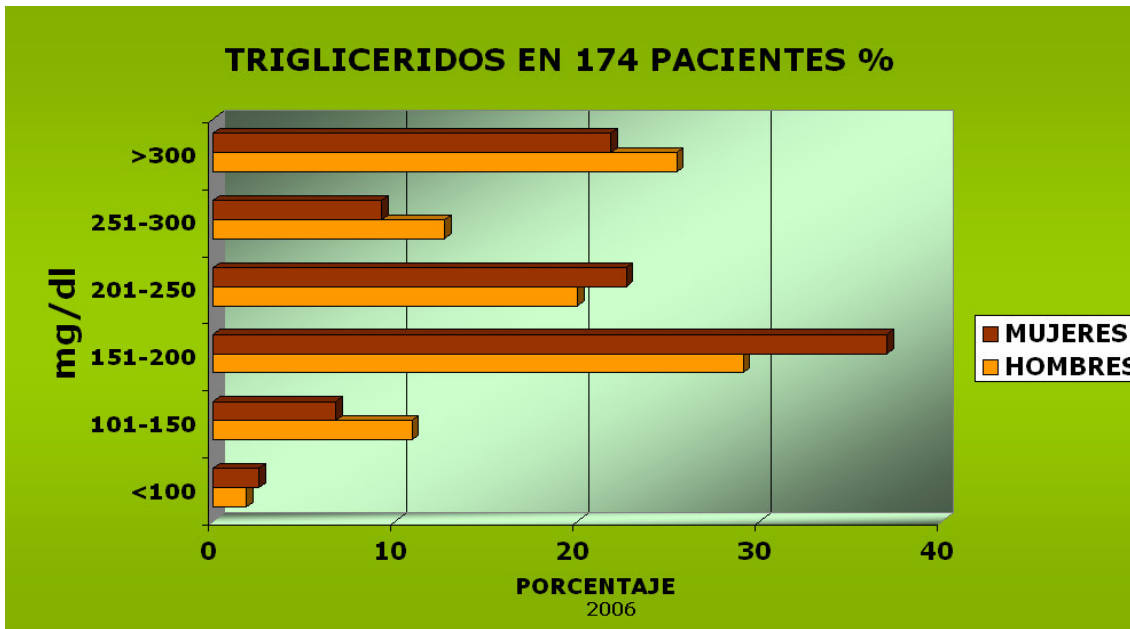
En cuanto a la presión arterial sistólica se encontró un promedio de 129.94 mmhg , media de 127.01 mmhg, mediana de 130 mmhg, desviación estándar de 19.64 mmhg, con presión arterial sistólica mínima de 90 mmhg y máxima de 200 mmhg.



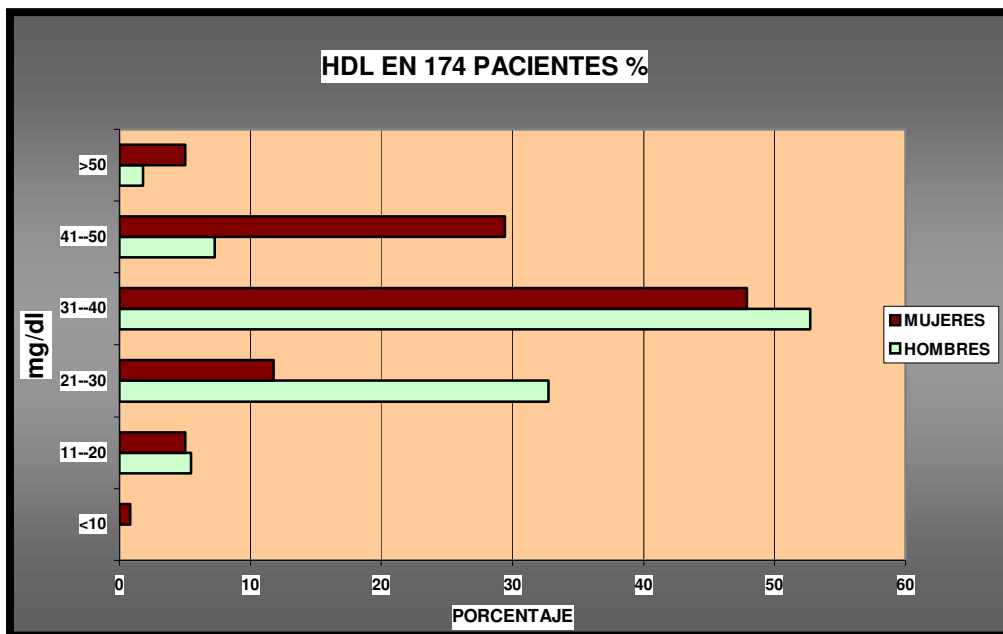
La presión arterial diastólica se encontró un promedio de 80.32 mmhg, media de 78.52 mmhg, mediana de 80 mmhg, desviación estándar de 12.10, con cifra mínima de 60 mmhg y máxima de 110 mmhg.



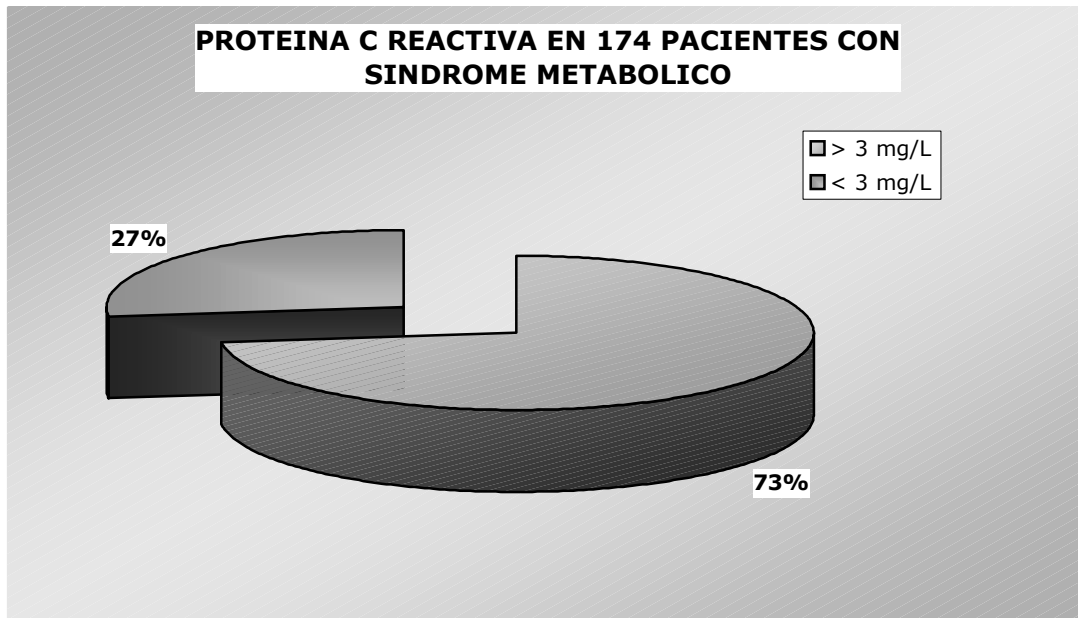
Triglicéridos con un promedio de 249.17 mg/dl, media de 207.44 mg/dl, mediana de 215 mg/dl, desviación estándar de 125.83 mg/dl, con un valor mínimo de 91 mg/dl y máximo de 716 mg/dl.



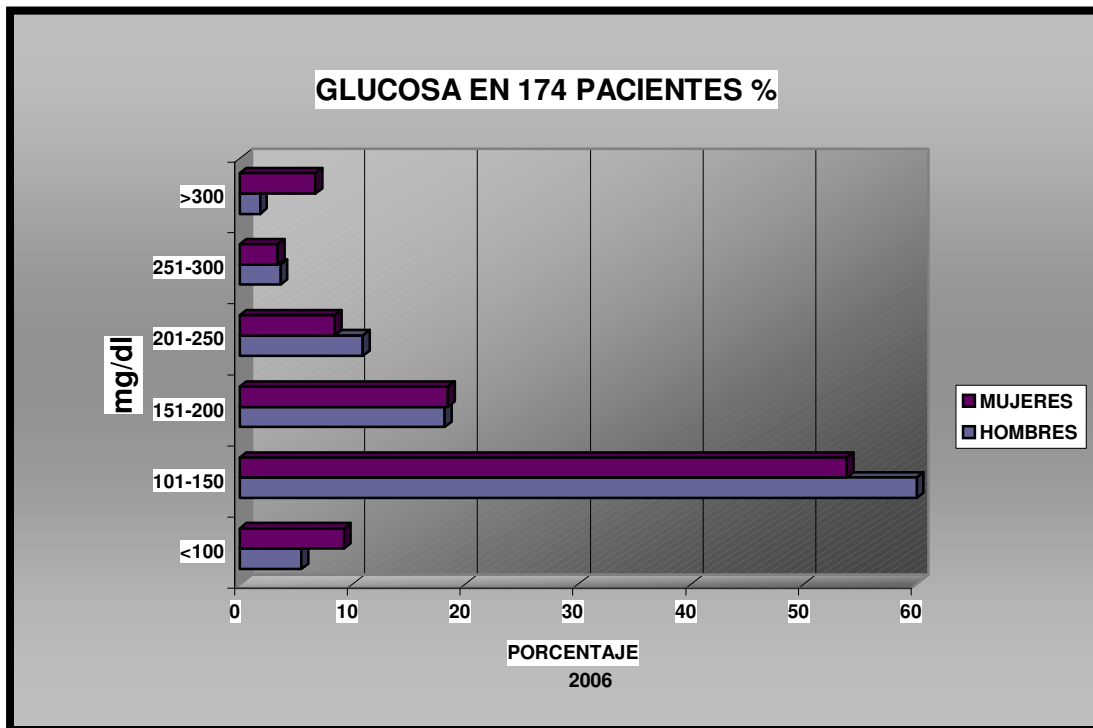
HDL con un promedio de 35.38 mg/dl, media de 31.21 mg/dl, mediana de 36 mg/dl, desviación estándar de 9.05, con cifra mínima de 3 mg/dl y máxima de 62 mg/dl.



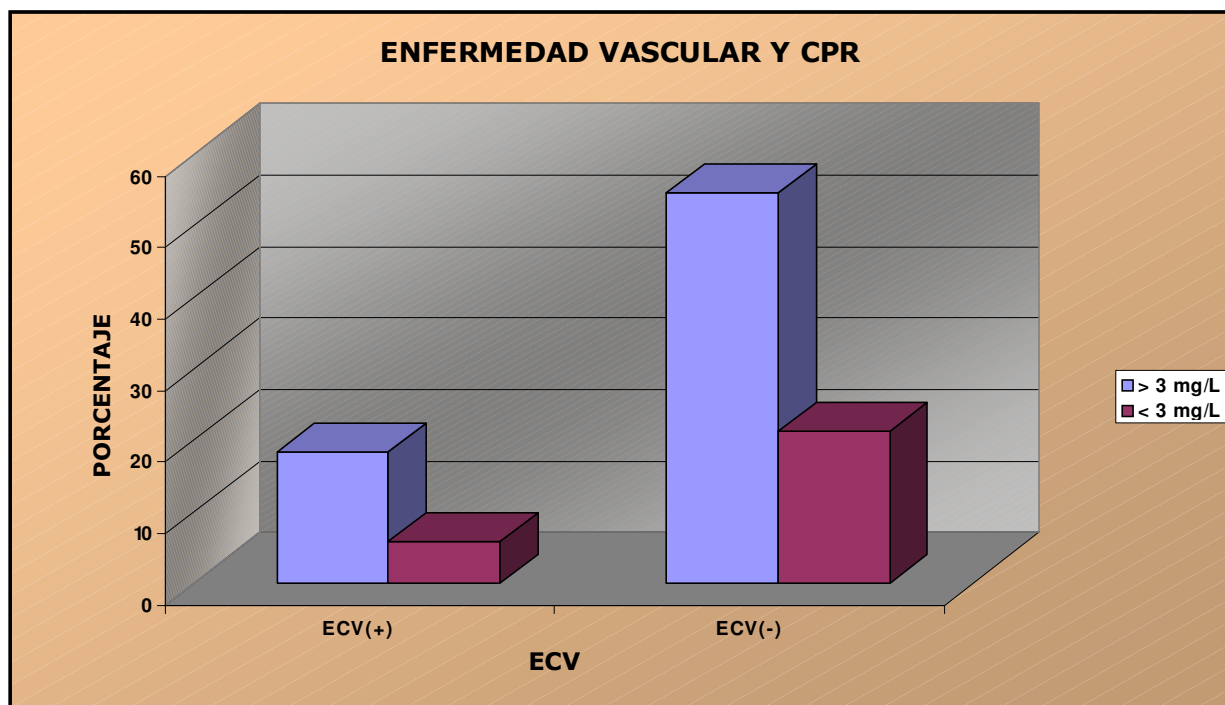
Proteína c reactiva se encontró promedio de 17.2mg/L, con media de 2.5 mg/L, mediana de 5.5 mg/L, desviación estándar de 4.00, con un valor mínimo de 0.1 mg/L y máximo de 21.6 mg/L.



Glucosa con promedio de 151.38 mg/dl, media de 135.07 mg/dl, mediana de 127 mg/dl, desviación estándar de 60.28 mg/dl, con un valor mínimo de 86 mg/dl y máximo de 379 mg/dl.



En cuanto a la la correlación de proteína c reactiva con enfermedad vascular, se encontró, que 18.39% de la población de estudió que tenía enfermedad vascular, también presentó, cifras mayores a 3mg/L de CPR, 5.74% con presencia de enfermedad vascular, presentó cifras menores a 3mg/L de CPR, 54.59% de la población que no presentó enfermedad vascular, tuvo cifras de CPR mayores a 3mg/L y 21.26% de la población que no presentó enfermedad vascular, tuvo cifras menores a 3mg/L de CPR, como puede apreciarse en la gráfica.



## ENFERMEDAD VASCULAR Y CPR EN 174 PACIENTES

ECV (+)                      ECV(-)

CPR > 3mg/L

<b>A</b> (verdaderos positivos) <b>17</b>	<b>B</b> (falsos positivos) <b>70</b>
<b>C</b> (falsos negativos) <b>6</b>	<b>D</b> (Verdaderos negativos) <b>26</b>

CPR <3mg/L

## ENFERMEDAD VASCULAR Y CPR EN 119 MUJERES

ECV (+)                      ECV(-)

CPR > 3mg/L

<b>A</b> (verdaderos positivos) <b>15</b>	<b>B</b> (falsos positivos) <b>25</b>
<b>C</b> (falsos negativos) <b>4</b>	<b>D</b> (Verdaderos negativos) <b>11</b>

CPR <3mg/L

ENFERMEDAD

ECV (+)                      ECV(-)

CPR > 3mg/L

<b>A</b> (verdaderos positivos) <b>32</b>	<b>B</b> (falsos positivos) <b>95</b>
<b>C</b> (falsos negativos) <b>10</b>	<b>D</b> (Verdaderos negativos) <b>37</b>

CPR <3mg/L

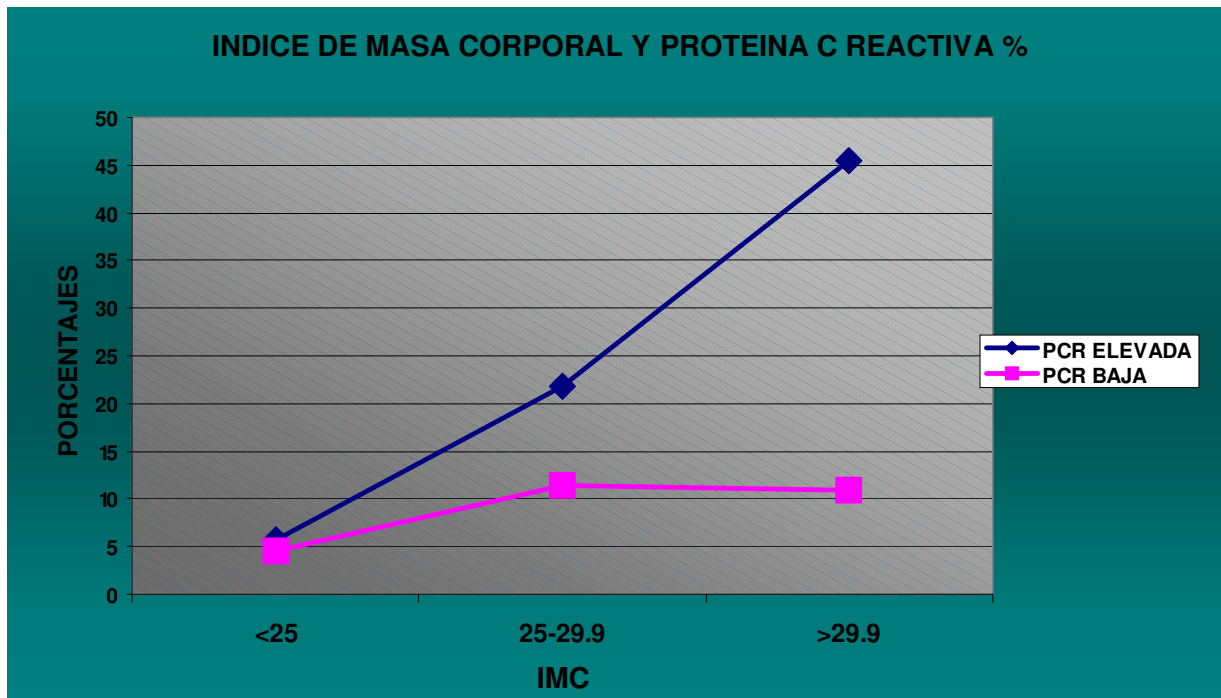
Sensibilidad	0.761
Especificidad	0.280
Valor predictivo positivo	0.251
Valor predictivo negativo	0.787
Exactitud	0.396
Prevalencia	0.241
Razón Momios	1.25
Rango de confianza	0.52-3.02
Limite de confianza	95%
Riesgo relativo	1.18
Mantel y hezel	0.29
p	0.5926

Sensibilidad	0.739
Especificidad	0.270
Valor predictivo positivo	0.195
Valor predictivo negativo	0.812
Exactitud	0.361
Prevalencia	0.193
Razón Momios	1.05
Rango de confianza	0.34-3.37
Limite de confianza	95%
Riesgo relativo	1.04
Mantel y hezel	0.01
P	0.923

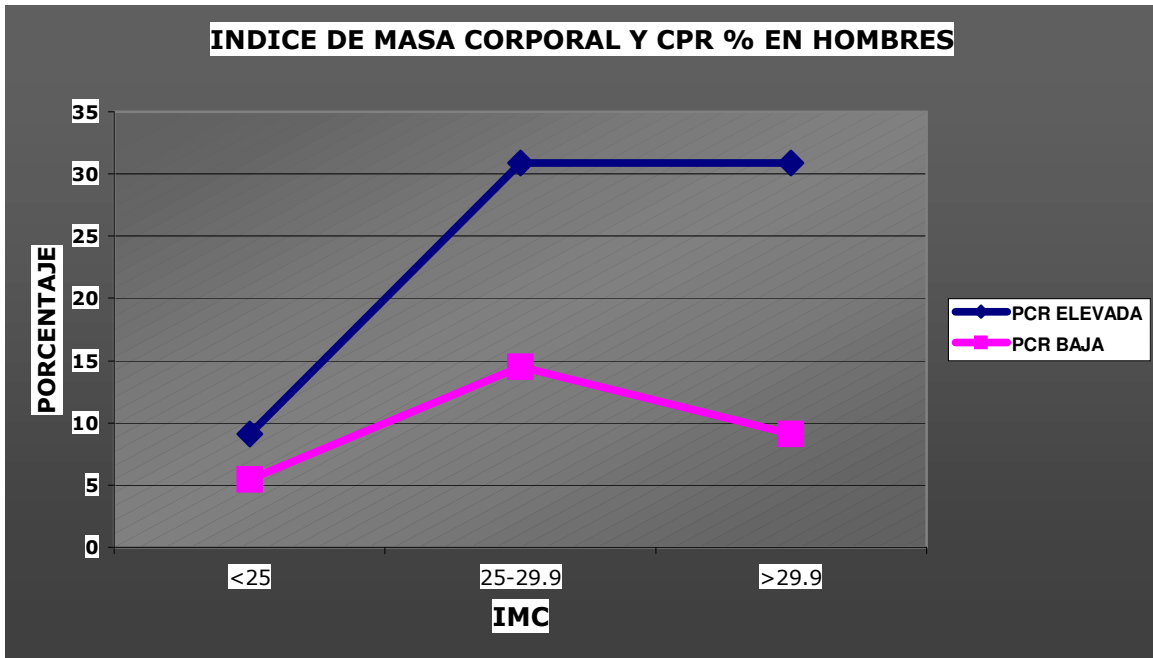
## VASCULAR Y CPR EN 55 HOMBRES

Sensibilidad	0.789
Especificidad	0.305
Valor predictivo positivo	0.375
Valor predictivo negativo	0.733
Exactitud	0.472
Prevalencia	0.345
Razón Momios	1.65
Rango de confianza	0.38-7.54
Limite de confianza	95%
Riesgo relativo	1.41
Mantel y hezel	0.56
p	0.455

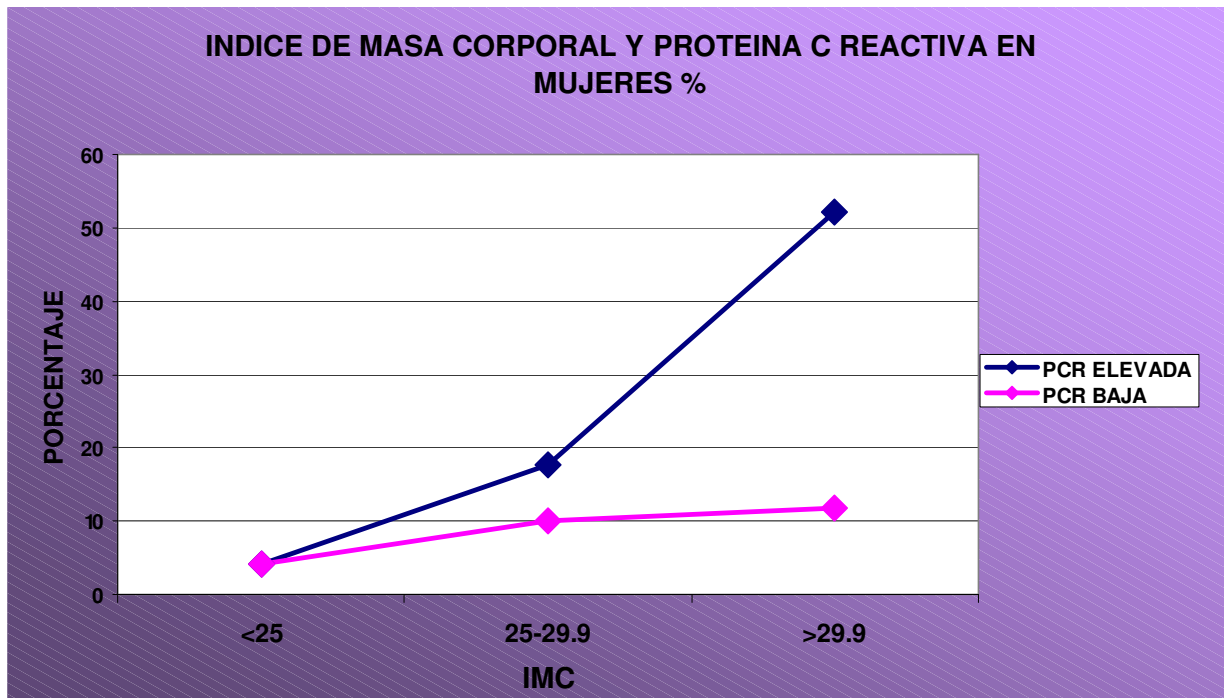
En cuanto al IMC se tomaron parámetros de acuerdo a la media de la población > 30 y < 30, encontramos que el 45.40% de los pacientes que tuvieron IMC mayor a 30, presentaron cifras de CPR > 3mg/L y 10.91% de pacientes con IMC >30, presentaron cifras de CPR < 3mg/L, por otro lado 27.58 % de los pacientes con IMC < 30 tuvieron cifras de CPR >3mg/L y 16.09% tuvieron cifras de CPR < 3mg/L.



En la población masculina se observó que 30.90% de los pacientes que presentaron IMC>30 presentó cifras de CPR >3mg/L y 9.09% <3mg/L, y 40% de los pacientes que presentaron IMC <30 presentaron cifras de CPR >3mg/L y 20% <3mg/L.



En la población femenina se encontró que un 52.10% de las pacientes que presentaron IMC >30, tuvieron cifras de CPR >3mg/L y 11.76% <3mg/L y 21.84% de las pacientes con IMC<30 presentó cifras de CPR >3mg/L y 14.28% <3mg/L.



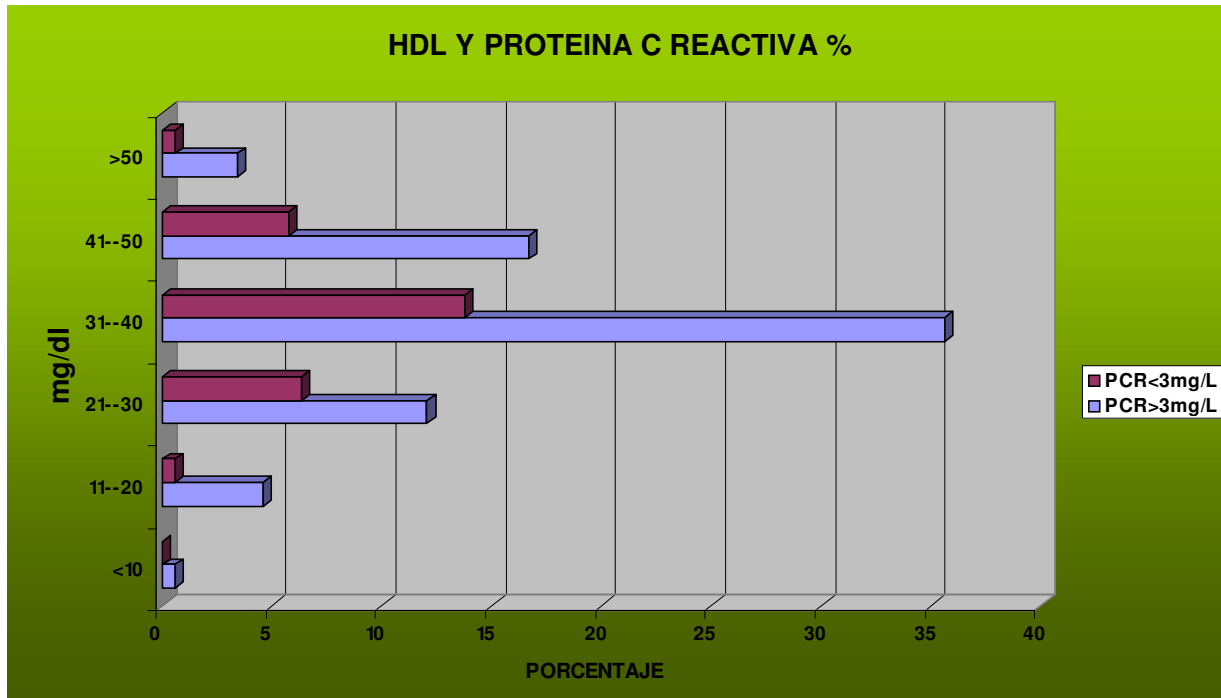


En cuanto a la circunferencia de la cintura en cm. Se tomaron de manera arbitraria valores de la media de la población (100cm), de acuerdo a éste parámetro, el 39% de la población que presentó circunferencia de cintura >100 cm, presentó cifra de CPR > a 3mg/L y 8.04% < a 3mg/L, y 34.48% de los pacientes que tuvieron circunferencia de cintura <100 cm. Presentaron cifras de CPR >3mg/L y 18.39% cifras de CPR <3mg/L.

de acuerdo a los criterios del ATPIII, se observó que 34.5% de los varones que tuvieron circunferencia de cintura >102cm presentaron cifras de CPR >3mg/L y 10.90% < 3mg/L. Por otro lado los pacientes que tuvieron circunferencia de cintura <102cm presentaron cifras de CPR > a 3mg/L y 18.18% < 3mg/L.

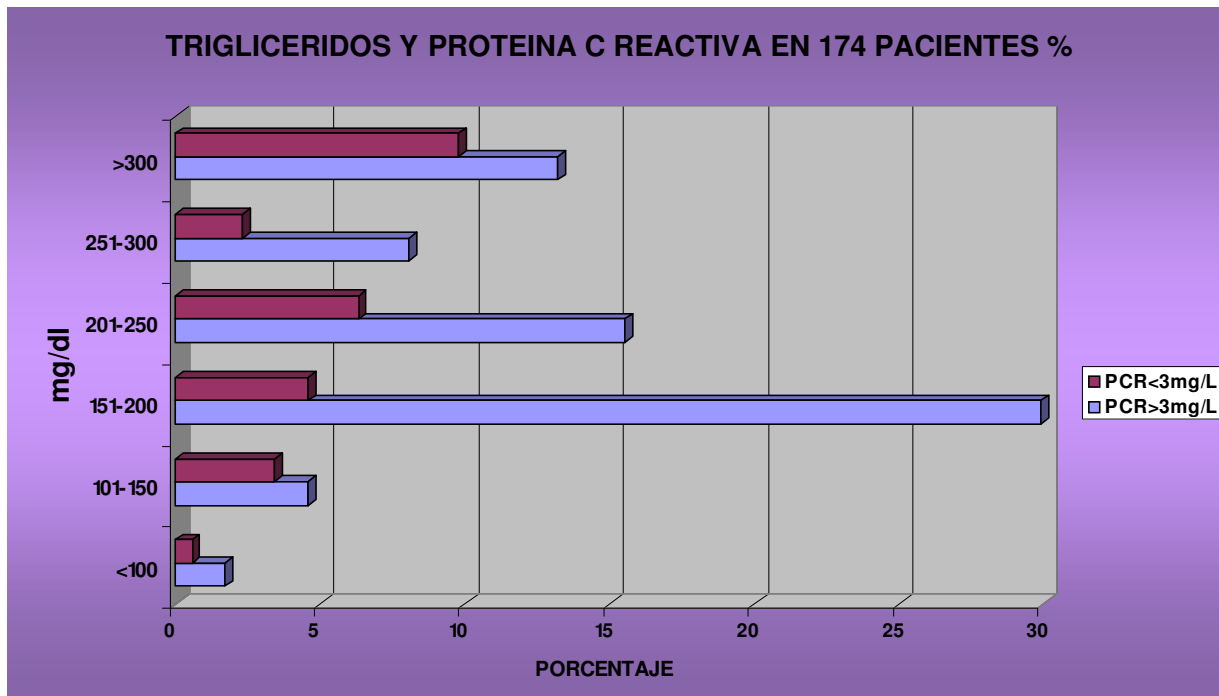
En la población femenina se observó que el 68.06% de las pacientes que tuvieron circunferencia de cintura >88cm presentaron cifras de CPR >3mg/L y 22.68% <3mg/L, un 5.88% de ésta población que tuvo circunferencia de cintura <88cm, presentó cifras de CPR >3mg/L y 3.36% cifras <3mg/L.

En cuanto a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), se observó que de acuerdo a los criterios de ATPIII, en la población masculina el 3.63% de los varones que presentaron cifras de HDL >40mg/dl, tuvieron cifras de CPR >a 3mg/L y 5.45% <3mg/L y el 67.27% de los pacientes que tuvieron cifras de HDL <40mg/dl tuvieron cifras de CPR >3mg/L y 23.63% <3mg/L.



En cuanto a la población femenina se observó que un 68.90% de las mujeres que tuvieron HDL <50 mg/dl, presentaron cifras de CPR >3mg/L y 26.05% <3mg/L, por otra parte un 5.04% las mujeres que presentaron HDL >50mg/dl tuvieron cifras de CPR > 3mg/L y 0% < 3mg/L.

En cuanto a los triglicéridos se encontró que 66.66% de la población que tuvo cifras de triglicéridos > 150 mg/dl presentó cifras de CPR > 3mg/L y 22.9% < 3mg/L; 6.32% de los pacientes que tuvieron cifras de triglicéridos < 150mg/dl, presentaron cifras de CPR >3mg/L y 4.02% < 3mg/L.

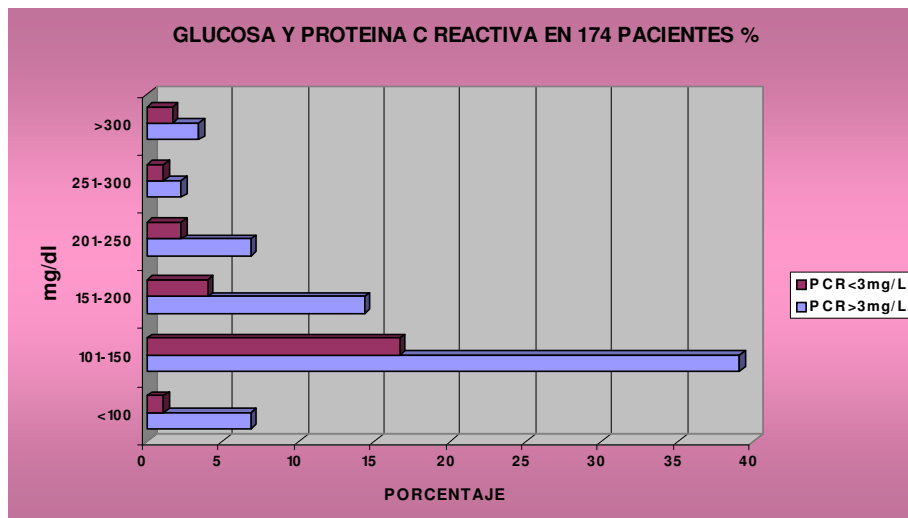


De la población masculina se encontró que 61.81% de los pacientes que presentaron cifras de triglicéridos mayores a 150mg/dl, tuvieron cifras de CPR > 3mg/L, y 25.45% CPR < 3mg/L; 9.09% de los pacientes que presentaron triglicéridos < 150 mg/dl, tuvieron CPR > 3mg/dl y 3.63% CPR < 3mg/L.

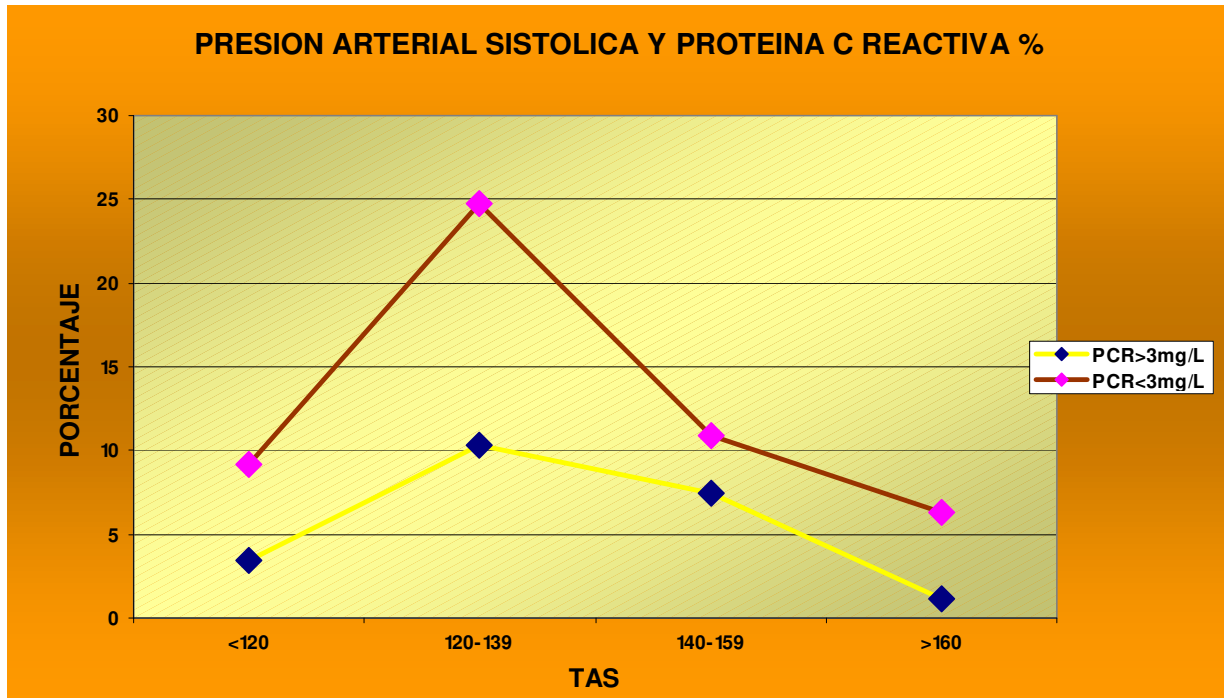
Del sexo femenino, un 68.90% de las mujeres que tuvieron cifras de triglicéridos >150 mg/dl, presentaron CPR > 3mg/L y 21.84% < 3mg/L, y un 5.04% de las pacientes que presentaron cifras de triglicéridos < 150 mg/dl, tuvieron CPR > 3mg/L y 4.20% < 3mg/L.

De esta población el 53.44% de los pacientes presentaron cifras de glucosa >110mg/dl, éstos presentaron cifras de CPR >3mg/L y 21.26% <3mg/L, el 19.54% que presentaron valores de glucosa sanguínea <110mg/dl, tuvieron cifras de CPR >3mg/L y 5.74% < 3mg/L. En la población masculina un 54.54% de los pacientes con cifras de glucosa >110mg/dl, presentó cifras de CPR > 3mg/L y 21.81% <3mg/L, y 16.36% de los pacientes que presentaron cifras de glucosa <110mg/dl tuvo valores de CPR > 3mg/L y

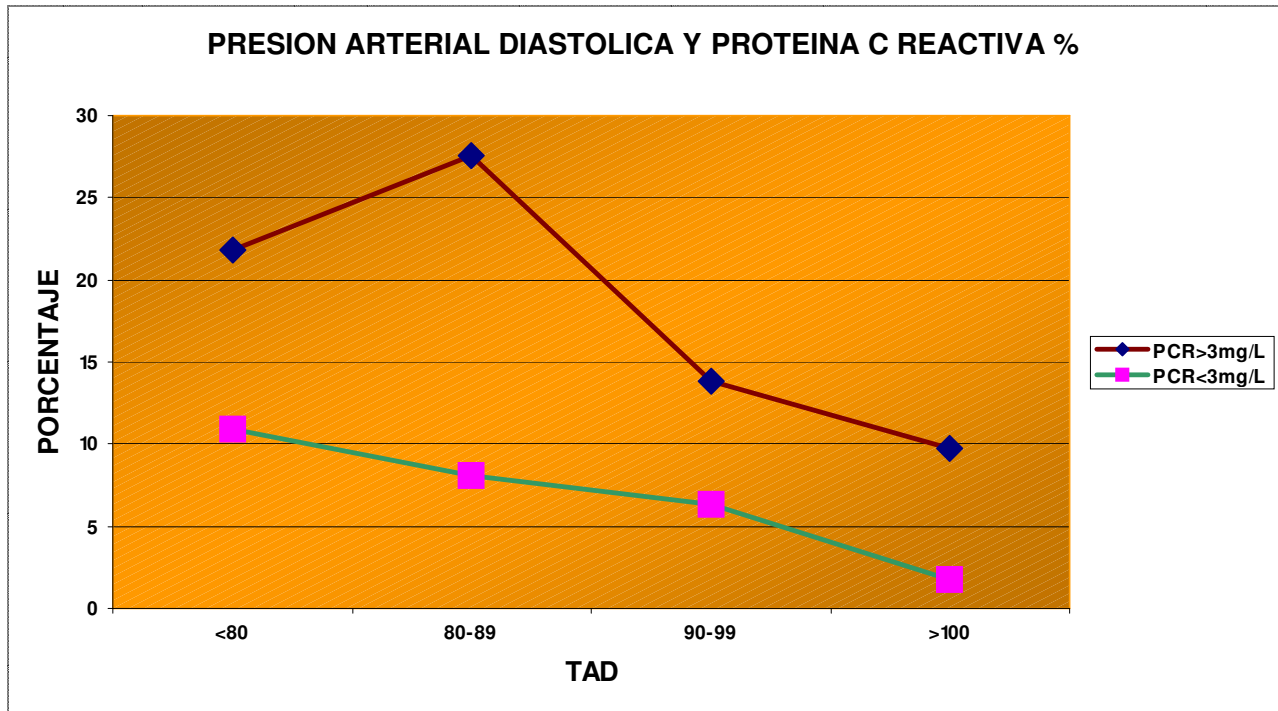
7.27% <3mg/L. En la población femenina un 52.94% de las mujeres que tuvieron cifras de glucosa >110mg/dl , presentó cifras de CPR > 3mg/L y 21%<3mg/L y 21% de las pacientes que presentaron cifras de glucosa <110mg/dl, tuvieron valores de CPR > 3mg/L y 5.04% < 3mg/L.



En cuanto a la presión sistólica dividimos a los pacientes de acuerdo a los criterios del JN7, encontrando que 3.44% de los pacientes con TAS < 120mmhg presentó valor de CPR > 3mg/L y 9.19% cifras < 3mg/L. De los pacientes que se encontraron entre 120-139mmhg, 10.34% presentó CPR > 3mg/L y 24.71% tuvo CPR <3mg/L, entre el rango de 140-159mmhg el 7.47% de los pacientes presentaron CPR > 3mg/L y 10.91 < 3mg/L, en el rango >160mmhg el 1.14% de los pacientes tuvieron CPR >3mg/L y el 6.32 % <3mg /L.



En el <80mmhg el 21.83% de la población presentó niveles de CPR > a 3mg/L y 10.91% < a 3mg/L, en el rango de 80-89mmhg el 27.58% de los pacientes tuvieron CPR >3mg/L, y 8.04% <3mg/L, en el rango 90-99mmhg el 13.79% de los pacientes presentaron CPR >3mg/L y 6.32% <3mg/L, en el rango de >100mmhg el 9.77% de los pacientes presentaron CPR >3mg/L y el 1.72% < 3mg/L.



El número de criterios de acuerdo al ATPIII, que cumplieron los pacientes al momento de hacer diagnóstico de síndrome metabólico se correlacionó, con la presencia o no de proteína c reactiva elevada, encontrando que 60.34% de la población en estudio presentaron 4 criterios o más, y éstos tuvieron cifras de CPR > 3mg/L, y 18.39 < 3mg/L, por otro lado 12.64% de los pacientes tuvieron 3 criterios presentaron cifras de CPR > 3mg/L y 8.62% < 3mg/L.

En el sexo masculino el 56.36% de los pacientes tuvieron 4 o más criterios y CPR > 3mg/L y 9.09% < 3mg/L, el 14.54% tuvieron 3 criterios con cifras de CPR > 3mg/L y 20% cifras de CPR < 3mg/L. En el sexo femenino el 62.18% tuvieron 4 criterios o más con cifras de CPR > 3mg/L y 22.68% con CPR < 3mg/L, el 11.76% de las pacientes que tuvieron 3 criterios presentaron cifras de CPR > 3mg/L y 3.36% presentaron cifras de CPR < 3mg/L.

## DISCUSION

Se obtuvo una muestra de 174 pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico basado en los criterios del ATPIII, de los cuales 68.39% fueron mujeres y 31.60% fueron hombres, durante el periodo comprendido entre el 1ro de Julio y el 30 de Septiembre, de ésta población el 22.9% presentó antecedente de enfermedad vascular, correspondiendo el 17.64% a mujeres y 34.5% a hombres, en orden de frecuencia se encontró angor en 50%, infarto del miocardio en 27.5%, trombosis venosa profunda con 17.5%, evento vascular cerebral en el 15%, insuficiencia arterial 7.5%, tromboembolia pulmonar en 5%. ,al hacer la medición correspondiente de CPR, llama la atención que en nuestra población de estudio encontramos que el 54.59% de los pacientes que no cuentan con el antecedente o evidencia de enfermedad vascular presentaron cifras de proteína c reactiva mayor a 3mg/L, cifra mayor a la reportada en The Cardiovascular Health Study, en el cuál se realizaron mediciones de CPR a 3971 hombres y mujeres de 65 años de edad, encontrando que un 26% de esa población sin evidencia de enfermedad cardiovascular presenta cifras de CPR >3mg/L, cabe mencionar que por mucho la población reportada en este estudio es más grande que la nuestra.

concluyendo que niveles elevados de de proteína c reactiva se asocian con aumento en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en particular aquellos que cuentan con factores de riesgo intermedio y alto de acuerdo a la escala de riesgo de Framingham. Situación que no fue evaluada en nuestro estudio. la edad promedio fue del 52.68%, con edad mínima de 18 años y máxima de 86 años.

El IMC presentó una media de 30.34, y llama la atención de que el 56.32% de la población analizada presentó IMC >30 de los cuáles el 45.40% presentó CPR> 3mg/L y 10.91% de éstos presentaron CPR<3mg/L. Mostrando un comportamiento directamente proporcional. La TAS tuvo una media para la población de 127.01mmhg, TAD presentó una mediana de 80mmhg. Y de acuerdo al número de criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico estipulados en el ATP III, encontramos que un 78.33% de nuestra población cumplían con 4 o más criterios, de éstos el 21.6% cumplió con 3 criterios, de los cuáles 12.64% presentó niveles elevados de CPR (>3mg/L ) y 8.62% niveles bajos de CPR (<3mg/L), el 44.24% de la población cumplió con 4 criterios para síndrome metabólico de los cuales 33.9 % tuvieron valores de CPR >3mg/L y 10.34% tuvo niveles <3mg/L, el 34.47% de los pacientes que cumplieron con 5 criterios para síndrome

metabólico, el 26.43% presentó niveles de CPR  $>3\text{mg/L}$  y 8.04%  $< 3\text{mg/L}$ . encontrando similitud con lo reportado en el estudio ( C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Events An 8-Year Follow-Up of 14 719 Initially Healthy American Women ) que es una cohorte a 8 años en donde se evaluó la relación entre la proteína c reactiva y síndrome metabólico en la incidencia de eventos cardiovasculares en 14719 mujeres en el cuál se reporta que los niveles de proteína c reactiva se encontraban más elevados de manera proporcional al número de criterios de síndrome metabólico.

También encontramos que en nuestra población el 56.32% de los pacientes se encontraban con un IMC  $>30$  y de éstos el 45.40% presentaron cifras de proteína c reactiva mayor a  $3\text{mg/L}$  y 10.91 con valores de CPR menor a  $3\text{mg/L}$  con  $p(0.010)$  comparado con los estudios (C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations With Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction : A Potential Role for Cytokines Originating From Adipose Tissue?) publicado en la revista Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:972-978. y (Differentiation Between Obesity and Insulin Resistance in the Association With C-Reactive Protein ) publicado en la revista Circulation. 2002;106:2908-2912. en donde se reporta que en los sujetos obesos los niveles de proteína c reactiva, se elevan de acuerdo al grado de obesidad, lo que sugiere que el tejido adiposo es un factor determinante en el estado de inflamación crónica.



## **CONCLUSIÓN**

Con lo anterior concluimos que la proteína c reactiva no es un marcador independiente del daño vascular en pacientes con síndrome metabólico ya que se establece una relación directamente proporcional al número de criterios de acuerdo al ATP III. ( a mayor número de criterios cumplidos para síndrome metabólico, mayor fue el nivel serico de la proteína c reactiva).

Los pacientes con índice de masa corporal mayor a 30 presentan niveles elevados de proteína c reactiva. Y en los pacientes con índice de masa corporal menor a 30, los valores sericos de proteína c reactiva fueron menores

Debe realizarse un estudio posterior evaluando las variables establecidas de síndrome metabólico en nuestra población para determinar el riesgo cardiovascular

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Need to Test the Arterial Inflammation Hypothesis Circulation.- 2002;106:136-140
- 2.- Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and Public Health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003; Vol.107: 499 –511.
- 3.- Novel Clinical Markers of Vascular Wall Inflammation Circ Res. 2001;89:763-771.
- 4.- High-Sensitivity C- Reactive Protein: A novel and Promising Marker of Coronary Heart Disease. Clinical Chemistry 2001, 47 : 403-411
- 5.- Independent Association Between Plasma Leptin and C-Reactive Protein in Healthy Circulation. 2004;109:2181-2185.
- 6.- Reproducibilidad de los analisis de proteina C. Revista Española de Cardiología 2002; Vol 55(10): 1101-1104
- 7.- Clinical Application of C-Reactive protein for cardiovascular Disease Detection and Prevention. Circulation 2003; 107: 363-369.
- 8.- Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation. 2000;102:2165–2168.
- 9.- C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. Circulation. 2001;103:1194–1197.
- 10.- Tissue factor, the emerging link between inflammation,thrombosis, and vascular remodeling. Circ Res. 2001;89:1–2.
- 11.- C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20: 2094–2099.
- 12.- C-Reactive Protein: Structure Affects Function.- circulation 2004;109;1914-1917
- 13.- T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. Circulation. 2002;105:570–575.
- 14.-Unstable angina and elevated C-reactive protein levels predict enhanced vasoreactivity of the culprit lesion. Circulation. 2001;104:1471–1476.
- 15.- Generation of C-Reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. Am J Pathol. 2001;158:1039–1051.
- 16.- C-Reactive Protein Attenuates Endothelial Progenitor Cell Survival, Differentiation, and Function Further Evidence of a Mechanistic Link Between C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease Circulation. 2004;109:2058-2067.
- 17.- C-Reactive Protein and the 10-Year Incidence of Coronary Heart Disease in Older Men and Women The Cardiovascular Health Study.- Circulation.2005;112:25-31.
- 18.- C-Reactive Protein Enhances LOX-1 Expression in Human Aortic Endothelial Cells Relevance of LOX-1 to C-Reactive Protein–Induced Endothelial Dysfunction Circ Res. 2004;95:877-883.
- 19.- Interaction of Oxidative Stress and Inflammatory Response in Coronary Plaque Instability Important Role of C-Reactive Protein Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:1398-1404.
- 20.- C-Reactive Protein: Risk Marker or Mediator in Atherothrombosis? Hypertension. 2004;44:6-11.

- 21.- Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:1000–1006.
- 22.- C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Events An 8-Year Follow-Up of 14 719 Initially Healthy American Women *Circulation*. 2003;107:391-397.
- 23.- C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Prediction of Cardiovascular Events in the Framingham Offspring Study *Circulation*. 2004;110:380-385.
- 24.- C-reactive protein concentrations and angiographic characteristics of coronary lesions. *Clin Chem*. 2001;47:882–886.
- 25.-Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1512–1521.
- 26.- C-Reactive Protein, Insulin Resistance, Central Obesity, and Coronary Heart Disease Risk. *Circulation*. 2001;104:145-150
- 27.- Elevated C-Reactive Protein Values and Atherosclerosis in Sudden Coronary Death: Association With Different Pathologies *Circulation*. 2002;105:2019-2023
- 28.- C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2004;109:647–655.
- 29.- C-Reactive Protein Is Independently Associated With Fasting Insulin in Nondiabetic Women.- *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:650-655
- 30.- C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations With Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction : A Potential Role for Cytokines Originating From Adipose Tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:972-978.
- 31.- Differentiation Between Obesity and Insulin Resistance in the Association With C-Reactive Protein *Circulation*. 2002;106:2908-2912
- 32.- Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation*. 2002; Vol ;105: 564–569.
- 33.- Associations of C-Reactive Protein With Measures of Obesity, Insulin Resistance, and Subclinical Atherosclerosis in Healthy, Middle-Aged Women *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1986-1991.
- 34.- Elevated C-Reactive Protein Constitutes an Independent Predictor of Advanced Carotid Plaques in Dyslipidemic Subjects *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1962-1968.
- 35.- C-Reactive Protein Modifies the Relationship Between Blood Pressure and Microalbuminuria.- *Hypertension*. 2004;43:791-796.
- 36.- Low-Grade Inflammation and Microalbuminuria in Hipertensión *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:2414-2419.
- 37.-High-Sensitivity C-Reactive Protein : Potential Adjunct for Global Risk Assessment in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease *Circulation*. 2001;103:1813-1818
- 38.-Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation*. 2001;103:1191–1193.
39. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2001;104:992–997.
- 40.-Predictive value of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris undergoing coronary artery stent implantation. *Am J Cardiol*. 2000;85:92–95.

- 41.- C-Reactive Protein Levels and Outcomes after Statin Therapy for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT–TIMI 22) Investigators From the Center for Cardiovascular Disease N Engl J Med 2005;352:20-8.
- 42.-Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor Circulation. 2004;109[suppl II]:II-2–II-10.
- 43.-Systemic Inflammatory Response in Cardiac Allograft Vasculopathy :High-Sensitive C-Reactive Protein Is Associated With Progressive Luminal Obstruction Circulation. 2000;102[suppl III]:III-233-III-236
- 44.- Ghrelin Improves Endothelial Function in Patients With Metabolic Síndrome Circulation. 2005;112:2986-2992.
- 45.- Should C-Reactive Protein Be Added to Metabolic Syndrome and to Assessment of Global Cardiovascular Risk? Circulation. 2004;109:2818-2825.
- 46.- Role of insulin resistance in human disease. Diabetes.1988;3:1595-607.
- 47.- Glucose transporters and insulin action-implications for insulin resistance and diabetes mellitus.N Engl J Med.1999;341:248-57.
- 48.- Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects:implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state.Circulation. 2000;101:975-80.
- 49.- Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders:the Bruneck Study.Diabetes.1998;47:1643-9.
- 50.- Metabolic Syndrome.A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. Circulation 2005;111:1448-54.
- 51.- A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. Obes Res.2004;12:180-6.
- 52.-World Health Organization:Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications:Report of a WHO Consultation.Geneva,World Health Org.,1999 (Tech.Rep.Ser.,no.WHO/NCD/NCS/99.2)
- 53.-Expert Panel on Detection,Evaluation and Treatment oh High Blood Cholesterol in Adults:Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)Expert Panel on Detection,Evaluation and Treatmentoh High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-97.
- 54.- Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey.JAMA.2002;28:356-9.
- 55.- Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care.2001;24:683-9.
- 56.-The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA.2002;288:2709-16.

ELELEDDDD