



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FUNDACION CLINICA MEDICA SUR

**“Concentraciones de Proteína C-Reactiva Ultrasensible
(PCRu) y su relación con el Síndrome Metabólico”**

T E S I S

Para obtener el título de especialista en:

MEDICINA INTERNA

Presenta:

Dr. Juan Pablo Álvarez Mendoza

ASESOR DE TESIS

DR. JAVIER LIZARDI CERVERA

MEXICO, D.F.

AGOSTO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**“Todo lo que sabemos es infinitamente
menos
de lo que ignoramos”**

William Harvey

DEDICATORIA

“A la memoria de mi padre, en sus ojos queda el cariño que le profesó”.

“A mi madre por su eterna lucha por forjar en mí un hombre responsable.”

“A mi hijo por convertirme en aquellos ojos.”

AGRADECIMIENTOS

- **A mis padres por su ejemplo de lucha y esfuerzo.**
- **A mis hermanos por su apoyo, amor y confianza en mí.**
- **A mi esposa Hayde por su apoyo incondicional.**
- **A mis amigos especialmente Paco, Daniel y Angélica por su eterna y valiosa amistad, y apoyo en momentos difíciles.**
- **A mi hijo por descubrir en mí al padre incondicional por el cual lucho día a día.**
- **A mis compañeros y profesores de residencia, por su conocimiento, y dejarme ser parte de su vida y sabiduría cotidiana.**

INDICE

Resumen

Introducción

Justificación de la investigación

Objetivos

I. General

II. Secundarios

Marco metodológico

I. Diseño metodológico

II. Población y muestra

III. Criterios de inclusión

IV. Criterios de exclusión

V. Análisis estadístico

Resultados

Discusión

Conclusiones

Recomendaciones

Graficas y tablas de resultados

Índice de cuadros

Índice de gráficos

Índice de figuras

Bibliografía

RESUMEN

El Síndrome Metabólico (**SM**) es una enfermedad descrita desde hace más de 80 años, la cual consiste en un conjunto de factores de riesgo interrelacionados que incluyen alteraciones de la glicemia y del metabolismo de la insulina, dentro de las múltiples teorías en cuanto a su origen y fisiopatología existe el de ser un estado de inflamación persistente de bajo grado.

Por otra parte la Proteína C-Reactiva ultrasensible (**PCRu**) es un reactante de fase aguda ya demostrado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, tanto enfermedad arterial coronaria como evento vascular cerebral, entre otras, ambas, causas importantes del aumento de la morbimortalidad cardiovascular en nuestro país.

La PCRu es recomendada por la **AHA/DC** para su uso en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, entre ellos el Síndrome Metabólico, para estratificar a los pacientes en cuanto al riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular.

El presente estudio de tipo descriptivo transversal realizado en el periodo del 01 de Agosto de 2003 al 29 de Febrero de 2004 que incluyó a una población total de 1200 personas que acudieron a una Unidad de Diagnóstico y Tratamiento del Hospital Medica Sur evaluándose la presencia de Síndrome Metabólico y sus componentes antropométricos y bioquímicas, así como medición de Proteína C-Reactiva ultrasensible, correlacionándose los niveles de PCRu y los componentes del Síndrome Metabólico según clasificación del año 2002 dada por el ATP III.

Se obtuvieron 374 pacientes con diagnóstico de Síndrome Metabólico, observándose que conforme el número de componentes de la enfermedad aumentaba, el nivel de la PCRu se elevaba también en un rango de 0.78 mg/L hasta 5.75 mg/L. Estableciendo así al Síndrome Metabólico como un estado de inflamación persistente de bajo grado con producción continua de PCRu que correlaciona con la severidad de la enfermedad, indicando también que estos pacientes presentan con mayor nivel de PCRu y un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: *Síndrome Metabólico, Proteína C-Reactiva ultrasensible, Enfermedad Cardiovascular.*

INTRODUCCION

El síndrome metabólico (SM) fue reconocido hace más de 80 años en la literatura médica y ha recibido distintas denominaciones a través del tiempo. No es una enfermedad aislada, sino un

conjunto de factores que pueden aparecer de forma simultanea o conjunta en un mismo individuo, causadas por la combinación de factores genéticos y factores ambientales agregados, incluyendo estilo de vida y costumbres dietéticas, y que ha sido reconocido de manera importante como un factor de riesgo demostrado en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica cardiovascular. La descripción inicial de la asociación existente entre distintas patologías clínicas como la DM, HAS y dislipidemia datan de los años 20 del siglo pasado cuando se describió por un médico sueco la asociación de un paciente con gota, hipertensión e hiperglicemia. Fue en los años 80 cuando **Reaven y cols** ¹⁰, bautizó a esta conjunción de factores como Síndrome X planteando en aquel entonces a la hiperinsulinemia como mecanismo fisiopatológico básico. Otros nombres que se le han dado a esta enfermedad son; Síndrome X, Síndrome X plus, cuarteto de la muerte, Síndrome de resistencia a insulina y Síndrome Plurimetabólico, existiendo una constelación de factores de riesgo metabólicos que son fuertemente asociados al desarrollo, a la par de Diabetes Mellitus tipo 2 **(DM2)**.

En el SM confluyen alteraciones en la glicemia, lípidos, Hipertensión arterial **(HAS)** que de forma aislada pueden pasar desapercibidas pero en conjunto aumentan el riesgo tanto para enfermedad cardiovascular y Diabetes Mellitus tipo 2.

Por otro lado, se ha investigado de manera profunda al SM como un estado de inflamación persistente de baja intensidad, y evaluado importantemente los niveles de marcadores inflamatorios, principalmente la Proteína C-Reactiva (PCR) como un factor de riesgo independiente, ya demostrado para enfermedad cardiovascular, que pueda ayudar en la estratificación de pacientes con SM y su correlación con la morbimortalidad cardiovascular.

Existen estudios que datan del año 2001 en el que Poulsen y cols, estudiaron el impacto relativo de factores genéticos y ambientales en el desarrollo del SM, analizando entre 303 pares de gemelos de edad avanzada, tanto hombres como mujeres, la frecuencia de concordancia para obesidad, disminución de HDL, demostrándose que ésta era mas elevada en gemelos monocigotos que en dicigotos, mostrando influencia de tipo genética en el desarrollo de los fenotipos ¹.

La prevalencia mundial del SM varia de acuerdo a la definición empleada para determinarla **(Cuadro 1)** NCEP ATPIII 2002, WHO 1999 o EGIR 1999, la cantidad de personas afectadas con el SM ha aumentado en los últimos años, estadísticas mundiales sitúan a nuestro país en quinto lugar, solo después de países como EUA (56.7%), India (46.5%), Irán (42%), y Turquía (38%) ². En

poblaciones de alto riesgo, como la de familiares de personas con Diabetes, la prevalencia aumenta considerablemente hasta casi 50%, llega a más de 80% en personas diabéticas y en 40% en personas con intolerancia a la glucosa.

En nuestro país, México ³ la prevalencia demostrada en ambos sexos es de 26% y esta cifra aumenta hasta 32.8 en población México-Americana residente en los EUA, demostrando que las costumbres alimenticias de este país provocan aumento en el número de casos de SM.

Para el desarrollo del SM existen factores de riesgo los cuales incluyen la presencia de dislipidemia aterogénica, presión sanguínea elevada, elevación de niveles plasmáticos de glucosa y un estado proinflamatorio persistente. El SM definido por el reporte del ATP III ⁴ (**Cuadro No. 1**) incluye la presencia de 3 o más de los siguientes determinantes: **Circunferencia abdominal, niveles plasmáticos elevados de triglicéridos, reducción en niveles plasmáticos de HDL, elevación de la presión arterial y por último niveles plasmáticos elevados de glucosa en ayuno.** El desarrollo del SM es probable que sea precipitado por múltiples factores de riesgo subyacentes, dentro de los cuales la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina tienen un papel fundamental.

El SM se asocia con cambios en la musculatura lisa vascular y con disfunción endotelial, provocando la hiperinsulinemia un efecto inhibitorio de la vasodilatación en grandes arterias y probablemente incremento del estrés oxidativo. La disfunción endotelial juega papel crítico en el inicio y evolución de aterosclerosis y denominador común también para algunos de los componentes del SM como son HAS, dislipidemia, resistencia a insulina y obesidad central ⁵.

Existe una identificable relación entre la presencia de SM y el desarrollo de DM tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares, entre ellas las más importantes el desarrollo de enfermedad arterial coronaria y evento vascular cerebral, ambas reconocidas como causantes de un incremento importante de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en los últimos años. Estudios previos han demostrado que el riesgo de enfermedad cardiovascular y su prevalencia, aumenta de manera importante cuando se asocia el SM aun más que si el paciente presenta solo DM tipo 2, todos estos hallazgos fueron encontrados más en hombres que en mujeres ⁶.

Investigaciones realizadas por **Ridker y cols** ⁷, en un centro clínico de Harvard Medical School han comparado el poder predictivo de eventos cardiovasculares y los niveles de proteína C-reactiva y colesterol LDL tras haber estudiado una muestra de aproximadamente 28,000 mujeres sanas por un periodo de seguimiento de 8 años y registrando a su vez eventos de infarto al miocardio, evento vascular cerebral del tipo isquémico, revascularización coronaria y muerte por causa cardiovascular, explicando que los niveles de PCR y LDL están íntimamente relacionados entre si y que ambos se asocian a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares, después de ajustar otros factores de riesgo ellos determinaron que los niveles de PCR constituyen un mayor predictor de riesgo cardiovascular que los de colesterol LDL, resultados que se volvieron a repetir en un estudio realizado por el mismo autor y publicado en el año 2003 con una cohorte de aproximadamente 15,000 mujeres sanas. El párrafo anterior tiene una inmensa importancia clínica ya que aproximadamente 50% de los eventos cardiovasculares del tipo Infarto Agudo al Miocardio se presentan bajo contexto de niveles normales o bajos de Colesterol-LDL, dejando aquí en claro la importancia de la PCRu como factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular.

Distintos estudios a lo largo de los últimos años han demostrado la franca asociación entre el SM y la presencia de niveles elevados de PCRu, mas al compartir la enfermedad aterosclerótica ciertos componentes y factores de riesgo junto al SM también ha sido motivo de estudio la relación entre altos niveles de PCRu y algunos de sus componentes. Desde el año 2001 **Blackburn y cols** ⁸ determinaron en una población de 1051 personas que niveles elevados de PCR presentaban una fuerte correlación con el grado de calcificación de la placa aterosclerótica carótidea, y observando a su vez que mientras mas componentes del SM estuvieran presentes, mayor era el nivel de la PCR medida. Esta asociación volvió a demostrarse con un estudio realizado en el año de 2003, en el cual una amplia e importante población japonesa compuesta por 3692 personas fueron sometidos a mediciones de variables como índice de masa corporal (IMC), presión sanguínea diastólica y sistólica, mediciones bioquímicas para triglicéridos, colesterol LDL, glucosa en ayuno y medición de PCRu, posterior al análisis se demostró correlación positiva entre nivel de PCRu y componentes del SM y solo demostrándose correlación negativa entre PCRu y los niveles de colesterol HDL, siendo la parte mas importante de este estudio la demostración de que conforme las personas tenían desde uno hasta cinco de los componente para el SM, los niveles de PCRu iban en aumento (**1.48 a 4.17**) ⁹.

En base a lo expuesto anteriormente se plantearon las siguientes preguntas:

¿Cómo será el comportamiento de los niveles de PCRu en pacientes con Síndrome Metabólico?

y

¿Qué relación existirá entre el número de componentes del SM y los niveles de PCRu?

Una de las definiciones iniciales dadas en este año (1988) por la World Health Organization (WHO) fue:

“Regulación alterada de la glucosa o diabetes y/o resistencia a la insulina” (10)

Que además presentara dos o más de las siguientes alteraciones ya fuera en la presión arterial, triglicéridos, colesterol HDL, obesidad central, microalbuminuria y Proteína C-reactiva.

Actualmente la ATP III identifica 6 componentes relacionados con el SM.

- *Obesidad abdominal*
- *Dislipidemia aterogénica*
- *Resistencia a insulina y/o intolerancia a la glucosa*
- *Elevación de la presión arterial*
- *Estado protrombótico*
- *Estado proinflamatorio*

La obesidad abdominal es la forma mas frecuente asociada a SM se presenta clínicamente como aumento de la circunferencia abdominal. La dislipidemia aterogénica se basa en niveles elevados de triglicéridos y bajas concentraciones de colesterol HDL, análisis detallados también determinan disminución en niveles de colesterol LDL, anormalidades en Lipoproteína A. Presión sanguínea elevada por arriba de 130/85 mm de Hg. Resistencia a la insulina manifestada bajo contexto de SM con intolerancia a la glucosa y es la discapacidad que tiene el organismo para conseguir niveles normales de glicemia en respuesta a insulina secretada en hígado, grasa, endotelio y células de

músculo esquelético. Estado proinflamatorio reconocido por elevación de Proteína C-reactiva y un estado protrombótico caracterizado por incremento en niveles de activador de plasminogeno tisular.

Patogénesis del SM

Tres categorías etiológicas han sido relacionadas con el origen del SM:

- Obesidad y desórdenes del tejido adiposo
- Resistencia a la insulina
- Factores independientes (estado proinflamatorio y hormonas).

Obesidad

La obesidad abdominal es la forma mas frecuente asociada a SM, se relaciona clínicamente con el aumento de la circunferencia abdominal, diversos estudios han relacionado a la obesidad con todos los factores de riesgo cardiovascular, siendo el tejido adiposo ya reconocido como el origen de diversas moléculas potencialmente patogénicas, el mecanismo fundamental de la asociación entre obesidad abdominal y el Síndrome Metabólico sigue aun en estudio, siendo la liberación de distintas sustancias por el tejido adiposo las cuales inducirían resistencia a la insulina, el factor mas aceptado. El ATP III recomienda que el objetivo primario de intervención en el SM va dirigido contra la obesidad, siendo la terapia de reducción de peso fundamental así como un incremento en la actividad física y un estilo de vida que incluye alimentación sana ¹¹. Tal y como lo demostró **Fredrikson y cols** ¹² en el año 2004 al determinar que los niveles de PCRu disminuían con cambios dietéticos tales como mayor ingesta de fibra, vitamina C y beta carotenos.

Insulina

Considerada la segunda categoría patogénica, el mecanismo vinculado entre la resistencia a la insulina y los demás componentes del SM permanece desconocido. La resistencia a la insulina esta fuertemente asociada con la dislipidemia aterogénica y estado proinflamatorio, la resistencia a la insulina generalmente aumenta con la grasa corporal y los índices de resistencia a la insulina

predicen aterosclerosis y complicaciones cardiovasculares independientemente de los demás factores de riesgo.

La resistencia a la insulina primaria o secundaria a obesidad es una de las causas del SM, ciertamente la reducción de peso e incremento en actividad física pueden reducir la resistencia a la insulina, existen drogas actualmente disponibles para reducir la resistencia a la insulina entre ellas Metformina y Tiazolidinedionas aparentemente redujeron el riesgo de enfermedad cardiovascular de nuevo inicio en pacientes obesos con DM 2 ¹³

Otros factores

El estado proinflamatorio es reconocido clínicamente por la elevación de proteínas de fase aguda PCR que en base a sus valores son fuertes predictores de enfermedad y eventos cardiovasculares, como lo muestra el artículo de revisión de **Irving y cols** ¹⁴ donde demuestra que elevaciones menores en cifras de PCR apoyan la hipótesis de que el estímulo para la producción de esta son células dañadas o en estrés continuo que resultan en un estado de respuesta inflamatoria, por otra parte el exceso de tejido adiposo está relacionado con la producción de otras citocinas inflamatorias que a su vez elevan los niveles de PCR. El estado protrombótico se caracteriza por incremento en niveles de tPA y el Fibrinogeno.

La resistencia a la insulina generalmente aumenta con la grasa corporal, personas con obesidad presentan hiperinsulinemia posprandial y relativamente menos sensibilidad a la insulina, estos índices de resistencia a la insulina predicen aterosclerosis y complicaciones cardiovasculares, independiente de otros factores de riesgo.

Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular

Existe ahora abundante evidencia que confirma que tanto la obesidad como el SM predisponen individualmente al inicio de DM 2 y desarrollo de enfermedad cardiovascular. Descrita ya desde tiempo atrás, hay una relación fuerte entre el SM y el riesgo de enfermedad cardiovascular, estudios realizados por **Curtis y cols** ¹⁵ en 2005 demostraron que el SM y muchos de sus componentes, están relacionados con una alta prevalencia de calcificación de placas ateroscleróticas tanto a nivel de arterias coronarias como de aorta abdominal, predisponiendo esto a enfermedad cardiovascular. Un estudio prospectivo basado en una población de 2682 hombres finlandeses también demostró que la mortalidad cardiovascular y por todas las causas estuvo incrementada en presencia de SM, aun en ausencia de enfermedad cardiovascular y Diabetes de base ¹⁶.

La fisiopatología del SM permanece sujeto a controversia, los reportes realizados por el NCEP ATP III sugieren que factores ambientales entre ellos incremento en rangos de obesidad y disminución de actividad física son responsables de la epidemia del SM, estableciendo que el tratamiento en este apartado debe ir dirigido a la pérdida de peso e implementación de actividad física, teorías bioquímicas postulan la respuesta normal al estrés, activación de eje hipotálamo-hipófisis-adrenales, desequilibrio en el sistema nervioso autonómico, disfunción endotelial y plaquetaria. La teoría bioquímica mas aceptada en un estado de resistencia a la insulina y otro mecanismo bioquímico recientemente estudiado como causa del SM es la presencia de un estado proinflamatorio y protrombotico de entre los cuales marcadores como Proteína C Reactiva (*PCR*), Interleucina-6 (*IL-6*) y Factor de Necrosis Tumoral alfa (*FNT- α*) entre otros se encuentran alterados ^{17 y 18}.

En la ultima década, se ha estudiado al tejido adiposo como un complejo órgano endocrino, responsable de la liberación de distintas sustancias, entre ellas hormonas, factores de crecimiento y citocinas, las cuales al ser liberadas al torrente sanguíneo, a largo plazo contribuyen a dos de los principales mecanismos fisiopatológicos del Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular, los cuales son la disfunción endotelial y la resistencia a la insulina (**Figura No 1**). De aquí deriva la importancia de la obesidad abdominal (medido en el SM por la circunferencia abdominal) y que de manera indirecta refleja la acumulación de grasa visceral y su papel en el SM y EC. Conociendo que los adipocitos son células inflamatorias, estos liberan citocinas al torrente sanguíneo tales como FNT-a e IL-6, estableciendo a la obesidad como un estado inflamatorio persistente de baja intensidad, con acumulación de macrófagos en tejido adiposo, que vienen a reforzar la producción de distintas citocinas como leptina, adiponectina, nuevamente el FNT-a e IL-6. Esta ultima al entrar

en contacto con el torrente sanguíneo, provoca la síntesis de distintos reactantes de fase aguda producidos en su mayoría en hígado, tales como PCR, amiloide serico A (PSA) y fibrinógeno (**Figura 2**^{19 y 20})

El prototipo de marcador de inflamación es la PCR, miembro de la familia pentraxina, caracterizado por una estructura de cinco cadenas polipeptídicas, con un peso molecular de 105,000 d, su síntesis hepática es desencadenada por varias citóquinas proinflamatorias de distintas estirpes celulares tales como monocitos, macrófagos y tejido adiposo, la determinación de PCR es útil para reconocer procesos inflamatorios, para evaluar el éxito de la terapia antiinflamatoria y antibiótica, la vía mediante la cual la PCR es liberada bajo contexto de obesidad abdominal es la siguiente, como primer paso la acumulación de grasa visceral condiciona un mayor numero de macrófagos en tejido adiposo, los cuales secretan grandes cantidades de IL-1b la cual estimula la secreción a su vez de IL-6 la cual a nivel principalmente hepático secreta reactantes de fase aguda principalmente PCR y PSA. La PCR es un marcador inespecífico de inflamación, ya que una gama amplia de patologías y conductas pueden alterarlos, tales como hipertensión, obesidad, tabaquismo, infecciones crónicas, estados de inflamación crónica (AR), terapia de reemplazo hormonal y el SM (**Cuadro 2**²¹).

La PCR se mantiene estable por periodos de tiempo prolongados y no es afectada por ingesta de alimentos o variación con el ciclo circadiano, por lo tanto en ausencia de factores que la puedan alterar esta se puede obtener en una muestra simple de sangre, los ensayos tradicionales no tiene la adecuada sensibilidad requerida para detectar enfermedades vasculares. Existe un ensayo denominado PCRu cuyo costo es comparable al de determinar los niveles de colesterol²², el cual desde el año de 1997 y ratificado en 2006 ha sido estudiado como factor independiente de riesgo para enfermedad cardiovascular y con la cual en el año 2003 la American Hearth Association recomienda su uso y determinación en la evaluación del riesgo cardiovascular. Como regla general valores de corte han sido establecidos en 1.00 mg/L, recientemente algunos estudios han reportado que niveles elevados de PCRu son asociados con un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares^{23,24}, además han demostrado que la PCR puede ser también sintetizada por otros tipos celulares entre los cuales destacan células en lesiones ateroscleroticas, células musculares lisas en arterias coronarias y células endoteliales aorticas y adipocitos.^{25,26} Tal ha sido el impacto de la PCRu, que un estudio realizado por **Kerner y cols**²⁷ en los años 2004-2006, demostró que en pacientes con enfermedad arterial coronaria del tipo angina estable, existía una relación inversamente proporcional entre los niveles de PCRu y la presencia de vasos colaterales coronarios. Es mas, de manera similar bajo el contexto de isquemia coronaria aguda los niveles de PCRu son

altamente predictivos aun sin las troponinas aun no son detectables, sugiriendo que la inflamación es asociada a una placa vulnerable aun en ausencia de necrosis miocárdica detectable. ²⁸.

La determinación de PCRu se basa en un estudio llamado nefelometría y por medio de este se establece un valor de 1mg/L, determinándose a partir de este corte si el paciente presenta riesgo bajo (<1 mg/L), moderado (1-3 mg/L) y severo (>3 mg/L) de padecer enfermedad cardiovascular. Estudios realizados en este año, analizaron y demostraron la asociación entre PCRu y el riesgo de presentar enfermedad arterial periférica, encontrándose que los niveles elevados de PCRu triplicaron el riesgo de padecer enfermedad arterial periférica ²⁹.

Existe evidencia acumulada de la inflamación como factor de riesgo importante para enfermedad cardiovascular, de esto, los niveles elevados de PCRu pueden ser predictivos en el desarrollo del Síndrome Metabólico, pero se requieren estudios posteriores para identificar criterios del SM que puedan óptimamente predecir el riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular, proponiéndose que esta determinación sea una medida bioquímica de inflamación. ³⁰.

Un estudio de meta análisis fue realizado por Gallassi y cols ³¹, con una base de datos vía búsqueda en **MEDLINE** desde 1966 hasta Abril del 2005, obteniéndose 21 estudios los cuales ratificaron que el padecer SM aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, principalmente enfermedad arterial coronaria y evento vascular cerebral. **(Cuadro No 3)**.

Clearfield y cols ³² en su revisión en cuanto al uso de PCRu y enfermedad cardiovascular analizaron una amplia variedad de estudios previos y coloca a la PCRu como predictor futuro de riesgo de eventos cardiovasculares en gente sana y descalifica el uso de LDL como predictor, ya que establece que cerca de la mitad de los eventos cardiovasculares ocurre en personas con niveles plasmáticos normales o bajos de LDL, describiendo a la PCRu como una herramienta para la evaluación de riesgo global en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular.

Síndrome Metabólico y uso de PCRu

La inflamación subclínica crónica forma parte del SM. El abordaje clínico actual del SM no incorpora mediciones de la actividad inflamatoria que pudieran aportar nuevas perspectivas del

riesgo de complicaciones clínicas. Distintos estudios a lo largo de los últimos años han demostrado la franca asociación entre el SM y la presencia de niveles elevados de PCRu. **Blackburn y cols** ⁸ demostró que personas que presentaban niveles elevados de PCR presentaban una fuerte correlación con el grado de calcificación de la placa aterosclerótica carótidea, asociación que volvió a demostrarse con un estudio japonés en donde personas con SM fueron sometidos a mediciones de variables como índice de masa corporal (IMC), presión sanguínea diastólica y sistólica, mediciones bioquímicas para triglicéridos, colesterol LDL, glucosa en ayuno y medición de PCRu, posterior al análisis se demostró correlación positiva entre nivel de PCRu y componentes del SM y solo demostrándose correlación negativa entre PCRu y los niveles de colesterol HDL, siendo la parte más importante de este estudio la demostración de que conforme las personas tenían desde uno hasta cinco de los componentes para el SM, los niveles de PCRu iban en aumento (1.48 a 4.17) ⁹. En el año 2005 **Kang y cols** ³³ determinaron que niveles elevados de PCRu estaban asociados con los componentes del SM así como engrosamiento de la pared íntima-media de las arterias carótidas y es en ese mismo año, que **Tong y cols** ³⁴ demostraron en una población China de 179 personas que aquellos con altos niveles de PCRu, historia familiar de DM tipo 2 y bajos niveles de testosterona e IFG-1 se encontraban asociados con el SM.

Estudios realizados por **Choi KM y Fujita K** ^{35,36} reportaron que pacientes sin síndrome metabólico tienen niveles elevados de adiponectina e IL-10, con valores bajos de PCRu, mientras que aquellos que cumplían con criterios para SM tenían las tres mediciones elevadas, demostrando que el SM es un estado de inflamación de baja intensidad, con liberación persistente de reactantes de fase aguda entre ellos PCRu y que esto a su vez puede ayudar en la prevención vía farmacológica del riesgo adquirido de enfermedad cardiovascular. Por otra parte existe una interrelación entre PCRu, el SM y los eventos cardiovasculares a partir del seguimiento por un periodo de 8 años donde en un estudio realizado por **Ridker PM y cols** ⁷ con una población total de 14719 mujeres en donde se analizaron los casos de infarto al miocardio, evento vascular cerebral, revascularización coronaria o muerte por enfermedad coronaria, concluidos los 8 años de seguimiento la tasa de supervivencia libre de eventos cardiovasculares asociada con los niveles de PCRu superior o inferior a niveles de 3 mg/L fue similar a la tasa de supervivencia asociada con la presencia de 3 o más características del SM, identificando a la PCRu como un factor añadido de información pronóstico del riesgo en todos los niveles de severidad del SM. (**Figura 3**). Una cohorte de pacientes finlandeses de 55 años de edad, demostró la asociación entre los niveles de PCRu y los criterios para SM en distintas clasificaciones establecidas (ATPIII, WHO y IDI) demostrándose que la inflamación juega un papel importante en el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y enfermedad cardiovascular e íntimamente relacionado con los componentes del SM, a su

vez demostró que los niveles de PCRu mostraban mayor correlación positiva con la clasificación propuesta por el ATP que aquella dada por la WHO y la IDI ³⁷.

Otros marcadores inflamatorios han sido relacionado con el SM como lo es fibrinogeno, activador del plasminogeno tisular, analizando su incremento bajo contexto del SM y encontrando correlación positiva significativa, mas si el paciente padecía de obesidad mas que con otros componentes del SM ³⁸. La PCRu también ha sido determinada su correlación con variables antropométricas y porcentaje de grasa corporal, donde en un estudio se demostró que niveles elevados de PCRu se encontraron en 21.8% de pacientes con sobrepeso, 24.5% en pacientes con aumento del porcentaje de grasa corporal sin ningún otro componente de SM, radicando en este estudio la importancia del tejido adiposo como productor de sustancias proinflamatorias ³⁹.

Mediciones de PCRu se han hecho dirigidas a anomalías en la glucosa, desde pacientes con glucosa normal, intolerancia a la glucosa y DM ya establecida, los niveles de PCRu se asociaron a personas con glucosa normal, solo si presentaban obesidad adyacente, pero en personas con intolerancia a la glucosa y DM ya establecida, los niveles de PCRu permanecían elevados aun después de ajustar el valor para presencia de obesidad ⁴¹.

Estudios que han tratado de demostrar la correlación existente entre SM y los niveles de PCRu datan del año 2005 con una población norteamericana de 1083 adultos jóvenes y examinándose niveles de PCR y SM, determinándose que la obesidad es el mayor contribuidor a la elevación de las cifras de PCRu ⁴². **Hermez-Flores y cols** ⁴³ en el año 2006 evaluaron a 190 sujetos en sobrepeso confirmando la elevación en niveles de PCRu entre estos, dándole nuevamente a la obesidad el papel fundamental. **Eun y cols y Lim y cols** ^{44,45}, demostraron en población coreana que los niveles de PCRu se encontraban elevados en pacientes con SM, volviendo a determinar a la obesidad cómo el predictor mas fuerte para elevación de PCRu en esta población.

Choi EY y cols ⁴⁶ del año 2003 al 2004 con una población coreana de 1046 adultos entre los 18 y 64 años demostró que los niveles elevados de PCRu tenían correlación positiva con IMC, circunferencia abdominal, triglicéridos, insulina y HOMA y solo correlación negativa con HDL, también demostrando que para ambos sexos el log PCR se incrementaba con el numero de factores de riesgo para Síndrome Metabólico, posicionándolo como un marcador de aterosclerosis subyacente y correlacionándolo ya con la severidad (numero de componentes) del SM.

En el año de 2006 una población de 5502 individuos en Shangai, los cuales cumplían con criterios para SM fueron analizados al determinárseles niveles de PCRu así como otras variables tanto antropométricas, clínicas y de laboratorio, encontrándose que la hiperglicemia se encontraba 21.63%, hipertensión en 32.95%, triglicéridos elevados en 46.04%, obesidad central en 40.68% y en los cuales los niveles de PCRu se incrementaron tanto conforme avanzaba la edad y conforme el número de componentes del SM ⁴⁷, relación que se volvió a encontrar en un estudio realizado en Corea en donde el nivel basal de PCRu para un componente del SM era de 0.64 y el cual se incrementaba hasta 2.53 en pacientes que cumplían 5 de los componentes del SM ⁴⁸. Esta relación también se encontró con el estudio ya descrito de **Tamakoshi** ⁹ en donde los niveles de PCRu variaban desde 1.48 a 4.17.

Aun queda por determinar si los marcadores de aumento de la coagulación, de la alteración de la fibrinólisis y del estrés oxidativo aportaran mayor información sobre las complicaciones del SM, la cuestión práctica de como integrar todos estos marcadores de riesgo en un solo algoritmo sigue siendo un reto.

Actualmente al momento de la realización de este trabajo de investigación, existen mas de 20 estudios prospectivos que demostraron a la PCRu como un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, 6 estudios de cohorte que confirmaron que la PCRu da información pronóstica para riesgo de enfermedad cardiovascular según el Framingham Risk Score, así como 8 estudios de cohorte que demuestran el valor predictivo de la PCRu en la predicción de DM 2 ⁴⁹. De aquí deriva la importancia del uso de la PCRu como una herramienta médica para tamizaje y prevención primaria no solo para enfermedad cardiovascular, sino también para otras enfermedades en las cuales un estado de inflamación persistente de baja intensidad como SM, DM tipo 2, Depresión, ansiedad, Apnea del sueño y esteatosis hepática ⁵⁰ entre otras, se encuentra presente ⁵¹.

Por último derivando de este estudio de investigación la importancia en cuanto a determinar los niveles de PCRu y su relación con el SM, con la finalidad de que ya teniendo los conocimientos en base al tratamiento del SM aplicar estas estrategias terapéuticas (estatinas, aspirina y moduladores de angiotensina II) ⁵² para disminución de las cifras de PCRu y por ende disminuir la probabilidad de riesgo para enfermedades tanto cardiovasculares como no cardiovasculares. Existe un estudio que actualmente se realiza con una población de 15,000 personas sin enfermedades cardiovasculares y por un periodo de seguimiento de 4 años, en las cuales se trata de demostrar el uso de Rosuvastatina (JUPITER ^{53,54}) en pacientes con elevación de PCRu y su prevención en cuanto a eventos cardiovasculares futuros.

JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACION

En la actualidad el SM en sus diversos componentes representan un importante problema de Salud Pública en el mundo y nuestro país no se escapa a este importante fenómeno epidemiológico, con una gran repercusión económica para los pacientes e inclusive para los servicios hospitalarios que atienden este tipo de enfermedades. Así también, la repercusión que el SM tiene sobre la morbilidad y mortalidad asociada a eventos cardiovasculares y DM, así como a otras comorbilidades y a que la PCRu ha sido demostrada como marcador de inflamación persistente también asociado al SM. Y a que en nuestro medio existen pocos estudios que evalúen el comportamiento de la PCRu en pacientes asintomáticos y sus asociación con los componente del SM, con el fin de poder establecer medidas preventivas que permitan disminuir su riesgo cardiovascular y desarrollo de otras enfermedades asociadas a los niveles de PCRu y SM

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar los niveles de Proteína C-Reactiva ultrasensible y su relación con el SM y sus componentes.

Objetivos secundarios

- Describir la prevalencia del SM en la población analizada de un centro de diagnóstico clínico del Hospital Medica Sur
- Desglosar variables antropométricas (peso, talla, edad, sexo) de los pacientes analizados con SM.
- Desglosar las variables clínicas (IMC, riesgo cardiovascular) de los pacientes analizados con SM.
- Desglosar las variables de laboratorio (glucosa, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos y PCRu) de los pacientes analizados con SM.
- Determinar los valores de PCRu entre los pacientes con diagnóstico de SM
- Estratificar en base a los niveles de PCRu a los pacientes en riesgo bajo, intermedio o moderado de presentar enfermedad cardiovascular
- Correlacionar entre el valor de PCRu y el número de componentes del SM.

DISEÑO METODOLÓGICO

Diseño del estudio.

Estudio descriptivo transversal de casos y controles prevalentes.

Definición de variables.

- **Síndrome metabólico:** Constelación de manifestaciones clínicas o bioquímicas que cumplen 3 o más de los criterios siguientes definidos por el NCEP ATP III.
 - **Obesidad abdominal:** Circunferencia cintura abdominal >102cm en hombres y 88cm en mujeres
 - **Hipertrigliceridemia:** Cifras de triglicéridos > o igual a 150 mg/dl.
 - **Colesterol HDL:** Cifras < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres.
 - **Hipertensión arterial:** Cifra > o igual a 130/85 mm de Hg.
 - **Hiperglicemia:** Cifra > o igual a 110 mg/dl en ayuno.

Otras:

- **IMC:** Valor dado a la ecuación $\text{Peso}/(\text{Talla})^2$
- **Colesterol total y Colesterol LDL.**
- **Riesgo cardiovascular (RC)**
- **Proteína C-Reactiva ultrasensible (PCRu)**

Población y muestra

Para la realización de este proyecto de investigación se seleccionó una muestra de pacientes que asistieron al Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT) del Hospital y Fundación Clínica Médica Sur entre el periodo de Agosto del 2003 a Febrero del 2004. Se denominaron **casos** a aquellos individuos que cumplieran con los criterios establecidos por el Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, **ATP III**), para diagnóstico de Síndrome Metabólico SM. Y se denominó **controles** a aquellos que no cumplieran con criterios para SM según reporte ATP III.

Criterios de inclusion

- Pacientes de ambos sexos que cumplieran con algunos de los componentes antes mencionados para SM según criterios del ATP III.
- Pacientes con determinación de Proteína C-Reactiva Ultrasensible (PCRu)
- Pacientes en los que se determinó otros marcadores antropométricos como peso, talla, Índice de masa corporal (IMC) y circunferencia abdominal, así como marcadores bioquímicos entre ellos glucosa, triglicéridos, colesterol total, fracción LDL y HDL.
- Edades entre 15-65 años.

Criterios de exclusión

- Aquellos que no cumplieran con los criterios de SM dictados por el reporte del ATP III.
- Pacientes con antecedente de infección de cualquier origen previa y que su valor de PCRu no aportara datos de confianza.
- Aquellos pacientes en los que no se completó en su totalidad los marcadores bioquímicos y antropométricos.
- Pacientes con diagnostico establecido de DM, ya que la población de estudio eran pacientes asintomáticos.
- Pacientes con diagnostico establecido de HAS ya que la población de estudio eran pacientes asintomáticos.
- Pacientes con algún tipo de neoplasia, ya que por estado de inflamación persistente (sintomática o no) los valores de PCRu se encontrarían elevados.

Métodos y procedimiento

Se estudiaron a pacientes con diagnostico de SM los cuales dieron su respectivo consentimiento informado, y que cumplieran con los criterios de inclusión, se les lleno una hoja de datos con las variables establecidas previamente y se tomaron los datos clínicos, historia medica y luego se determinaron los siguientes parámetros.

- Se estableció una población de 1200 sujetos que acudieron al CIDyT en el periodo del 1 de Agosto de 2003 hasta el 29 de Febrero de 2004.

- Se excluyeron a 259 pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión o la totalidad de determinaciones antropométricas o bioquímicas.
- La población analizada constituyó a 941 pacientes 374 casos vs. 567 controles.
- Medición del peso y la talla, la cual se obtuvo con una báscula previamente calibrada, sin zapatos u objetos metálicos, con los bolsillos vacíos y expresada el peso en kilogramos + gramos (2 cifras para kg y 1 cifra para g).
- Medición de la circunferencia abdominal con una cinta métrica expresada en cm. tomando como referencia el borde inferior de la última costilla y la cresta iliaca anterosuperior, el punto medio entre estos dos puntos, promediándose las mediciones una en inspiración y otra en espiración.
- Cálculo del Índice de masa corporal (IMC) expresada por la ecuación $IMC = \text{Peso} / (\text{Talla})^2$, expresada de la siguiente manera:
 1. **Normal** con $IMC < \text{o igual a } 25 \text{ kg/mt}^2$
 2. **Sobrepeso** con $IMC 25.0-29.9 \text{ kg/mt}^2$
 3. **Obesidad leve** con $IMC 30.0-34.9 \text{ kg/mt}^2$
 4. **Obesidad moderada** con $IMC 35.0-39.9 \text{ kg/mt}^2$
 5. **Obesidad severa** con $IMC > \text{o igual } 40.0 \text{ kg/mt}^2$
- Medición de la Presión arterial: Se usó esfigmomanómetro aéreo, con un brazalete de acuerdo a tamaño adulto, localizado a 2cm por arriba de la fosa cubital y se determinó el pulso braquial, determinándose la PAS con el primer ruido de Korotkoff y la PAD con el quinto componente de Korotkoff, repitiéndose la determinación en ambos brazos, en posición de pie y sedente, previo, tiempo aproximado de 5 minutos de reposo absoluto.
- Se procedió previo ayuno mínimo de 12 hrs. la determinación de variables bioquímicas a continuación expresadas:

1. **Proteína C-Reactiva ultrasensible** cardiovascular por el método de inmunoturbidimetría, estableciendo las siguientes subcategorías; valores <1mg/l riesgo normal, 1-3 mg/L riesgo intermedio y valores >3 mg/l riesgo alto para enfermedad cardiovascular.
2. **Triglicéridos** por medio de método enzimático con blanco de glicerol con valores de referencia de 10-200 mg/dl estableciendo las siguientes subcategorías; <150 mg/dl normal, 150-199 mg/dl, límite alto, 200-499 mg/dl alto y > o igual 500 mg/dl muy alto.
3. **Colesterol total** vía método enzimático calorimétrico cinético con valores de referencia de 150-239 mg/dl con las siguientes subcategorías; <200 mg/dl deseable, 200-239 mg/dl límite y > o igual a 240 mg/dl alto.
4. **Colesterol fracción HDL** por método homogéneo directo y con valor de referencia de 40-76 mg/dl.
5. **Colesterol fracción LDL** método calculo directo con valores de referencia de 65-159 mg/dl.
6. **Glucosa** por método enzimático-electrodo de O₂ con valores de referencia de 72-100 mg/dl.

Todas las determinaciones de marcadores bioquímicos se realizaron según estándares certificados del Laboratorio de Patología Clínica “Medica Sur”, avalado por el College of American Pathologists y certificación por la Norma ISO 9001:2000.

Análisis estadístico

- Como primer paso se determinó por medio del área debajo de la curva y ROC, según lineamientos internacionales (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Initiative [STARD]), el punto de corte para población mexicana de los niveles de Proteína C-Reactiva Ultrasensible (PCRu) en 0.78 mg/dl.
- Se realizaron medidas de tendencia central y dispersión.
- Comparación de medias para dos poblaciones usando lo siguiente:
 1. U de Mann-Whitney
 2. T Student
- Razón de Momios para variables binarias.
- Modelos ajustados para edad, género e IMC

RESULTADOS

Se analizó una muestra total de 941 pacientes atendidos en el CIDyT. Se incluyeron 374 pacientes en el grupo de casos y 567 pacientes en el grupo de controles excluyéndose a 259 pacientes. De la muestra analizada el 31.16% padecían de SM teniendo predominando en el género masculino en porcentajes de 83.9% vs 16.1%. La población de hombres fue de 631 pacientes (67.1%) en comparación con 310 mujeres (32.9%). En el grupo de casos la población mayoritaria fue hombres 314 (83.9%) vs 60 mujeres (16.1%). En el grupo de pacientes controles, la población mayoritaria fue hombres 317 (55.9%) vs 250 mujeres (44.1%).

La prevalencia de SM en la población analizada fue de 31.16%.

La edad promedio de los pacientes fue de 48 ± 10 años en el grupo de casos y 44 ± 11 años en el grupo de controles ($p < 0.001$).

El peso promedio fue de 83.4 ± 13.8 kg en el grupo de casos vs 70.6 ± 13.2 kg en el grupo de controles ($p < 0.001$), con una talla promedio de 1.69 ± 0.1 m vs 1.67 ± 0.1 m (NS). El promedio de IMC fue de 29.2 ± 3.7 en el grupo de casos y 25.2 ± 3.5 en el grupo de controles ($p < 0.002$).

Los niveles de glucosa en promedio fueron de 108 ± 40.1 mg/dl en el grupo de casos mientras valores normoglicemicos promedio de 91.7 ± 11.1 mg/dl en el grupo de controles ($p < 0.001$).

Se encontraron valores de colesterol total de 216.24 ± 40.32 mg/dl vs 203 ± 41.3 mg/dl ($p < 0.001$). En este rubro los niveles de HDL se comportaron en 32.6 ± 5.6 mg/dl vs 43.9 ± 13.4 mg/dl ($p < 0.001$). A su vez niveles de LDL se comportaron en 133 ± 36.6 mg/dl en grupo de casos y de 135 ± 34.9 mg/dl en grupo controles (NS).

Los triglicéridos presentaron un comportamiento en 271 ± 139 mg/dl en grupo de casos y 129 ± 80 mg/dl en grupo controles ($p < 0.001$).

Los valores promedio de PCRu en el grupo de casos fue de 3.9 ± 5.3 mg/L y de 2.97 ± 5.1 mg/L en grupo de controles ($p < 0.007$).

Se encontraron cifras de riesgo cardiovascular de 6.8 veces mas en el grupo de casos en comparación de 2.8 veces mas en el grupo controles ($p < 0.001$).

Comparando los niveles basales de PCRu con el número de componentes del SM, la relación se comportó de la siguiente manera:

1. Pacientes con 0 componentes del SM tuvieron valor de PCRu de 0.78 mg/L.
 2. Pacientes con 1 componentes del SM tuvieron valor de PCRu de 1.09 mg/L.
 3. Pacientes con 2 componentes del SM tuvieron valor de PCRu de 1.85 mg/L.
 4. Pacientes con 3 componentes del SM tuvieron valor de PCRu de 2.0 mg/L.
 5. Pacientes con 4 componentes del SM tuvieron valor de PCRu de 3.05 mg/L.
 6. Pacientes con 5 componentes del SM tuvieron valor de PCRu de 5.75 mg/L.
- Posterior a análisis de regresión logística se determinó que los pacientes con valores altos de PCRu tienen un mayor riesgo de padecer Síndrome Metabólico (OR 2.8 IC [2.5-3.1]).

DISCUSION.

El presente estudio que contó con una población de 1200 pacientes puede ser comparable con algunos estudios realizados en poblaciones norteamericanas y coreanas en el año 2006 (**Dharmendrakumar**⁴² y **Choi EY**⁴⁶) en los cuales se compararon los niveles de PCRu y el SM.

Este estudio comparo la presencia de Proteína C-Reactiva ultrasensible y la relación con el Síndrome Metabólico, y posteriormente los niveles de PCRu y su relación con el numero de componentes del SM.

Los datos obtenidos demostraron que aproximadamente el 32% de la población que acude a un centro de diagnostico para la realización de estudios de valoración integral, presentan diagnóstico de Síndrome Metabólico, de los cuales el predominio del género masculino fue mayor en relación al femenino.

Los resultados demuestran que los niveles de PCRu como marcador de un estado de inflamación persistente de baja intensidad (**Tamakoshi**⁹), se encuentran elevados en el SM, esto ha sido explicado la liberación persistente de mediadores inflamatorios por parte del tejido adiposo, como FNT- α e IL-6 los cuales son potentes inductores de la síntesis de PCR a nivel hepático y cuyo ensayo bioquímico llamado PCRu es fácilmente reproducible por medio de una muestra sanguínea y a un costo muy accesible (**Rifai**²⁴). La elevación de la PCRu se ha podido correlacionar con la presencia de enfermedades cardiovasculares, ya que desde el punto de vista fisiopatogenico el SM y la obesidad abdominal presentan liberación de mediadores inflamatorios del tejido adiposo, que condicionan un estado de disfunción endotelial y resistencia a la insulina con mayor daño a la morfología arterial y a la estabilidad de la placa aterosclerotica, lo que lleva a la presentación clínica de eventos que pueden ser fatales como Infarto Agudo del Miocardio y Eventos Vasculares Cerebrales, tal y como lo demostró un estudio (**Grafica No 1**) en donde el riesgo acumulado de pacientes con SM de desarrollar EC aumentaba por arriba de 10 veces, mientras que el riesgo acumulado de desarrollo de EC en pacientes sin SM no rebasaba las 5 veces.

De los resultados analizados dos fueron las variables que mas se repitieron en pacientes con SM, la obesidad abdominal, medida por la circunferencia abdominal y de manera no significativa por

el peso y el IMC, y la glucosa anormal en ayuno, ambos relacionados con la liberación de mediadores inflamatorios por las células del tejido adiposo (Adipocitos) por la acumulación de grasa visceral como lo demostró estudios de **Pi-Sunyer**¹⁹ y **Chon-Ho**²⁰ definiendo el papel del tejido adiposo en cuanto al riesgo cardiometabólico y su relación con SM y EC.

El estudio demostró que los niveles de PCRu previamente ya aceptados para seguimiento y estratificación de pacientes con enfermedad arterial coronaria del tipo Angina e Infarto Agudo al Miocardio, también son aplicables a pacientes con diagnóstico de Síndrome Metabólico en niveles por arriba de 1mg/L (cifra considerada de riesgo moderado para EC) aun cuando solo exista uno de los componentes del SM (1.09), estableciendo con esto que a partir de un componente del SM existe ya un riesgo moderado para estas dos complicaciones cardiovasculares.

Mucho más significativo es el hecho de que mientras mayor sea el número de componentes del SM mayor es la cifra de PCRu, que en este estudio fue de hasta 5.75, resultado que correlaciona con otros estudios en los cuales con 5 componentes del SM la cifra de PCR aumentaba hasta 4.17 (**Tamakoshi**⁹) y en otro estudio hasta 2.53 (**Wong-Young**⁴⁸) posicionando a los pacientes en un riesgo moderado y alto de complicaciones cardiovasculares. Aumentando en hasta 10 veces el riesgo relativo de alguna complicación cardiovascular en aquellos pacientes con cifras elevadas de PCRu y la presencia de 5 componentes del SM.

Con la información anterior se podría considerar a la PCRu como un marcador de inflamación y cuyo ensayo ultrasensible detecta estados de inflamación persistente de bajo grado, independientemente de cualquier otro factor de riesgo metabólico y que puede servir como una herramienta para estratificar a los pacientes con desarrollo probable del Síndrome Metabólico, Diabetes Mellitas y sobre todo enfermedades cardiovasculares. Sería deseable que en lo futuro, se incrementaran las medidas preventivas de la utilidad de la PCRu como un marcador bioquímico para el desarrollo de EC per se, sobre todo en aquellos pacientes mayores de 40 años y en aquellos que cumplan con cualquiera de los criterios de SM.

Cabe destacar que recientemente nuestro grupo publicó la importancia de la asociación de los niveles de PCRu en pacientes con Hígado Graso (**Lizardi y cols**⁵⁰), concluyendo que el aumento en los niveles de este marcador bioquímico incrementa el riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes. Por lo anterior, la PCRu no solo puede servir como marcador para pacientes con riesgo solo de enfermedad coronaria, sino que puede aplicarse en otros pacientes con

algunas otras enfermedades metabólicas o asociadas con la resistencia a la insulina como el hígado graso.

Desde el punto de vista preventivo el papel que pueda jugar la PCRu en la prevención primaria tiene una significancia relevante que sin duda repercutirán en las enfermedades cardiovasculares a futuro. Este estudio permite considerar que independientemente de los factores de riesgos metabólicos con lo que cuenta un paciente para el desarrollo de EC y otras comorbilidades es probable que en un inicio de este SM, exista un efecto inflamatorio per se, que predisponga a incrementar el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular como una forma independiente a los diversos factores metabólicos involucrados en este síndrome.

Si bien actualmente existe numerosos medicamentos que van dirigidos contra la obesidad y sus efectos tales como dislipidemias y DM, no hay que olvidar que las medidas higiénico-dietéticas, como una dieta balanceada, rica en fibra, carotenos y Vitamina C, así como un plan de ejercicio aeróbico de por lo menos 30 minutos al día mínimo 3 veces por semana sigue siendo la piedra angular en el tratamiento y prevención de enfermedades como el Síndrome Metabólico y otras Enfermedades Cardiovasculares y las cuales han demostrado disminución en niveles de PCR publicado esto en el año 2004 por **Neil**¹¹ y **Fredrikson**¹². Desde el punto de vista farmacológico, actualmente las estatinas han tenido un amplio estudio tanto para prevención de EC, así como ha sido hasta el momento el único medicamento que según el estudio de **Toshihiro**⁵² en 2002 que ha demostrado reducción en los niveles de PCRu en pacientes con SM, otros medicamentos en estudio son la aspirina y los moduladores de la angiotensina II los cuales hasta el momento no han sido concluyentes.

Nuestro país es especialmente alto en estadísticas relacionadas a enfermedades cardiovasculares, posicionándolas como primera causa de muerte a nivel nacional y ya conocida su correlación positiva con el SM, cuya prevalencia según estudios del año 2003 (**Aguilar-Sanchez**⁴) fue de 26% y según este estudio de 31.16%, siendo los criterios mas ampliamente aceptados para su diagnostico los del NCEP ATP III, y aunque en muchos lugares la aplicación de la medición de la PCRu ya se ha vuelto de rutina para pacientes en riesgo de EC su aplicación para pacientes en riesgo de padecer SM o DM no es aun lo suficientemente aplicable.

Es necesario la realización de mas estudios dirigidos a ver el comportamiento de la PCRu en EC y SM en población mexicana así como en otras comorbilidades y en base a esto la educación

tanto para el personal de la salud de nuevas medidas, mas allá de las ampliamente conocidas como herramientas diagnosticas o terapéuticas de ambas enfermedades, así como el reforzamiento en los pacientes de conceptos ya establecidos sobre las cambios higiénico-dietéticos y el uso de estatinas como medidas para disminución de cifras de PCRu que correlacionarían positivamente con disminución en riesgo de Enfermedad cardiovascular, Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus.

CONCLUSIONES

En este estudio se pudo demostrar:

1. La prevalencia de SM en este estudio fue de 31.16%, predominando en los pacientes entre la cuarta y quinta década de la vida
2. El 100% de los pacientes con diagnóstico de Síndrome Metabólico presentó valores arriba del corte establecidos para PCRu.
3. Los niveles medidos de PCRu se incrementaban de acuerdo al número de componentes del Síndrome Metabólico analizados.
4. El incremento en los niveles de PCRu aumentan el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular desde normal (<1 mg/L) hasta alto (>3 mg/L) y este se incrementa conforme aumentan los criterios de SM.
5. Este estudio sugiere que probablemente en un inicio el Síndrome Metabólico sea una enfermedad inflamatoria de baja intensidad, que puede desencadenar diversos eventos endoteliales y vasculares que en lo futuro pueden incrementar el riesgo de EC y otras comorbilidades.

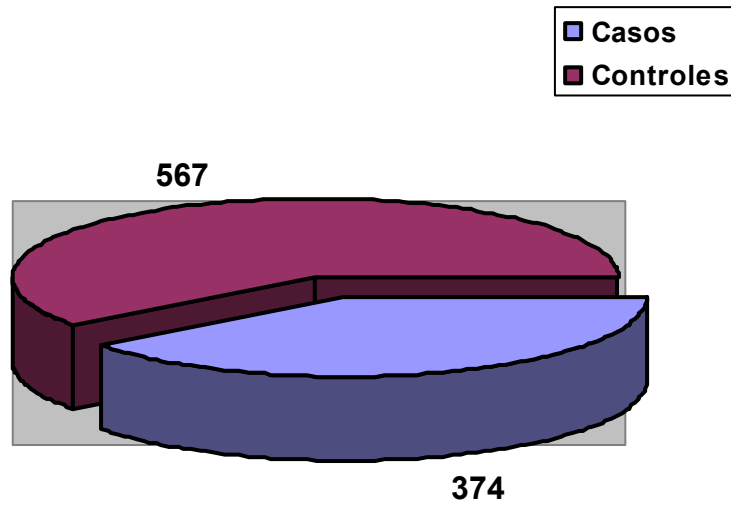
RECOMENDACIONES

En relación a los hallazgos encontrados en esta investigación, se plantean las siguientes recomendaciones:

1. Establecer en todo paciente mayor de 40 años, la necesidad de un panel de estudios dirigidos a determinar la presencia o riesgo de Síndrome Metabólico, que debe incluir perfil de lípidos con sus componentes, glucosa en ayuno, medición de variables antropométricas para obesidad, presión arterial.
2. Dentro de este panel de estudio solicitar la medición de Proteína C-Reactiva ultrasensible, como marcador de inflamación de bajo grado, como factor de riesgo para padecer Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus.
3. En pacientes con diagnóstico establecido de Síndrome Metabólico correlacionar los valores de PCRu y su seguimiento en base a estratificar a los pacientes de riesgo bajo, intermedio o moderado de padecer enfermedad cardiovascular, principalmente del tipo enfermedad arterial coronaria y evento vascular cerebral.
4. Identificar de manera temprana por la realización de PCRu a pacientes con riesgo tanto para SM como para EC y establecer las medidas de prevención tanto no farmacológica como farmacológica.
5. Establecer a la PCRu como un criterio independiente para el diagnóstico de Síndrome Metabólico y con estudios posteriores en otras patologías asociadas a estados de inflamación persistente.
6. Establecer a la medición de la PCRu dentro de estudios de laboratorio, en cuanto a la visión futura de prevención primaria de Enfermedades Cardiovasculares, Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus, descritas en este estudio de investigación. Teniendo como marco conceptual el hecho de ser un estudio fácilmente realizable, de bajo costo, pero con gran repercusión en la prevención de eventos futuros.

Gráfica # 1

Población de pacientes casos y controles



Gráfica # 2

Población de casos y controles dividida según género

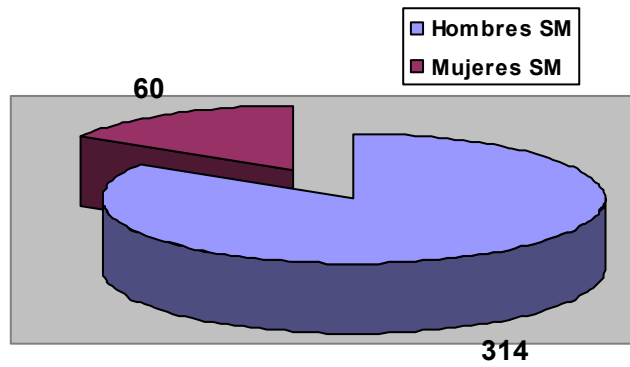


Tabla # 1

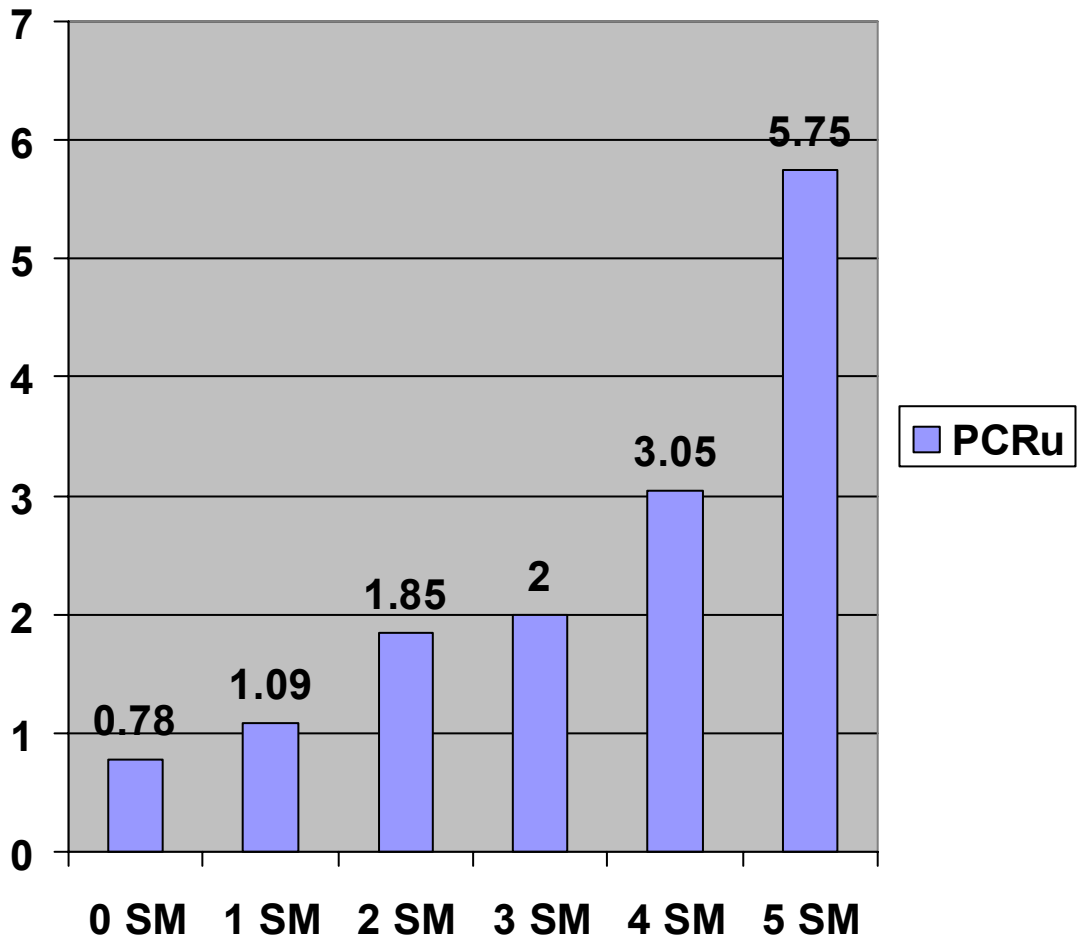
Tabla de variables, Desviación Estándar y Significancia estadística de pacientes casos y controles.

Variables	Casos (n=374)	Controles (n=567)	P
	Media (DE)	Media (DE)	
Edad (años)	48(10)	44 (11)	<0.001
Hombres (n/%)	314 (83.9)	317 (55.9)	<0.001
Peso (Kg)	83.4 (13.8)	70.6 (13.2)	<0.001
Talla (cm)	1.69 (0.1)	1.67 (0.1)	NS
IMC (kg/m2)	29.2 (3.7)	25.2 (3.5)	0.002
Glucosa (mg/dl)	108 (40.1)	91.73 (11.1)	<0.001
C-total (mg/dL)	216.24 (40.32)	203.24 (41.3)	<0.001
C-LDL (mg/dL)	133 (36.6)	135 (34.9)	0.42
C-HDL (mg/dL)	32.6 (5.6)	43.9 (13.4)	<0.001
Triglicéridos (mg/dL)	271 (139)	129 (80)	<0.001
PCR u (mg/l)	3.9 (5.3)	2.97 (5.1)	<0.007
RC	6.8	2.8	<0.001

Prueba estadística U de Mann Withney

Gráfica # 3

Relación de los niveles de PCRu y los componentes del SM



CUADRO NUMERO UNO

Crterios diagnsticos de SM segun el Adult Treatment Panel III

TABLE 1. Diagnostic Criteria for Metabolic Syndrome

Measure (Any 3 of 5 Criteria Constitute Diagnosis of Metabolic Syndrome)	Categorical Cut Points
Elevated waist circumference*†	≥102 cm in men ≥88 cm in women
Elevated TG	≥150 mg/dL (1.7 mmol/L) or Drug treatment for elevated TG‡
Reduced HDL-C	<40 mg/dL (0.9 mmol/L) in men <50 mg/dL (1.1 mmol/L) in women or Drug treatment for reduced HDL-C‡
Elevated BP	≥130 mm Hg systolic BP or ≥85 mm Hg diastolic BP or Drug treatment for hypertension
Elevated fasting glucose	≥100 mg/dL or Drug treatment for elevated glucose

Criterios diagnósticos para SM según la World Health Organization

WHO 1999

Diabetes or impaired fasting glycaemia or impaired glucose tolerance or insulin resistance (under hyperinsulinemic and euglycemic conditions, glucose uptake in lowest 25%) plus two or more of the following:

1. Obesity: body mass index >30 kg/m² or waist:hip ratio (WHR) >0.9 (male) or >0.85 (female)
2. Dyslipidemia: triglycerides ≥ 1.7 mmol/L or HDL cholesterol <0.9 (male) or <1.0 (female) mmol/L
3. Hypertension: blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg
4. Microalbuminuria: albumin excretion ≥ 20 μ g/min

Criterios diagnósticos para el SM según el European Group for the Study of Insulina Resistance

EGIR 1999

Insulin resistance (defined as hyperinsulinemia, top 25% of fasting insulin values among the nondiabetic population) plus two or more of the following:

1. Central obesity: waist circumference ≥ 94 cm (male) or ≥ 80 cm (female)
2. Dyslipidemia: triglycerides >2.0 mmol/L or HDL cholesterol <1.0
3. Hypertension: blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg and/or medication
4. Fasting plasma glucose ≥ 6.1 mmol/L

CUADRO NUMERO DOS

Condiciones que elevan los niveles sericos de la PCR

Tomado de:

American Journal of Cardiology 2005; 96(Supl); 3E-7E.

Table 3
Conditions associated with increased C-reactive protein levels

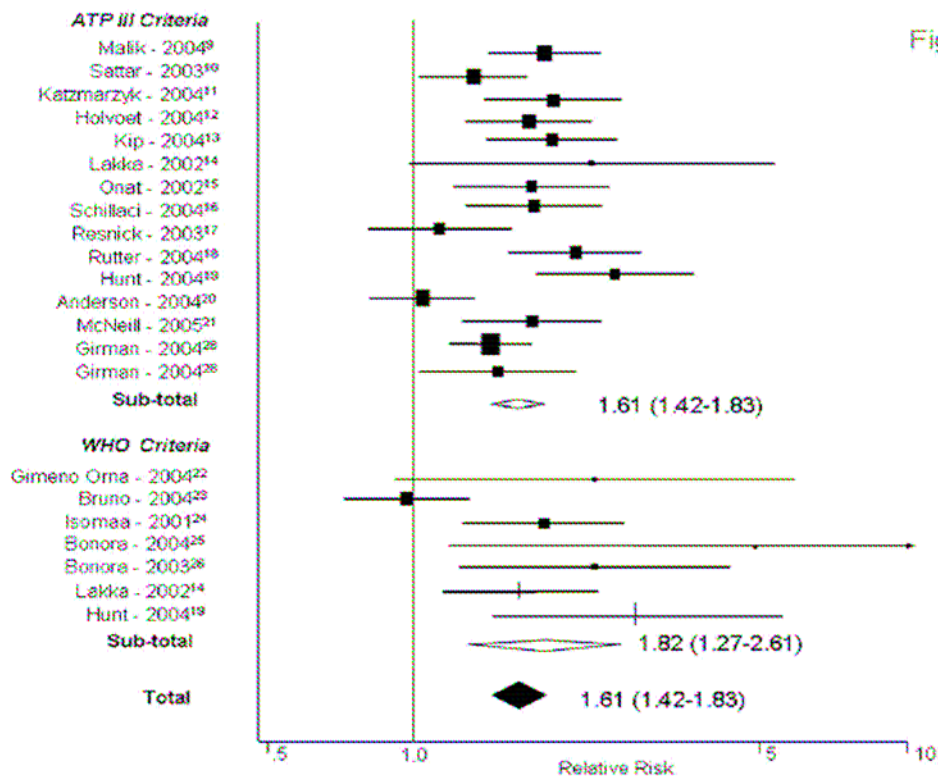
Hypertension
Increased body mass index (obesity)
Cigarette smoking
Metabolic syndrome, insulin resistance, and diabetes mellitus
Low plasma levels of high-density lipoprotein-cholesterol and high plasma levels of triglycerides
Hormone replacement therapy
Chronic infection (eg, periodontal disease)
Chronic inflammation (eg, rheumatoid arthritis)

CUADRO NUMERO TRES

Riesgo relativo de SM y EC en un Meta análisis.

Tomado de:

The American Journal of Medicine 2006; 119; 812-819.



Gráfica numero 1

Riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en pacientes con y sin SM.

Tomado de:

The American Journal of Medicine 2006; Vol 19;(5A); 3S-9S.

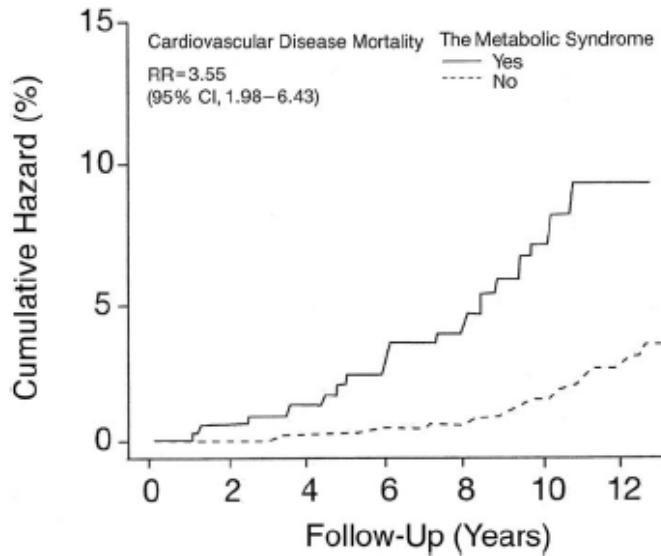


Figure 2 Relative risk (RR) for cardiovascular disease with and without the metabolic syndrome in a Finnish population-based study. (Reprinted with permission from JAMA.¹²)

Gráfica numero 2

Riesgo relativo de eventos cardiovasculares según el Framingham 10-year Risk y los niveles de PCRu.

Tomado de:

American Journal of Cardiology 2006; 97(supl); 3A-11A.

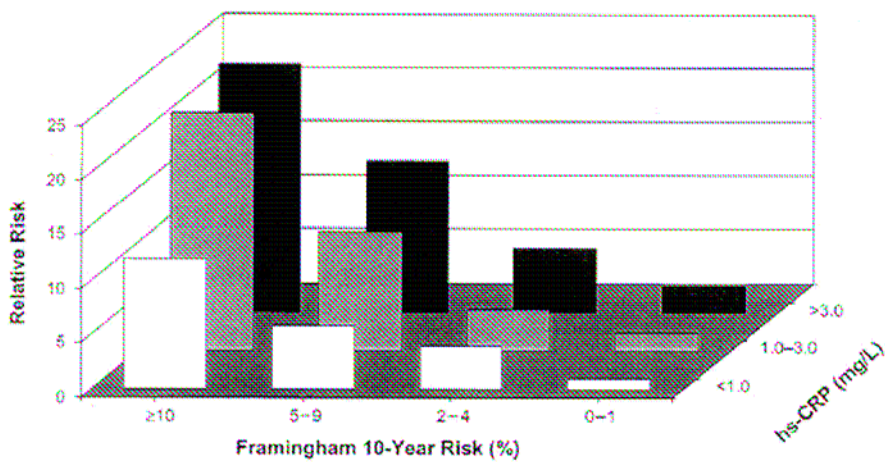


FIGURA NUMERO UNO

Función inflamatoria del tejido adiposo y su relación con EC y SM

Tomado de:

Clinical Cornerstone 2006; 8(supl 4); S14-S23.

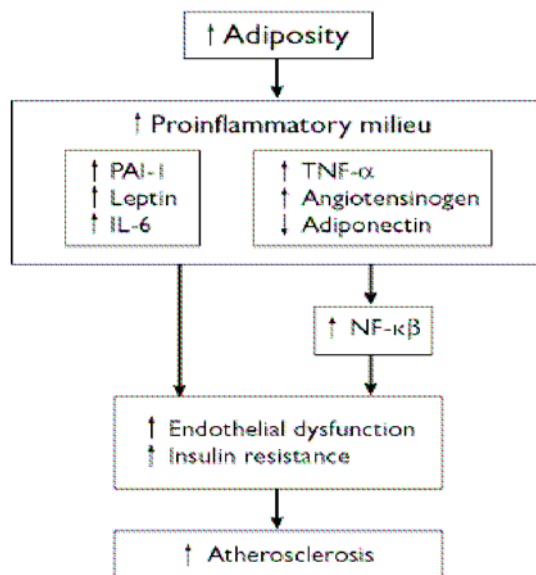
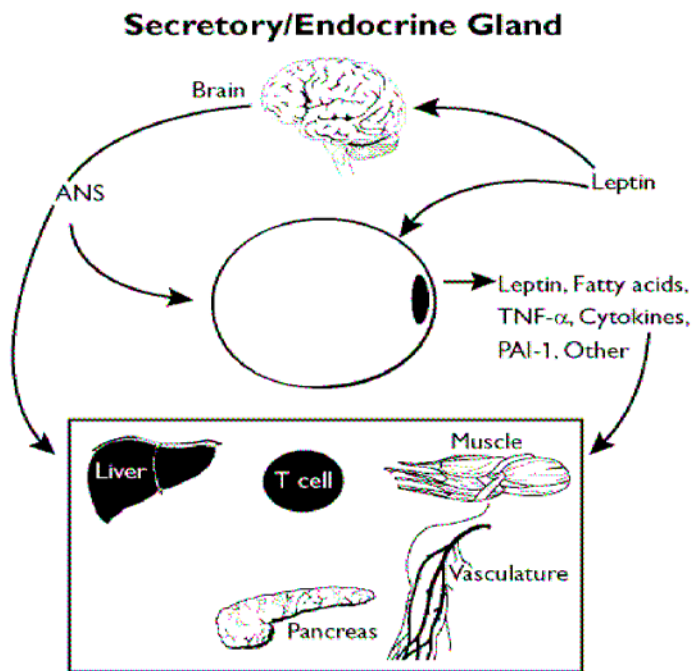


FIGURA NUMERO DOS

Biomarcadores inflamatorios en aterosclerosis estable

Tomado de:

American Journal of Cardiology 2006; 98 (supl); 2P-8P.

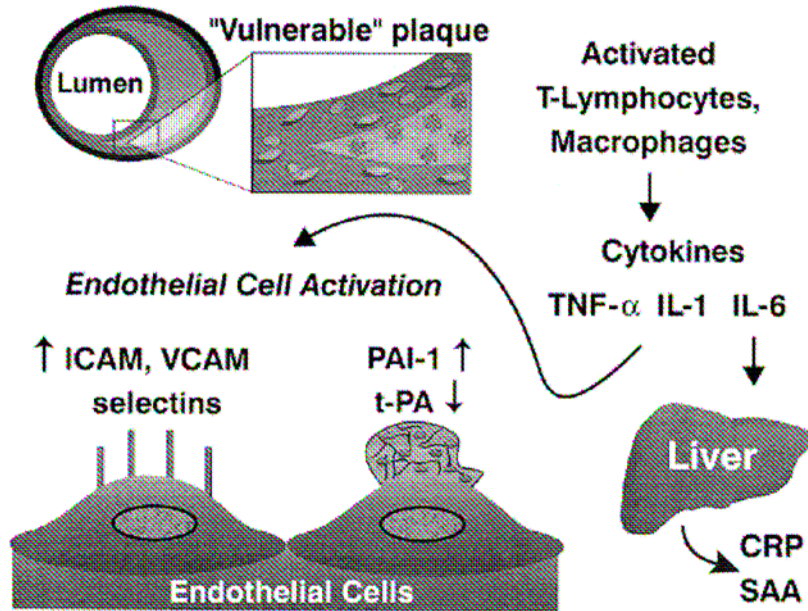
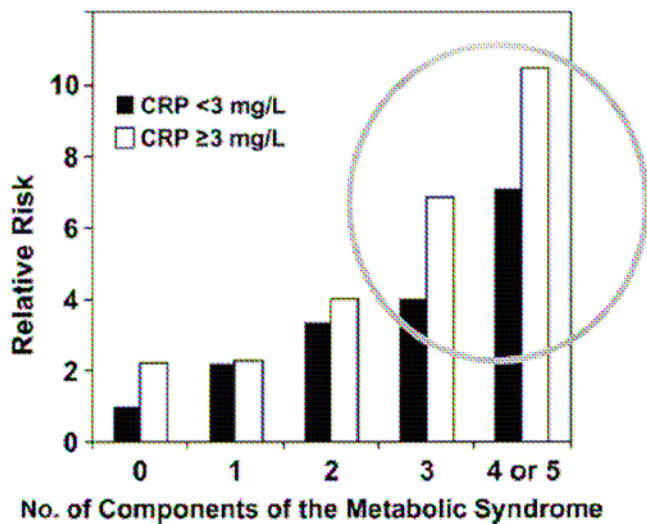


FIGURA NÚMERO TRES

Relación entre niveles de PCRu y los componentes del SM

Tomado de:

Circulation 2003 Jan 28; 107(3): 391-7.



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Poulsen P. et al. **Genetic versus environmental etiology of the metabolic syndrome among male and female twins.** Diabetologia 2001; 44; 537-543.
2. - Jonathan E. Shaw et al. **The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations.** Endocrinol Metab Clin N Am 2004; 33; 351-375.
- 3.- Aguilar-Salinas CA et al. **Analysis of the agreement between the WHO/NCEP III definition of the metabolic syndrome: results from a population-based survey.** Diab Care 2003; 26:1635.
4. - Scout M. Gruñid et al. **Diagnosis and Management of the Metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary.** Circulation, 2005, Oct 18.
5. - Arcaro y cols. **Insulin causes endothelial dysfunction in humans; sites and mechanisms.** Circulation 2002; 105; 576-582
6. - Koon-Hou Mak. Et al. **Impact of Sex, Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus on Cardiovascular Events.** Am J Cardiol 2007; 100; 227-233.
7. - Ridker PM et al. **C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular event: an 8 year follow-up of 14719 initially healthy American women.** Circulation 2003; 107(3): 391-7.
8. - Blackburn R et al. **Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictors of advance carotid plaques in dyslipidemic subjects.** Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21; (12); 1962-8.
9. - Tamakoshi K et al. **The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state.** Int J Obes Relat Metab Disord. 2003; 27; (4); 443-9.
- 10.- Reaven et al. **Role of insulin resistance in human disease.** Diabetes 1988; 37; 1595-607.

11. - Neil J et al. **Focus on lifestyles change and the metabolic syndrome.** Endocrinol Metab Clin N Am 2004; 33; 493-508
12. - Fredrikson et al. **Association between diet, lifestyles, metabolic cardiovascular risk factors and plasma C reactive protein.** Metabolism 2004; 53; (11); 1436-1442
13. - Vega et al. **Cardiovascular outcomes for obesity and Metabolic Syndrome** Obesity Research 2002; 10; (Supl 1); 27-29
14. - Irving K et al ;**What does minor elevation of C-reactive protein signify?** The American Journal of Medicine 2006; 119; 2; 17-28
- 15.- Curtis Ellison R et al. **Relation of the Metabolic Syndrome to Calcified Atherosclerotic Plaque in the Coronary Arteries and Aorta.** Am J Crad 2005; 95: 1180-1186.
16. - Rosenson et al. **New approaches in the intensive management of cardiovascular risk in the metabolic syndrome.** Curr Probl Cardiol 2005; 241-243
17. - Ridker JM et al. **Metabolic syndrome X. An inflammatory conditions.** Curr Hyper Reports 1988; 6; 1; 66-73.
18. - Rijk O.B, **The Metabolic Syndrome, Depression, and Cardiovascular disease: Interrelated Conditions that Share Pathophysiologic Mechanisms.** Med Clin N Am 2006; 90; 573-591.
19. - Pi-Sunyer Xavier, **The Relation of Adipose Tissue to Cardiometabolic Risk.** Clinical Cornerstone Vol 8, Supl 4.
20. - Yong-Ho Lee et al. **The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome.** Curr Diab Rep Vol 5. No 1. 70-75
21. - Sorrentino M. **Implications of the Metabolic syndrome: The New Epidemic.** Am J Car 2005; 96(Supl 1): 3E-7E.

22. - Ridker Paul M. **Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention.** Circulation Jan 2003; 107; 363-379.
23. - Chambers JC et al. **C-reactive protein, insulin resistance, central obesity and coronary heart disease risk in Indian Asians from the UK compared with European whites.** Circulation 2001; 104: 145-150.
24. - Rifai N et al. **High sensitive C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease.** Clin Chem 2001; 47: 403-411.
25. - Calabro et al. **Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells.** Circulation 2003; 108: 1930-1932.
26. - Yasojima et al. **Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques.** Am J Pathol 2001; 158: 1039-1051
27. - Kerner A et al. **Relation of C-Reactive Protein to Coronary Collaterals in Patients with Stable Angina Pectoris and Coronary Artery Disease.** Am J Card 2007; 99: 509-512.
28. - **C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk and stratification of vulnerable patients.** JACC 2006; 47; (8); C19-C31.
29. - Abellaoui et al. **C-reactive protein as a marker in peripheral vascular disease.** European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2007; 34; 01; 18-22
30. - Steven H et al. **The metabolic syndrome; Inflammation, Diabetes mellitus and cardiovascular disease.** Am J Cardiol 2006; 97; (Supl 1); 3A-11A
31. - Galassi et al. **Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular Disease. A Meta-Analysis.** The American Journal of Medicine 2006; 119; 812-819.
32. - Clearfield Michael. **C-Reactive protein: A new risk assessment tool for cardiovascular disease.** JAOA 2005; 105; 09; 409-416.

33. - Kang ES et al. **Relationship of serum high sensitive C-reactive protein to metabolic syndrome and microvascular complications in type 2 diabetes.** Diabetes Res Clin Pract, 2005; 69; (2); 151-9.
34. - Tong PC et al. **Association of testosterone, insulin-like growth factor-1, and C-reactive protein with metabolic syndrome in Chinese middle-aged men with a family history of type 2 diabetes.** J Clin Endocrinol Metab, 2005; 90; (12); 6418-23.
35. - Choi KM et al. **Serum adiponectin, IL-10 level and inflammatory markers in the metabolic syndrome.** Diabetes Res Clin Pract 2007; 75; (2); 235-40.
36. - Fujita K et al. **Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome.** Circ J. 2006; 70; (11); 1437-42.
37. - Paivi K et al. **Association between high sensitive measurement of c-reactive protein and metabolic syndrome as defined by international diabetes federation, national cholesterol education program and world health organization criteria in a population based cohort of 55 year old finish individuals.** Diabetes Care Sep 2006; 29; 09; 2177-8.
- 38.- Steven E. Kahn et al. **Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in Type 2 Diabetes.** Diabetes 2006; 55: 2357-2364.
39. - Naval K et al. **Correlations of C-reactive protein levels with anthropometric profile, percentage on body fat and lipids in healthy adolescents and young adults in urban North India.** Atherosclerosis 2003; 168; 02; 305-313
- 40.- **Determination of C-reactive protein with an ultra-sensitivity immunochemiluminometric assay.** Journal of Immunological methods. 2006; 311; 1-2; 87-95.
41. - Guerrero-Romero et al. **Relation of C-reactive protein to features of the metabolic syndrome in normal glucose tolerant, impaired glucose tolerant and newly diagnosed type 2 diabetic subjects.** Diabetes & Metabolism 2003; 29; 01; 65-71.
42. - Dharmendrakumar et al. **Distribution and metabolic syndrome correlates of plasma C-reactive protein in biracial younger adults.** Metabolism 2006; 55; 06; 699-705.

43. - Hermez-Flores et al. **C-reactive protein is elevated in obese patient with the metabolic syndrome.** Diabetes Research and Clinical Practice 2006; 71; 01; 92-100
44. - Eun et al. **Association of C-reactive protein with the metabolic risk factors among young and middle-aged Koreans.** Metabolism 2006; 55; 03; 415-421.
45. - Lim et al. **C-reactive protein level as an independent risk factor of metabolic syndrome in the Korean population.** Diabetes research and Clinical Practice 2005; 70; 02; 126-133.
46. - Choi EY et al. **Association of C-reactive protein with the metabolic risk factors among young and middle-aged Koreans.** Metabolism 2006; 55; (3); 415-421.
47. - Bao et al. **Association between C-reactive protein level and metabolic syndrome and components thereof.** Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2006; 15; 86(30): 2105-09.
48. - Wong-Young et al. **C-Reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report.** International Journal of Cardiology 2004; 97; 01; 101-106.
49. - Ridker PM et al. **Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk.** Circulation 2004; 109; 2818-2825.
50. - Lizardi-Cervera J et al. **Association among C-reactive protein, fatty liver disease, and cardiovascular risk.** Dig Dis and Sci 2007, Apr 26.
51. - Ridker PM et al. **High sensitive C-reactive protein and cardiovascular risk; rationales for screening and primary prevention.** The American Journal of Cardiology, 2006; 92; 04; (Supl 2); 17-22.
52. - Thoshihiro et al. **Difference of high sensitive C-reactive protein levels in patients treated with statins, aspirin and angiotensin II modulators.** JACC 2002; March 06.

53. - Ridker PM et al. **Rosuvastatin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Patients With Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein.** Circulation 2003; 108; 2292-2297.
54. - Gotto et al. **Roll of C-reactive protein in coronary risk reduction: Focus in primary prevention.** Am J Cardiol 2007; 99; 718-725.
56. - Serena et al. **Premature coronary heart disease, cigarette smoking and the metabolic syndrome.** Am J Cardiol 2005; 96; 1681-1685.
57. - Gazzaruso et al. **Association of the metabolic syndrome and insulin resistance with silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus.** Am J Cardiol 2006; 97; 236-239.
58. - Anil et al. **The metabolic syndrome and its components and the long-term risk of death in patients with coronary heart disease.** Am Heart J 2006; 151; 514-21.
59. - Kinlay et al. **Inflammatory Biomarkers in Stable Atherosclerosis.** Am J Cardiol 2006; 98 (supl); 2P-8P.