



FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETRÓLEOS MEXICANOS

**INFLAMACIÓN ENDOTELIAL Y SU RELACIÓN CON LA RESISTENCIA A
LA INSULINA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA
PRESENTA

DRA. LETICIA GUTIÉRREZ PÉREZ

ASESORES DE TESIS
DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ.
DR. LUIS JAVIER CASTRO D'FRANCHIS
DRA. MARTHA LAURA CRUZ ISLAS.

MÉXICO, D.F. 2009

Vo. Bo.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Jaime Eloy Esteban Vaz
Director Hospital Central Norte PEMEX

Dra. Martha Laura Cruz Islas
Jefe de Enseñanza del Hospital Central Norte PEMEX

Dr. Rogelio Espinosa López
Jefe del Servicio de Medicina Interna Hospital Central Norte PEMEX

Dr. Luís Javier Castro D´Franchis
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna Hospital Central Norte PEMEX

Dr. Carlos Alberto Narvaez Pichardo
Médico Adscrito del Servicio de Medicina Interna Hospital Central Norte
PEMEX

AUTOR

Dra. Leticia Gutiérrez Pérez
Residente de 4° año de Medicina Interna
Hospital Central Norte PEMEX

DEDICATORIA

A mis padres Lic. Ricardo Gutiérrez Navarro †, I. Margarita Pérez Sánchez ya que por ellos estoy en este momento de mi vida, esto es la culminación de su confianza, ejemplo y apoyo dado a lo largo de mi vida.

El hombre es un pedazo del universo hecho vida
Ralph W. Emerson

*A mis padres a quienes agradezco mi formación
y las bases dadas para llevar a cabo mis metas.*

*A mis hermanos: Margara, Patricita, Gabriela, Ricardo,
Marcela y a Urdiana por el apoyo brindado
sin límite de horario, tiempo,
economía, tolerancia y espacio.*

*A mis grandes amigas Lidia Muñoz,
Fernanda Martínez y Samara Monroy
por los eternos momentos buenos y malos
por los que hemos pasado, por ser mis confidentes
y por el apoyo incondicional.*

*A Emilio Reyes y Julio Castañón ya que sin ellos
este trabajo no hubiera sido posible. Gracias.*

*A mi maestro el Dr. Rogelio Espinosa López
por darme la oportunidad de aprender bajo su tutela,
agradezco sus palabras y orientación
para enfrentar tantos errores cometidos.*

*Al Dr. Luis Castro D' Franchis por su esfuerzo
en mi educación y por la confianza que tuvo en mí.*

*Al Dr. Miguel Labastida Bautista
por su franca amistad y por sus palabras de orientación.*

*Al Dr. Carlos Alberto Narváez Pichardo
a quien conocí desde etapas tempranas estudiantiles
y a quien he admirado desde ese entonces,
le agradezco por las palabras precisas
en los momentos precisos que me ha ofrecido.*

*Al Dr. Miguel Mendiola Niñez
por ser un ejemplo de rectitud
y dedicación a pesar de las adversidades.*

*A mis compañeros de generación,
principalmente a Chanita,
quien me ha ofrecido su amistad y apoyo
y a quien admiro por su entrega y dedicación;
a Emilio, Ricardo, George, German, Karen,
Imelda e Ivan, con quienes he pasado
los últimos cuatro años de mi vida
y con los que he crecido profesionalmente*

A Dios por todo lo anterior y más.

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	¡Error! Marcador no definido.
II.	MARCO TEORICO	¡Error! Marcador no definido.
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	¡Error! Marcador no definido.
IV.	JUSTIFICACIÓN	¡Error! Marcador no definido.
V.	HIPÓTESIS.....	¡Error! Marcador no definido.
a.	Hipótesis de Trabajo.....	¡Error! Marcador no definido.
b.	Hipótesis nula	¡Error! Marcador no definido.
VI.	OBJETIVOS	¡Error! Marcador no definido.
a.	Específico	¡Error! Marcador no definido.
b.	Secundarios	¡Error! Marcador no definido.
VII.	MATERIAL Y METODOS	¡Error! Marcador no definido.
a.	Diseño y tipo de estudio	¡Error! Marcador no definido.
b.	Universo de estudio	¡Error! Marcador no definido.
1.	Cálculo de la muestra	¡Error! Marcador no definido.
2.	Criterios de inclusión	¡Error! Marcador no definido.
3.	Criterios de exclusión	¡Error! Marcador no definido.
c.	Variables	¡Error! Marcador no definido.
d.	Metodología	¡Error! Marcador no definido.
e.	Descripción del programa de trabajo, métodos y procedimiento;	¡Error! Marcador no definido.
f.	Métodos e instrumentos de recolección de datos	¡Error! Marcador no definido.
g.	Plan de tabulación y análisis de datos	¡Error! Marcador no definido.
h.	Análisis Estadístico	¡Error! Marcador no definido.
i.	Consideraciones Éticas	¡Error! Marcador no definido.
j.	Ámbito Geográfico.....	¡Error! Marcador no definido.
k.	Recursos.....	¡Error! Marcador no definido.
l.	Límite temporal para realización de protocolo	¡Error! Marcador no definido.
m.	Cronograma de Actividades	¡Error! Marcador no definido.
VIII.	RESULTADOS	¡Error! Marcador no definido.
IX.	DISCUSIÓN	¡Error! Marcador no definido.
X.	CONCLUSIONES	¡Error! Marcador no definido.
XI.	BIBLIOGRAFIA	¡Error! Marcador no definido.
XII.	ANEXO	¡Error! Marcador no definido.

I. INTRODUCCIÓN

Diversos estudios han tratado de demostrar los mecanismos fisiopatológicos donde se proponen explicar el vínculo que existe entre la resistencia a la insulina y el desarrollo de la hipertensión arterial. La insulina es una potente hormona antinatriurética que causa una retención de sodio y en consecuencia una expansión de volumen.

En paralelo, investigación en este campo, iniciado desde mediados de la década de los 80's numerosos estudios establecieron una asociación causal entre la resistencia a la insulina y el desarrollo de una hiperinsulinemia compensatoria en presencia de presión arterial elevada. Los mecanismos involucrados en esta relación incluyen retención de sodio mediada por insulina, estimulación del sistema nervioso simpático y promoción de las células vasculares de crecimiento y producción de óxido nítrico por las células endoteliales en los estados de resistencia a la insulina.

Se ha prestado especial atención a la asociación de hipertensión arterial y resistencia a la insulina como lo muestra Modan (1985) en una población Israelí de hipertensos presentaron algún estado de resistencia a la insulina en el 83.4%

Otras variedades de de poblaciones han mostrado asociación de hipertensión arterial e hiperinsulinemia por resistencia a la insulina con o sin intolerancia a la glucosa. Estas condiciones incluyen mujeres en el tercer trimestre del embarazo, una población homogénea de hombres que sufrieron amputación de miembros de miembros inferiores durante la guerra de Vietnam con subsecuente desarrollo de obesidad, negros, chinos, viejos, indios americanos, indios navajos diabéticos, acromegálicos, sujetos obesos, participantes en el San Antonio Herat Study y en el Men Born Study en 1913. Los casos de hipertensión arterial refractaria se asocian a resistencia a la insulina en el 3 al 13%. Los individuos obesos (IMC de 30 o más kg/m²) tienen con mayor frecuencia hipertensión arterial cuando se les compara con individuos sin obesidad (34.5% y 12.5% respectivamente).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe una relación directamente proporcional entre la inflamación endotelial y la resistencia a la insulina en pacientes con hipertensión arterial esencial

II. MARCO TEORICO

Resistencia a la Insulina

El fenómeno de resistencia a la insulina esta bien identificado en la obesidad, en el síndrome de ovario poliquístico, en la diabetes mellitus y durante el embarazo, situaciones en las que suele ocurrir una disminución en la sensibilidad a la actividad metabólica de la insulina por parte de sus receptores (a diferencia del lupus y otras enfermedades autoinmunes caracterizadas por anticuerpos para los receptores de insulina, lipodistrofia parcial o completa, desordenes raros como leprechaunismo y una variedad de enfermedades endocrinas) condicionando una hiperinsulinemia para poder mantener una tolerancia a la glucosa normal, que finalmente no se logra pudiendo identificar la existencia de la intolerancia a la glucosa. Siendo la insulina la llave reguladora de la homeostasis. La resistencia a la insulina es determinada por factores genéticos y medioambientales.

La resistencia a la insulina se puede definir como el requerir de 200 Unidades o más de insulina en 24 hrs para mantener el control de la hiperglucemia y prevenir la cetosis; esta resistencia puede estar caracterizada como prerreceptor (por anomalías de la insulina o anticuerpos anti-insulina) por receptor (disminución en el número de receptores o disminución de la capacidad de respuesta a la insulina) o postreceptor (traducción anormal de la señal, especialmente falla en la actividad del receptor tirosinquinasa).

De acuerdo con el estudio Bruneck, en 1998, se demostró una prevalencia de resistencia a la insulina del 65%, en personas con curva anormal de tolerancia a la glucosa del 83.9% en diabéticos tipo 2, del 53.5% en personas con hipercolesterolemia, del 84.2% en personas con hipertrigliceridemia, 88.1% en personas con hipoalfalipoproteina, 62.8% en personas con hiperuricemia e hipertensión fue del 95.2%. Y un porcentaje de 9.6% de la población con resistencia a la insulina no tenían curva anormal de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hiperuricemia ni hipertensión arterial sistémica.

Existen procedimientos estándares, clínicos, útiles, para evaluar la sensibilidad de la insulina, incluyendo el clamp hiperinsulinemia-euglucemia, la prueba oral de intolerancia a la glucosa, la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa, el modelo mínimo, y varios índices derivados de los niveles de glucosa e insulina séricos. De los procedimientos anteriores, se considera como estándar de oro el clamp hiperinsulinemia-euglucemia, sin embargo este método es relativamente complicado para utilizarlo de forma amplia.

Dentro de los análisis validados para la medición de la sensibilidad de insulina donde podemos incluir el análisis de modelo mínimo, así como índice de sensibilidad a la insulina estimado entre la glucosa y los niveles de insulina durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa, otro índice valorado esta basado en la relación matemática entre toma rápida de insulina y glucosa, otro de los métodos analíticos se basa en una sola toma de glucosa y el valor de insulina.

Para el cálculo de la homeostasis de la tasa de resistencia a la insulina se obtiene del producto de la glucosa sérica, divididos por una constante (22.5), considerando normal hasta 2.77

$$IS_{HOMA} = [(Glucosa sérica \text{ en ayuno})(insulina sérica \text{ en ayuno})] \div 22.5$$

El aumento del riesgo coronario con la asociación de varios factores se demostró en varios estudios, siendo el más representativo de ellos el Estudio de Framingham, cuya principal limitación es que una quinta parte de los eventos coronarios ocurren entre individuos en quienes los factores de riesgo cuantificables (diabetes, hipercolesterolemia, edad, tabaquismo e hipertensión arterial) no han sido identificados, por lo que se transforma en una prioridad el que se desarrollen nuevas formas de detección en grupos de individuos de alto riesgo (asintomáticos) y una de ellas es a través de la utilización de marcadores inflamatorios tales como la Proteína C Reactiva

En el subestudio del ensayo MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) que incluyó 12,866 hombres aparentemente sanos seguidos durante 17 años, se observó por primera vez una significativa asociación entre el nivel de proteína C reactiva y muerte por cardiopatía isquémica. En el PHS (Physicians Health Study) y en el Honolulu Heart Program se demostró que las concentraciones elevadas de proteína C reactiva son un predictor de riesgo de enfermedad vascular cerebral e infarto agudo del miocardio. Otros estudios epidemiológicos han demostrado que proteína C reactiva añade información pronóstica independiente a cualquier nivel de colesterol LDL y en todos los niveles de la escala de riesgo Framingham y en donde además se encontró una asociación de Proteína C Reactiva con los diferentes componentes del síndrome metabólico y con el desarrollo de diabetes tipo 2.

El efecto de la resistencia a la insulina en la función endotelial es el nexo que explica la asociación entre obesidad visceral y enfermedad vascular cerebral aun en fases prediabéticas.

Las células endoteliales tienen normalmente receptores de insulina que activan al sistema de señalización intracelular (IRS-1-2-PIK3-Akt-1-2). La Akt-2 es la kinasa encargada de fosforilar a la óxido nítrico sintetasa endotelial e inducir la producción de óxido nítrico, así mismo es probable que induzca la activación de la proteína reguladora de genes Kruppel-similar al-Factor-2, promotora de la transcripción y síntesis de óxido nítrico sintetasa endotelial y trombomodulina.

La Akt-2 también contrarresta el efecto activador de la cinasa Rac-1 sobre la Nicotin Adenin Dinucleotido fósforo hidrógeno oxidasa endotelial inducida por el factor de necrosis tumoral alfa y generadora de RLO2. Los RLO2 son 2 mensajeros para la desrepresión de la proteína reguladora de genes factor nuclear-kB. El factor nuclear-kB es la principal proteína reguladora de genes proinflamatorios en la célula endotelial y promueve la transcripción y síntesis de más de 150 genes, entre ellos los de Endotelina-1 (E-1), moléculas de adhesión intercelular (ICAM), moléculas de adhesión vasculo-celular (VCAM), selectinas E, P y L, PAI-1 y factor de crecimiento endotelial (EDGF), etc. El factor nuclear- kB a su vez reprime la promoción del gen de la óxido nítrico

sintetasa endotelial, entre otros, como el de la osteocalcina y las proteínas óseas morfogenéticas (BMP).

Así, la insulina normalmente induce en la célula endotelial la expresión de su fenotipo fisiológico determinado principalmente por el óxido nítrico y caracterizado por vasodilatación autorregulada, antiadhesión de leucocitos y plaquetas circulantes e inhibición de la migración, hiperplasia y transformación de células musculares lisas de la capa media arterial. El innato estado de la resistencia a la insulina en ciertas poblaciones e individuos, el cual por ser sistémico involucra también a las células endoteliales, es sinergizado por la acción de las citoquinas como el factor de necrosis tumoral-alfa y los RLO2 y ocasiona un estado de disfunción endotelial, en el cual el fenotipo fisiológico de las células endoteliales se transforma en un fenotipo caracterizado por vasodilatación inapropiada, adhesión leucocitaria y plaquetaria con un estado fibrinolítico disminuido y migración, hiperplasia y transformación de las células de músculo liso de la capa media arterial. Dicho estado de disfunción de las células endoteliales no es una elucubración teórica, se ha documentado fehacientemente en el ser humano *in vivo* tanto en la circulación arterial periférica como en la coronaria.

Así mismo se ha demostrado en la población referida, una relación inversamente proporcional entre la caída del flujo braquial y el incremento de la proteína C reactiva, InterleucinaL-6 y nitrotirosina (marcador de estrés oxidativo), ello después de la ingesta de una dieta de alta densidad energética. Estas alteraciones en la función endotelial y sus subrogados inflamatorios se corrigen en grado variable y significativo con la modificación del tipo de dieta y/o con el empleo profiláctico de inhibidores del receptor de angiotensina 1 y/o estatinas, siendo sinérgico el efecto benéfico de ambos fármacos. Este fenómeno de disfunción endotelial e inflamación postprandial en individuos con Hipertensión Arterial Sistémica, explica el mecanismo que hasta ahora sólo implicaba a la hiperglucemia postprandial como un factor de riesgo aterotrombótico, incluso más significativo que la hiperglucemia de ayuno.

Si aceptamos que la disfunción endotelial diagnosticada en el territorio periférico o en el coronario, es un poderoso predictor de eventos

cardiovasculares mayores con incremento del riesgo que oscila entre 2.5 y 5, es lógico postular que la RI causa incremento de la Enfermedad Cerebrovascular aguda a través de la disfunción endotelial y que ésta se disparará con la presencia del resto de los factores de daño endotelial asociados a la resistencia a la insulina, es decir, la hiperglucemia de ayuno y/o postprandial, la hipoalfalipoproteinemia con hipertrigliceridemia y la hipertensión arterial.

Desde hace años se conoce la asociación entre Hipertensión Arterial Sistémica e hiperinsulinemia sobre todo junto con obesidad, pero también en no obesos. Los obesos son hiperinsulinémicos por presentar resistencia a insulina. La insulina tiene un efecto presor relacionado con aumento de actividad simpática, hipertrofia vascular y aumento de reabsorción de sodio que es contrarrestado por efecto vasodilatador mediado por la síntesis de óxido nítrico. En la resistencia a la insulina fallaría esta respuesta vasodilatadora y podría ser causa de Hipertensión Arterial Sistémica o potenciarla. Se ha encontrado aumento de reactividad vascular en obesos con resistencia a la insulina, sugiriéndose como posible marcador de futura Hipertensión Arterial. Por otra parte, en la Hipertensión Arterial hay disminución del aclaramiento de insulina. Este síndrome tiene relevancia pronóstica al estar asociado, además, con diabetes e hiperlipidemia, que junto a la Hipertensión Arterial Sistémica son los principales factores de riesgo coronario.

Disfunción endotelial

En los últimos años se ha conocido la participación del endotelio en la función del sistema cardiovascular. Las células endoteliales son capaces de responder a estímulos hemodinámicos y humorales, sintetizando o activando sustancias vasoactivas y factores de crecimiento celular. De esta forma, el endotelio regula el tono vascular, interviene en el remodelado vascular, en la hemostasia local (adhesión y agregación plaquetaria y fibrinólisis) y participa en la inflamación por mediadores pro y antiinflamatorios.

En cuanto al control del tono vascular, las células endoteliales liberan o responden a diversas sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Entre las vasodilatadoras se encuentran el óxido nítrico, y la prostaciclina. Las vasoconstrictoras incluyen factores derivados de la ciclooxigenasa (tromboxano A y prostaglandina H₂), endotelina y Angiotensina II.

Fisiológicamente, el Óxido Nítrico es el principal regulador del tono vascular, su síntesis precisa de la óxido nítrico-sintetasa endotelial y actúa en las células musculares lisas vecinas produciendo relajación. En el riñón produce natriuresis por vasodilatación renal y disminución de reabsorción de sodio en el túbulo. Además, inhibe la agregación y adhesión plaquetaria. Su inhibición produce aumento rápido y sostenido de las resistencias periféricas, de la presión arterial media y reduce el flujo regional. La endotelina es un potente vasoconstrictor, y ésta no parece tener papel importante en la regulación del tono vascular en condiciones fisiológicas pero podría participar en la HTA en situaciones patológicas. La interacción entre estos factores vasodilatadores y vasoconstrictores constituye el mecanismo de control local del tono vascular y de su equilibrio resulta el mantenimiento de la presión arterial en condiciones normales.

El endotelio sintetiza o libera sustancias que actúan en el crecimiento celular (músculo liso y fibroblastos) dando lugar al aumento del grosor y/o de la luz vascular (remodelamiento) y de la reactividad vascular con el consiguiente aumento de las resistencias periféricas. Varias sustancias vasoactivas intervienen también en este proceso: la mayoría de las vasodilatadoras lo inhiben y las vasoconstrictoras lo estimulan. En condiciones fisiológicas, el endotelio ejerce funciones inhibitorias: atenúa la contracción, retrasa el crecimiento de músculo liso vascular y previene la agregación plaquetaria.

La disfunción endotelial está documentada en la Hipertensión Arterial, aunque no de forma general. Se ha detectado disminución de la liberación y de la producción de óxido nítrico en hipertensos y la disfunción endotelial intervendría en el remodelado vascular. Sin embargo, la disfunción endotelial parece ser más consecuencia que causa de la Hipertensión Arterial Sistémica;

aparece en Hipertensión Arterial Sistémica establecida y no en la inicial, y es reversible con tratamiento.

Independientemente de si es un trastorno primario o secundario, la disfunción endotelial participa en el mantenimiento y progresión de la Hipertensión Arterial Sistémica, tanto en la esencial como en la secundaria y en sus complicaciones vasculares y es el nexo de unión con la arterosclerosis.

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva fue la primera proteína de fase aguda que se describió. Su nombre deriva de su capacidad para precipitar el polisacárido somático C del *Streptococcus pneumoniae*. La respuesta de fase aguda es un fenómeno fisiopatológico que aparece al desequilibrarse ciertos mecanismos homeostáticos. Forma parte de la inmunidad innata y su síntesis.

La producción de proteína C reactiva es inducida como respuesta al daño tisular, infecciones, procesos inflamatorios y neoplasias.

Es producida principalmente en los hepatocitos y su expresión esta regulada por proteínas producidas por las distintas poblaciones celulares del sistema inmune denominadas citocinas como las pro-inflamatorias interleucina 1, interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa.

La proteína C pertenece a una familia de proteínas cíclicas pentaméricas llamada pentraxinas.

La concentración media de proteína C reactiva es de 0.08 mg/L, mientras que durante un estímulo de fase aguda, estos niveles pueden incrementar a más de 10,000 veces su valor normal, con la síntesis *de novo* en el hígado. En estas condiciones las concentraciones séricas comienzan a elevarse a las 6 horas (momento en el cual pueden detectarse concentraciones de hasta 5 mg/L),

alcanzando sus niveles máximos aproximadamente 48 horas después del estímulo inicial.

La vida media en plasma de la proteína C reactiva es relativamente corta, (aproximadamente de 20 horas) pero la concentración plasmática es constante y no es afectada por la ingesta de alimentos, no presenta variación circadiana, en contraste con las proteínas de coagulación y demás proteínas de fase aguda, con esto podemos decir que el índice de producción es lo único que determina los niveles circulantes de esta proteína, reflejando así directamente, la intensidad de los problemas patológicos que estimulan su síntesis. Una vez que el estímulo que promovió su producción cesa por completo, la concentración disminuye rápidamente hasta alcanzar sus niveles basales.

Se ha observado que los niveles séricos de proteína C reactiva tienden a incrementar con la edad probablemente como reflejo de algún incremento en la incidencia de procesos inflamatorios subclínicos o el incremento de fenómenos apoptóticos.

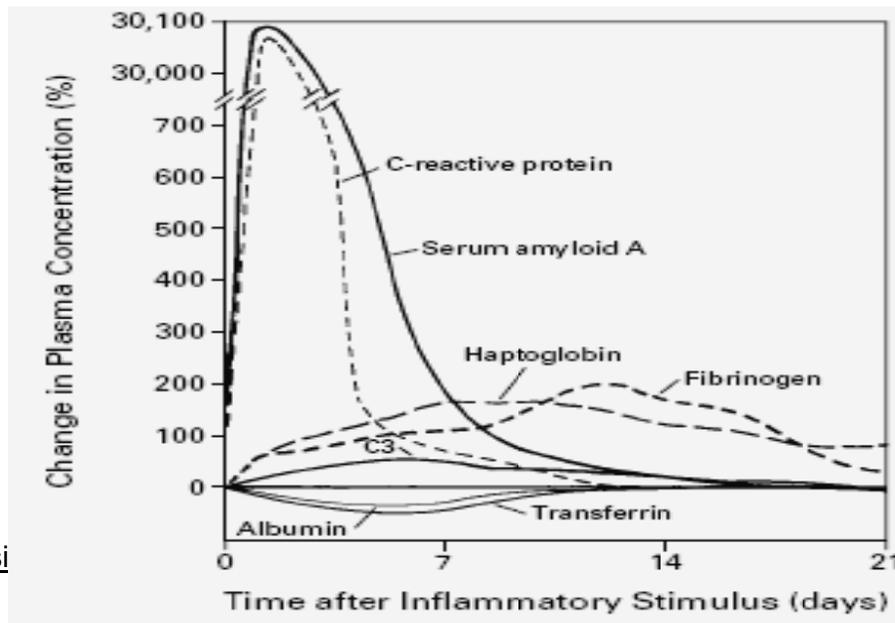
Se conoce desde hace varios años que las mujeres presentan niveles más elevados en circulación que los varones.

La proteína C reactiva se une con gran afinidad a los residuos de fosfocolina, así como a algunos ligandos autólogos y extrínsecos, lo que provoca la agregación o precipitación de estructuras celulares o moleculares que poseen estos ligandos. Algunos de estos ligandos autólogos incluyen a componentes de células apoptóticas o de membranas celulares dañadas, como diversos fosfolípidos o partículas pequeñas de ribonucleoproteínas y a lipoproteínas plasmáticas nativas o modificadas. Los ligandos extrínsecos incluyen a ciertos grupos de glucanos, fosfolípidos y componentes capsulares o somáticos de microorganismos como bacterias, hongos y parásitos.

Estudios recientes sugieren que la proteína C reactiva además de reflejar el daño tisular después de un infarto y de funcionar como un marcador sérico para predecir eventos coronarios agudos, también contribuye directamente a la presentación del evento isquémico del miocardio.

En la actualidad se considera que la proteína C reactiva contribuye a la patogénesis, progresión y complicaciones de la enfermedad aterosclerótica de manera fundamental.

Estudios recientes han demostrado la presencia de proteína C reactiva en las placas ateromatosas y en todas las lesiones provocadas por infartos al miocardio, así mismo se ha demostrado que la proteína C reactiva, participa directamente en promover el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica con la capacidad que tiene de depositarse en la íntima de las arterias provoca disfunción del endotelio, lo que facilita la activación de leucocitos y el paso de los mismos al interior de la pared arterial contribuyendo, junto con otros elementos, a la formación de las placas.



Hipertensi

La hipertensión arterial sistémica es uno de los problemas de salud más importantes en los países industrializados por su alta prevalencia (alrededor del 25% de la población) y su protagonismo en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, primera causa de muerte en el mundo occidental.

El 95% de los adultos jóvenes con Hipertensión Arterial entre 18 y 65 años de edad no tienen causa identificable y su hipertensión, pueden ser secundarias a enfermedad renal parenquimatosa (3 a 4%), renovascular (0.5-1.0%),

suprarrenal (0.1 a 0.3%) y por diversas causas (0.1 a 0.3%). La prevalencia de hipertensión arterial varía con la edad, género y grupo étnico. Frecuentemente se encuentra en sujetos con obesidad y trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, en el 40% a 50% en personas con diabetes mellitus tipo 2, en comparación a un 20% de la población general.

La presión arterial es un parámetro biológico con marcada variabilidad, de ahí la dificultad en establecer los límites normales. De cualquier forma, el riesgo cardiovascular aumenta progresivamente desde la cifra más baja. La definición de la Hipertensión Arterial Sistémica es arbitraria y se la considera a partir de la cifra en que el riesgo cardiovascular se dobla y/o disminuye con el tratamiento médico.

Aunque multitud de causas pueden producir Hipertensión Arterial Sistémica, la etiología es desconocida (primaria o esencial) en más del 90% de los casos. Por otra parte, la Hipertensión Arterial Sistémica secundaria y primaria, pueden compartir mecanismos fisiopatológicos, de forma que no es rara la persistencia de Hipertensión Arterial Sistémica una vez eliminada la causa. La Hipertensión Arterial mantenida se asocia con elevada morbi-mortalidad por lesión de los órganos "diana": arterias, corazón, cerebro y riñón.

La presión arterial sistémica media está determinada por el gasto cardiaco y las resistencias vasculares periféricas: $PAm = GC \times RP$. También se encuentran involucrados otros dos factores directos, que son la impedancia (resistencia vascular al flujo) y el volumen arterial diastólico. El Gasto Cardiaco depende del volumen sistólico y de la frecuencia cardiaca. A su vez, el volumen sistólico varía según la contractilidad cardiaca y el retorno venoso. Por su parte, las RP están reguladas por factores nerviosos, humorales y locales.

Sobre estos determinantes directos intervienen los denominados indirectos como son la actividad nerviosa central y periférica autonómica, la reserva corporal de sodio y líquido extracelular, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y hormonas locales como las prostaglandinas, cininas, factor natriurético atrial y otros péptidos. Ahora se sabe que el endotelio tiene una importante participación en la regulación de vasoconstricción y la

vasodilatación arterial. Muchos de estos factores están interrelacionados en circuitos de autoregulación consiguiendo mantener la presión arterial en unos límites estrechos.

Los mecanismos que regulan la presión arterial a largo plazo están relacionados con la regulación de sodio y líquido extracelular. El líquido extracelular está compartimentado en líquido intersticial y volumen plasmático, separados por el endotelio a través del cual se intercambian nutrientes, gases, electrolitos y agua. El líquido extracelular, particularmente el componente plasmático, juega un importante papel hemodinámico. El lado venoso de la circulación contiene la mayor parte del volumen sanguíneo y la capacidad de los reservorios venosos determina el gasto Cardíaco. El balance de sodio está determinado tanto por la ingesta como por la capacidad de excreción renal.

El riñón juega un papel importante en la regulación de la presión arterial y del balance hidroelectrolítico. Reacciona a los cambios de presión arterial con aumento de las resistencias vasculares renales, excreción de sodio (fenómeno presión-natriuresis) y liberación de renina (sistema renina-angiotensina-aldosterona).

El Sistema renina-angiotensina-aldosterona participa en la regulación del balance hidroelectrolítico, volumen plasmático y resistencias periféricas y se encuentra en la patogénesis de la Hipertensión Arterial Sistémica, sin embargo no parece tener un papel importante en el control de presión arterial en condiciones normales.

La renina, sintetizada como proenzima en el aparato yuxtaglomerular del riñón, interacciona en la circulación periférica con el angiotensinógeno, producido en el hígado, para formar la angiotensina I. La Angiotensina I es transformada en Angiotensina II por la acción de la enzima convertidora de AI producida por el endotelio, fundamentalmente en el lecho pulmonar. La Angiotensina II inhibiría la renina (retroregulación). Los receptores de Angiotensina II tipo 1 (AT1) y tipo 2 (AT2) modularían el efecto neto del sistema renina-angiotensina.

La Angiotensina II interviene en la presión arterial actuando en diferentes órganos. Es un potente vasoconstrictor y el principal controlador de la síntesis y

liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal. A nivel renal actúa sobre las arteriolas y directamente en el túbulo produciendo reabsorción de sodio y en el aparato yuxttaglomerular inhibiendo la renina. Estimula la liberación de catecolaminas en la médula suprarrenal y en las terminaciones simpáticas. En el sistema nervioso central aumenta la secreción de vasopresina y otras hormonas hipofisarias, la actividad simpática, la sed y el apetito.

Actualmente sabemos que el Sistema renina-angiotensina tiene un componente sistémico (circulante) y otro tisular (local). Esto significa que los diferentes componentes del Sistema renina-angiotensina pueden sintetizarse a nivel local, interaccionando con el sistémico. La Angiotensina II tisular se produce por la existencia y acción de uno o más componentes del Sistema renina-angiotensina en diferentes órganos. Las múltiples acciones de la Angiotensina II conducen a minimizar las pérdidas de sodio y agua a nivel renal y mantener la presión arterial. A largo plazo, la Angiotensina II ejerce efecto proliferativo y lesivo vascular a través de su interacción con factores de crecimiento como el factor de crecimiento fibroblástico-bFGF y factor de crecimiento derivado de las plaquetas-PDGF.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

A pesar de los esfuerzos de investigación, en la mayoría de Hipertensión Arterial Sistémica (más del 90%) no se encuentra una causa concreta. La alteración de uno (o más) de los múltiples factores que influyen en el Gasto Cardíaco o las resistencias periféricas es suficiente para iniciar el aumento de la presión arterial que se perpetuará después como Hipertensión Arterial Sistémica mantenida.

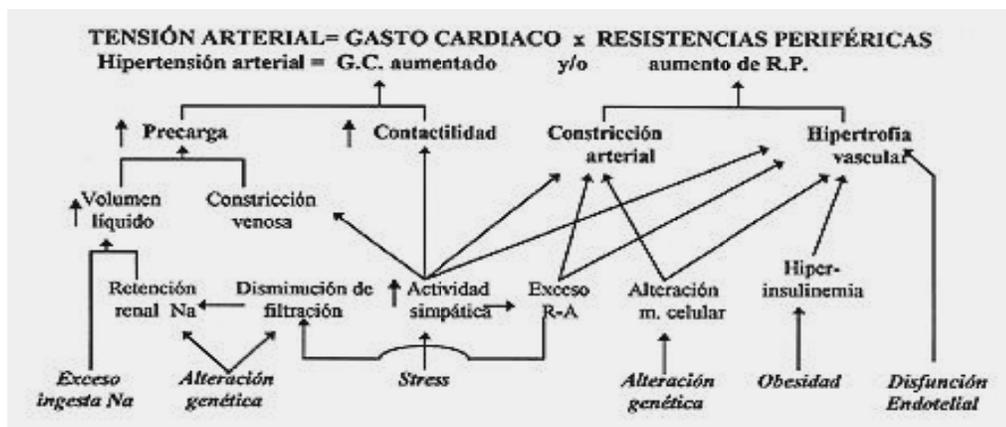
Patrón hemodinámico

El desarrollo de la enfermedad es lento y gradual. Para cuando se detecta la elevación de la presión arterial, la alteración inicial ha sido "normalizada"

merced a múltiples interacciones compensadoras, de forma que no puede reconocerse.

En cuanto a los determinantes mayores de la presión arterial, gasto cardiaco y resistencias periféricas, es muy difícil identificar cuál está alterado en las fases tempranas de la Hipertensión arterial. Durante muchos años se consideró que el principal factor en la Hipertensión Arterial era el aumento de las resistencias periféricas. Posteriormente, diversos estudios en Hipertensión Arterial lábil, de "bata blanca", inicial ó jóvenes, comunicaron gasto cardiaco elevado con resistencias periféricas basales normales en reposo que aumentaban con el ejercicio manteniendo un gasto cardiaco inferior al normal. Más recientemente parece confirmarse que la reactividad vascular es el trastorno más precoz y estaría en relación con aumento de actividad simpática. Si bien, simultáneamente al aumento de las resistencias periféricas, habría ligero aumento del gasto cardiaco por disminución de la capacitancia venosa debido a venoconstricción.

En la fase de Hipertensión Arterial establecida, el patrón hemodinámico se caracteriza por gasto cardiaco normal o disminuido y resistencias periféricas altas. El mecanismo exacto de la excesiva vasoconstricción en la Hipertensión Arterial primaria o en otros tipos, no es bien conocido. El aumento de las resistencias periféricas se relaciona, generalmente, con aumento de sustancias vasoactivas que actuarían sobre el músculo liso y/o con cambios estructurales en la pared vascular con el resultado final de reducción del calibre vascular.



IV. JUSTIFICACIÓN

Diversos datos clínicos epidemiológicos han mostrado que en individuos no diabéticos hay una correlación positiva entre la presencia de resistencia a la insulina y niveles elevados de marcadores **inflamatorios endoteliales**, entre ellos la *proteína C reactiva* (PCR), la cuenta leucocitaria, interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), la sustancia amiloide sérica A, la molécula de adhesión intercelular 1-soluble y el CD40, encontrando que esta relación es independiente de edad, sexo, raza y otros potenciales factores de riesgo para la **resistencia a la insulina** tales como: obesidad, inactividad física, tabaquismo y consumo de alcohol. Esta evidencia o hallazgo tiene importantes implicaciones epidemiológicas, fisiopatológicas y clínicas, ya que la *resistencia a la insulina* es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de diabetes, enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial.

La hiperinsulinemia afecta directamente al endotelio vascular, provocando una inflamación crónica de este tejido y un incremento paulatino de las resistencias vasculares, uno de los factores enfluyentes en el desarrollo de la Hipertensión Arterial.

V. HIPÓTESIS

a. Hipótesis de Trabajo

Un estado de hiperinsulinismo produce daño endotelial crónico, lo que podemos correlacionar entre niveles séricos de insulina y de proteína C reactiva, en pacientes con Hipertensión Arterial Esencial

b. Hipótesis nula

Un estado de hiperinsulinismo no produce daño endotelial crónico, por lo que no habrá correlación entre niveles séricos de insulina y de proteína C reactiva, en pacientes con Hipertensión Arterial Esencial

VI. OBJETIVOS

a. Específico

Determinar la relación entre la resistencia a la insulina (niveles de insulina-hiperinsulinismo) y la proteína C reactiva (inflamación endotelial) en pacientes con hipertensión arterial sistémica derechohabientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos

b. Secundarios

Determinar niveles de Proteína C Reactiva como marcador inflamatorio endotelial en pacientes derechohabientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos

Determinar estado de resistencia a la insulina utilizando el índice de HOMA en pacientes con Hipertensión Arterial Esencial derechohabientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos

VII. MATERIAL Y METODOS

a. Diseño y tipo de estudio

Es un estudio piloto, no aleatorizado, observacional, transversal, prospectivo

b. Universo de estudio

Se incluirán a pacientes de 18 a 65 años que sean portadores de Hipertensión Arterial Sistémica Esencial, que cuenten con derechohabencia al servicio médico del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos que reúnan los criterios de inclusión para este estudio

1. Cálculo de la muestra

Correlación de Pearson

Límite de error 5%

2. Criterios de inclusión

Edad entre 18 y 65 años de edad

Derechohabientes de Petróleos Mexicanos

Pacientes con diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica Esencial

3. Criterios de exclusión

Pacientes menores de 18 años o mayores de 65 años de edad

Pacientes no derechohabientes del Hospital de Petróleos Mexicanos

Pacientes con Diagnóstico previo de Diabetes Mellitus

Pacientes conocidos con Síndrome Metabólico

Pacientes con Dislipidemia ya diagnosticada

Pacientes con Septicemia

Pacientes con Diagnóstico conocido de Resistencia a la Insulina

Pacientes conocidos con Insuficiencia Renal Crónica

Pacientes con diagnóstico de Hipertensión Arterial Secundaria

Embarazo

Índice de Masa Corporal ≥ 30

Falla Orgánica Múltiple

Enfermedades del tejido conectivo

Índice utilizado para el cálculo de la homeostasis de la tasa de resistencia a la insulina, el cual se obtiene del producto de la glucosa sérica, divididos por una constante (22.5), considerando normal hasta 2.77

Glucosa

Principal carbohidrato utilizado en el metabolismo universal para producción de Adenosin Trifosfato

Se medirá en plasma

Hipertensión Arterial Sistémica Esencial

Se conoce como Hipertensión Arterial Sistémica Esencial a las cifras tensionales sistólica mayor de 120mmHg y/o diastólica mayor de 80, sin una causa evidente.

Se medirá conforme a la estadificación del Joint Nacional Commite 7 (JNC7)

Inflamación endotelial

Proceso celular producido por lesión directa sobre el endotelio vascular por diversas sustancias que da como resultado producción de reactantes citocinas medibles

Se medirá indirectamente con la proteína C reactiva

d. Metodología

El trabajo de investigación se llevará a cabo posterior a la aprobación de éste por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos

Se revisarán los expedientes clínicos electrónicos de todos los pacientes con la finalidad de obtener los últimos reportes de medición de glucosa

Nos dispondremos a identificar la relación que existe entre los niveles de proteína C reactiva y la resistencia a la insulina según el índice de HOMA.

e. Descripción del programa de trabajo, métodos y procedimiento

Se identifican a los pacientes portadores de Hipertensión Arterial Sistémica Esencial, captados en Hospitalización de Medicina Interna.

Se solicita consentimiento informado a todos los pacientes incluidos en este estudio para toma de muestras sanguíneas y .medición de las variables

Se obtendrá una muestra de sangre venosa, localizando la vena, con técnica estéril, y se realiza punción con una aguja número 18

Se solicitan niveles séricos de insulina, glucosa sérica y niveles de proteína C reactiva.

La presentación de datos se asentará en una tabla, reportando los niveles medidos de insulina y glucosa sérica con el posterior cálculo del índice de HOMA y de proteína C reactiva.

Se realizará el análisis estadístico, utilizando la correlación de Pearson como método estadístico

Se tabularán los resultados y posteriormente se graficarán estos, para valorar el cumplimiento del objetivo principal

Finalmente se establecerán las conclusiones demostrando o negando los objetivos del estudio

f. Métodos e instrumentos de recolección de datos

Se estudiaron 20 individuos (15 hombres, 5 mujeres) de edades entre 18 y 65 años con diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica.

Antes de iniciar el estudio se hace anamnesis sobre enfermedades crónico degenerativas (criterios de inclusión)

La evaluación estadística se realizó con el programa computacional STATS, Analyze-it, EXEL.

a. Plan de tabulación y análisis de datos

Se utilizará tablas para recolección de datos y características de los sujetos en estudio; usaremos gráficas de dispersión para representación de datos y las correlaciones, así como gráficas de barras para variables numéricas.

b. Análisis Estadístico

Se agruparán a pacientes dependiendo de los niveles de proteína C reactiva y valores del índice de HOMA (resistencia a la insulina) observando la relación entre ambos.

Se formarán grupos para expresar los resultados mediante gráficas, uno con niveles de proteína C reactiva y otro con los niveles de resistencia a la insulina. Se verá el porcentaje de mujeres y hombres afectados, así como los niveles del índice de HOMA asociados a los diferentes niveles de proteína C para poder observar la relación que existe entre ambos.

Las variables continuas se expresaron mediante medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar y error estándar)

Las pruebas estadísticas utilizadas fueron Coeficiente de Pearson para la correlación de variables continuas y “t” de Student para variables con distribución normal.

c. Consideraciones Éticas

El estudio presentado no viola ninguno de los principios establecidos por el comité de Ética e Investigación en seres humanos

La investigación es considerada como sin riesgo de acuerdo con el artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Solo es necesaria la aprobación del comité de ética e investigación del Hospital Central Norte de Petroleos Mexicanos para la realización de este.

El estudio se encuentra apegado a los principios de investigación médica, establecidos en la Declaración de Helsinki en 1975

Se solicitó consentimiento informado a todos los pacientes incluidos en el estudio

d. Ámbito Geográfico

Población mexicana con derechohabencia al servicio médico de Petróleos Mexicanos portadores de Hipertensión Arterial Sistémica Esencial

e. Recursos

1. Humanos.

Médico Residente, encargado de Recabar los datos a investigarse.

Personal de enfermería para la toma de muestras.

Personal de laboratorio para el procesamiento de las muestras.

2. Materiales.

Expedientes electrónicos y computadora

Material para toma de muestras: jeringas, tubos para muestras, reactivo para laboratorios y hojas de captura de datos.

3. Financieros.

No requeridos

f. Límite temporal para realización de protocolo

Se iniciará la captación de pacientes en Hospitalización en el servicio de Medicina Interna, con toma de muestras para procesamiento de estas; así como la revisión de expedientes electrónicos de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, en un periodo de tiempo comprendido del 1º de Abril de 2008 y análisis de datos antes del día 30 de Julio de 2008.

g. Cronograma de Actividades

	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
Diseño del protocolo de estudio	■	■		
Selección de pacientes		■	■	
Recolección de datos			■	■
Conclusiones				■

VIII RESULTADOS

Fueron 20 pacientes de los cuales, son 15 hombres (75%) y 5 mujeres (25%), con un rango de edad entre 25 y 65 años, con una media de 35.4, predominando los pacientes mayores de 65 años de edad

Figura 1. Distribución por edades

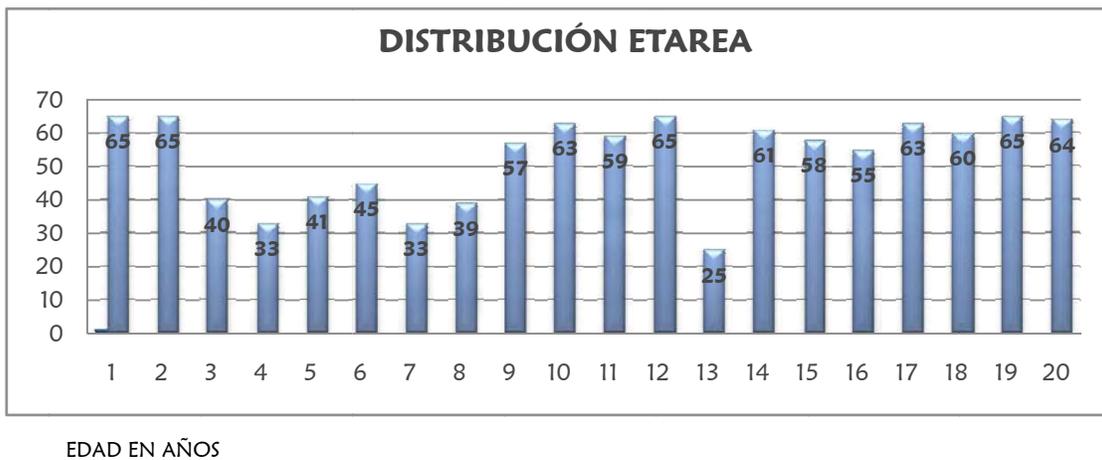
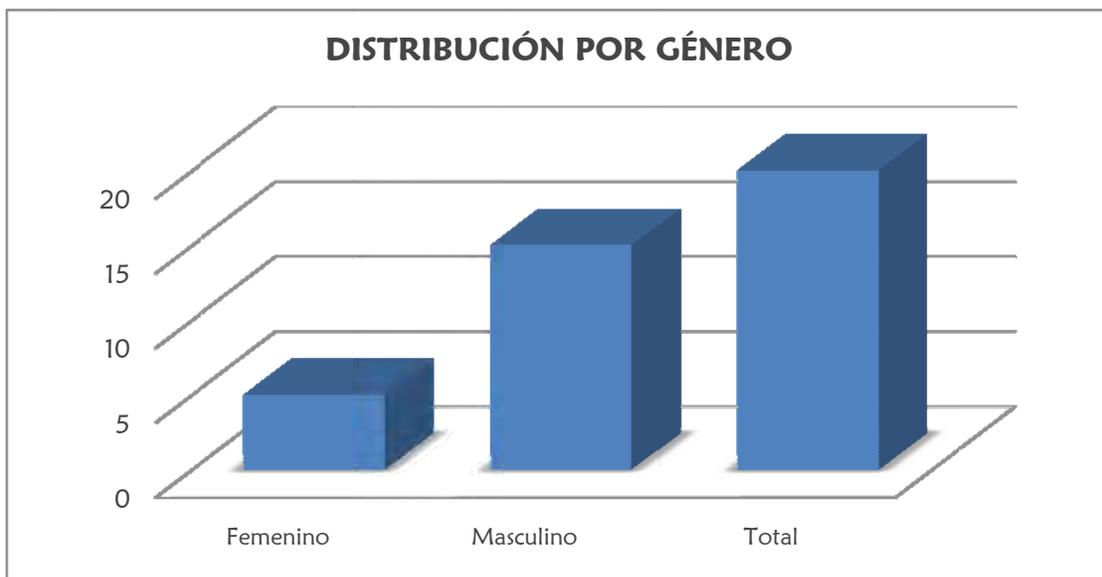
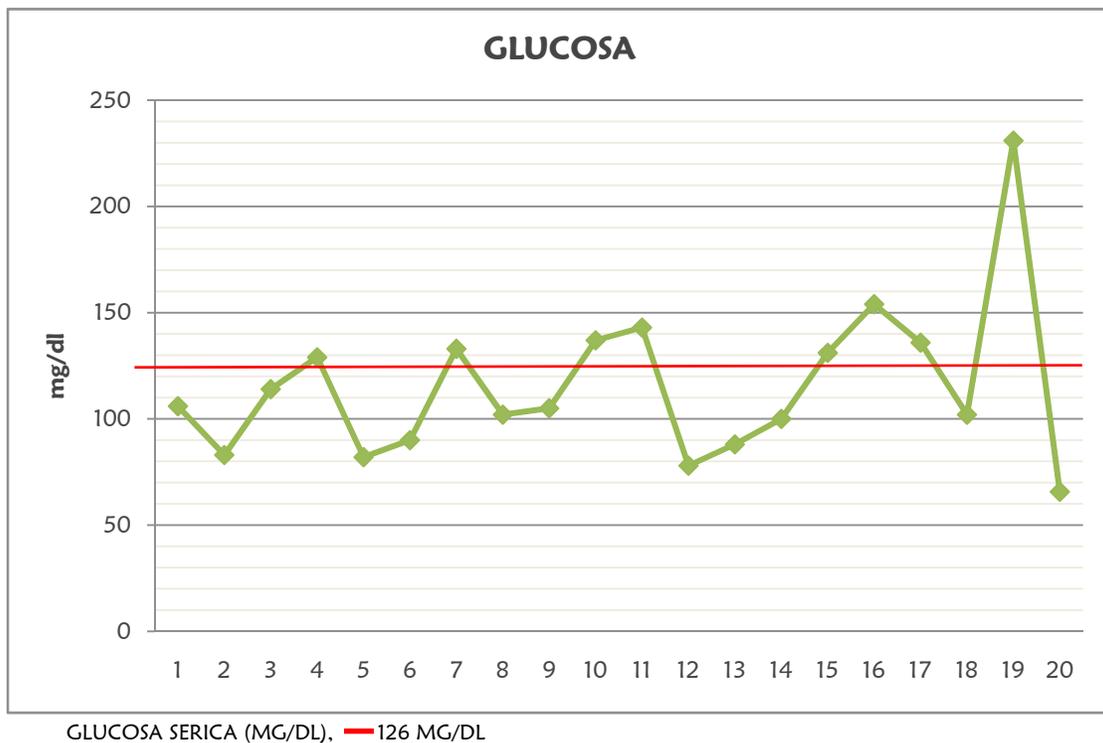


Figura 2. Distribución por género



Encontramos niveles de glucosa sérica con una media de 73.3 mg/dl (4.03 mmol/dl), con rangos desde 78 mg/dl hasta 231mg/dl (4.2 mmol/dl-12.7 mmol/dl). Del total de pacientes estudiados, el 40% presentan niveles séricos por arriba de 126 mg/dl, sin conocerse portadores de Diabetes Mellitus.

Figura 3. Niveles séricos de glucosa



Se reportaron niveles de insulina sérica en una media de 29.09 UUI/ml, con un rango que abarca desde 7.2 UUI/ml hasta 180 UUI/ml, lo que nos da un índice de HOMA con una media de 9.95 con rango de 1.8 a 101, tomando como nivel de corte 2.77, este índice es obtenido del producto de glucosa e insulina plasmáticas entre la constante 22.5.

De los pacientes estudiados, el 40% (8 pacientes) obtuvieron niveles séricos de insulina mayor de 23 UUI/ml.

Tabla 1. Descripción General de las características de la población en estudio (N=20)

PACIENTE	SEXO	EDAD	GLUCOSA (x 115.3 ±36.6)		INSULINA (x 6.2 ±2.01)	HOMA (x 14.9 ±23)	PCR (x 5.02 ±5.71)
1	M	65	106 mg/dl	5.83 mmol/dl	80	20.6	12
2	M	65	83	4.5	16	3.2	0.7
3	M	40	114	6.2	160	44	11.3
4	M	33	129	7.09	96	30.25	8.8
5	M	41	82	4.5	11	2.2	0.5
6	M	45	90	4.9	17	3.7	1.4
7	F	33	133	7.3	33	10.7	5.3
8	M	39	102	5.6	18	4.4	0.4
9	M	57	105	5.7	21	5.3	0.6
10	M	63	137	7.5	45	15	3.3
11	M	59	143	7.8	59	20.4	4.8
12	F	65	78	4.2	10	1.8	0.7
13	F	25	88	4.8	14	2.9	0.7
14	F	61	100	5.5	16	3.9	0.46
15	F	58	131.1	5.5	21.6	6.9	0.1
16	M	55	154	8.4	33	12.4	14.2
17	M	64	135.9	7.47	7.2	2.3	2.6
18	M	60	102	5.61	23	5.73	3.1
19	M	65	231	12.7	180	101	20
20	M	64	65.7	3.61	12	1.9	9.6

EDAD EN AÑOS, INSULINA (1.9-23 UUI/ML), HOMA [GLU SERICA x INSULINA SERICA ÷ 22.5 (2.77)], PCR: PROTEINA C REACTIVA (0-0.8 MG/DL)

El análisis de la relación entre la inflamación endotelial tomando como marcador la proteína C reactiva y la resistencia a la insulina medida con el índice de HOMA mostró una media de 14.929, moda de 2, mediana de 5.5 y varianza de 532, con una desviación estándar de 23.07 y un error estándar de 5.16

Del cien por ciento de los sujetos en estudio, el 40% reporta niveles séricos de insulina elevados, así mismo se reporta un 60% con niveles séricos de proteína C reactiva por arriba del corte.

Figura 3. Correlación inflamación endotelial (PCR) e insulina

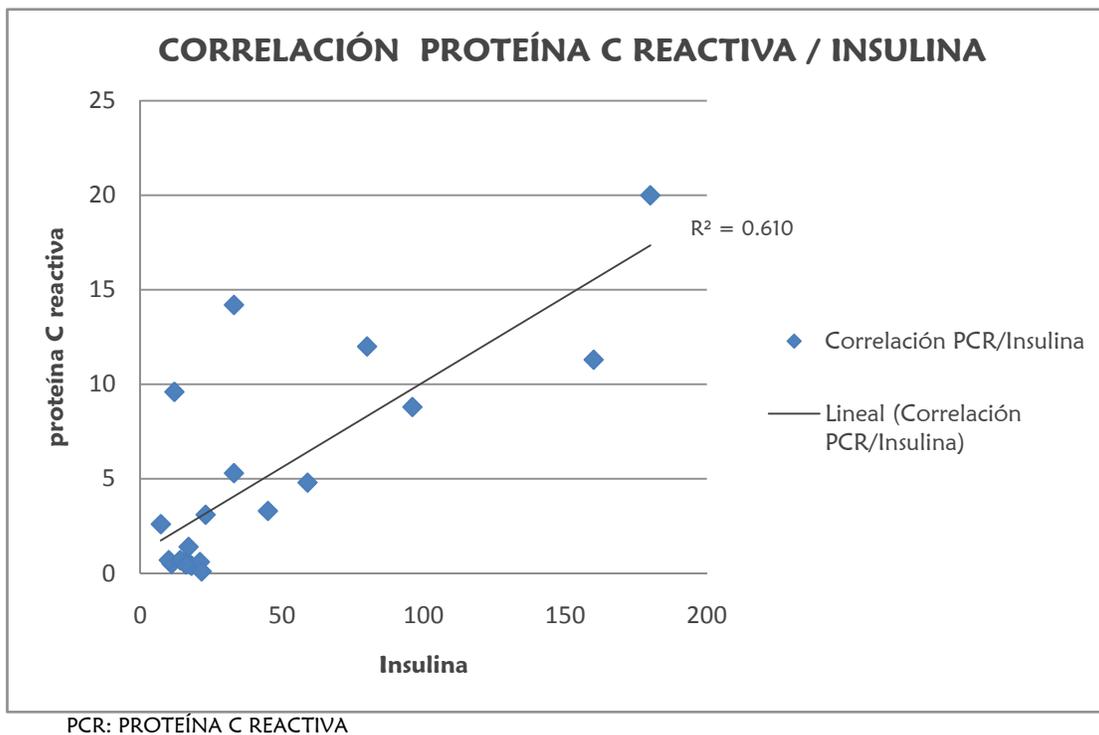
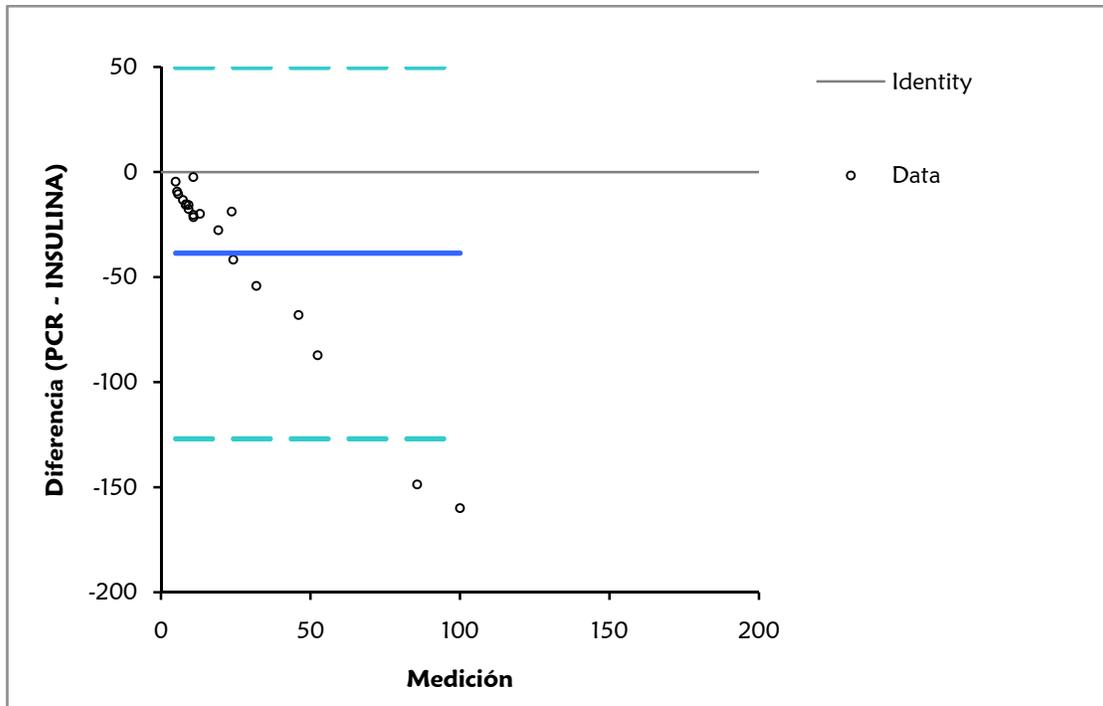


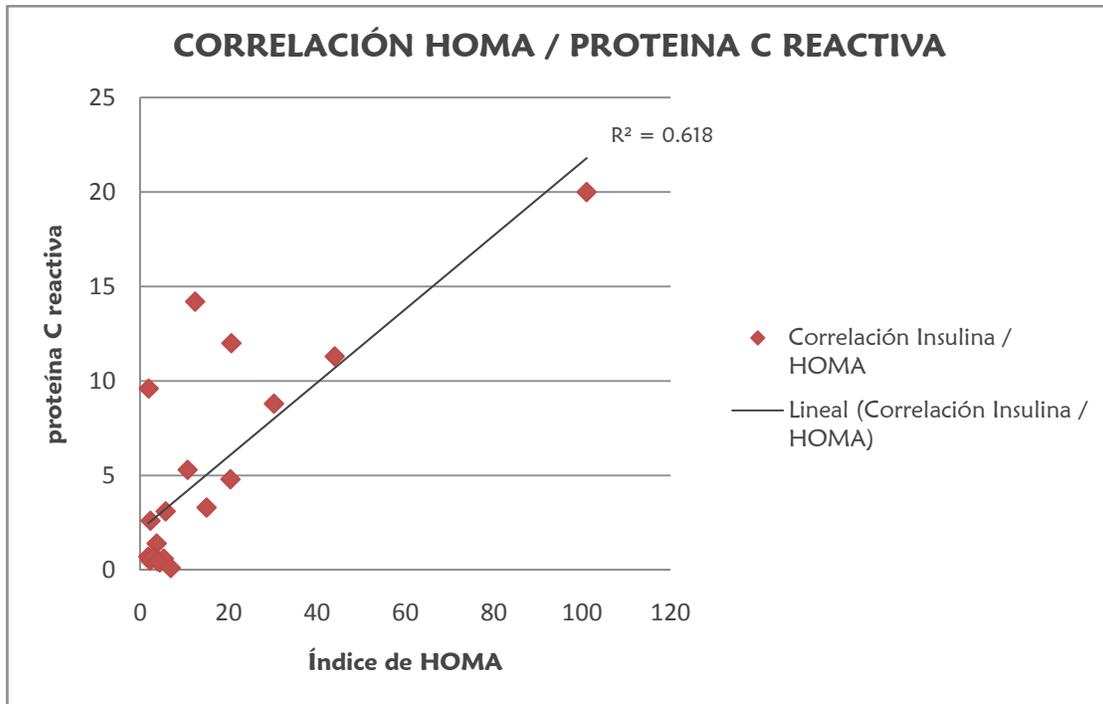
Figura 4. Concordancia estadística entre insulina y PCR



PCR: PROTEÍNA C REACTIVA

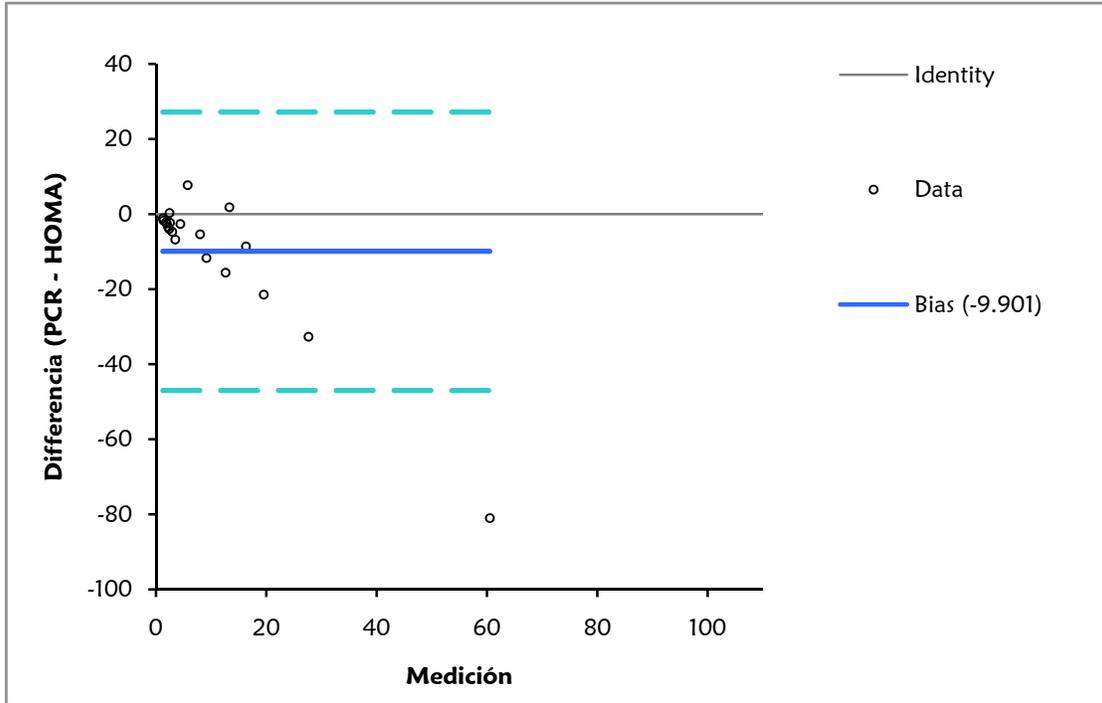
Encontramos que el 80% de los pacientes estudiados presentaron un índice de HOMA superior a 2.77 y niveles séricos de insulina mayores a 0.8 se encontraron en un 60%.

Figura 5. Correlación Resistencia a la insulina/inflamación endotelial



PCR: PROTEÍNA C REACTIVA, ÍNDICE DE HOMA (GLU SÉRICA X INSULINA SÉRICA ÷ 22.5)

Figura 6. Concordancia de resistencia a la insulina e inflamación endotelial



PCR: PROTEINA C REACTIVA. RESISTENCIA A LA INSULINA: INDICE DE HOMA, INFLAMACIÓN ENDOTELIAL: PCR

IX. DISCUSIÓN

Se ingresaron al estudio 20 pacientes que cumplieron criterios de inclusión, de los cuales 15 fueron masculinos (75%) y 5 femeninos (25%); con un rango de edad entre 25 y 65 (x 35.4) años de edad.

Se investiga la relación que existe entre los niveles de insulina y los niveles de proteína C reactiva, esta última como marcador directo de inflamación endotelial como parte de la prevalencia de la Hipertensión Arterial en pacientes con derechohabencia del Hospital Central Norte de PEMEX, con exclusión de otros factores de riesgo, principalmente los componentes del síndrome metabólico.

Los resultados arrojados en este estudio demuestran la correlación entre la resistencia a la insulina y la inflamación endotelial con una correlación absoluta de 0.80, con un intervalo de confianza de 95% de -9.901;(-18.755-1.047), con una p de 0.03, encontramos así mismo una relación en el aumento de glucemia en ayuno con relación a los niveles de insulina.

El 40% de los pacientes reporta niveles séricos de glucosa en ayuno mayores de 126 mg/dl sin conocerse portadores de Diabetes Mellitus, en relación a estas cifras glucémicas, el 40% presenta niveles de insulina por arriba de lo estimado en rangos normales y a pesar de esto, encontramos en un 80% un índice de HOMA superior a 2.77 lo que nos habla de el estado de hiperinsulinismo que pueden presentar los pacientes portadores de Hipertensión Arterial

La proteína C reactiva se encontró elevada en un 60% de nuestra población en estudio y a pesar de no ser un marcador específico de inflamación endotelial, la correlación con las variables antes mencionadas es importante.

En el presente estudio evaluamos la resistencia a la insulina con el índice de HOMA y la inflamación endotelial con medición cuantitativa de proteína C reactiva.

Observamos que, los pacientes con Hipertensión Arterial, sin importar tiempo de evolución de la enfermedad, a mayor nivel de insulina mayor glucemia en ayuno central y con esto mayor resistencia a la insulina, se eliminaron del grupo de

selección a pacientes con Índice de Masa Corporal mayor de 30 para obtener una mejor relación en cuanto a la resistencia a la insulina y la inflamación endotelial sin incluir la resistencia a la insulina secundaria al aumento del tejido adiposo.

El estudio ha sido estadísticamente significativo, con una p de 0.03. Estudios previos demuestran que la insulina tiene un efecto directo en endotelio vascular aumentando el músculo liso de las paredes vasculares, así como la producción de óxido nítrico por las células endoteliales y activación del factor nuclear κ B, el cual estimula la producción de mediadores inflamatorios, dando como resultado una inflamación endotelial crónica.

X. CONCLUSIONES

Existe una relación directa entre la resistencia a la insulina y los niveles séricos de proteína C reactiva, esta última como marcador de la inflamación endotelial.

Encontramos que los pacientes portadores de Hipertensión Arterial Esencial con resistencia a la insulina presentan niveles séricos de glucosa en ayuno mayores que los que no tienen la resistencia a la insulina

Se demuestra que a mayor niveles de glucosa sérica, tenemos mayores niveles de insulina, lo que nos traduce una mayor resistencia a la insulina, encontrado en los pacientes con Hipertensión Arterial, como coadyuvante, entre otros mecanismos, del desarrollo fisiopatológico de la entidad en estudio

I. ANEXO

Ficha de llenado para estudio de Relación entre Inflamación endotelial y resistencia a la insulina en pacientes con Hipertensión Arterial

Nombre _____

Edad _____

Ficha _____

Glucosa central _____

Presión Arterial _____

PCR _____

Insulina sérica _____



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad y No° de Ficha: _____

DECLARO EN CALIDAD DE PACIENTE

1. Asimismo, me han dado a conocer que la Ley General de Salud en su artículo 332 prohíbe desde 1987 la comercialización con sangre, siendo su única forma de obtención la proveniente de donadores altruistas, por lo que de acuerdo a la cirugía o al uso de hemocomponentes en mi hospitalización el personal médico o del Banco de Sangre me indicarán los donadores que deberán presentarse en el Banco de Sangre. Toda vez que la función del Banco será la de brindar el servicio y los elementos necesarios para tener hemocomponentes de alta calidad y seguridad y en responsabilidad compartida con el derechohabiente se tendrá la disponibilidad de estos.

**CONSIENTO
MEDICINA INTERNA**

En que se me realice: **NIVELES DE PROTEINA C REACTIVA, GLUCOSA SÉRICA, INSULINA SÉRICA.**

Como beneficio: Se utilizará para análisis cuantitativo de niveles séricos de Proteína C Reactiva y Niveles séricos de Glucosa central así como niveles séricos de insulina en pacientes con Hipertensión Arterial que nos permitirá demostrar la relación de estos parámetros con el desarrollo de la Hipertensión Arterial

Técnica: Se localiza la vena, con técnica estéril y se realiza la punción con una aguja número 18, obteniendo 10 ml de sangre venosa.

Como riesgo como todo procedimiento puede presentar complicaciones dentro de las que se incluye, dolor en el sitio al momento de la punción, infección, sangrado y ocasionalmente falla al momento de obtener las muestras

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

En pleno uso de mis facultades, autorizo el tratamiento y/o procedimiento bajo los riesgos y beneficios previamente enunciados.

Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.

En México, D. F., a los _____ del mes de _____ del 2008.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Mosca, L. C-Reactive Protein — to screen or not to screen? *N Engl J Med*, 2002. Vol. 347, No. 20.1615-1616
2. Pazarloglou M, Spaja S, Pagkalo E, Ioannidis H, Askepidis N, Varyemezis V, Evaluation of Insulin Resistance and Sodium Sensitivity in Normotensive Offspring of Hypertensive Individuals. *American Journal of Kidney Diseases*, 2007. Vol 49, No 4: pp 540-546
3. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadona R, et al: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 15:350-357, 1987
4. Chen HS, Hwu CM, Kwok CF, et al: Insulin sensitivity in normotensive offspring of hypertensive parents. *Horm Metab Res* 32:110-114, 2000
5. Pollare T, Lithel H, Berne C: Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 39:167-174, 1990
6. Petersen K, Shulman G, Etiology of Insulin Resistance. *The American Journal of Medicine* (2006) Vol 119 (5A), 10S-16S
7. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106:171-176.
8. Pantelis A. Sarafidis and George L. Bakris, Insulin and Endothelin: An Interplay Contributing to Hypertension Development?. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(2):379–385
9. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999. 448-454
10. Ridker P, Rifai N, Rosel L, Buring J, Cook N. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Eng J Med*. 2002,347:20, 1557-1565
11. Flores M. Concentraciones de protein C reactiva en adultos mexicanos: alta prevalencia de un factor de riesgo cardiovascular. *Salud Publica de México*, 2007, 49, 3: 348-360
12. Ferrannini E, Balkau B, Coopack S, Insuline Resistance, Insulin Response, and Obesity as Indicators of Metabolic Risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(8): 2888-2892
13. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006;113:1888–904
14. Setsi G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(4):665–79.
15. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171–6.
16. Schiffrin EL 2005 Vascular endothelin in hypertension. *Vasc Pharmacol* 43: 19–29
17. Verma S, Yao L, Stewart DJ, Dumont AS, Anderson TJ, McNeill JH 2001 Endothelin antagonism uncovers insulin-mediated vasorelaxation *in vitro* and *in vivo*. *Hypertension* 37:328–333
18. Misurski DA, Wu SQ, McNeill JR, Wilson TW, Gopalakrishnan V 2001 Insulin-induced biphasic responses in rat mesenteric vascular bed: role of endothelin. *Hypertension* 37:1298–1302
19. Cardillo C, Nambi SS, Kilcoyne CM, Choucair WK, Katz A, Quon MJ, Panza JA 1999 Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation* 100:820–825

20. Irving RJ, Noon JP, Watt GC, Webb DJ, Walker BR 2001 Activation of the endothelin system in insulin resistance. *QJM* 94:321–332
21. Verma S, Wang CH, Weisel RD, Badiwala MV, Li SH, Fedak PW, Li RK, Mickle DA 2003 Hyperglycemia potentiates the proatherogenic effects of C-reactive protein: reversal with rosiglitazone. *J Mol Cell Cardiol* 35:417–441
22. Sarafidis PA, Ruilope LM 2006 Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 26:232–244
23. Wang TD, Chen WJ, Cheng WC, Lin JW, Chen MF, Lee YT 2006 Relation of improvement in endothelium-dependent flow-mediated vasodilation after rosiglitazone to changes in asymmetric dimethylarginine, endothelin-1, and C-reactive protein in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 98:1057–1062
24. Shih KC, Kwok CF, Ho LT 2000 Combined use of insulin and endothelin-1 causes decrease of protein expression of β -subunit of insulin receptor, insulin receptor substrate-1, and insulin-stimulated glucose uptake in rat adipocytes. *J Cell Biochem* 78:231–240
25. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, et al. Plasma insulin and all-cause, cardiovascular, and noncardiovascular mortality: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 2000;23:1097–102
26. Aljada A, Dandona P. Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. *Metabolism* 2000;49:147–50.
27. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004;44:6–11.
28. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287:1420–1426.
29. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1983–1992
30. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Chen MF, Lee YT. Effects of rosiglitazone on endothelial function, C-reactive protein, and components of the metabolic syndrome in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2004;93:362–365.
31. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem* 2003; 49:1258–1271.
32. Chambers, J. C., Eda, S., Bassett, P., Karim, Y., Thompson, S.G., Gallimore, J. R., Pepys, M. B., Kooner, J. S. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation*, 104, pp.145-59, 2001.
33. Labarrere, et al. C-Reactive Protein: From innocent Bystander to Pivotal Mediator of Atherosclerosis. *J.amjmed.* 2004, pp 499-507