

**ASOCIACION ENTRE PCR Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN UNA COHORTE DE  
MUJERES QUE ASISTEN AL PROGRAMA SALUD DE LA MUJER EN LA FUNDACION  
CARDIOINFANTIL**

**Dr. Geovanny Hernández Cely**  
**Dra. Carmen Cecilia Gómez Flórez**  
**Dra. Yadira Sepúlveda**  
**Dr. Johnny Beltrán**

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
FACULTAD DE MEDICINA  
FUNDACION CARDIOINFANTIL  
BOGOTA Octubre 2011

## **HOJA DE IDENTIFICACIÓN**

**Universidad:** Colegio Mayor Universidad del Rosario

**Título de la investigación:** PCR y riesgo cardiovascular en una cohorte de mujeres que asisten al programa salud de la mujer de fundación Cardioinfantil

**Instituciones participantes:** Fundación Cardioinfantil; programa salud de la mujer

**Tipo de investigación:** Postgrado

**Investigador Principal:** Geovanny Hernández Cely

**Investigadores asociados:** Carmen Cecilia Gómez Flórez, Yadira Sepúlveda.

**Asesor clínico:** Carmen Cecilia Gómez Flórez

**Asesor Metodológico:** Johnny Beltrán

**Asesor estadístico:** Héctor Restrepo.

**“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco al laboratorio clínico de la Fundación Cardio-infantil representado en la Dra. Yadira Sepúlveda por el aporte en recurso humano y logística para el procesamiento de las muestras. Al mismo tiempo agradezco a Abbot Diagnostics por el aporte de reactivos para la investigación.

## **GUIA DE CONTENIDO**

	Página
➤ Página de identificación	1
➤ Responsabilidad institucional	2
➤ Agradecimientos	3
➤ Lista de tablas y gráficas	5
➤ Resumen	6
➤ Abstract	7
➤ Introducción	8
➤ Marco teórico	9
➤ Justificación	20
➤ Problema	21
➤ Objetivos	22
➤ Propósitos	23
➤ Aspectos metodológicos	24
➤ Materiales y métodos	26
➤ Aspectos éticos	27
➤ Aspectos estadísticos	28
➤ Cronograma	29
➤ Presupuesto	30
➤ Resultados	31
➤ Discusión	37
➤ Conclusiones	39
➤ Referencias	40
➤ Anexos	

## **LISTA DE TABLAS Y GRÁFICAS**

Tabla 1. Características de la muestra estudiada

Tabla 2 Categorización de la muestra según la escala de estimación de riesgo global cardiovascular

Figura 1 factores de riesgo cardiovascular presentes en la muestra estudiada

Tabla 3 Correlación PCR y perfil lipídico

Figura 2 Correlación PCR con los principales factores de riesgo cardiovascular

Figura 3 Correlación entre la PCR según los niveles de HDL, Colesterol en índice de masa corporal (IMC)

## RESUMEN

La proteína C reactiva ultrasensible es un biomarcador de inflamación vascular más estudiado y validado hasta la fecha. En el presente estudio se determinó la correlación entre la PCR y el riesgo cardiovascular estratificado mediante la escala europea y el método de Framingham, en pacientes incluidas desde septiembre de 2007 hasta septiembre de 2011.

**Objetivo:** establecer el grado de correlación entre los niveles de PCR ultrasensible y el grado de riesgo cardiovascular.

**Resultados:** se incluyeron un total (N=299) mujeres mayores de 18 años, con promedio de edad de 48 años; según los niveles de PCR (89%) N= 269 tenían riesgo cardiovascular bajo. Con la estratificación de riesgo según la escala europea solo un (0.66%) N=2 se catalogaban como alto riesgo cardiovascular, implementando la escala de Framingham un (74%) N=222 estaban en bajo riesgo. Predominando el riesgo cardiovascular bajo y datos de PCR en riesgo bajo. Encontramos muy débil correlación positiva entre los niveles de PCR y el riesgo cardiovascular calculado por el método de Framingham para las pacientes (correlación de Pearson 0.323 con significancia estadística de 0,01) Finalmente encontramos una correlación inversa entre los niveles de PCR y HDL en la muestra estudiada estadísticamente significativa.

**Discusión:** En la población estudiada existe una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares, destacamos la utilidad del método de Framingham para discriminar riesgo cardiovascular en comparación con la escala europea. Además en el presente estudio, se destacan las correlaciones de la PCR con el perfil lipídico. Finalmente encontramos una correlación inversa entre los niveles de PCR y HDL en la muestra estudiada estadísticamente significativa, con lo cual podemos concluir posible utilidad tanto para el diagnóstico y alternativa de estratificación en riesgo cardiovascular en nuestra población.

**Términos MESH:** C-reactive protein, atherosclerosis, coronary disease, Metabolic Syndrome.

The C-reactive protein is biomarkers of vascular inflammation most studied and validate around the world. In the present study we determined the correlation between CRP and cardiovascular risk stratified by European and Framingham score in patients enrolled from September 2007 until September 2011

**Objective:** To establish the degree of correlation between CRP levels and the degree of cardiovascular risk

**Results:** A total (N = 299) women over 18 years, average age 48 years, according to CRP levels (89%) N = 269 had low cardiovascular risk. With risk stratification according to the European level only (0.66%) N = 2 were listed as high cardiovascular risk, the Framingham score (74%) N = 222 were at low risk. Dominate the low cardiovascular risk and PCR data at low risk. We found a positive correlation between CRP levels and cardiovascular risk calculated by the Framingham patients (Pearson correlation 0.323 with statistical significance of 0.01) finally found an inverse correlation between CRP and HDL in the statistically significant sample studied.

**Discussion:** In this population a high prevalence of cardiovascular risk factors, we make more relevant the usefulness of the method to discriminate Framingham cardiovascular risk compared to the European level. Also in the present study make relevant the correlation of CRP to lipid profile. We finally found an inverse correlation between CRP and HDL in the study sample statistically significant, thus we can conclude therefore potentially useful for diagnosis and alternative cardiovascular risk stratification in our population

**Términos MESH:** C-reactive protein, atherosclerosis, coronary disease, Metabolic Syndrome

## **Introducción**

Numerosos estudios han demostrado la importancia de factores de riesgo cardiovascular como edad avanzada, diabetes mellitus, tabaquismo, historia familiar de enfermedad coronaria precoz, hipertensión arterial y dislipidemia en la predicción del riesgo cardiovascular. Sin embargo, es necesaria la identificación de otros factores de riesgo adicionales para mejorar el manejo y detección del riesgo cardiovascular y así beneficiar a la población con medidas preventivas más eficaces.

La proteína c reactiva es un marcador inflamatorio que se comporta como reactante de fase aguda, producida por el hígado y células del músculo liso, de las arterias coronarias en respuesta de estímulo inflamatorio, se ha despertado gran interés por su correlación con enfermedad cardiovascular desde finales de los años 90's. Teniendo como ventajas los niveles constantes, bajo costo y alta sensibilidad y la aplicabilidad en la población general.

La American Heart Association y la sociedad europea para la prevención de enfermedades cardiovasculares recomiendan medir niveles de PCR ultrasensible junto con perfil lipídico en hombres y mujeres con riesgo intermedio de enfermedad coronaria y categorizarlos de bajo, intermedio y alto riesgo según niveles mostrados.

En el programa de salud de la mujer se realizan valoraciones a mujeres sanas estratificando su riesgo cardiovascular y realizando toma de PCR ultrasensible, con la información disponible se determinará la correlación entre la PCR y el riesgo cardiovascular estratificando mediante la escala europea y el método de Farmingham en pacientes incluidas desde septiembre de 2007 hasta septiembre de 2011

## **Marco teórico**

### **INTRODUCCIÓN**

Numerosos estudios han demostrado la importancia de factores de riesgo cardiovascular como: Edad Avanzada, DM, Tabaquismo, Historia Familiar de Enfermedad Coronaria Precoz, HTA y Dislipidemia en la predicción del riesgo cardiovascular. Sin embargo, es necesaria la identificación de otros factores de riesgo adicionales para mejorar el manejo y detección del riesgo cardiovascular y así beneficiar a la población con medidas preventivas más eficaces. (1)

La presencia de diversas sustancias en plasma puede emplearse en la actualidad, y mucho más en el futuro, como marcadores de riesgo y de lesión vascular latente, subclínica. Por consiguiente, su conocimiento será imprescindible y su aplicación clínica obligada en la medicina cardiovascular de los próximos años. (2)

En un intento por mejorar la predicción del riesgo cardiovascular se ha enfocado interés en la PCR, un marcador de inflamación que en varios estudios prospectivos epidemiológicos ha mostrado utilidad en la predicción de incidencia de IAM, Ataque cerebral agudo (ACA), enfermedad arterial periférica y muerte súbita y en la predicción de la incidencia de recurrencia de isquemia o muerte en pacientes que presentaron un evento cardiovascular.

Durante los últimos 10 años se ha acumulado un número significativo de experiencia que involucran a células y a moléculas relacionadas con la respuesta inmunológica en el proceso de la lesión vascular relacionada con la arteriosclerosis y la ateromatosis.

Al analizar marcadores inflamatorios ya conocidos se encuentra una estrecha relación con los factores de riesgo clásico, por eso más que considerarlos "nuevos" factores de riesgo cuando hablamos de estos

marcadores celulares y humorales, a lo que nos estamos aproximando es a la explicación fisiopatológica última del daño vascular de factores como la dislipidemia, hipertensión, tabaco, alcohol, hormonas, factores dietéticos, sedentarismo, etc. (3)

## **PROTEÍNA C REACTIVA**

### Definición

Es una globulina con una masa molecular de aproximadamente 118000 daltons compuesta de 5 subunidades globulares cíclicas idénticas, clasificada como un miembro de la superfamilia de las pentraxinas (4). Fue descubierta en 1930 por William Tillett y Thomas Francis de la universidad de Rockefeller.

Es un reactante de fase aguda que ha sido considerado clásicamente marcador de inflamación. En condiciones normales es sintetizada en hígado a niveles menores de 1mg/dl y normalmente está presente como un pequeño constituyente de suero o plasma. En general puede elevarse en plasma o suero en procesos infecciosos, condiciones inflamatorias como: Artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica; cuando hay inflamación aguda, infección o injuria de tejido se induce un marcado incremento en la síntesis hepática, que puede elevar los niveles séricos hasta 100 veces o más dentro de las primeras 24 a 48 horas y mantenerlos elevados durante varios días antes de retornar a lo normal. (5)

Aunque su función in vivo durante la inflamación no ha sido precisada, hay considerable evidencia que indica su papel en el reconocimiento y eliminación de patógenos extraños como también de sustancias endógenas potencialmente tóxicas relacionadas con daño tisular.

El uso de la PCR como un marcador de inflamación vascular fue inicialmente obstaculizado por la insuficiente sensibilidad de las pruebas existentes para medir concentraciones bajas de PCR en suero por lo cual fue necesario desarrollar pruebas de alta sensibilidad ( PCR de Alta Sensibilidad) (6)

## **PROTEÍNA C REACTIVA Y ARTERIOSCLEROSIS**

Se conoce la arteriosclerosis como un proceso subyacente de la enfermedad cardiovascular que incluye enfermedad coronaria, infarto del miocardio, ataque cerebral agudo y enfermedad arterial periférica es una entidad que incluye una inflamación crónica del endotelio vascular, esto se ha evidenciado por la presencia de monocitos y macrófagos en el sitio de la ruptura de la placa en autopsias de pacientes fallecidos por IM que sugiere que marcadores inflamatorios como la PCR pueden reflejar el desarrollo y progresión de la aterosclerosis.

### **Disfunción endotelial**

LDL (low density lipoprotein) oxidada induce una alteración endotelial que consiste principalmente en la interrupción en el proceso de producción de óxido nítrico (ON) y en la muerte apoptótica de las células endoteliales. Aumentando la adhesividad y la migración celular a través del endotelio alterando la integridad en la superficie interna vascular a causa de la apoptosis de las células endoteliales. La adhesión de las plaquetas alrededor de la lesión endotelial libera el PDGF ( factor de crecimiento derivado de las plaquetas).

El endotelio disfuncionante induce aparición de moléculas de adhesión; primero se adhieren los monocitos que pasan a través del endotelio mediados por la presencia de integrinas ( VCAM-1, ICAM-1, LFA-3). El endotelio produce además varias moléculas como la Proteína Quimiotáctica para Monocitos (MCP-1) que atrae más monocitos a la pared dañada, Factor Estimulante de Colonia de Monocitos ( M- CSF) que los dota funcionalmente, y Factor Nuclear kappa b ( NF- KB) implicado en la transcripción de un importante número de genes funcionales en el proceso inflamatorio. Como consecuencia de la presencia subendotelial de monocitos convertidos en macrófagos y de moléculas estimuladoras de la transcripción de genes implicados en la producción de sustancias pro inflamatorias, se producen potentes citoquinas en las paredes arteriales. Entre ellas está la Interleuquina I ( IL- 1b ) y el factor de necrosis tumoral (TNF a), que amplifican los fenómenos inflamatorios locales, activando a otras células, como linfocitos T, que participan en la cascada inflamatoria con otras interleuquinas como la IL-6.

El efecto conjunto es la estimulación de la respuesta inmune local y la manifestación de efectos a distancia, como la producción de proteínas de fase aguda en el hígado entre ellas la PCR . El TNF-a, la

IL-6 y la IL-1b además son potentes inductoras de NF-KB, con lo que se produce un círculo de lesión inflamatoria automantenida. (7)

Los marcadores de inflamación que se discuten con más intensidad en la literatura son proteínas no relacionadas directamente con la lesión inflamatoria vascular. De hecho se producen en el hígado como respuesta a las citoquinas y por ello son una respuesta inespecífica, ya que cualquier proceso inflamatorio eleva estos marcadores. En patología cardiovascular se han encontrado relaciones con la Proteína C reactiva (PCR), Amiloide A en suero y fibrinógeno. Siendo la PCR la que ofrece un mejor reflejo del proceso inflamatorio subyacente, ya que se correlaciona con otros marcadores, como los niveles séricos de ICAM-I, IL-6, Fibrinógeno, Activador tisular del plasminógeno, Inhibidor del activador del plasminógeno, y factor VII. Además, recientemente se ha encontrado que puede desempeñar un papel en la fagocitosis de la LDL por el macrófago para formar células espumosas, a través de la opsonización de la partícula de la Lipoproteína.

### **APLICACIONES CLÍNICAS DE LA PCR EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR**

La inflamación juega un papel muy importante en aterotrombosis por lo tanto la medición de marcadores inflamatorios como la PCR se ha instaurado como nuevo método para detectar individuos con alto riesgo de ruptura de la placa.

En prevención primaria, la utilidad de la PCR ha sido apoyada en varios estudios prospectivos epidemiológicos realizados entre individuos sin historia previa de enfermedad cardiovascular a quienes se les midió PCR y se encontró que este fue un predictor fuerte de eventos cardiovasculares. Este valor predictivo ha mostrado ser independiente de la edad, estado de fumador, obesidad, Hipertensión, historia familiar y Diabetes. (8)

Además se ha encontrado que la PCR aporta información pronóstica en cada uno de los niveles de riesgo cardiovascular según la escala de Framingham. Usando pruebas de alta sensibilidad; niveles de PCR menor 1, de 1 a 3 y mayor de 3mg/L corresponden respectivamente a los niveles de riesgo cardiovascular Moderado, Alto y Muy alto. El valor predictivo de la PCR se incrementa considerablemente cuando es evaluada conjuntamente con el estudio de los lípidos. Comparando pacientes con valores de Colesterol total y PCR se demostró que el efecto conjunto de estos dos marcadores es mayor que el dado por cada uno individualmente, por lo tanto esta prueba debe ser

considerada como adicional a la evaluación del perfil lipídico para la clasificación del riesgo cardiovascular. Así por ejemplo individuos con LDL menor de 130 y con PCR mayor de 3mg/L representarían un grupo de muy alto riesgo cardiovascular usualmente no detectado en la práctica clínica. (9)

El riesgo cardiovascular se estima a través del espectro basado en quintiles de los niveles de Proteína C Reactiva de la población general encontrando que por cada incremento en un quintil de PCR de alta sensibilidad, el riesgo relativo para eventos cardiovasculares se incrementa en un 26% para hombres y en un 33% para mujeres. Es importante anotar que esta estratificación es ajustada para la edad, estado de fumador, historia familiar de evento agudo coronario precoz, Diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, nivel de ejercicio e índice de masa corporal.

La utilización de los quintiles se hizo basada en la distribución de la PCR en la población general donde los niveles promedio fueron 0.16 mg/L. El nivel de riesgo cardiovascular para los quintiles desde el más bajo hasta el más alto tuvieron los siguientes rangos de niveles de PCR: 0.01- 0.069; 0.7- 0.11; 0.12- 0.19; 0.20- 0.38 y > 0.38. Como la estimación del riesgo parece ser lineal a través del espectro de inflamación, esta secuencia de quintiles puede representar en términos clínicos individuos con bajo, medio, moderado, alto y muy alto riesgo relativo cardiovascular.

Vale la pena resaltar que la PCR ha sido comparada directamente con otros marcadores de riesgo como la Homocisteína y la Lipoproteína (Lp a), encontrando una mayor predicción del riesgo asociado con niveles de PCR de alta sensibilidad (10). En el síndrome metabólico la PCR juega un papel importante ya que refleja la severidad del mismo al correlacionarse con la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial y deterioro de la fibrinólisis, todos estos, factores asociados con esta entidad. Además varios estudios prospectivos epidemiológicos demostraron que los niveles de PCR adicionalmente predicen la incidencia de DM2.

A pesar de que existen otros marcadores inflamatorios que se elevan con el riesgo vascular como la IL 6 y moléculas de adhesión intercelular, sus mediciones son muy sofisticadas y no son de utilidad clínica. La PCR por ser altamente estable permite que sus mediciones puedan realizarse en forma aguda en plasma fresco y congelado sin requerimientos de procedimientos de recolección especial; su vida media en plasma es de 18 a 20 horas.

Varios factores de riesgo parecen modular la respuesta inflamatoria y afectar las concentraciones de PCR. La obesidad por ejemplo está directamente asociada con un incremento de la PCR ya que la Interleuquina6, un estimulante primario de la síntesis hepática de PCR, es secretada por el tejido adiposo. El tabaquismo también ha demostrado relación con aumento de los niveles de marcadores inflamatorios. En los pacientes diabéticos se ha encontrado también niveles elevados de PCR, recientes evidencias indican que el endotelio estimulado por la hiperglucemia puede producir IL6 aumentando los niveles de PCR séricos. La elevación de la presión sanguínea promueve expresiones endoteliales de citoquinas y activación inflamatoria, lo que sugiere que un mejor control en la HTA y la DM atenuaría la contribución de la respuesta inflamatoria al riesgo cardiovascular global.

Finalmente el ejercicio ha demostrado tener efectos benéficos en términos de reducción de la concentración de varios marcadores inflamatorios. Tenemos entonces que en prevención primaria la PCR es un predictor independiente de eventos cardiovasculares, que agrega información pronóstica al estudio de lípidos, al síndrome metabólico y a la escala de riesgo de Framingham. (11)

Para el manejo global del riesgo la PCR es usada en conjunto con el colesterol. Individuos con LDL > de 160 y niveles de PCR elevados requieren intervención terapéutica agresiva. Pacientes con LDL entre 130-160 mg/dl y PCR elevada indica una elevación global del riesgo y deben seguirse al máximo las guías de tratamiento del consenso para lípidos.

Para individuos con LDL < de 130mg/dl, una PCR elevada implica sustancialmente un riesgo más alto que el que predice el LDL solo por lo tanto en este caso deben hacer cambios en el estilo de vida. Pacientes con LDL bajo y PCR alta tienen riesgo elevado de tener síndrome metabólico y se les debe medir glicemia en ayunas. Algunos estudios randomizados sugieren que estos pacientes deben ser tratados con estatinas.

En prevención secundaria la utilidad potencial de la PCR es menos certera ya que desde el principio se debe instituir una terapia agresiva y la evaluación sola del LDL es un método excelente para el manejo de la eficacia del tratamiento con Estatinas. En el caso de un evento coronario agudo el papel de la PCR es rápidamente implicado ya que predice mortalidad temprana y tardía en isquemia aguda y agrega valor predictivo a la troponina. El uso más previsible de la PCR en urgencias es probablemente en aquellos pacientes con dolor torácico con niveles de troponina negativos. Una PCR elevada en este

caso está asociada con un incremento del riesgo a corto y largo plazo y exige modalidades adicionales de evaluación. (12)

### **EVIDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS.**

La hipótesis de que las pruebas de PCR pueden tener utilidad pronóstica en pacientes con IAM están desde 1940, cuando se observó que los niveles de PCR se incrementan como parte de la respuesta de la fase aguda asociada con isquemia. Sin embargo las pruebas estándar para la PCR carecen de la sensibilidad necesaria para determinar los niveles de inflamación dentro del rango de lo normal, y por lo tanto su utilidad clínica es extremadamente limitada. Con la disponibilidad actual de pruebas de alta sensibilidad, los niveles de PCR en el rango bajo de lo normal tienen valor predictivo en individuos con isquemia aguda coronaria. Sin embargo dado que la isquemia aguda por sí misma puede disparar respuesta inflamatoria, la aplicación de esta prueba como herramienta para mejorar la predicción del riesgo coronario requiere evaluación directa de estudios prospectivos a larga escala de individuos aparentemente saludables en los cuales los niveles basales de PCR ultrasensible puedan ser relacionados con el riesgo de futuros eventos cardiovasculares. Por ejemplo Ridcker y colaboradores en una cohorte de 22000 hombres de edad media sin evidencia clínica de enfermedad se encontró que con niveles basales de PCR ultrasensible en el más alto cuartil tuvieron 2 veces más riesgo de ACV o enfermedad vascular periférica y 3 veces más riesgo de IAM. (13)

La utilización clínica de marcadores de inflamación para la predicción del riesgo cardiovascular tiene uno de sus más firmes defensores en un estudio de casos y controles anidado en la cohorte del Women's Health Study sobre 28263 mujeres. En dicho estudio se encontraron algunas asociaciones significativas con el riesgo de accidente vascular en un período de tiempo de 3 años. La PCR ultrasensible fue el marcador con mayor asociación independiente, junto con el índice aterogénico CT/HDL, después de ajustar otros parámetros plasmáticos inflamatorios y metabólicos, incluyendo Homocisteína, y otros factores de riesgo clásicos (HTA, DM antecedentes familiares, IMC). El uso de la medición de PCR mejoró la capacidad de predicción de evento cardiovascular en esta cohorte. (14)

Datos de una docena de estudios prospectivos epidemiológicos como el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), el Cardiovascular Health Study (CHS) y el Rural Health Promotion Project (RHPP), realizados entre individuos sin historia previa de enfermedad cardiovascular

demonstraron que una muestra simple sin ayuno de PCR es un predictor fuerte de eventos cardiovasculares.

### **PCR y ENFERMEDAD CORONARIA.**

Varios estudios han demostrado que la PCR ultrasensible puede tener un valor pronóstico en pacientes con síndromes coronarios agudos y que puede tener importancia sola o en combinación con la Troponina T para la estratificación del riesgo en estos pacientes . Liuzzo y colaboradores mostraron que en 31 pacientes con angina inestable sin evidencia de necrosis miocárdica documentada por la ausencia de Troponina T con PCR Ultrasensible  $>$  de 3mg/L al ingreso fueron asociados con un incremento de la incidencia de angina recurrente, revascularización coronaria, IM y muerte cardiovascular. El mismo grupo demostró después que una PCR ultrasensible  $>$  de 3mg/L al egreso en 53 pacientes con angina inestable se asoció con un incremento de la readmisión por angina inestable recurrente e IM. La PCR ayudó también a identificar aquellos pacientes con Troponina T negativa que tuvieron un incremento de la mortalidad **(15)**. Por esto se ha sugerido que una buena estrategia para la estratificación del riesgo en pacientes con un síndrome coronario es utilizar la medición tanto de PCR Ultrasensible como de Troponina T.

Un reporte reciente de Winter y colaboradores mostró que concentraciones de PCR  $>$  de 5mg/L al ingreso en 150 pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin elevación del ST estuvo asociado con un incremento de la incidencia de eventos cardíacos mayores dentro de los siguientes 6 meses, independiente de los valores de Troponina T **(16)** . Datos del European Concerted Action Trombosis and Disabilities (ECAT) Angina Pectoris Study Group, un estudio de 2121 pacientes, hombres y mujeres con angina estable e inestable demostraron la asociación entre la elevación de los niveles de PCR Ultrasensible con un incremento del riesgo relativo de IM no fatal y muerte súbita. De forma similar en el estudio CARE la PCR ultrasensible fue predictor de eventos coronarios recurrentes en hombres y mujeres que sufrieron un IM **(17)**. El Múltiple Risk Factor Intervention Trial ( MRFIT) demostró una asociación positiva directa entre PCR Ultrasensible y mortalidad por enfermedad cardiovascular en hombres seguidos por un período de 17 años, relación que solo fue evidente entre los fumadores **(18)**. El Rural Health Promotion Project ( RHPP) que incluyó hombres y mujeres  $>$  de 65 años con enfermedad cardiovascular subclínica encontró una asociación entre PCR Ultrasensible y futuros eventos coronarios.

El Physician's Health Study (PHS) encontro asociaciones positivas entre PCR Ultrasensible y futuros eventos coronarios en hombres aparentemente sanos tanto fumadores como no fumadores (19). Este estudio tambien demostró que aquellos ubicados en el cuartil de PCR Ultrasensible más alto tuvieron 2 veces más riesgo de futuro ACV , 3 veces más riesgo de futuros infartos de miocardio y 4 veces más riesgo de enfermedad vascular periférica.

### **PRUEBA DE LABORATORIO PARA PROTEINA C REACTIVA**

Históricamente la PCR se ha medido en el laboratorio clínico por inmunoturbidimetría e inmunonefelometría designadas para detectar inflamación o infección y tienen una detección límite desde 3 mg/L. Dichas pruebas tradicionales no tienen sensibilidad apropiada en el rango requerido para la determinación del riesgo cardiovascular . En vista de esta limitación, con el fin de lograr el límite deseado para la cuantificación de esta proteína se han desarrollado técnicas inmunoquímicas con modificaciones para incrementar la señal detectable obteniendo pruebas de alta sensibilidad que actualmente están disponibles.

Con estas pruebas se pueden medir concentraciones de PCR de 0.15 mg/L niveles encontrados por debajo del percentil 25 de la población general. Es importante anotar sin embargo que no todas las pruebas poseen sensibilidad similar; se aconseja que el laboratorio posea la misma prueba para detectar niveles de PCR altos y bajos, de no ser así el clínico debe especificar el propósito de la solicitud de la prueba.

Para el manejo del riesgo de futuros eventos coronarios la PCR se interpreta usando los puntos de corte establecidos por los estudios clínicos prospectivos. Cada paciente es clasificado en un quintil de riesgo, dependiendo de las concentraciones de PCR. Valores de PCR > de 15 mg/L indican inflamación activa y se debe repetir la muestra en 2 o 3 semanas o después de resuelta la infección (20).

Debido a que los niveles de PCR son estables por períodos de tiempo largo, no son afectados por la ingesta alimentaria de comida, y casi no tienen variación circadiana. Es por esto que la PCR se considera un predictor de riesgo de futuros eventos coronarios biológicamente estable.

## **Limitaciones de la prueba PCR Ultrasensible.**

Varias limitaciones de la evaluación de la PCR Ultrasensible requieren consideración. Su utilidad clínica está limitada en aquellos individuos con condiciones inflamatorias sistémicas, infección o trauma ya que la PCR no es un marcador específico y debe tenerse en cuenta el contexto clínico del paciente para su interpretación. Se aconseja no realizar la prueba 2 semanas después de la resolución de un proceso infeccioso o inflamatorio conocido. En prevención secundaria son necesarios más estudios controlados que determinen su utilidad ya que después de una isquemia aguda, los niveles de PCR pueden elevarse sustancialmente resultando difícil determinar el nivel basal de PCR para clasificar el riesgo (21) .

La utilidad de la prueba Ultrasensible a través de diferentes grupos étnicos es incierta. Desafortunadamente reportes han sugerido que puede haber variación en la medición de concentraciones bajas de PCR entre varios métodos conduciendo a errores en la clasificación y manejo del riesgo cardiovascular creando la necesidad de estandarizar las pruebas. Un método de ELISA para PCR utilizando anticuerpos policlonales y otro de LATEX fueron comparados en un estudio con el fin de analizar la eficacia clínica de ambas pruebas. El estudio demostró eficacia clínica comparable con los dos métodos.(21)

Actualmente se encuentran varias pruebas en desarrollo y evaluación y se espera que en un futuro cercano estén disponibles para su utilización.

## **ESTIMACION DE RIESGO GLOBAL**

El concepto de riesgo global hace referencia a la posibilidad de que una persona presente una complicación cardiovascular letal en un periodo definido. Desde hace varios años se ha implementado escalas que estima el riesgo cardiovascular a 10 años, utilizando la medición de factores de riesgo cardiovascular clásicos como edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, colesterol y tabaquismo.

La escala de framingham fue una de las primeras realizadas con el objetivo de predecir el riesgo cardiovascular en la población estadounidense, usa 6 factores de riesgo clásicos. Categoriza a los pacientes en tres niveles bajo que otorga un riesgo de 10% a 10 años, moderado menor del 20% y alto mayor al 20%.(8)

El grupo para estudio europeo en la prevención de enfermedades cardiovasculares, desarrollo un modelo en el cual mediante la medición de factores de riesgo cardiovascular (SCORE) en una muestra que incluyo más de 200.000 personas evaluó la aplicabilidad de clasificación de riesgo en la población europea. Clasifica a los pacientes en 4 niveles bajo, moderado, alto y muy alto con un riesgo de padecer complicaciones de índole cardiovascular a 10 años del 1%, 4%, 9% y 10% respectivamente.(10)

### **APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS.**

No ha sido evaluada una terapia específica que tenga habilidad para reducir los niveles de PCR, no hay alguna evidencia directa que indique que la reducción de PCR necesariamente reduzca el riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo muchas intervenciones conocidas para reducir el riesgo cardiovascular han sido asociadas a la disminución de PCR. En general la pérdida de peso, la dieta, el ejercicio y la suspensión del cigarrillo llevan a la reducción de la PCR y a la reducción del riesgo cardiovascular. Varios agentes farmacológicos han probado reducir el riesgo cardiovascular influenciando los niveles de PCR. De ellos las Estatinas son las más importantes y esto ha sido demostrado en estudios con Pravastatina, Lovastatina, Cerivastatina, Simvastatina y Atorvastatina. En promedio los niveles de PCR disminuyen 15 a 25% 6 meses después de iniciada la terapia (22). Hay una pequeña evidencia de que la magnitud de reducción de LDL predice la magnitud de reducción de PCR.

Análisis de 2 estudios aleatorizados sugirieron que la magnitud de disminución del riesgo atribuible a la estatina es particularmente grande en aquellos con PCR alta. En el estudio CARE de prevención secundaria la magnitud del beneficio asociado con el uso de Pravastatina fue cercano al 55% para aquellos con niveles de PCR elevados comparado con 30% para aquellos con niveles bajos de PCR. Similarmente en el estudio de prevención primaria AFCAPS/texcaps el uso de lovastatina fue altamente efectivo entre aquellos con niveles de PCR elevados, aún cuando los niveles de LDL fueran bajos.

Los pacientes con PCR y LDL elevados tienen alto riesgo cardiovascular, mientras que pacientes con PCR y LDL bajos tienen una mejor sobrevida. Sin embargo un estudio demostró que la sobrevida empeoró entre aquellos con PCR elevada y LDL bajos cuando se comparó con aquellos con LDL elevado y PCR bajo.

La aspirina también tuvo interacción con la PCR en cuanto a que la magnitud de la reducción del riesgo relativo atribuible en prevención primaria parece ser más grande entre aquellos con PCR elevados y declina proporcionalmente en directa relación con los niveles de PCR **(23)**. Se sugieren beneficios con Clopidogrel y Abciximab en los niveles basales de PCR antes de intervenciones coronarias percutáneas. Las Tiazolipedilonas también reducen los niveles de PCR.

El doctor Ridker PM y colaboradores realizaron el estudio Júpiter donde aleatorizaron 17802 personas sanas, con niveles de LDL menores de 130mg/dl, y PCR mayores de 2.0 mg, encontrando en pacientes que recibieron rosuvastatina una disminución significativa en eventos cardiovasculares mayores, con disminución del 37% en los niveles de PCR **(24)**.

## **Justificación**

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte prematura en Europa y Estados Unidos, además son importante causa de incapacidad y contribuyen sustancialmente a incrementar los costos en el sistema de salud. Originada por un desarrollo de arterosclerosis insidioso y en la mayoría de casos manifestada en estadios avanzados en donde la mayoría de intervenciones son inaplicables o paliativas, el correlacionar un marcador temprano con los diferentes métodos para estratificación de enfermedad coronaria nos ayudarían a poder tomar decisiones sobre la agresividad de la terapia farmacológica encaminada a disminuir el colesterol LDL y la detección temprana de pacientes de riesgo alto para medir el impacto de las intervenciones en el estilo de vida y de la terapia farmacológica así mismo identificar cual tipo de alternativa para estratificar riesgo cardiovascular se adhiere mejor a nuestra población.

Se ha demostrado diferencia estadística entre los niveles séricos de PCR entre hombres y mujeres. Los estudios poblacionales para determinar niveles basales de PCR hasta el momento no han incluido muestras de pacientes que sean comparables con nuestra población ya que se han demostrado diferencias también de niveles de PCR en raza. En Colombia no hay estudios poblacionales que muestren tanto la distribución de los niveles de PCR en mujeres como la relación de estos con el riesgo cardiovascular medido según la escala de Framingham y la Europea.

Actualmente en el programa de salud de la mujer se realiza de manera rutinaria la medición del riesgo cardiovascular y según este resultado se aconseja al paciente sobre la modificación del estilo de vida; pero no existe una manera de objetivizar el impacto de esta terapia en el paciente. La disminución de los niveles de PCR demuestran una correlación directa con la disminución del proceso inflamatorio que conlleva a la aterosclerosis y por consiguiente la disminución del riesgo de aparición de eventos cardiovasculares.

## **Problema**

La enfermedad cardiovascular es una pandemia que actualmente, se manifiesta como infarto agudo del miocardio, angina y enfermedad cerebro vascular entre otras. Ocupa el primer lugar de mortalidad a nivel mundial, elevando los costos en atención en salud convirtiéndose en una carga importante para los sistemas de salud de todos los países.

Haciendo una estimación del riesgo cardiovascular temprana se nos permite adoptar estrategias terapéuticas para la prevención primaria de eventos cardiovasculares. Al medir los niveles de PCR podemos objetivizar aún más este riesgo y cambiar nuestra aproximación terapéutica en paciente que no han sufrido eventos cardiovasculares.

Se ha descrito que los niveles poblacionales de PCR tienen una diferencia estadísticamente significativa entre los hombres y las mujeres y entre razas (asiáticos, negros, blancos). Esta diferencia impactaría la decisión de clasificar a un paciente en un grupo de riesgo dado, ya que las diferencias entre los estratos de riesgo son relativamente pequeñas y por consiguiente nuestra decisión sobre qué estrategia terapéutica tomar.

Al realizar este trabajo obtendríamos los primeros resultados en el país sobre niveles de PCR en mujeres y su relación, no solo con el riesgo cardiovascular sino con la presencia de síndrome metabólico.

## **Objetivos**

### Objetivo general

Determinar la utilidad de la PCR como predictor de riesgo cardiovascular correlacionado con las escalas de estratificación existente Framingham y la escala europea, en una cohorte de mujeres sanas que asisten al programa de salud de la mujer en la fundación Cardioinfantil.

### Objetivos específicos:

- Describir la distribución de los niveles de PCR en la población de estudio
- Identificar los puntos de corte de niveles de PCR ultrasensible, para la estratificación de riesgo cardiovascular en la población de estudio.
- Establecer el grado de correlación entre los niveles de PCR y el valor de riesgo cardiovascular según la escala de Framingham y la europea.
- Evaluar la relación entre niveles de PCR y presencia de síndrome metabólico.

## **Propósito**

Con esta investigación se pretende:

Evaluar la capacidad predictiva del PCR para identificar riesgo cardiovascular.

Determinar la utilidad de la PCR como predictor de riesgo cardiovascular correlacionado con las escalas de estratificación existentes de Framingham y la escala europea, en una cohorte de mujeres sanas que asisten al programa de salud de la mujer en la fundación Cardioinfantil.

Pregunta de investigación:

Existe una alta correlación entre los niveles de pcr en mujeres con los resultados de las escalas de Framingham y Europea para medir riesgo cardiovascular

Hipótesis

Los niveles de PCR ultrasensible se correlacionan con las escalas de estimación de riesgo global cardiovascular.

## Metodología

Tipo de estudio: observacional analítico de alcance correlacional.

Población: Mujeres mayores de 18 años que asisten a consulta al programa de salud de la mujer

Muestra:

Se incluyeron 299 pacientes que asistieron desde octubre de 2007 hasta septiembre de 2011, al programa de salud de la mujer de la fundación Cardioinfantil.

Criterios de inclusión

Pacientes de sexo femenino, mayores de 18 años que consulten entre Octubre del 2007 y diciembre del 2011 al programa de salud de la mujer en la FCI.

Criterios de exclusión

Pacientes con cáncer, presencia de enfermedades inflamatorias de base, enfermedades autoinmunes y presencia de infección en el momento de la toma de la muestra de sangre.

Variables

VARIABLE	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa continua
Colesterol total	Nivel de colesterol total en mg/dl	Cuantitativa continua
Estado de fumador	Sí/No	Cualitativa nominal
Colesterol LDL	Niveles de LDL en mg/dl	Cuantitativa continua
Colesterol HDL	Niveles de HDL en mg/dl	Cuantitativa continua
Presión arterial sistólica	Valor de PAS en mmhg	Cuantitativa continua
Glicemia	Niveles de glicemia en mg/dl	Cuantitativa continua
Triglicéridos	Niveles de triglicéridos en mg/dl	Cuantitativa continua
Perímetro abdominal	Medida en cm de perímetro	Cuantitativa continua

---

Niveles de PCR	en la cintura Niveles de PCR	Cuantitativa continua
----------------	---------------------------------	-----------------------

---

Se midieron las variables necesarias para calcular el riesgo cardiovascular a 10 años según la escala de Framingham y la escala europea como son: edad, colesterol total, estado de fumador, colesterol HDL, presión arterial sistólica. Además se midieron los niveles de glucosa en ayunas, niveles de triglicéridos, colesterol LDL, medición de la circunferencia abdominal y los niveles de PCR ultrasensible.

#### Técnica de recolección de información

Los datos fueron obtenidos de la información suministrada y determinada en el momento de la valoración de riesgo cardiovascular en las mujeres que asistieron al programa de salud de la mujer, así mismo la muestra para la PCR se obtuvo a partir de una medición rutinaria junto a otros laboratorios que incluye dicha valoración.

## **Materiales y Métodos**

El programa de salud de la mujer ofrece un servicio de chequeo preventivo a mujeres mayores de edad. Este servicio consiste en una consulta con enfermería y con un médico internista en la cual se toman los datos de identificación, medición de parámetros biofísicos, recolección de información como antecedentes personales de importancia y examen clínico. Luego a la paciente se le direcciona al laboratorio clínico para toma de muestra de colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, glicemia en ayunas entre otros.

Durante la consulta de valoración en el programa de salud integral para la mujer todas las anteriores variables fueron recogidas de manera rutinaria y almacenadas en una base de datos en Excel.

Luego se procesaron los niveles de PCR en la misma muestra en que se midieron los otros parámetros, el resultado se entregó junto con los otros laboratorios pero en otros casos, por razones logísticas de aprovechamiento de reactivos para la prueba de PCR se congeló la muestra y se procesó en conjunto con otras muestras y se reportó días después. En este caso el laboratorio reportó este resultado con el nombre, fecha y número de historia clínica, datos con los cuales se podrán completar la recolección de datos junto con los almacenados en la base de datos del programa de salud integral para la mujer.

## Aspectos éticos

Esta investigación tendrá en cuenta los siguientes aspectos éticos:

- Se velará por proteger la identidad del individuo
- Debido a que en la investigación se encuentra implícito una toma única de muestra de sangre por punción venosa en adultos con buen estado de salud podría clasificarse como investigación con riesgo mínimo.
- Además de los riesgos implícitos en la punción venosa como dolor, hematoma, infección del sitio de punción, no se ha identificado otros riesgos.
- La presente investigación fue puesta a consideración del comité de ética en investigación de la Fundación Cardio-Infantil y según Acta No 159 del 18 de Septiembre del 2007 y fue aprobada.
- A los sujetos de estudio no se les cobró dinero por el procesamiento de la PCR
- Con los resultados de PCR no se tomarán decisiones terapéuticas en los sujetos de estudio

## **PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO DE DATOS**

Se realizaron pruebas de Kolomogorov-Smirnov para evaluar el ajuste de los datos a la distribución Normal de probabilidades y no fue posible aceptar la hipótesis de ajuste, así que se utilizaron métodos no paramétricos de análisis. Para establecer la correlación entre los resultados del PCR y las diferentes escalas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Los resultados del análisis de correlaciones hecho con los valores cuantitativos de las escalas fueron confrontados con los resultados de las pruebas de asociación realizadas utilizando las variables categorizadas. Se tomó como estadísticamente significativo un valor p de 0.05 o menor. Los análisis fueron realizados utilizando el programa estadístico SPSS versión 19.

### **Cronograma**

Septiembre 2007: Presentación al comité de ética de la Fundación cardiointantil

Septiembre 2007: Inicio de recolección de muestras para medición de PCR.

Septiembre 2007- Septiembre 2010 recolección de muestras y tabulación de datos

Octubre 2010 Análisis estadístico

Octubre 2011 Presentación de resultados

### **Presupuesto**

Para llevar a cabo el procesamiento de las muestras, la recolección y análisis de los datos se ha estimado inicialmente un presupuesto de 6,144,000 de pesos, de los cuales el laboratorio clínico de la fundación Cardioinfantil asumirá los gastos de procesamiento de las muestras estimado en 4,608,000 y para los restantes 1,536,000 correspondientes al costo del reactivo, los cuales fueron asumidos por laboratorio de la industria farmacéutica.

## Resultados

Las características de la muestra (N=299) son mostrados en la tabla 1, se incluyeron paciente mayores de 18 años, con promedio de edad de 48 años; de las cuales (28%) eran Fumadoras , un (31%) tenían hipertensión arterial, (9%) eran diabéticas, un ( 60%) presentaban Dislipidemia y (41.8 %) manifestaban ser sedentarias.

Según los niveles de PCR, 269 mujeres (el 89%) tenían riesgo cardiovascular bajo. Con la estratificación de riesgo según la escala europea solo un (0.66% ) N=2 se catalogaban como alto riesgo cardiovascular, implementando la escala de framingham un (74%) N=222 estaban en bajo riesgo. Predominando el riesgo cardiovascular bajo y datos de PCR en riesgo bajo. Figura 1

Se encontró una muy débil correlación positiva entre los niveles de PCR y el riesgo cardiovascular calculado por el método de framingham para las pacientes (correlación de Pearson 0.323 con significancia estadística de 0,01)

En las figuras siguientes se observa las tendencias entre la relación ente PCR y riesgo cardiovascular, colesterol total, HDL e índice de masa corporal (componentes del síndrome metabólico)

Finalmente encontramos un correlación inversa entre los niveles de PCR y HDL en la muestra estudiada estadísticamente significativa, con lo cual podemos concluir posible utilidad tanto para el diagnostico y alternativa de estratificación en riesgo cardiovascular en nuestra población.

	<b>n</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación STD</b>
Edad	299	18	98	48,8	12,4
Frecuencia cardiaca	299	49	132	75,3	13,0
Tensión arterial sistólica	299	83	208	124,8	22,4
Tensión arterial diastólica	299	40	117	71,2	11,6
Colesterol total	299	113	402	215,8	44,1
HDL	299	26	95	48,2	11,6
LDL	299	52	311	136,3	38,2
Triglicéridos	299	39	1203	137,8	92,7
Glicemia	299	34	364	94,7	28,7
Peso	299	45	105	65,0	11,0
Talla	299	142	173	1,5	6,2
Índice de Masa Corporal	299	16.7	43.9	25,9	4,3
Perímetro abdominal	189	27.6	127	87,5	13,5

Tabla 1. Características de la muestra estudiada

		n(299)
PCR	Bajo	269
	Moderado	22
	Alto	8
Europea	Bajo	0
	Moderado	267
	Alto	30
	Muy alto	2
Framingham	Bajo	222
	Intermedio	60
	Alto	17

Tabla 2 Categorización de la muestra según la escala de estimación de riesgo global cardiovascular

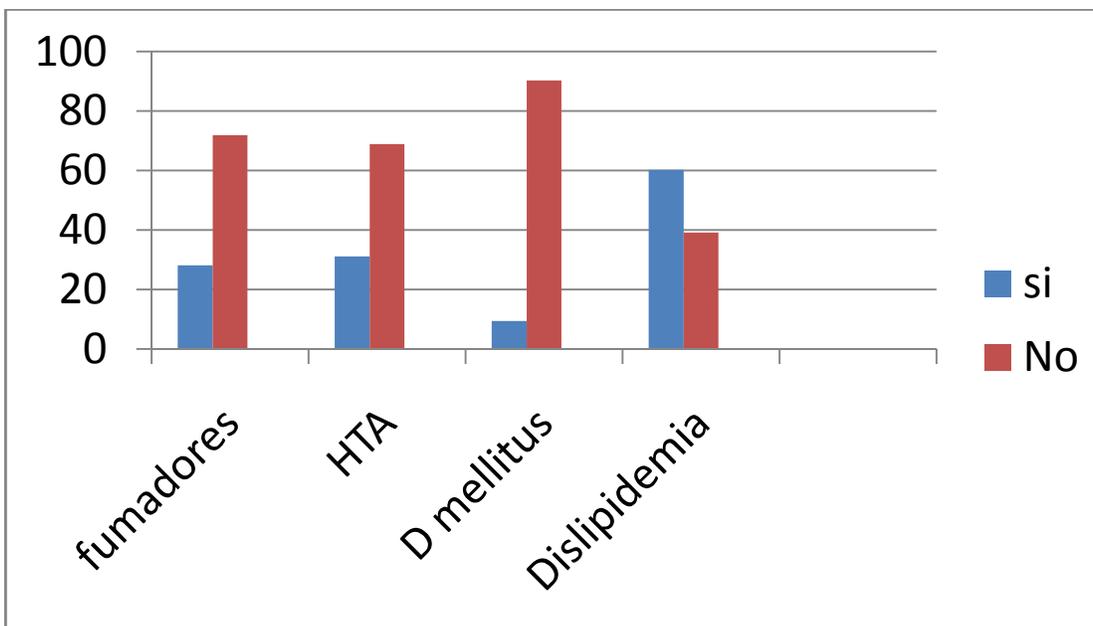


Figura 1 factores de riesgo cardiovascular presentes en la muestra estudiada

CORRELACIONES

		PCR	IMC	CT	HDL
PCR	<u>Correlacion de pearson</u>	1.000	.110	-.082	-.171**
	Sig. (bilateral)	.	.058	.156	.003
	N	299	298	299	299
IMC	Correlacion de pearson	.110	1.000	.171**	-.156
	Sig. (bilateral)	.058	.	.003	.007
	N	298	298	298	298
CT	Correlacion de pearson	-.082	.171**	1.000	.150
	Sig. (bilateral)	.156	.003	.	.009
	N	299	298	299	299
HDL	<u>Correlacion de pearson</u>	-.171**	-.156**	.150**	1.000
	Sig. (bilateral)	.003	.007	.009	.
	N	299	298	299	299

\*\* . La correlación es significativa la nivel 0,01 (bilateral)

Tabla 3 Correlación PCR y perfil lipídico

35

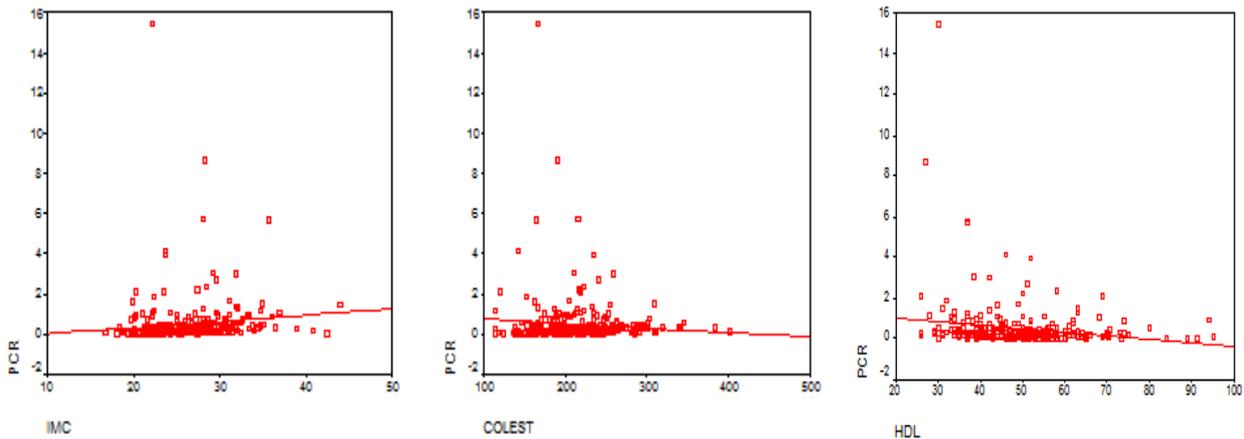


Figura 2 Correlación PCR con los principales factores de riesgo cardiovascular

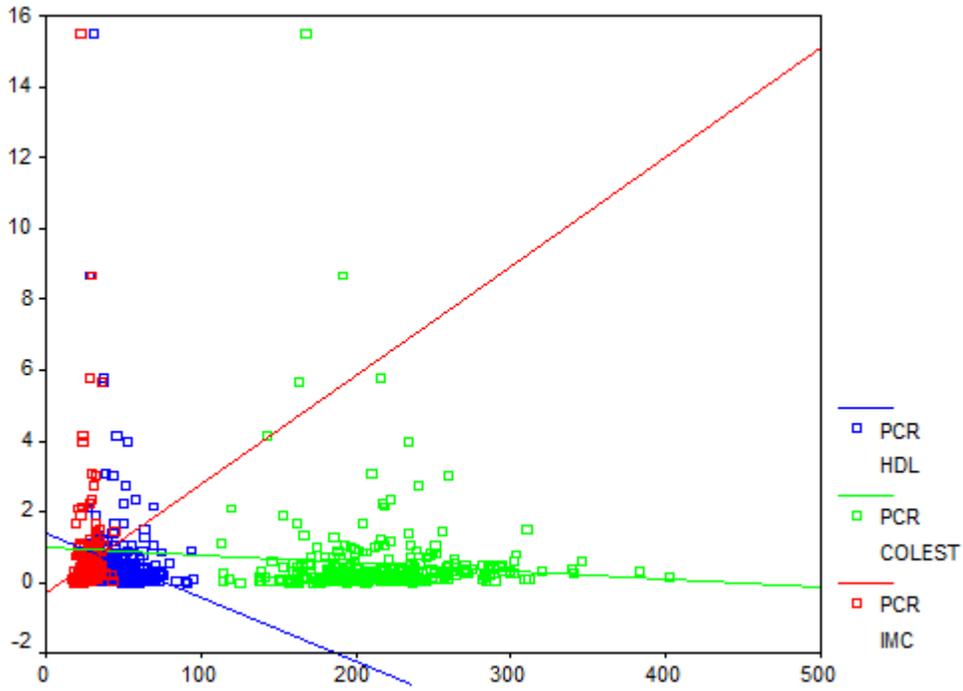


Figura 3 Correlación entre la PCR según los niveles de HDL, Colesterol en índice de masa corporal (IMC)

## **Discusión**

La determinación de riesgo cardiovascular, constituyen una de las principales intervenciones para establecer prioridades en prevención primaria, sin embargo a pesar de las múltiples herramientas de estratificación de riesgo cardiovascular implementadas de forma rutinaria. En la literatura se han encontrado discrepancias en estos métodos (9,10) . En nuestro estudio se evaluó la utilidad de estos métodos de estratificación en correlación con un método de estratificación invasivo como es la Proteína C reactiva, siendo de las primeras publicaciones realizadas en Colombia que evalúa la utilidad de estos métodos de clasificación y su correlación con el riesgo cardiovascular. A pesar de algunas limitaciones descritas en la literatura en cuanto al poder de sobre estimación la escala de framingham(12), esta fue la que mayor poder discriminatorio tuvo en correlación con la población estudiada, considerando una alta proporción (76%) pacientes categorizadas como bajo riesgo cardiovascular, frente a un (92%) de pacientes con niveles de PCR menor de uno. Planteamos como utilidad el uso de esta herramienta sin embargo para recomendarla en forma global consideramos necesario realizar estudios con muestras más amplia en nuestra población.

Datos en estudios anteriores como el Women's Health Study (14) en el que se ha resaltado la utilidad clínica de marcadores de inflamación como la PCR y su correlación con factores de riesgo mejoran la capacidad de predicción de eventos cardiovasculares. Nuestros resultados indican que la PCR se asocia con los marcadores de riesgos cardiovascular en la población estudiada, razón por la cual consideramos un método de estratificación optima.

Además de las asociaciones descritas anteriormente y confirmadas en el presente estudio, se destacan las correlaciones de la PCR con el perfil lipídico.

Llamativamente en este estudio observamos correlación inversa entre PCR y HDL-C con significancia estadística Sin encontrar resultados similares en literatura en poblaciones similares a las de nuestro estudio, por lo cual podemos considerar este método como alterntiva en el diagnostico y herramienta de estratificación para evaluar el riesgo cardiovascular.

## **Conclusiones**

En la muestra estudiada existe una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares, dentro de los cuales predomina los trastornos del metabolismo de los lípidos. Sin embargo encontramos una débil correlación estadísticamente significativa entre los niveles de PCR ultrasensible y el riesgo cardiovascular según la escala de Framingham (pacientes (correlación de Pearson 0.323 con significancia estadística de 0,01) sin encontrar correlación estadísticamente significativa cuando se utilizo la escala europea.

En la literatura médica publicada sobre PCR ultrasensible y su relación con el riesgo cardiovascular los resultados son muy similares con los encontrados en este estudio. En todos los reportes describen una asociación positiva y proporcional entre las variables estudiadas sin embargo las cohortes estudiadas han pertenecido a grupos de pacientes diseñados para tal fin. Así mismo confirmamos la correlación clínica de la PCR con otros marcadores de riesgo cardiovascular. En la actualidad la AHA, basada en evidencia grado IIB, recomienda medir rutinariamente PCR en pacientes con riesgo cardiovascular moderado o alto.

Así mismo encontramos una correlación inversa entre niveles de PCR con HDL, resultados similares de se ha encontrado en otros estudio pero con características poblacionales diferente, razón por la cual podemos concluir posible utilidad tanto para el diagnostico y alternativa de estratificación en riesgo cardiovascular en nuestra población.

## Referencias

1. Braunwald E. **Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities.** *New England Journal of Medicine.* 1997 Nov 6;337(19):1360-9.
2. Petter w Wilson. **Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories.** *Circulation* 1998;97:1837-1847
3. Jennifer K. Pai, M.H.S. **Inflammatory Markers and the Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women.** *New England journal of Medicine.* December 16, 2004 351;25.
4. Ke jian lei. **Genomic DNA sequence for human C reactive protein. The journal of biological chemistry.** March 26 1995;260:24;13377-83
5. Steven black. **Minireview c protein reactive.** *The Journal of Biological Chemistry.* November 19 2004: 279:47:48487-48490
6. Jose' L. Torres. **Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events.** *Curr Opin Cardiol* 2003;18:471-478.
7. Peter Libby. **Inflammation and Atherosclerosis.** *Circulation* 2002;105;1135-1143.
8. Paul m. Ridker .**C-Reactive Protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women.** *New England Journal of Medicine.* 2000; 342:836-43.
9. Wolfgang Koenig, MD;**C-Reactive Protein, a Sensitive Marker of Inflammation, Predicts Future Risk of Coronary Heart Disease in Initially Healthy Middle-Aged Men** *Circulation* 1999;99;237-242
10. John Danesh, M.B.**C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease.** *N England Journal of Medicine.* 2004;350:1387-97.

11. Paul M. Ridker **Measurement of c-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events.** *New England Journal Medicine*, Vol. 344, No. 26. June 28, 2001.
12. Scott M. Grundy; **Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines.** *Circulation*. 2004;110:227-239.
13. Paul M Ridker. **Development and Validation of Improved Algorithms for the Assessment of Global Cardiovascular Risk in Women.** *JAMA*, February 14, 2007—Vol 297, No. 6.
14. Ridker, PM. **C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women.** *Circulation* 2003; 107:391.
15. Liuzzo. **Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury.** *Circulation* 1996; 94:2373.
16. de Winter, **C-reactive protein and coronary events following percutaneous coronary angioplasty.** *Am J Med* 2003; 115:85.
17. Ridker, PM, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. **Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein.** *Circulation* 1999; 100:230.
18. Jeremiah Stamler; **(MRFIT)\_Importance Then and Now The Multiple Risk Factor Intervention Trial.** *JAMA*. 2008;300(11):1343-1345.
19. Ridker, PM. **Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men.** *N Engl J Med* 1997; 336:973.

20. Donald M. **Narrative Review: Assessment of C-Reactive Protein in Risk Prediction for Cardiovascular Disease.** *Ann Intern Med.* 2006;145:35-42.
21. Thomas J. Wang, **Multiple Biomarkers for the Prediction of First Major Cardiovascular Events and Death.** *N Engl J Med* 2006;355:2631-9.
22. Ridker PM. **C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy.** *N Engl J Med* 2005; 352:20.
23. Ridker PM. **Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men.** *N Engl J Med* 1997; 336:973.
24. Ridker PM. **Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein.** *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.