

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA DE CONCENTRACIÓN EN NUTRICIÓN

TESIS-ARTÍCULO

*EFFECTO DEL APEGO AL TRATAMIENTO SOBRE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA EN PACIENTES
DIABÉTICAS SOMETIDAS A UNA INTERVENCIÓN DE DIETA Y ACTIVIDAD FÍSICA MÁS
ROSUVASTATINA O PLACEBO*

PRESENTA

L.N. KRYSTAL DENNICÉ GONZÁLEZ FAJARDO

DIRECTOR DE TESIS

DR. SIMÓN BARQUERA CERVERA

Director de Epidemiología de la Nutrición

ASESORES

MTRA. MARÍA CITALLI CARRIÓN RÁBAGO

Investigadora en ciencias médicas C- CINyS / INSP

DR. MARIO EFRAÍN FLORES ALDANA

Jefe del Departamento de Epidemiología Nutricional

MTRO. ERIC AEJANDRO MONTERRUBIO FLORES

Investigador en ciencias médicas C – CINyS / INSP

GENERACIÓN 2007-2009

RESUMEN

OBJETIVO. Describir la asociación entre el apego al tratamiento y la inflamación crónica, como indicador de riesgo cardiovascular, en pacientes diabéticas posmenopáusicas sometidas a una intervención de dieta y actividad física más rosuvastatina o placebo. **SUJETOS Y MÉTODOS.** Análisis secundario del “Estudio de intervenciones para el control de la diabetes mellitus tipo 2 y sus comorbilidades en mujeres con obesidad”, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, implementado en una muestra de mujeres diabéticas mexicanas. En este estudio de seguimiento, la variable dependiente fue la inflamación crónica de baja intensidad, expresada como la concentración CRP. La variable independiente es el apego al tratamiento, compuesto por dieta, actividad física y rosuvastatina/placebo. Las variables de ajuste fueron edad, índice de masa corporal, grupo de tratamiento en el estudio original y concentración de CRP en la línea basal. El análisis se realizó en tres etapas del estudio: etapa 1, al mes de seguimiento; etapa 2, a los tres meses; y etapa 3, a los seis meses. Se evaluó la asociación entre el cumplimiento con el tratamiento y la inflamación crónica mediante modelos de regresión lineal correspondientes a la etapa 2 (a los tres meses) y a la etapa 3 (a los seis meses) del estudio.

RESULTADOS. En el análisis de asociación se incluyó a las mujeres que contaron con datos de CRP en las tres etapas del estudio (n=107). El reporte de cumplimiento con la recomendación de consumo de energía aumentó significativamente ($p<0.01$) en las etapas 2 (n=45) y 3 (n=38), contrastadas cada una con la etapa 1 (n=64). El reporte de cumplimiento con la recomendación de actividad física fue considerablemente bajo a lo largo del estudio en contraste con el cumplimiento con el consumo de medicamento. En el modelo de regresión lineal de la etapa 2 se observó que las mujeres que reportaron el cumplimiento de uno de los tres componentes del tratamiento mostraron una reducción del 57.5% ($p=0.034$) en la concentración de CRP. Quienes dijeron cumplir con dos de los tres componentes del tratamiento redujeron la concentración de CRP en promedio un 65.6% ($p=0.015$). Quienes reportaron cumplir con los tres componentes del tratamiento redujeron en promedio un 56.8% ($p=0.129$) de la concentración de CRP, las tres categorías comparadas con las mujeres que no alcanzaron el cumplimiento con ninguno de los tres componentes del tratamiento. En el modelo de regresión para la etapa 3 del estudio, la asociación entre el cumplimiento con el tratamiento y la concentración de CRP no mantuvo la dirección esperada en los coeficientes de las variables, aunque tampoco mostraron significancia estadística.

Palabras clave: diabetes mellitus, Proteína C-Reactiva, apego al tratamiento, México

Efecto del apego al tratamiento sobre la inflamación crónica en pacientes diabéticas sometidas a una intervención de dieta y actividad física más rosuvastatina o placebo

INTRODUCCIÓN. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad de curso crónico cuya característica principal es la alteración del metabolismo de los macronutrientes en el organismo, determinada por la deficiencia en la secreción de insulina o por una mala utilización de ésta por el cuerpo.^{1,2} Es una condición altamente prevalente en México. El reporte más reciente, basado en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006), muestra una prevalencia por diagnóstico previo de 7.34% y por hallazgo de 7.07%, para una prevalencia acumulada de ambas categorías de 14.42%.³

La carencia de apego al tratamiento en pacientes con DM2 es un factor determinante en su pobre control metabólico. Recientemente en una submuestra de la ENSANUT 2006 se estudió el grado de control metabólico en pacientes diabéticos previamente diagnosticados. Únicamente el 5.29% mostró buen control ($HbA1c \leq 7\%$) en contraste con el 56.2% que mostró muy pobre control ($HbA1c \geq 11.1\%$).³ Las complicaciones derivadas, entre las que destaca el aumento en el riesgo cardiovascular, conducen al deterioro de la calidad de vida y de la productividad laboral.⁴⁻⁷

Las mujeres con diabetes constituyen el subgrupo específico en el cual la supervivencia por eventos cardiovasculares no ha mejorado a lo largo del tiempo.⁸ Por otro lado, la capacidad de la proteína C reactiva (CRP) para predecir el riesgo cardiovascular ha sido confirmada en diversas cohortes poblacionales incluyendo las de pacientes diabéticos tipo 2.⁹⁻¹¹ Los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades (CDC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) han reconocido la medición de CRP como un marcador de inflamación crónica e indicador de riesgo cardiovascular. Se han determinado tres categorías de riesgo: bajo, moderado y elevado ($<1\text{mg/L}$, 1 a 3mg/L y $>3\text{mg/L}$, respectivamente) para personas tanto diabéticas como sanas.^{10,12,13} El ensayo clínico JUPITER, que comparó la acción de rosuvastatina vs. placebo en casi 18 mil hombres y mujeres, y uno de cuyos objetivos fue establecer si la reducción de CRP por sí misma disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular, mostró en sus resultados un descenso sustancial en la inflamación sistémica de baja intensidad (expresada como una reducción de CRP de alta sensibilidad del 37%) que por sí misma disminuyó el riesgo real de enfermedad cardiovascular al aminorar los eventos de infarto de miocardio en 54%, de accidente vascular cerebral en 48% y la mortalidad por enfermedad cardiovascular en los participantes en un 47%.¹⁴ Al analizar por separado el grupo de mujeres y el de hombres, se encontró que las reducciones en CRP fueron similares para ambos grupos y la disminución en los eventos de enfermedad cardiovascular fue

proporcional en mujeres comparada con hombres. Sin embargo, se notó un mayor beneficio de la terapia con rosuvastatina en las mujeres que presentaban historia familiar de enfermedad coronaria prematura en comparación con quienes no la tenían, a diferencia de los hombres en quienes no se encontró tal asociación.¹⁵

Además del fenómeno de la resistencia a la insulina y la diabetes, factores del estilo de vida como la dieta inadecuada y el consumo de antioxidantes, el sedentarismo y el tabaquismo se encuentran asociados con la enfermedad cardiovascular.¹⁶ Diversos estudios han mostrado que cambios en el estilo de vida proveen una oportunidad de intervención para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos y en general en personas con riesgo cardiovascular elevado. Intervenciones como terapia con estatinas (además de aspirina y fibratos), dieta saludable y actividad física forman parte de estos cambios.^{9,11,16-26} Considerar los niveles elevados de CRP de alta sensibilidad puede conducir a una intensificación de las modificaciones en el estilo de vida o a la administración de estatinas.¹⁴ No obstante, el cumplimiento con el tratamiento conductual y/o farmacológico es preponderante en la efectividad del mismo.

La literatura reporta en general un bajo porcentaje de apego al tratamiento en enfermos crónicos.^{4,27} Al parecer, el apego a tratamientos farmacológicos es más alto que a tratamientos conductuales como cambios en el estilo de vida.²⁸⁻³⁰ En la submuestra de pacientes diabéticos encuestados en la ENSANUT 2006, el 24.17% declaró seguir una dieta adecuada y solo el 1.86% declaró realizar ejercicio rutinariamente como parte de su tratamiento.³ Este estudio investigó la asociación entre el apego al tratamiento y la inflamación crónica, como indicador de riesgo cardiovascular, en pacientes diabéticas posmenopáusicas sometidas a una intervención de dieta y actividad física más rosuvastatina o placebo.

SUJETOS Y MÉTODOS.

Diseño del estudio. Análisis secundario del “Estudio de intervenciones para el control de la diabetes mellitus tipo 2 y sus comorbilidades en mujeres con obesidad”. Dicho estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, implementado en una muestra de mujeres diabéticas mexicanas. Se llevó a cabo en un hospital de tercer nivel de atención a la salud del Instituto Mexicano del Seguro Social. Los criterios de inclusión fueron ser posmenopáusica y menor a 69 años de edad, tiempo de diagnóstico de DM2 no mayor a 10 años (o mayor sin complicaciones) controlada con medicamento o dieta, índice de masa corporal mayor a 25 kg/m² y menor o igual a 40 kg/m², niveles de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa y

alanina aminotransferasa) menores a 80, concentración de glucosa en ayuno no mayor a 250 mg/dL, concentración de colesterol LDL no mayor a 189 mg/dL y concentración de triglicéridos no mayor a 500 mg/dL. La intervención consistió en administrar una dosis diaria de rosuvastatina de 10mg y consejería individual (frecuencia mensual) sobre dieta y actividad física. En el brazo de control el medicamento se sustituyó por una tableta placebo de las mismas características organolépticas. Cabe enfatizar que todas las participantes recibieron una intervención para mejorar su nivel de actividad física y dieta, lo cual constituyó un componente importante del estudio. El seguimiento fue de seis meses y se realizaron tres evaluaciones principales: en la etapa 1 (al mes), en la etapa 2 (a los tres meses) y en la etapa 3 (a los seis meses). En cada una se obtuvo una muestra de sangre para evaluar parámetros bioquímicos y se realizó evaluación clínica, dietética y antropométrica. Adicionalmente, todas las pacientes fueron evaluadas clínicamente una vez al mes en el lugar del estudio por personal especializado en el tratamiento de pacientes con diabetes, específicamente tuvieron una consulta con el médico para su monitoreo clínico. Además, durante estas evaluaciones mensuales se dio seguimiento al plan de dieta y a la actividad física personalizada. Durante todo el estudio se contó con el apoyo de un especialista en diabetes para atender cualquier complicación médica. La estrategia de apego al tratamiento se basó en un diseño innovador que contribuyera a mejorar la calidad de vida de las pacientes con DM2, mediante la introducción de hábitos saludables en sus estilos de vida, fundamentado en la vinculación de técnicas de investigación social y de sistemas de salud,³¹ con modelos de educación y promoción de la salud participativos en los que los trabajadores de la salud y los pacientes con diabetes definen conjuntamente iniciativas de fomento a la salud orientadas a inducir a esta población a tomar responsabilidad de su salud adoptando cambios positivos en sus estilos de vida. En las consultas de seguimiento de medicina y nutrición se tomó como eje central de trabajo el concepto de estilos de vida, entendidos como decisiones individuales que afectan la salud y en las que el individuo tiene cierto control.³² El supuesto esencial fue considerar que las decisiones personales y los malos hábitos crean riesgos auto impuestos por el afectado, lo que contribuye a la enfermedad y empeoramiento de la calidad de vida.³³ Ante esta problemática se enfatizó la necesidad de promover en cada sesión una educación motivacional basada en la promoción de estilos de vida saludables.

A partir de esos datos, el presente estudio examina la asociación entre el apego al tratamiento (dieta, actividad física y consumo de medicamento, rosuvastatina o placebo, según el grupo de tratamiento), y la inflamación crónica de baja intensidad en este grupo de participantes. En la

figura 1 se muestra el diagrama de flujo de las participantes del estudio original y en el estudio secundario.

Variable dependiente, independiente y covariables. La variable de desenlace fue la inflamación crónica de baja intensidad, expresada como la concentración de proteína C reactiva (CRP). Un desenlace secundario que se analizó fue el la resistencia a la insulina, expresada mediante índice $HOMA_{IR}$ (Homeostasis Model Assessment). La variable independiente es el apego al tratamiento, compuesto por dieta, actividad física y rosuvastatina/placebo. Las variables de ajuste fueron edad,³⁴ índice de masa corporal,³⁵ grupo de tratamiento en el estudio original y concentración de CRP en la línea basal. Se probaron como variables de ajuste el consumo de alcohol^{36,37} y consumo de tabaco, pero dada la escasa variabilidad en los valores no se consideraron en el modelo final.

Evaluación de las variables de desenlace. Las determinaciones bioquímicas de CRP se realizaron en el Laboratorio de Nutrición del Instituto Nacional de Salud Pública. La CRP se determinó con nefelometría mediante una prueba comercial de alta sensibilidad, con un límite inferior de detección de 0.19 mg/L (Dade-Behring, Marburg, Alemania). Este tipo de determinación se conoce como hsCRP (*high-sensitivity C-reactive protein*). La determinación de hsCRP se considera adecuada para la evaluación de condiciones relacionadas con inflamación en individuos sin enfermedad aguda y “en apariencia sanos”, a diferencia de la medición de CRP “tradicional”, la cual es adecuada para evaluar concentraciones en niveles mayores a 10 mg/L, casi siempre vinculados con infección, daño tisular y procesos inflamatorios en personas clínicamente enfermas. Esta determinación no se afecta por el ayuno ni por variaciones diurnas o estacionales.³⁸ La variable se manejó como cuantitativa continua, expresada en mg/L. Además se trató como cualitativa ordinal para clasificar el riesgo cardiovascular de la siguiente manera: riesgo moderado (<3mg/L), riesgo alto (>3 m/L a <10mg/L) y concentraciones elevadas (>10 mg/L).³⁹ Las determinaciones de glucosa e insulina se realizaron también en el Laboratorio de Nutrición del Instituto Nacional de Salud Pública. La glucosa se determinó con el método de ensayo enzimático-colorimétrico, usando un espectrofotómetro Lambda 40 (Perkin Elmer) y la insulina mediante inmunoensayo enzimático automatizado, usando un inmunoanizador Tosoh AIA-600 (Japón). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 4.5 y 7.0%, respectivamente. Con estas dos variables se construyó el índice $HOMA_{IR}$ utilizando la fórmula descrita por Matthews y colaboradores⁴⁰ [(insulina en ayuno x

glucosa en ayuno/405), expresada la insulina en $\mu\text{U}/\text{m}$ y la glucosa en mg/dL con el cual se determina la resistencia a la insulina.

Evaluación de la variable independiente

a) Dieta. La dieta de las participantes fue evaluada mediante un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo previamente validado en población mexicana⁴¹ (compuesto de 116 ítems, con 10 diferentes frecuencias de consumo, organizado en siete grupos de alimentos y con referencia a un período de un mes previo) aplicado en las etapas 1 (al mes), 2 (a los tres meses) y 3 (a los seis meses). A partir de estos datos se obtuvo el consumo total de energía (Kcal) de cada sujeto. Para evaluar el apego a la dieta en cada etapa se calculó el gasto energético basal (GEB) de cada individuo mediante fórmula de Harris y Benedict, utilizando peso y talla obtenidos en la evaluación antropométrica, al cual se le sumó el 10% por la acción dinámico-específica de los alimentos y el 10% por actividad física, resultando en el gasto energético total (GET), de acuerdo a estándares de cálculo nutricional y al supuesto de que un mínimo porcentaje de la población diabética general realiza actividad física como parte de su tratamiento.³ El GET calculado en cada una de las etapas fue contrastado con el consumo total de energía de cada individuo para la misma etapa y convertido a porcentaje de adecuación. Se consideró como cumplimiento con la dieta un porcentaje de adecuación de energía menor o igual a 110% y como no cumplimiento aquellos porcentajes mayores a 110%.

B) Actividad física. Se recomendó de manera estándar la realización de 30 minutos diarios de caminata. Las participantes registraron en un formato diario (incluyó 30 días del mes) si caminaron 30 minutos, al menos 10 minutos o no caminaron. A partir de los datos recolectados se calculó el promedio diario de minutos de caminata, el cual se expresó como porcentaje de cumplimiento tomando como el 100% un promedio de 30 minutos diarios. Se consideró como cumplimiento con actividad física un porcentaje mayor o igual a 90%.

C) Consumo de medicamento o placebo. El apego al medicamento fue calculado tanto para las participantes que consumieron rosuvastatina como para quienes consumieron la tableta placebo. Cada mes se les entregó un frasco con 31 tabletas, el cual devolvían en la siguiente visita mensual con las tabletas sobrantes. Se computó el número de tabletas devueltas en cada mes y se calculó el porcentaje de consumo en relación a la cantidad de tabletas entregadas. Se consideró como cumplimiento con la toma de medicamento o placebo un porcentaje de consumo mayor o igual a 90%.

D) Puntuación del cumplimiento con el tratamiento. Se elaboró una escala de puntuación de cumplimiento con el tratamiento, la cual pudo alcanzar de 0 a 3 unidades. Ésta se obtuvo asignando un punto por cumplimiento de cada uno de los tres componentes del tratamiento: dieta, actividad física y medicamento/placebo, como se describe en los incisos previos. Se asignaron cero puntos al componente en el caso de no haber alcanzado el porcentaje de cumplimiento establecido. De este modo, la escala refleja el cumplimiento con el tratamiento integral que se recomendó a las participantes en el estudio original.

Evaluación de covariables. La edad se expresó en años y se obtuvo mediante la historia clínica. Se ha documentado que la edad, la raza y el sexo son factores a considerar al evaluar las concentraciones de CRP. A mayor edad se han encontrado concentraciones consistentemente más elevadas.³⁴ El índice de masa corporal (IMC) se expresó como variable continua, en kg/m^2 , y se calculó a partir del peso y la talla medidos en cada evaluación. También se manejó cualitativamente para clasificarlo de la siguiente manera: peso normal un IMC de 18.5 a 24.9 kg/m^2 , sobrepeso un IMC de 25 a 29.9 kg/m^2 y obesidad $>30 \text{ kg}/\text{m}^2$.⁴² Se ha documentado una relación positiva entre el IMC y las concentraciones de proteína C reactiva.³⁴ El grupo de tratamiento correspondió al grupo asignado en el estudio original (intervención o control) y fue obtenido de la tabla de aleatorización. El consumo de tabaco se definió como variable dicotómica, cuyas respuestas posibles fueron sí o no, y se obtuvo de la historia clínica realizada en la evaluación basal. El consumo de alcohol se expresó como variable dicotómica, cuyas respuestas posibles fueron sí o no, y se obtuvo de la historia clínica. Esta variable también se expresó como cuantitativa continua, en gramos de alcohol, y se calculó a partir de la frecuencia semicuantitativa de consumo de alimentos. Se ha observado que el consumo moderado de alcohol está asociado a una menor concentración de CRP mediante un mecanismo anti-inflamatorio.^{36,37} Las covariables de consumo de tabaco y alcohol no fueron incluidas en los modelos finales debido a la escasa variabilidad entre las participantes.

Análisis estadístico. Se realizó análisis descriptivo y de asociación. En la descripción de las características de la muestra se presentan medidas de tendencia central para las variables continuas, ya sea medias con desviación estándar (D.E.) o medianas con rango intercuartil (R.I.), de acuerdo a su distribución normal o no normal, respectivamente, y para las variables categóricas se muestra la frecuencia. La comparación de las variables entre etapas o grupos de estudio se realizó mediante estadística paramétrica para aquellas variables que siguieron una distribución normal y estadística no paramétrica para las aquellas que siguieron una distribución no normal. Se

calcularon las diferencias netas y los porcentajes de cambio entre la etapa 1 y las etapas 2 y 3 para las principales variables del estudio.

A fin de evaluar la asociación entre el cumplimiento con el tratamiento y la inflamación crónica o entre el cumplimiento con el tratamiento y la resistencia a la insulina, se realizaron modelos de regresión lineal correspondientes a la etapa 2 (a los tres meses) y a la etapa 3 (a los seis meses) del estudio. Las variables de desenlace, concentración de CRP y HOMA_{IR}, fueron introducidas a los modelos de regresión lineal como transformaciones logarítmicas a fin de obtener una distribución normal. La variable independiente apego al tratamiento se introdujo a los modelos como una variable cualitativa con cuatro categorías, de acuerdo a su puntaje en la escala de cumplimiento: 1) no cumplió con ningún componente del tratamiento (cero puntos), 2) cumplió con un componente del tratamiento (un punto), 3) cumplió con dos componentes (dos puntos) y 4) cumplió con los tres componentes del tratamiento (tres puntos). Los modelos finales fueron ajustados por las variables edad, índice de masa corporal, grupo de tratamiento asignado en el estudio original y CRP o HOMA_{IR} en la línea basal (de acuerdo al modelo que se estuviera evaluando). Las variables de consumo de tabaco y consumo de alcohol fueron probadas, pero no se incluyeron en los modelos finales, debido a su poca variabilidad entre la muestra de estudio. Para todos los análisis se consideró un nivel de significancia de 0.05.

El protocolo de investigación fue aprobado por las comisiones de Investigación y Bioética del Instituto Nacional de Salud Pública y exento de revisión por la comisión de Bioseguridad, dado que su realización no implicó la utilización de muestras biológicas.

RESULTADOS

En la etapa inicial del estudio (al mes) se contó con datos de 120 mujeres. En la distribución de las concentraciones de CRP, se observa que la mayoría de las participantes (55.8%) se encontraba con cifras compatibles con inflamación crónica de baja intensidad y por lo tanto en alto riesgo cardiovascular. La mediana de la muestra fue de 4.74 mg/L (cuadro I). En esta muestra en particular, una escasa proporción de las participantes mostró un bajo riesgo cardiovascular (<1mg/dl),¹² por lo cual se incluyeron en la categoría de riesgo moderado. Las características de las participantes en la etapa inicial del estudio se describen en el cuadro I. Para realizar los análisis entre las etapas del estudio, se incluyeron únicamente aquellas mujeres que contaron con datos de concentración de CRP en las tres etapas del estudio, con lo cual se examinó un total de 107 participantes. Al comparar las variables de las participantes en cada etapa del estudio, se observa

que hubo una reducción significativa en el peso ($p=0.02$), el IMC ($p=0.02$) y la circunferencia de cintura ($p<0.001$) tanto en la etapa 2 como en la etapa 3, cada una contrastada con la etapa 1 (cuadro II). Las variables de desenlace, CRP y $HOMA_{IR}$, no presentaron diferencias significativas entre etapas del estudio cuando se analizó a la totalidad de las participantes, sin diferenciar el grupo de tratamiento asignado en el estudio original. Es de resaltar que el reporte de cumplimiento con la recomendación de consumo de energía aumentó significativamente ($p<0.01$) en las etapas 2 y 3, contrastadas cada una con la etapa 1. El reporte de cumplimiento con la recomendación de actividad física fue considerablemente bajo y se mantuvo así a lo largo del estudio. Por el contrario, el reporte de cumplimiento con la recomendación de consumo de medicamento fue considerablemente elevado y no decayó en el transcurso del estudio (cuadro II). Cuando se analizaron las diferencias netas y los porcentajes de cambio entre las etapas 1 y 2 y entre las etapas 1 y 3, se observó que las participantes presentaron reducciones peso, IMC y circunferencia de cintura de la etapa 1 a la etapa 2, y continuaron reduciendo estos parámetros hasta la etapa 3 (cuadro III). En relación a las variables clínicas, se observa una reducción en la concentración de CRP de la etapa 1 a la etapa 2 en todas las participantes (-8.50%), particularmente evidente en el grupo de mujeres asignadas al grupo de intervención (rosuvastatina) en el estudio original (-17.22%). Sin embargo, de la etapa 1 a la etapa 3 se registró una reducción más pequeña que la anteriormente descrita, lo cual indica que la concentración de CRP aumentó de la etapa 2 a la etapa 3, incluso en las mujeres asignadas al grupo control del estudio original se observa un aumento en CRP (+0.81%) entre la etapa 1 y la etapa 3 (cuadro III). Para contrastar los porcentajes de cambio en las variables de acuerdo al cumplimiento reportado por las participantes, se agrupó en una categoría a quienes reportaron el cumplimiento de menos de dos componentes y en otra categoría a quienes reportaron el cumplimiento de dos o más componentes del tratamiento. En el cuadro IV se muestran los porcentajes de cambio de acuerdo al cumplimiento con el tratamiento reportado en la etapa 1. En este periodo se observa que más mujeres ($n=62$) dijeron cumplir con menos de dos componentes del tratamiento que aquellas quienes reportaron el cumplimiento de dos o más componentes ($n=45$). Respecto a las variables antropométricas, se observa que las mujeres que cumplieron con dos o más componentes del tratamiento fueron quienes lograron un mejor desempeño en la reducción de estos parámetros, tanto en la etapa 2 como en la etapa 3, aunque únicamente la reducción de circunferencia de cintura mostró ser significativa ($p=0.03$ en la etapa 3). En cuanto a la concentración de CRP, se puede notar que la mayor reducción se observó en la etapa 2. La concentración de CRP en las

mujeres que mejor cumplieron con el tratamiento en esta etapa se redujo un 15.69% y al analizarlas por grupo de tratamiento, se registró un mayor descenso en el grupo de las mujeres asignadas a la intervención en el estudio original (-20.48%). No obstante ninguna de estas diferencias mostró significancia estadística. La reducción de la concentración de CRP en la etapa 3 fue mucho más discreta que en la etapa anterior y tampoco observó diferencias significativas entre las categorías de cumplimiento con el tratamiento. El índice $HOMA_{IR}$, por el contrario, mostró aumento en la etapa 2, incluso mayor (+6.22%) en quienes reportaron cumplir con dos o más componentes del tratamiento. En la etapa 3, sí se registró una disminución de $HOMA_{IR}$ en quienes dijeron cumplir mejor con el tratamiento (-8.52%). Sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En el cuadro V se detallan los porcentajes de cambio de acuerdo con el cumplimiento en la etapa 2. Se observa que en este periodo hubo un mayor número de mujeres que reportaron cumplir con 2 o más componentes del tratamiento (n=68) y, en consecuencia, un menor número que cumplieron con menos de dos componentes (n=39). Nuevamente, se observa la tendencia mostrada en el cuadro IV, donde las reducciones en peso, IMC y circunferencia de cintura son mayores en las mujeres que dijeron haber cumplido con dos o más componentes del tratamiento, aunque las diferencias no fueron significativas. En la concentración de proteína C reactiva, las mayores reducciones se observaron en la etapa 3. Las mujeres que reportaron el cumplimiento con dos o más componentes del tratamiento redujeron un 16.31% y quienes cumplieron con menos de dos componentes solo redujeron 3.33%. Además, quienes fueron asignadas al grupo de intervención en el estudio original, observaron la mayor reducción en la concentración de CRP en esta etapa (-27.90%). En relación al índice $HOMA_{IR}$, en la etapa 2 se registró una reducción en las mujeres que reportaron el cumplimiento de dos o más componentes del tratamiento (-6.40%). Sin embargo, se observa un aumento en el segmento de mujeres que recibieron la intervención en el estudio original (+14.22), aunque ninguna diferencia entre las categorías es significativa. Finalmente, al realizar el modelo de regresión lineal de la etapa 2, introduciendo como variable dependiente la concentración de CRP, se observó que las mujeres que reportaron el cumplimiento de uno de los tres componentes del tratamiento, sin distinción de cuál haya sido, mostraron una reducción del 57.5% ($p=0.034$) en la concentración de CRP. Aquellas mujeres que dijeron cumplir con dos de los tres componentes del tratamiento redujeron la concentración de CRP en promedio un 65.6% ($p=0.015$). Por último, quienes reportaron cumplir con los tres componentes del tratamiento redujeron en promedio un 56.8% ($p=0.129$) de la concentración de CRP, las tres categorías comparadas con las mujeres que no

alcanzaron el cumplimiento con ninguno de los tres componentes del tratamiento. El modelo se ajustó por la edad, el IMC para la misma etapa, el grupo de tratamiento asignado en el estudio original y la concentración de CRP basal (cuadro VI). Cuando se analizó el modelo de regresión para la etapa 3 del estudio, introduciendo las mismas variables correspondientes a esa etapa, la asociación entre el cumplimiento con el tratamiento y la concentración de CRP no se mantuvo la dirección esperada en los coeficientes de las variables, aunque tampoco mostraron significancia estadística (datos no mostrados). En relación a la evaluación de la asociación entre el índice $HOMA_{IR}$ y el cumplimiento con el tratamiento, en la etapa 2 se encontró una reducción de 18.2% en el índice en las mujeres que reportaron cumplir con un componente del tratamiento. Quienes reportaron cumplir con dos componentes mostraron una reducción de 39.4% y quienes dijeron cumplir con los tres componentes presentaron una disminución de 34.2% en el índice $HOMA_{IR}$. No obstante, ninguno de estos datos fue estadísticamente significativo. En el caso del modelo de la etapa 3 para evaluar la asociación entre índice $HOMA_{IR}$ y cumplimiento con el tratamiento, al igual que en el modelo de CRP en esa etapa, los coeficientes no se mantuvieron en la dirección esperada ni fueron significativos (datos no mostrados).

DISCUSIÓN

En este estudio de seguimiento en mujeres diabéticas, aquellas que reportaron un mejor cumplimiento de las recomendaciones de dieta, actividad física y rosuvastatina/placebo presentaron una mayor reducción en la concentración de proteína C reactiva. A los tres meses de tratamiento, quienes reportaron el cumplimiento de uno de los tres componentes redujeron en promedio un 57.5% ($p=0.034$) de su concentración de CRP. Las mujeres que dijeron cumplir con dos de los tres componentes del tratamiento redujeron su concentración de CRP en un 65.6% ($p=0.015$). Finalmente quienes reportaron el cumplimiento de los tres componentes redujeron un 56.8% ($p=0.129$) de su concentración de CRP. Estos resultados son consistentes con estudios que han analizado la asociación entre intervenciones de estilo de vida saludable y reducciones en marcadores de inflamación de baja intensidad. Sin embargo, éstos han probado ya sea la instalación de un programa de dieta saludable, un programa de dieta acompañado de incremento en la actividad física o la aplicación de un esquema farmacológico de manera separada y no como un tratamiento integral. Por ejemplo, Esposito mostró que la implementación de una intervención basada en una dieta Mediterránea hipocalórica produjo una mayor reducción en la concentración de CRP que una dieta que llamó “prudente” en relación a la distribución de macronutrientos.²⁰

En otro de sus estudios, al analizar el efecto de una intervención compuesta por dieta Mediterránea hipocalórica y un incremento en la actividad física contra la administración de recomendaciones generales sobre dieta y actividad física saludables en un grupo de mujeres premenopáusicas y obesas encontró una reducción de CRP más evidente y significativa en el grupo intervenido.²¹ Por su parte, Andersson describió una reducción mayor en la concentración de CRP en un grupo intervenido con una estancia de un mes en un centro de bienestar, donde se privilegió la realización de ejercicio diario y el consumo de una dieta hipocalórica en comparación con un grupo de pacientes que recibieron solo una sesión de consejería sobre estilos de vida saludable enfocada en actividad física y dieta. Esta reducción en el grupo intervenido fue más evidente al finalizar el primer mes de tratamiento en comparación con la que se sostuvo al año de seguimiento, cuando se observó un aumento en la concentración de CRP en comparación con la reducción alcanzada al mes.¹¹

En nuestro estudio, se observó que el componente del tratamiento con el cual hubo un mejor cumplimiento fue el consumo de rosuvastatina/placebo que varió entre 95 y 98% a lo largo del estudio. El cumplimiento con la dieta se mostró como el más variable de los componentes del tratamiento y aumentó de manera significativa a medida que avanzó el estudio (43 a 66%). El componente de actividad física se mantuvo preocupantemente bajo a lo largo del estudio, con rangos de cumplimiento entre 16 y 22%. Cabe resaltar que tanto el cumplimiento con el consumo de medicamento como con la realización de actividad física mostraron la mayor proporción a los tres meses del estudio, disminuyendo para el final del mismo. Estos resultados son compatibles con la literatura actual sobre adherencia, la cual muestra que el mayor apego al tratamiento se observa en los primeros meses de instalado éste, dados los esfuerzos iniciales y el entusiasmo imprimido, y declina a medida transcurre el tiempo.^{4,21} Además, se ha documentado que el cumplimiento con la dieta y con la actividad física requiere un mayor soporte social y son influidos también por el beneficio que percibe el paciente, de manera que el mayor conocimiento de la enfermedad por el paciente y el mayor apoyo social podrían influir en un mejor apego con el tratamiento. Por su parte, el cumplimiento con el consumo de medicamento puede estar relacionado con el costo percibido. Quizás estos factores hayan influido en el bajo cumplimiento con la actividad física y la dieta en comparación con el cumplimiento con el medicamento/placebo, cuya dotación mensual fue proporcionada por el estudio sin costo para las participantes.^{4,43}

Los mecanismos que podrían explicar la reducción de CRP luego de una intervención de dieta, actividad física y rosuvastatina pueden incluir los siguientes: 1) se piensa que la reducción calórica

y la actividad física actuarían en la reducción de las concentraciones de CRP mediante la disminución del tejido adiposo corporal, el cual secreta varias citocinas, entre ellas interleucina-6 (IL-6), la cual a su vez estimula la producción de CRP en el hígado.¹¹ De esta manera, la reducción en la cantidad de grasa corporal mediaría la reducción de las concentraciones de CRP; 2) otra postura asume que la reducción en CRP no estaría mediada por el cambio en el peso o la cantidad de grasa corporal, sino que el tipo de alimentos incluidos en una dieta saludable, como los vegetales con elevada cantidad de antioxidantes, el contenido adecuado de fibra dietaria o el consumo de grasas poliinsaturadas, ejercen de manera independiente un efecto anti-inflamatorio en el organismo;²⁰ 3) recientemente se ha propuesto que las estatinas reducen el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad vascular establecida y con factores de riesgo como diabetes, mediante sus propiedades antiinflamatorias, además de su ya conocido efecto hipolipemiente, dado que la inflamación juega un papel central en el desarrollo y progresión de enfermedad vascular.⁴⁴ El mecanismo propuesto es que las estatinas son capaces de restaurar la producción endotelial de óxido nítrico y disminuir el daño causado por la generación de especies reactivas de oxígeno.⁷ Dado que el grupo que cumplió con los tres componentes del tratamiento en la etapa 2 (cuadro VI) fue pequeño en relación a los que cumplieron con dos o tres componentes, es posible que esto haya diluido el efecto del cumplimiento sobre la reducción promedio de la concentración de CRP e incluso haya tornado la disminución estadísticamente no significativa. Sin embargo, también es posible que las participantes que cumplieron con la totalidad del tratamiento en esta etapa, hayan tenido un buen cumplimiento o bien hayan presentado bajas concentraciones de CRP desde la etapa 1. Para descartar este supuesto se analizaron los datos de las 10 mujeres que conformaron el grupo de cumplimiento con los tres componentes del tratamiento en la etapa 2. De las diez participantes, cuatro pasaron de cumplir con un solo componente en la etapa 1 a tres componentes en la etapa 2; mientras que seis de ellas pasaron de cumplir con dos o tres componentes en la etapa 1 a lograr o mantener los tres en la etapa 2. Dada la proporción encontrada, esto no explicaría la controversia encontrada en ese grupo. En relación a la mediana de concentración de CRP, observamos que en la etapa 1 fue 6.2 mg/L (R.I. 1.8-16.8 mg/L), mientras que en la etapa 2 fue de 7.2 mg/dL (R.I. 4.2-11.5 mg/L). Sin embargo, al analizar detalladamente los datos de cada participante, observamos que una de ellas subió anormalmente de una concentración de CRP de 1.5 mg/L en la etapa 1 hasta 41.5 mg/L en la etapa 2, indicando quizás el inicio de un proceso inflamatorio agudo. Es posible que este dato atípico haya tenido una gran influencia en la disminución del efecto dado el escaso número de

observaciones en ese grupo. Esto puede notarse ya que al excluir esa observación, la mediana de CRP pasa de 9.0 mg/L (R.I. 3.1-16.8 mg/L) a 6.3 mg/L (R.I. 4.2-10.4 mg/L). Esta podría ser a explicación de la falta de significancia estadística en la reducción encontrada en este grupo de cumplimiento.

Entre las fortalezas del estudio destaca que se evaluó el cumplimiento reportado con el tratamiento integral, comprendiendo la realización de 1) una dieta adecuada prescrita de manera individualizada, 2) actividad física diaria y 3) toma de medicación (placebo en el grupo control del estudio original). Este cumplimiento reflejado en una escala de cero a tres puntos, mostró una asociación positiva con la concentración de CRP en las participantes. Este abordaje es notable, ya que varios estudios han evaluado la asociación del cumplimiento de estos componentes de manera separada con concentraciones de CRP como marcador de inflamación crónica de baja intensidad y el consiguiente riesgo cardiovascular. Otra importante fortaleza es que los datos provienen de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, que contó con un diseño y ejecución pulcros. Esto permite tener recolección de datos de calidad, ya que el estudio secundario se basa únicamente en modelaje de tales datos. El análisis de cada etapa del estudio permitió confirmar una tendencia reportada en la literatura en relación al logro de un mejor cumplimiento con el tratamiento al inicio de la instalación del mismo y un deterioro a medida que la rutina de tratamiento se prolonga, evidenciando la falta de motivación por parte del paciente y del equipo de salud para mantener el apego a la prescripción.

Una limitación que observa este análisis es que la escala de cumplimiento se basó en el auto-reporte de dieta, actividad física y consumo de medicamentos, lo cual podría tener como resultado una variable inexacta. Sin embargo, es importante recalcar que los datos de dieta se recolectaron mediante un instrumento validado en población mexicana⁴¹ y, en general, el reporte mostró una mejoría moderada hacia la mitad del estudio y luego un descenso al final, lo cual es compatible con la literatura. En relación a la actividad física, también se observó una tendencia baja de cumplimiento, lo cual es consistente con la literatura y consideramos muy probable que el reporte de las participantes haya sido fehaciente. Finalmente, el reporte de consumo de medicamento, se mantuvo establemente elevado durante todo el estudio. Tomando en cuenta uno de los factores principales de falta de apego al tratamiento farmacológico es el costo del medicamento y que en este caso la dotación fue otorgada de manera gratuita a las participantes, consideramos muy probable que las participantes, efectivamente, hayan tenido un registro auténtico. Otra limitación que puede encontrarse es el escaso número de participantes que

conformaron el grupo de cumplimiento con los tres componentes del tratamiento. Esto pudo ocasionar la falta de significancia estadística en el efecto encontrado en este grupo, así como la reducción del mismo.

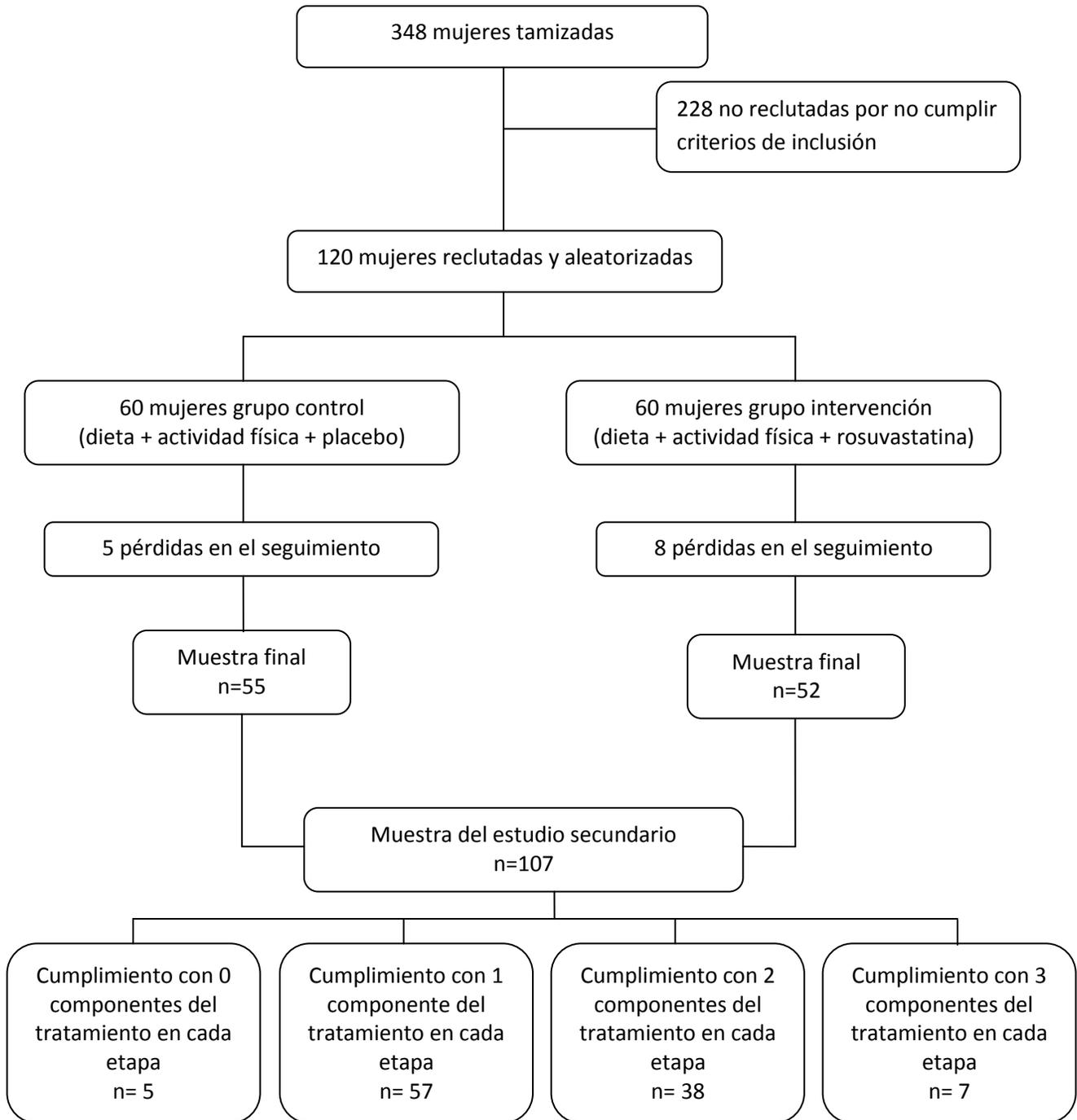
En conclusión, el cumplimiento con un tratamiento que comprende dieta adecuada, realización de actividad física y consumo de medicamento/placebo muestra una asociación positiva con la con la concentración de CRP, como marcador de inflamación crónica de baja intensidad y por consiguiente de riesgo cardiovascular, en mujeres mexicanas posmenopáusicas que padecen diabetes mellitus tipo 2.

Referencias

- ¹ American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33:S62-S69.
- ² World Health Organization. Fact sheet N°312 Diabetes [monografía en internet]. WHO, 2008 [consultado 2011 octubre]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>
- ³ Villalpando S, Rojas R, Shamah-Levy T, Ávila MA, Gaona B, De la Cruz V, et al. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population. A probabilistic survey. *Salud Publica Mex* 2010;52suppl1:S19-S26.
- ⁴ World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO, 2003.
- ⁵ Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ* 2003;81:19-27.
- ⁶ Arredondo A, Zuñiga A. Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle-income countries. The Mexican case. *Diabetes Care* 2004;27:104-109.
- ⁷ Tuomiletho J, Leiter LA, Kallend D. A review of the efficacy of rosuvastatin in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl* 2004;143:30-40.
- ⁸ Wegner NK. Preventing cardiovascular disease in women: an update. *Clin Cardiol* 2008;31:109-113.
- ⁹ Sathyapalan T, Atkin SL, Kilpatrick ES. Disparate effects of atorvastatin compared with simvastatin on C-reactive protein concentrations in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1948-1950.
- ¹⁰ Best LG, Zhang Y, Lee ET, Yeh JL, Cowan L, Palmieri V, et al. C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in a population with high prevalence of diabetes: The Strong Heart Study. *Circulation* 2005;112:1289-1295.
- ¹¹ Andersson J, Boman K, Jansson JH, Nilsson TK, Lindahl B. Effect of intensive lifestyle intervention on C-reactive protein in subjects with impaired glucose tolerance and obesity. Results from a randomized controlled trial with 5-year follow-up. *Biomarkers* 2008;13:671-679.
- ¹² Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for health care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
- ¹³ Hu G, Jousilahti P, Tuomilehto J, Antikainen R, Sundvall J, Salomaa V. Association of serum C-reactive protein level with sex-specific type 2 diabetes risk: a prospective Finnish study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2099-2105.
- ¹⁴ Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The JUPITER trial results boost the evidence for the use of hsCRP as a treatment target and as part of the assessment of vascular risk: time for new guidelines? *Hellenic J Cardiol* 2009;50:89-91.
- ¹⁵ Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-Reactive Protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010;121:1069-1077
- ¹⁶ Ignarro LJ, Balestrieri ML, Napoli C. Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update. *Cardiovasc Res* 2007;73:326-340.
- ¹⁷ Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, Olendzki BC, Jackson E, Stanek EJ et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2006;83:760-766.
- ¹⁸ Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (<70mg/g) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). *Am J Cardiol* 2007;100:1245-1248.
- ¹⁹ Verma A, Ranganna KM, Reddy RS, Verma M, Gordon NF. Effect of rosuvastatin on C-reactive protein and renal function in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1290-1292.
- ²⁰ Esposito K, Marfella R, Ciotola M. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440-1446.

- ²¹ Esposito K, Pontillo A, Di Palo C. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799-1804.
- ²² Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002;105:564-569.
- ²³ Qi L, Van Dam RM, Liu S, Franz M, Mantzoros C, Hu FB. Whole-grain, bran, and cereal fiber intakes and markers of systemic inflammation in diabetic women. *Diabetes Care* 2006;29:207-211.
- ²⁴ Manns PJ, Williams DP, Snow CM, Wander RC. Physical activity, body fat, and serum C-reactive protein in postmenopausal women with and without hormone replacement. *AM J Hum Biol* 2003;15:91-100.
- ²⁵ Yates T, Davies M, Brady E, Webb D, Gorely T, Bull F et al. Walking and inflammatory markers in individuals screened for type 2 diabetes. *Prev Med* 2007;47:417-421.
- ²⁶ Mena MP, Sacanella E, Vazquez-Agell M, Morales M, Fitó M, Escoda R, et al. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr* 2009;89:248-256.
- ²⁷ Durán-Varela BR, Rivera-Chavira B, Fraco-Gallegos E. Apego al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. *Salud Publica Mex* 2001;43:233-236.
- ²⁸ Evans JM, Donnan PT, Morris AD. Adherence to oral hypoglycaemic agents prior to insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2002;19:685-688.
- ²⁹ Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2007;27:1218-1224.
- ³⁰ Apóstolo JL, Viveiros CS, Nunes HI, Domingues HR. Illness uncertainty and treatment motivation in type 2 diabetes patients. *Rev Lat Am Enfermagem* 2007;15:575-582.
- ³¹ Frenk, J. La salud de la población: hacia una nueva salud pública. México: Fondo de Cultura Económica, 1993.
- ³² Wetter AC, Goldberg JP, King AC, Sigman-Grant M, Baer R, Crayton E, et al., How and why do individuals make food and physical activity choices? *Nutr Rev* 2001;59:S11-20.
- ³³ Lalonde M. A new perspective on the health of Canadians. A working document. Ottawa, Canada, 1975.
- ³⁴ Werner MH, Daum PR, McQuillan GR. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol* 2000;27:2351-2359.
- ³⁵ Ford ES. Body Mass Index, Diabetes, and C-Reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999;22:1971-1997.
- ³⁶ Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol Consumption and Plasma Concentration of C-Reactive Protein. *Circulation* 2003;107:443-447.
- ³⁷ Stewart SH, Mainous AG, Gilbert G. Relationship Between Alcohol Consumption and C-Reactive Protein Levels in the Adult U.S. Population. *J Am Board Fam Pract.* 2002;15:437-442.
- ³⁸ Flores M, Barquera S, Carrión C, Rojas R, Villalpando S, Olaiz-Fernández G, et al. Concentraciones de proteína C reactiva en adultos mexicanos: alta prevalencia de un factor de riesgo cardiovascular. *Salud Publica Mex* 2007;49suppl3:S348-S360.
- ³⁹ Matthews Dr, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell functions from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
- ⁴⁰ Hernández-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernández-Avila J, Madrigal H, Willet W. Validity and reproducibility of a food questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex* 1998;40:133-140.
- ⁴¹ World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: WHO, 2000.
- ⁴² Garay-Sevilla ME, Nava LE, Malacara JM, Huerta R, Díaz de León J. Adherence to treatment and social in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1995;9:81-86.
- ⁴³ Rao AD, Milbrandt EB. To JUPITER and beyond: Statins, inflammation, and primary prevention. *Critical Care* 2010;14:310.

Figura 1. Diagrama de flujo de las participantes en el estudio original y en el estudio secundario.



Cuadro I. Características de las participantes al inicio del estudio

Característica	Media (D.E.) (n=120)
Edad (años)	58.4 (6.1)
Escolaridad	n (%)
Ninguna	19 (18.8)
Primaria	55 (54.5)
Secundaria	10 (9.9)
Preparatoria o técnica	11 (10.9)
Profesional	6 (5.9)
Estado civil	n (%)
Soltera	23 (21.1)
Casada	73 (67.0)
Divorciada o separada	13 (11.9)
VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS	
Talla (cm)	152.1 (5.6)
Peso (kg)	71.6 (11.2)
IMC (kg/m ²)	30.9 (4.2)
Circunferencia de cintura (cm)	107.3 (10.4)
VARIABLES CLÍNICAS	
Proteína C reactiva (mg/L) [‡]	4.74 (2.70-8.50)
HOMA _{IR} ^{‡, §}	4.84 (3.57-6.59)
Tensión arterial (mmHg)	
Sistólica	132.3 (20.7)
Diastólica	76.6 (10.5)
	n (%)
ÍNDICES	
Clasificación de IMC [†]	
Peso normal	0
Sobrepeso	61 (50.8)
Obesidad	59 (49.2)
Clasificación del riesgo cardiovascular según la concentración de CRP	
Moderado riesgo cardiovascular (<3 mg/L)	33 (27.5)
Alto riesgo cardiovascular (≥3 mg/L a ≤10mg/L)	67 (55.8)
Concentraciones elevadas (>10 mg/L)	20 (16.7)
Hipertensión arterial [‡]	
Sí	39 (32.5%)
No	81 (67.5%)
ESTILO DE VIDA	
Actividad física (minutos/día)	17.4 (8.4)
Categorías de actividad física a la semana	n (%)
Nada	4 (3.7)
Menos de 150 min. a la semana	62 (57.9)
Más de 150 min. a la semana	41 (38.3)
Alcohol (g/día)	1.15 (3.62)
Consumo de alcohol	n (%)
No	104 (98.1)
Sí	2 (1.9)
Consumo de tabaco	n (%)
No	104 (98.1)
Sí	2 (1.9)

D.E., desviación estándar; IMC, índice de masa corporal; CRP, proteína C reactiva

[†] Peso normal, 18.5 a 24.9 kg/m². Sobrepeso, 25 a 29.9 kg/m². Obesidad, ≥30 kg/m²

[‡] Se utilizó la fórmula publicada por Matthews: HOMA_{IR} = (insulina x glucosa)/405; la insulina se midió en µU/ml y la glucosa en mg/L, ambas en ayuno.

[§] Mediana (rango intercuartil)

[‡] Tensión arterial ≥140/90

Cuadro II. Variables antropométricas y clínicas de las participantes en cada etapa del estudio

Variable [†]	Etapa 1 (a los 30 días) (n=107*)	Etapa 2 (a los 90 días) (n=107*)	Etapa 3 (a los 180 días) (n=107*)	Valor p [§]
VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS				
Peso (kg)	71.3 (11.1)	70.6 (11.2) ^a	70.2 (11.2) ^{b,c}	0.02
IMC (kg/m ²)	30.8 (4.0)	30.5 (4.1) ^a	30.3 (4.1) ^{b,c}	0.02
Circunferencia de cintura (cm)	106.9 (10.3)	105.9 (10.9) ^a	104.2 (11.1) ^{b,c}	<0.001
VARIABLES CLÍNICAS				
Proteína C reactiva (mg/L) [‡]	4.72 (2.73-8.54)	4.21 (1.98-8.18)	4.57 (2.1-7.8)	ns
HOMA _{IR} ^{£,‡}	4.93 (3.66-6.56)	4.91 (3.29-7.30)	4.93 (3.38-7.48)	ns
Tensión arterial (mmHg)				
Sistólica	132.5 (21.1)	133.4 (20.0)	130.8 (22.6) ^c	0.02
Diastólica	76.7 (10.5)	75.9 (10.9)	75.7 (11.7)	ns
ÍNDICES				
Clasificación de IMC [†] , n (%)				
Peso normal	0	4 (3.8)	4 (3.9)	
Sobrepeso	55 (51.5)	53 (50.0)	54 (51.9)	
Obesidad	52 (48.6)	49 (46.2)	46 (44.2)	
Clasificación del riesgo cardiovascular según la concentración de CRP, n (%)				
Moderado riesgo cardiovascular (<3 mg/L)	29 (27.1)	38 (35.5)	35 (32.7)	
Alto riesgo cardiovascular (≥3 mg/L a ≤10mg/L)	59 (55.1)	55 (51.4)	59 (55.1)	
Concentraciones elevadas (>10 mg/L)	19 (17.8)	14 (13.1)	13 (12.2)	
Hipertensión arterial [†] , n (%)				
Sí	35 (32.7)	47 (43.9) ^a	37 (35.9)	
No	72 (67.3)	60 (56.1) ^a	66 (64.1)	<0.05
ESTILO DE VIDA				
Actividad física (minutos/día)	17.35 (8.44)	18.19 (9.20)	17.68 (9.13)	ns
Categorías de actividad física a la semana, n (%)				
Nada	4 (3.7)	7 (6.5)	4 (3.8)	
Menos de 150 min. a la semana	62 (57.9)	56 (52.3)	51 (48.6)	
Más de 150 min. a la semana	41 (38.3)	44 (41.1)	50 (47.6)	
Reporte de cumplimiento con la recomendación de consumo energía [¶] , n (%)				
Sí cumplió				
No cumplió	43 (40.19)	61 (57.55) ^a	66 (63.46) ^b	
	64 (59.81)	45 (42.45) ^a	38 (36.54) ^b	<0.01
Reporte de cumplimiento con la recomendación de actividad física [€] , n (%)				
Sí cumplió				
No cumplió	16 (14.95)	22 (20.56)	19 (18.10)	
	91 (85.05)	85 (79.44)	86 (81.90)	ns
Reporte de cumplimiento con la recomendación de consumo de medicamento [‡] , n (%)				
Sí cumplió	95 (89.62)	98 (91.59)	96 (92.31)	ns
No cumplió	11 (10.38)	9 (8.41)	8 (7.69)	

Reporte de cumplimiento general con el tratamiento^o, n (%)

Cumplió con 0 componentes	5 (4.7)	4 (3.7)	4 (3.7)
Cumplió con 1 componente	57 (53.3)	35 (32.7)	35 (32.7)
Cumplió con 2 componentes	38 (35.5)	58 (54.2)	58 (54.2)
Cumplió con 3 componentes	7 (6.5)	10 (9.4)	10(9.4)

IMC, índice de masa corporal; CRP, proteína C reactiva

^{*} Media (D.E.), excepto donde se indique

^{*} Se incluyó a las participantes que tuvieron datos completos de proteína C reactiva en las tres etapas de estudio.

[§] Se realizó prueba t pareada o prueba de signos y rangos de Wilcoxon, según fue apropiado, para comparar las variables en las diferentes etapas. Para las variables nominales se utilizó la prueba de McNemar.

[‡] Mediana (rango intercuartil)

[£] Se utilizó la fórmula publicada por Matthews: $HOMA_{IR} = (insulina \times glucosa) / 405$; la insulina se midió en $\mu U/ml$ y la glucosa en mg/L , ambas en ayuno.

[†] Peso normal, 18.5 a 24.9 kg/m^2 . Sobrepeso, 25 a 29.9 kg/m^2 . Obesidad, $\geq 30 kg/m^2$

[†] Tensión arterial $\geq 140/90$

[¶] La recomendación de consumo de energía se basó en el cálculo del gasto energético basal (GEB), más el 10% del GEB por acción térmica de los alimentos, más 10% del GEB por actividad física.

[¶] La recomendación de actividad física fue una caminata diaria de 30 minutos en promedio para todas las participantes.

[¶] La recomendación medicamento fue una dosis diaria de 10 mg de rosuvastatina o una tableta de las mismas características organolépticas según el grupo de tratamiento

^o Los 3 componentes de tratamiento integral fueron dieta (consumo de energía), actividad física y medicamento/placebo (según e grupo de tratamiento).

^a etapa 2 comparada con etapa 1

^b etapa 3 comparada con etapa 1

^c etapa 3 comparada con etapa 2

ns, no significativo

Cuadro III. Diferencia neta y porcentaje de cambio en las variables antropométricas y clínicas de acuerdo a las etapas del estudio

VARIABLE	DIFERENCIA NETA [€]		PORCENTAJE DE CAMBIO [¥]	
	Etapa 1 vs. Etapa 2 [£] (n=107)	Etapa 1 vs. Etapa 3 [£] (n=107)	Etapa 1 vs. Etapa 2 [£] (n=107)	Etapa 1 vs. Etapa 3 [£] (n=107)
VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS				
Peso (kg)	-0.62	-1.14	-0.87	-1.58
IMC (kg/m ²)	-0.24	-0.46	-0.79	-1.50
Circunferencia de cintura (cm)	-1.00	-2.81	-0.94	-2.62
VARIABLES CLÍNICAS				
Proteína C reactiva (mg/L)	-0.34	-0.28	-8.50	-8.97
Proteína C reactiva (mg/L) grupo control [†]	-0.20	0.85	-5.70	0.81
Proteína C reactiva (mg/L) grupo de intervención [‡]	-0.56	-0.52	-17.22	-14.71
HOMA _{IR} [°]	0.17	0.11	5.62	3.00
HOMA _{IR} [°] grupo control [†]	-0.25	0.10	-6.33	2.47
HOMA _{IR} [°] grupo intervención [‡]	0.41	0.30	8.07	4.44
Tensión arterial (mmHg)				
Sistólica	0.88	-1.82	1.57	-0.71
Diastólica	-0.79	-1.00	-0.17	-0.28

IMC, índice de masa corporal

[€] Media calculada en base al cambio de valor neto para cada variable y cada sujeto entre las etapas del estudio. Para las variables proteína C reactiva y HOMA_{IR} se presentan medianas. Una diferencia negativa representa la disminución neta en la variable indicada de una etapa a otra. Una diferencia positiva representa un aumento en los valores netos de la variable. La diferencia se expresa en las unidades correspondientes a cada variable.

[¥] Media de porcentaje de cambio en base a la diferencia entre etapas para cada observación. Para las variables proteína C reactiva y HOMA_{IR} se presentan medianas de porcentaje de cambio. Un porcentaje de cambio negativo representa la disminución entre las etapas indicadas. Un porcentaje de cambio positivo representa el aumento entre las etapas indicadas.

[£] Etapa 1 corresponde a la medición de variables a los 30 días del inicio del estudio de la intervención. Etapa 2 corresponde a la medición a los 90 días de inicio del estudio. Etapa 3 corresponde a la medición a los 180 días de inicio del estudio.

[†] En el brazo de control, las participantes recibieron consejería individual (frecuencia mensual) sobre dieta y actividad física, y una tableta placebo de las mismas características organolépticas que la del grupo de intervención.

[‡] La intervención consistió en consejería individual (frecuencia mensual) sobre dieta y actividad física, y una dosis diaria de 10mg de rosuvastatina.

[°] Se utilizó la fórmula publicada por Matthews: HOMA IR= (insulina x glucosa)/405; la insulina se midió en µU/ml y la glucosa en mg/L, ambas en ayuno.

Cuadro IV. Porcentaje de cambio de las variables antropométricas y clínicas entre las etapas del estudio de acuerdo al cumplimiento reportado con el tratamiento¹ en la etapa 1^é

VARIABLE	PORCENTAJE DE CAMBIO ^y Entre la etapa 1 y la etapa 2 ^é		Valor p ¹	PORCENTAJE DE CAMBIO ^y Entre la etapa 1 y la etapa 3 ^é		Valor p ¹
	Cumplimiento con menos de 2 componentes del tratamiento ¹ (n=62)	Cumplimiento con 2 o más componentes del tratamiento ¹ (n=45)		Cumplimiento con menos de 2 componentes del tratamiento ¹ (n=62)	Cumplimiento con 2 o más componentes del tratamiento ¹ (n=45)	
VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS						
Peso	-0.86	-0.89	ns	-1.58	-1.58	ns
IMC	-0.64	-1.00	ns	-1.36	-1.69	ns
Circunferencia de cintura	-0.44	-1.60	0.058	-1.93	-3.55	0.03
VARIABLES CLÍNICAS						
Proteína C reactiva	-6.45	-15.69	ns	-8.77	-8.97	ns
Proteína C reactiva grupo control [†]	(n=27) 2.19	(n=25) -9.35	ns	(n=27) 7.50	(n=25) -10.15	ns
Proteína C reactiva grupo de intervención ^é	(n=35) -10.78	(n=20) -20.48	ns	(n=35) -20.15	(n=20) -8.95	ns
HOMA _{IR} ^º	0.68	6.22	ns	9.17	-8.52	ns
HOMA _{IR} ^º grupo control [†]	(n=27) -3.49	(n=25) -10.23	ns	(n=26) 2.54	(n=25) 2.47	ns
HOMA _{IR} ^º grupo intervención ^é	(n=34) 7.85	(n=20) 9.61	ns	(n=35) 14.81	(n=20) -17.41	ns
Tensión arterial						
Sistólica	2.07	0.89	ns	-1.15	-0.86	ns
Diastólica	1.74	-2.80	<0.05	0.47	-1.33	ns

IMC, índice de masa corporal

¹ El tratamiento se consideró como la recomendación de medicamento/placebo, consumo de energía y realización de actividad física. El cálculo del cumplimiento con el tratamiento se basó en autoreporte: a) para consumo de medicamento/placebo la participantes registraron la cuenta de pastillas consumidas al mes, b) para cumplimiento con la recomendación de consumo de energía se levantó cuestionario de frecuencia de consumo mensual, c) para cumplimiento con la recomendación de actividad física cada participante registró la cantidad de minutos de caminata al día.

^é Etapa 1 corresponde a la medición de variables a los 30 días del inicio del estudio de la intervención. Etapa 2 corresponde a la medición a los 90 días de inicio del estudio. Etapa 3 corresponde a la medición a los 180 días de inicio del estudio.

^y Media de porcentaje de cambio en base a la diferencia entre etapas para cada observación. Para las variables proteína C reactiva e índice HOMA_{IR} se presentan medianas de porcentaje de cambio. Un porcentaje de cambio negativo representa la disminución entre las etapas indicadas. Un porcentaje de cambio positivo representa el aumento entre las etapas indicadas.

[†] Se realizó prueba t de Student, prueba U de Mann-Whitney o prueba no paramétrica de igualdad de medianas, según fue apropiado.

[†] En el brazo de control, las participantes recibieron consejería individual (frecuencia mensual) sobre dieta y actividad física, y una tableta placebo de las mismas características organolépticas que la del grupo de intervención.

^é La intervención consistió en consejería individual (frecuencia mensual) sobre dieta y actividad física, y una dosis diaria de 10mg de rosuvastatina.

^º Se utilizó la fórmula publicada por Matthews: HOMA IR= (insulina x glucosa)/405; la insulina se midió en µU/ml y la glucosa en mg/L, ambas en ayuno.

Cuadro V. Porcentaje de cambio de las variables antropométricas y clínicas entre las etapas del estudio de acuerdo al cumplimiento reportado con el tratamiento¹ en la etapa 2^é

VARIABLE	PORCENTAJE DE CAMBIO ² Entre la etapa 1 y la etapa 2 ^é		Valor p ³	PORCENTAJE DE CAMBIO ² Entre la etapa 1 y la etapa 3 ^é		Valor p ³
	Cumplimiento con menos de 2 componentes del tratamiento ⁴ (n=39)	Cumplimiento con 2 o más componentes del tratamiento ⁴ (n=68)		Cumplimiento con menos de 2 componentes del tratamiento ⁴ (n=39)	Cumplimiento con 2 o más componentes del tratamiento ⁴ (n=68)	
VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS						
Peso	-0.74	-0.95	ns	-1.44	-1.66	ns
IMC	-0.76	-0.82	ns	-1.48	-1.50	ns
Circunferencia de cintura	-0.60	-1.12	ns	-2.28	-2.82	ns
VARIABLES CLÍNICAS						
Proteína C reactiva	-6.67	-10.28	ns	-3.33	-16.31	ns
Proteína C reactiva grupo control ⁵	(n=18) 3.67	(n=34) -7.59	ns	(n=18) 10.75	(n=34) -6.30	ns
Proteína C reactiva grupo de intervención ⁶	(n=21) -21.25	(n=34) -16.45	ns	(n=21) -6.94	(n=34) -27.90	ns
Índice Homa _{IR} ⁷	20.42	-6.40	ns	-1.70	5.18	ns
Índice Homa _{IR} ⁷ grupo control ⁵	(n=18) 39.33	(n=34) -16.95	0.009	(n=17) 12.59	(n=34) -4.61	ns
Índice Homa _{IR} ⁷ grupo intervención ⁶	(n=20) 1.96	(n=34) 14.22	ns	(n=21) -15.74	(n=34) 10.93	ns
Tensión arterial						
Sistólica	3.26	0.60	ns	0.45	-1.39	ns
Diastólica	0.77	-0.71	ns	-1.18	0.25	ns

IMC, índice de masa corporal

¹ El tratamiento se consideró como la recomendación de medicamento/placebo, consumo de energía y realización de actividad física. El cálculo del cumplimiento con el tratamiento se basó en auto-reporte: a) para consumo de medicamento/placebo la participantes registraron la cuenta de pastillas consumidas al mes, b) para cumplimiento con la recomendación de consumo de energía se levantó cuestionario de frecuencia de consumo mensual, c) para cumplimiento con la recomendación de actividad física cada participante registró la cantidad de minutos de caminata al día.

² Etapa 1 corresponde a la medición de variables a los 30 días del inicio del estudio de la intervención. Etapa 2 corresponde a la medición a los 90 días de inicio del estudio. Etapa 3 corresponde a la medición a los 180 días de inicio del estudio.

³ Media de porcentaje de cambio en base a la diferencia entre etapas para cada observación. Para las variables proteína C reactiva e índice HOMA_{IR} se presentan medianas de porcentaje de cambio. Un porcentaje de cambio negativo representa la disminución entre las etapas indicadas. Un porcentaje de cambio positivo representa el aumento entre las etapas indicadas.

⁴ Se realizó prueba t de Student, prueba U de Mann-Whitney o prueba no paramétrica de igualdad de medianas, según fue apropiado.

⁵ En el brazo de control, las participantes recibieron consejería individual (frecuencia mensual) sobre dieta y actividad física, y una tableta placebo de las mismas características organolépticas que la del grupo de intervención.

⁶ La intervención consistió en consejería individual (frecuencia mensual) sobre dieta y actividad física, y una dosis diaria de 10mg de rosuvastatina.

⁷ Se utilizó la fórmula publicada por Matthews: HOMA IR= (insulina x glucosa)/405; la insulina se midió en µU/ml y la glucosa en mg/L, ambas en ayuno.

Cuadro VI. Modelo de regresión lineal de concentraciones de proteína C reactiva[†] en la etapa 2^f del estudio

Variable	Coefficiente β	t	Valor p	Interpretación del coeficiente β^*
Cumplimiento con 1 componente del tratamiento [†]	-.8552688	-2.15	0.034	-57.48%
Cumplimiento con 2 componentes del tratamiento [†]	-1.06819	-2.48	0.015	-65.64%
Cumplimiento con 3 componentes del tratamiento [†]	-.8402063	-1.53	0.129	-56.84%
Edad (años)	-.0133723	-1.10	0.275	-1.33%
Índice de masa corporal en la etapa 2 (kg/m ²)	.0311762	1.72	0.089	3.17%
Grupo de tratamiento en el estudio principal ^{**}	-1.041684	-2.75	0.007	-64.71%
Proteína C reactiva en la etapa 1 [‡]	.6544997	7.89	0.001	92.42%
Constante	1.19	1.16	0.247	

[†] La variable se trató con una transformación logarítmica para lograr una distribución normal, por lo tanto, el efecto de β se calcula como $1 - e^{-\beta}$ (1- inverso del logaritmo de β)

^f A los 90 días de haber iniciado el tratamiento

^{*} Grupo de referencia: cumplimiento con 0 componentes del tratamiento

^{**} Grupo de referencia: grupo control (una tableta placebo y consejería individual frecuencia mensual sobre dieta y actividad física)

[‡] La variable se introdujo como transformación logarítmica

R² ajustada= 0.45