

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ANÁLISIS DE LA CORRELACIÓN ENTRE LOS FACTORES DE
RIESGO LIPÍDICOS, INFLAMATORIOS Y TROMBÓTICOS EN
PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO Y
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ASINTOMÁTICA ATENDIDOS EN
EL HOSPITAL MÉXICO. ENERO
2014 – JUNIO 2014

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la
consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Ciencias Biomédicas para optar al grado y título de
Maestría Académica en Farmacología

ERIC BOGANTES PEREIRA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2023

Dedicatoria y Agradecimientos

Agradezco infinitamente a Dios quien es el que hace posible cada segundo de mi vida, por su amor, su misericordia y por permitirme sentir su presencia a través de toda la gente que enriquece mi camino.

Doy gracias sinceras a todo el personal del Hospital México, que de forma desinteresada y cordial, hizo posible la realización de esta investigación.

A la doctora Carmen Lidia Guerrero Lobo, por su dirección en este proceso.

Un agradecimiento especial, Dra. Silvia Quesada Mora y Dr. Jorge Granados Zúñiga como lectores y por su apoyo para la realización de este trabajo.

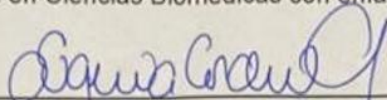
A la Licda. María de las Mercedes Begueri Pagés y Licda. Jacqueline Castillo Rivas y en especial a Isaura Castillo Hernández, por su ayuda en el campo estadístico, por su amistad y paciencia.

Además, a los especialistas que colaboraron con sus recomendaciones y sugerencias: Dra. Grace Yung Li, Dra. Dina Arrieta, Dr. Willen Bujan Boza, Dra. Irma Tello Villalaz y Dr. Guillermo Jiménez Cruz; a los compañeros de Laboratorio por su ayuda en el análisis de las muestras.

A las Dras. Alejandra María Rosales Rosas y Laura María Rosales Rosas infinitas gracias por su ayuda y apoyo.

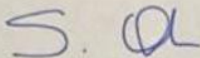
Al doctor Jorge Chavarría Víquez por su colaboración en la recolección de datos.

"Este trabajo final de investigación aplicado fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Maestría Académica en Ciencias Biomédicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito para optar al grado de Magister Scientiae en Ciencias Biomédicas con énfasis en Farmacología".

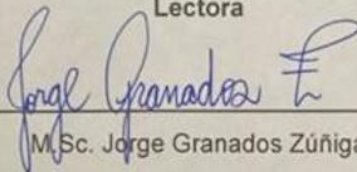


M. Sc. Eugenia Cordero García
Representante del Decano
Sistema de Estudios de Maestría

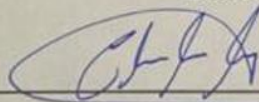
M.Sc. Carmen Lidia Guerreo Lobo
Profesora Guía



Dra. Silvia Quesada Mora
Lectora




M.Sc. Jorge Granados Zúñiga
Lector



Dra. Elvira Salas Hidalgo
Directora

Programa de Maestría en Magister Scientiae en Ciencias Biomédicas con énfasis en Farmacología".



Eric Bogantes Pereira
Sustentante

Tabla de Contenido

Portada	i
Dedicatoria y Agradecimientos	ii
Hoja de aprobación	iii
Resumen	vi
Abstract	vii
Lista de tablas	viii
Lista de figuras	ix
Lista de abreviaturas	xi
Lista de gráficos	xiii
CAPÍTULO I	1
MARCO CONTEXTUAL	1
1.1 Antecedentes	1
1.1.1 Enfermedad Cardiovascular en el mundo.	4
1.1.2 Enfermedad Cardiovascular en Costa Rica	8
1.1.3 Enfermedad Cardiovascular en el Hospital México.	18
1.2 Justificación	24
1.3 Formulación del Problema	26
1.4 Objetivos.	27
1.4.1 Objetivo General	27
1.4.2 Objetivos Específicos	27
1.5 Hipótesis.	27
Hi	27
Ha	27
Ho	27
CAPÍTULO II	28
MARCO TEÓRICO	28
2.1 Generalidades	28
2.2 Fisiopatología del IAM	28
2.3 Diagnóstico del IAM	30

2.4 Factores de Riesgo	32
2.5 Clasificación de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular	33
CAPÍTULO III	54
MARCO METODOLÓGICO	54
3.1 Análisis de Información	54
3.2 Población y muestra	58
3.2.1 Criterios de Inclusión	58
3.2.2 Criterios de Exclusión	58
3.3 Instrumentos para la recolección de datos	59
3.4 Variables de investigación y su operacionalización	73
CAPÍTULO IV. RESULTADOS.	74
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	101
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES.	107
Referencias Bibliográficas	109
ANEXOS	116
Financiamiento	117
Declaración Jurada:	117
Clasificación y manejo de la PA en adultos	118
Hoja de Recolección de Datos	119

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo. Debido al aumento de la prevalencia e incidencia de la misma y su asociación con otros factores de riesgo, surge la necesidad de generar estudios para crear estrategias y disminuir su morbimortalidad.

El objetivo es analizar la correlación entre los factores de riesgo lipídicos, inflamatorios y trombóticos en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y cardiopatía isquémica asintomática (CIA) atendidos en el Hospital México de enero a junio del 2014. Se analizaron 101 pacientes divididos en dos grupos: 51 personas en la condición de CIA (20 mujeres y 31 hombres), y 50 personas en la de IAM (14 mujeres y 36 hombres). Se tomaron muestras de sangre para: LDL-Colesterol (LDL), Colesterol Total (CT), Triglicéridos (TG), HDL-Colesterol (HDL), PCR ultrasensible (PCRus), Fibrinógeno, Homocisteína, glicemia, ácido úrico, antitrombina III (ATIII), factor von Willebrand (FVW), cuantificación del Factor VII (FVII), resistencia a la proteína C, HbA1c.

Resultados: el nivel de CT y LDL son significativamente mayores en el grupo con IAM, mientras que el promedio de HDL es el mismo para ambos grupos. En promedio, el valor de TG registrado era superior al valor de corte considerado normal, sin embargo, este valor elevado no se correlacionó significativamente con los demás factores de riesgo del estudio. En cuanto al promedio de PCRus y de la combinación de HDL+ PCRus es el mismo para ambos grupos de padecimiento en estudio, mostrando las mujeres mayores valores promedio en comparación con los hombres. Con respecto al fibrinógeno, los participantes que presentaban CIA tenían valores mayores que su contraparte con IAM, evidenciándose además que las mujeres eran quienes presentaban niveles mayores.

Esto respalda inicialmente que no existe necesidad de realizar nuevos análisis de reactivos con alto costo en pacientes portadores de cardiopatía isquémica para demostrar factores de riesgo no tradicionales como método de tamizaje, ya que parecieran no influir en la evolución de la enfermedad.

Se recomienda ampliar la muestra a una cantidad más representativa en estudios próximos.

Abstract

Cardiovascular diseases represent the main cause of death in the world. Due to the increase of cardiovascular diseases' prevalence and incidence and their associated risk factors, there is a need for studies to create strategies to reduce their morbidity and mortality.

The present study aims to analyze the correlation between lipid risk factors, inflammatory, and thrombotic in patients with acute myocardial infarction (AMI) and silent myocardial ischemia (SMI) treated at Hospital México from January to February 2014. Patients (N=101) were analyzed and divided in two groups: patients with silent myocardial ischemia (20 female; 31 male), and patients with acute myocardial infarction (14 female; 36 men). Sample blood tests were taken in order to have a lipid profile: LDL-Cholesterol (LDL), Total Cholesterol (TC), Triglycerides (TG), HDL-Cholesterol (HDL), ultrasensible CRP (us-CRP), fibrinogen, homocysteine, glycemia, uric acid, antithrombin III (ATIII), von Willebrand factor (vWF), Factor VII quantification (FVII), protein C resistance, and HbA1c.

Results showed that the level of TC and LDL are significantly higher in the group with AMI, while the average of HDL is the same for both groups. On average, the recorded TG value was higher than the cut-off value considered normal; however, this elevated value did not significantly correlate with the other risk factors in the study. Regarding the average of us-CRP, and the combination of HDL + us-CRP, it is the same for both groups of the disease under study, with women showing higher average values compared to men. With respect to fibrinogen, the participants who presented SMI had higher values than their counterparts with AMI, also evidencing that women were the ones who presented higher levels.

This initially supports that there is no need to carry out new expensive reagents tests in patients with ischemic heart disease to demonstrate non-traditional risk factors as a screening method, since they do not seem to influence the disease's evolution. Having a more representative sample in future studies is recommended.

Lista de tablas

Tabla 1. Prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en adultos de Estados Unidos mayores de 60 años*. 2006	6
Tabla 2. Variación de las Enzimas Cardiacas en el Infarto Agudo del Miocardio	30
Tabla 3. Manifestaciones electrocardiográficas de lesión miocárdica en Infarto Agudo del miocardio.	31
Tabla 4. Niveles de LDL de acuerdo a factores de Riesgo	35
Tabla 5. Valores de Referencia de laboratorio y valor de referencia de aumento de riesgo para Infarto Agudo de Miocardio.	72
Tabla 6. Estadística descriptiva de los factores de riesgo lipídicos para los grupos de pacientes CIA e IAM participantes en el estudio	75
Tabla 7. Estadística descriptiva de los factores de riesgo inflamatorios para los grupos de pacientes CIA e IAM participantes en el estudio	75
Tabla 8. Estadística descriptiva de los factores de riesgo trombóticos para los grupos de pacientes CIA e IAM participantes en el estudio	76
Tabla 9. Estadística descriptiva de otros factores de riesgo en los grupos de pacientes con CIA e IAM participantes en el estudio	76
Tabla 10. Resumen de la estadística inferencial (ANOVAS) de la comparación de los factores de riesgo lipídicos por grupo de pacientes y sexo	78
Tabla 11. Resumen de la estadística inferencial (ANOVAS) de la comparación de los factores de riesgo inflamatorios por grupo de pacientes y sexo (n=101)	78
Tabla 12. Resumen de la estadística inferencial (ANOVAS) de la comparación de los factores de riesgo trombóticos por grupo de pacientes y sexo (n=101)	79
Tabla 13. Resumen de la estadística inferencial (ANOVAS) de la comparación de otros factores de riesgo por grupo de pacientes y sexo	80
Tabla 14. Resumen del porcentaje de varianza individual y acumulado de los componentes extraídos posterior al análisis	88
Tabla 15. Matriz de los componentes extraídos	96
Tabla 16. Resumen de los resultados inferenciales de las múltiples correlaciones de los factores de riesgo en presencia de IAM	97

Lista de figuras

Figura 1. Prevalencia de enfermedad cardiovascular en mayores de 20 años por edad y sexo. NHANES: 2003-06	7
Figura 2. Tasa de mortalidad por enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial e isquemia del corazón por provincia	17
Figura 3. Áreas de Atracción del Hospital México.	19
Figura 4. Riesgo relativo de los factores de riesgo para futuros eventos cardiovasculares.	38
Figura 5. Estudios prospectivos de Proteína C Reactiva y enfermedad coronaria	44
Figura 6. Relación del fibrinógeno, Proteína C Reactiva y Colesterol, con el riesgo de desarrollar eventos coronarios	48
Figura 7. Riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular y por todas las causas de muerte durante un periodo de seguimiento de 11 años de acuerdo a los niveles de ácido úrico categorizado en terciles en 1423 hombres de mediana edad.	51
Figura 8. Lugares de residencia de la muestra participante en el estudio	74
Figura 9. Valor de los factores lipídicos sobre la categoría de padecimiento en el grupo de participantes del estudio	81
Figura 10. Valor del colesterol total sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio	81
Figura 11. Valor del colesterol LDL sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio	82
Figura 12. Valor del colesterol LDL sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio	82
Figura 13. Valor del colesterol HDL sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio	83
Figura 14. Valor de la presión arterial sistólica sobre la categoría de padecimiento en el grupo de participantes del estudio	84
Figura 15. Valor de la combinación HDL + PCRus sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio	85

Figura 16. Valor de la creatinina en sangre sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio	85
Figura 17. Valor del ácido úrico en sangre sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio	86
Figura 18. Valor de la vitamina D en sangre sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio	86
Figura 19. Valor del aclaramiento endógeno de creatinina sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio	87
Figura 20. Valor de la HbA1c sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio	87
Figura 21. Interacción doble significativa de categoría de padecimiento por sexo sobre la FC en el grupo de participantes del estudio	89
Figura 22. Valor del fibrinógeno sobre la categoría de padecimiento en el grupo de participantes del estudio	90
Figura 23. Valor de la PCRus sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio	90
Figura 24. Valor del fibrinógeno sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio	91
Figura 25. Valor del Factor VII sobre la categoría de padecimientos en el grupo de participantes del estudio	92
Figura 26. Valor de la Proteína C sobre la categoría de padecimientos en el grupo de participantes del estudio	92
Figura 27. Valor de la AT III sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio	93
Figura 28. Gráfico de sedimentación resultante del análisis de componentes principales	94

Lista de abreviaturas

%	Porcentaje
AVC	Accidente Vascular Cerebral
CCSS	Caja Costarricense de Seguro Social
Cm	Centímetro
Col	Colesterol Total
DHL	Deshidrogenas Láctica
DL	Decilitro
ECV	Enfermedad Cardiovascular
EKG	Electrocardiograma
FC	Frecuencia cardiaca
FR	Frecuencia respiratoria
HDL	Lipoproteína de alta densidad
hr.	Hora
HTA	Hipertensión Arterial
IAM	Infarto Agudo del Miocardio
L	Litro
LDL	Lipoproteína de baja densidad
mg	Miligramo
Min.	Minutos
NHLIB	Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre
NCHS	Centro Nacional de Estadísticas en Salud
mmHg	Milímetros de Mercurio
NHANES	Encuesta Nacional de Salud y Examen Nutricional
NCEP-III	Tercer Reporte del Programa Nacional de Educación en Colesterol
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Proteína C Reactiva ultrasensible
GpIIB/IIIA	Receptor de glicoproteína II B/III A
Seg.	Segundos
AST	Aspartato Transaminasa

V.O Vía Oral
VCAM-1 Molécula de adhesión vascular-1

Lista de gráficos

Gráfico 1	Aumento de la Esperanza de vida al nacer	9
Gráfico 2	Mortalidad por enfermedad cardiovascular según año. Costa Rica, 1995-2008	10
Gráfico 3	Mortalidad por infartos según año. Costa Rica, 2000-2008	10
Gráfico 4	Número total de consultas anuales por enfermedades del Sistema Circulatorio a los servicios de urgencias y consulta externa en Costa Rica	13
Gráfico 5	Tasa de mortalidad por causa de las tres principales enfermedades del sistema circulatorio Costa rica 1970-2009	14
Gráfico 6	Tasas de mortalidad de los hombres por año según causa de muerte	15
Gráfico 7	Tasas de mortalidad de las mujeres por año según causa de muerte	16
Gráfico 8	Ingresos hospitalarios del Servicio de Cardiología en el Hospital México durante el periodo 2005-2009.	20
Gráfico 9	Número de egresos del Hospital México con diagnóstico de IAM en el periodo de Ene 2004 - Dic 2009	21
Gráfico 10	Egresos del Hospital México con Diagnóstico de IAM según grupos de edad. Ene 2004 - Jun 2010	22
Gráfico 11	Egresos del Hospital México con Diagnóstico de IAM por mes, según año. Ene 2004 - Jun 2010	23

CAPÍTULO I

MARCO CONTEXTUAL

En el presente capítulo, se mencionan los antecedentes, que permiten enmarcar el rol que desempeña la enfermedad cardiovascular, en la morbimortalidad actual de la sociedad costarricense. Asimismo; la importancia de conocer los factores que median en su génesis y abrir nuevos campos de investigación, que permitan mejorar el diagnóstico precoz y la sobrevida de los pacientes.

1.1 Antecedentes

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), son la principal causa de muerte en el mundo. Según la OMS, en el año 2015, 17.7 millones de personas (31% de todas las muertes registradas) fallecieron por ECV y de estas 7.4 millones fueron por cardiopatía coronaria y 6.7 millones por los accidentes cerebrovasculares¹

Esta fuente menciona además; que la muerte de estas 17.7 millones de personas por una ECV, da una idea, del reto al que se enfrenta la comunidad científica mundial y las instituciones prestadoras de salud de los diferentes gobiernos; para disminuir el impacto de esta enfermedad, ya que la mayoría de las ECV pueden prevenirse.

La epidemiología de la ECV, varió sustancialmente después de la Revolución Industrial, esto porque en la primera mitad del siglo pasado, la principal causa de muerte eran las enfermedades infectocontagiosas, las cuales se lograron disminuir por los esfuerzos realizados para mejorar el saneamiento ambiental, los avances de la ciencia y tecnología y otros factores como la llegada de la antibioticoterapia. Lo anterior trajo como consecuencia, que las enfermedades cardiovasculares pasaron a ser la primera causa de muerte de la población general.

¹ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html> OMS. Centro de prensa. Enfermedades cardiovasculares. (Recuperado 01/10/2010)

De forma paralela, cambios en el estilo de vida, han propiciado un mayor sedentarismo e incremento de factores de riesgo, implicados en la génesis de la enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, O'Donnell y R. Elosua² mencionan en su artículo que Whihelm Raab encontró una asociación entre la dieta y la ECV en el año 1932, así como elevación de la concentración de colesterol y la mortalidad por EVC.

Debido al aumento de la prevalencia e incidencia de la enfermedad cardiovascular y la asociación de la misma con otros factores como los descritos anteriormente, se crea la necesidad de generar estudios, que permitan describir las características de la ECV e identificar variantes, para crear estrategias y disminuir su morbimortalidad.

Con este objetivo, en 1948, bajo la dirección del National Heart Institute conocido actualmente como el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), realizó un estudio, para identificar los factores que contribuyen en la génesis de la enfermedad cardiovascular en la población de Framingham, localizada a 32 kilómetros al oeste de Boston, tomando en consideración la accesibilidad del lugar y el antecedente de un estudio previo de base poblacional, sobre tuberculosis realizado en 1918³.

El Estudio Framingham que inició en 1948 y que aún se están recolectando datos y que incluyó inicialmente 5209 individuos sanos entre 30 y 60 años de edad, permitió definir la probabilidad de padecer un evento cardiovascular en un periodo de 10 años, clasificando el riesgo de padecer ECV en individuos de alto, moderado y bajo riesgo, según los factores identificados que tuvieron significancia estadística: edad, sexo, presión arterial, dislipidemia, fumado y diabetes. Asimismo, el estudio

² C. O'Donnell y R. Elosua. Prevención cardiovascular I. Factores de Riesgo Cardiovascular. Perspectivas derivadas de Framingham Heart Study. Revista Española de Cardiología. 2008;61(3):299-310.

³ Christopher J. O'Donnel y Roberto Elousa. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas Derivadas del Framingham heart Study. Christopher J. O'Donnel y Roberto Elousa. Rev Esp Cardiol. 2008;61 (3):299-310

mencionado logró determinar que la presencia de un factor o la combinación de varios, aumenta exponencialmente el riesgo de morbimortalidad cardiovascular².

Este estudio define, lo que se conoce desde 1961 como factor de riesgo: **“un elemento o una característica cuantificable que tiene una relación causal con un aumento de la frecuencia de una enfermedad y constituye un factor predictivo, independiente y significativo del riesgo de presentar la enfermedad de interés.”**²

Los factores de riesgo implicados en la génesis de la enfermedad cardiovascular, se clasifican en dos grupos: los no modificables como la herencia, el sexo, la edad, y los modificables como el tabaquismo, la hipertensión arterial, el sedentarismo, la diabetes tipo 2, la obesidad, la dislipidemia y el estrés.

El Estudio Framingham², ha dado origen a diversos estudios, que han permitido crear herramientas, para la evaluación en diferentes grupos poblacionales y cálculo del riesgo cardiovascular global; siendo este; un método matemático que estima la probabilidad que tiene un individuo de presentar una enfermedad cardiovascular en un periodo de tiempo determinado. Ejemplos de estos son: el Framingham score⁴, el Adult Treatment Panel-III Risk Assessment Tool⁵ y el SCORE Model⁶ mediante la evaluación de diferentes variables.

Los factores de riesgo que participan en la etiología de la ECV fueron descritos inicialmente en el estudio Framingham y otros como: el estudio Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories, con un seguimiento de 12 años y una población de 5345 pacientes entre 30 y 74 años de edad⁷. El estudio

⁴ Wilson PWF, D'Angostino RB, Levy D, Belander AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847

⁵ Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-year risk for coronary heart disease among U.S. adults: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1791-1796.

⁶ Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, DeBacker G, DeBacker D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tustall H; TVERDAL A; WEDEL H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE protect. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003.

⁷ P. Wilson, R. D'Agostino, D. Levy, A. Belanger, H. Silbershatz et al. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*. 1998; 1837-847.

REACH con 67888 pacientes mayores de 45 años, en el cual participaron más de 44 países del mundo entre ellos Costa Rica⁸; el estudio Cardiovascular Health Study con un análisis de 5888 pacientes con un seguimiento de 10 años⁹ y el INTERHEART que incluye a 52 países, seis de ellos en Latinoamérica y una población de 27089 individuos.¹⁰⁻²¹

El aporte de los estudios mencionados, permitió mejorar la atención de la ECV, además crear políticas para la prevención, promoción de la salud y brindar herramientas para disminuir el impacto de este problema de salud pública, sus efectos económicos y bio-psicosociales; dado que alrededor del 90% de los factores de riesgo que predisponen a infarto agudo del miocardio, son modificables^{10,11}

1.1.1 Enfermedad Cardiovascular en el mundo.

La verdadera incidencia y prevalencia de la enfermedad cardiovascular, es difícil de determinar, dado que en su etapa inicial, tiene un curso clínico asintomático y puede permanecer subdiagnosticada, durante diferentes etapas de la vida. Ejemplos de esto son: la hipertensión arterial y la aterogénesis que se inicia desde la infancia.¹²

Actualmente, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad, dentro del grupo de enfermedades no transmisibles en el mundo,

⁸ D. Bhatt, P. Steg, E. Magnus, A. Hirsch, Y. Ikeda et al. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in outpatients With Atherothrombosis. JAMA, January 11, 2006.295(2):180-189.

⁹ L. Kuller, A. Arnold, B. Psaty, J. Robbins, D. O'Leary et al. 10-Year follow up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med. Jan 9, 2006.166:71-78

¹⁰ Estudio INTERHEART. Factores de Riesgo Cardiovascular modificables. Circulation 115(9):1067-1074, Mar 2007.

¹¹ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, Moqueen M, Budaj A, Pais P, Varigos KJ. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries. The Lancet 2004;364:937-952

¹² Osvaldo Jasart. ¿Cómo predecir qué sujetos van a tener enfermedad cardiovascular en el futuro? Actualizacionescardio-metabólicas. <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=53550>. Recuperado 01/10/2010.

donde se incluyen patologías como el cáncer, los accidentes, la diabetes mellitus y el Alzheimer.¹³

Como se cita en la actualización del reporte estadístico “**Heart Disease and Stroke Statistics 2018 Update**” de la American Heart Association¹³, en la prevalencia ajustada para edad en los individuos de 18 años se estima que, la hipertensión arterial es mayor en personas de raza negra que en la raza blanca y el accidente cerebro vascular es de 3.6% en raza negra y 2.7% en la raza blanca. Asimismo, la enfermedad arterial coronaria, causó 801000 muertes en el año 2017 y es la principal causa de muerte en Estados Unidos en la actualidad.¹⁴ La prevalencia estimada de la enfermedad cardiovascular en adultos de Estados Unidos, para el año 2006 es de 81.100.000 (correspondiente a un 36.9% de la población total), lo cual indica que 1 en 3 adultos tienen uno o más tipos de enfermedad cardiovascular. (Tabla 1) De estos, 38.100.000 son mayores de 60 años.¹³

¹³ <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/CIRCULATIONAHA.109.192667> Heart Disease and Stroke Statistics_2010 Update: A Report From the American Heart Association. Recuperado 24/09/2010.

¹⁴

AmericanHeartassociation.CardiovascularDiseasesStatisticshttps://www.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_491392. Recuperado 24/10/2018.

Tabla 1. Prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en adultos de Estados Unidos mayores de 60 años*. 2006

Tipo de Enfermedad Cardiovascular y Factores de Riesgo	No. de Casos	Prevalencia (%)
Hipertensión Arterial. Cifras mayores o iguales a 140/80mmHg- Uso de tratamiento antihipertensivo- al menos dos notificaciones médicas en relación al diagnóstico de HTA.	74.500.000	33.6
Enfermedad Coronaria	17.600.000	7.9
Infarto agudo Miocardio	8.500.000	3.6
Angor pectoris	10.200.000	4.6
Insuficiencia cardiaca	5.800.000	2.6
Accidente Cerebrovascular	6.400.000	2.9
Pre Diabetes	63.200.000	29.0
66.3Diabetes Mellitus	17.200.000	7.7
Obesidad (IMC ≥ 30) 144.100.000	71.600.000	31.6
Sobrepeso (IMC $\geq 25-29.9$)		
Tabaquismo	46.000.000	20.6
Colesterol total (> 200 mg/dl)	102.200.000	46.8
LDL (>130 mg/dl)	71.200.000	32.6
HDL (<40 mg/dl)	35.100.000	16.2

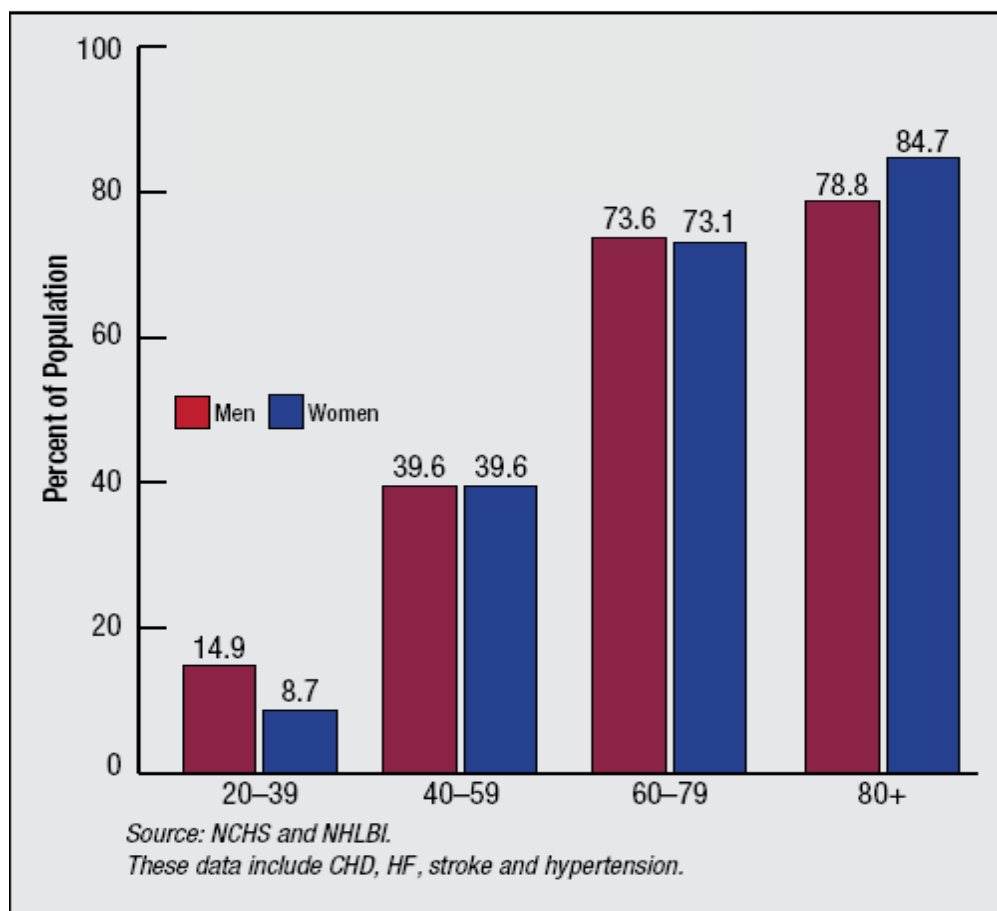
**Debe tenerse en cuenta la sobreposición de condiciones en un mismo individuo.*

Fuente: Creado a partir de: Heart Disease and Stroke Statistics 2010 Update: A Report From the American Heart Association

Más preocupante aún, resulta saber que el primer evento de enfermedad cardiovascular, ocurre en 3 por mil hombres en el rango de los 35 a 44 años de edad, cifras que aumentan a 74 por mil hombres entre los 85 a 94 años de edad.¹³

Lo anterior permite señalar tres aspectos: primero; la prevalencia de ECV en hombres entre 20-39 años, es de 14,9% (Figura 1); esto es importante dado que la cultura popular tiende a pensar que esta patología se presenta en personas mayores, o con estereotipos determinados.¹³

Figura 1 Prevalencia de enfermedad cardiovascular en mayores de 20 años por edad y sexo. NHANES: 2003-06



Fuente: Copia de Heart Disease and Stroke Statistics 2010 Update: A Report From the American Heart Association

Los otros dos aspectos que se deben considerar son: la prevalencia de enfermedad cardiovascular en el grupo de individuos a partir de los 40 años se eleva a 39,6%, lo cual representa una gran parte de la población productiva, importante para la economía y desarrollo de los países y por último, la creciente población de la tercera edad debida al cambio en la conformación de la pirámide poblacional presenta una prevalencia mayor al 70%.

De lo anterior, se infiere la importancia de mejorar las medidas de promoción, prevención, diagnóstico, control y tratamiento de las enfermedades no transmisibles y en especial de ésta, que es la principal causa de morbilidad en el mundo.

1.1.2 Enfermedad Cardiovascular en Costa Rica

Diversas condiciones geográficas, políticas e históricas de Costa Rica, influyen en la organización de lo que hoy se conoce como: el Sector Salud del país que inicia en la primera década del siglo pasado.¹⁵

Estas condiciones permiten la creación y evolución del actual Ministerio de Salud, que nace con la creación de la “Secretaría de Estado en el Despacho de Salubridad Pública y Protección Social”, mediante decreto Ejecutivo No 24 del 4 de Julio de 1927.¹⁶

Históricamente, se destaca la Ley No 52, del 12 de marzo de 1923, sobre Protección de la Salud Pública, que en la práctica, representó el primer código sanitario del país ¹⁶ y el establecimiento de la salud como una responsabilidad del Estado.

Al igual que en el resto del mundo, **“la mortalidad por enfermedades transmisibles constituyó el principal problema de salud en las primeras cuatro décadas del siglo XX.”**¹⁵

Entre los años 40 y 70s, con las políticas de intervención del Estado, se logró disminuir el analfabetismo y se crea el 1 noviembre de 1941 la Caja Costarricense del Seguro Social mejorando la cobertura de la atención médica.

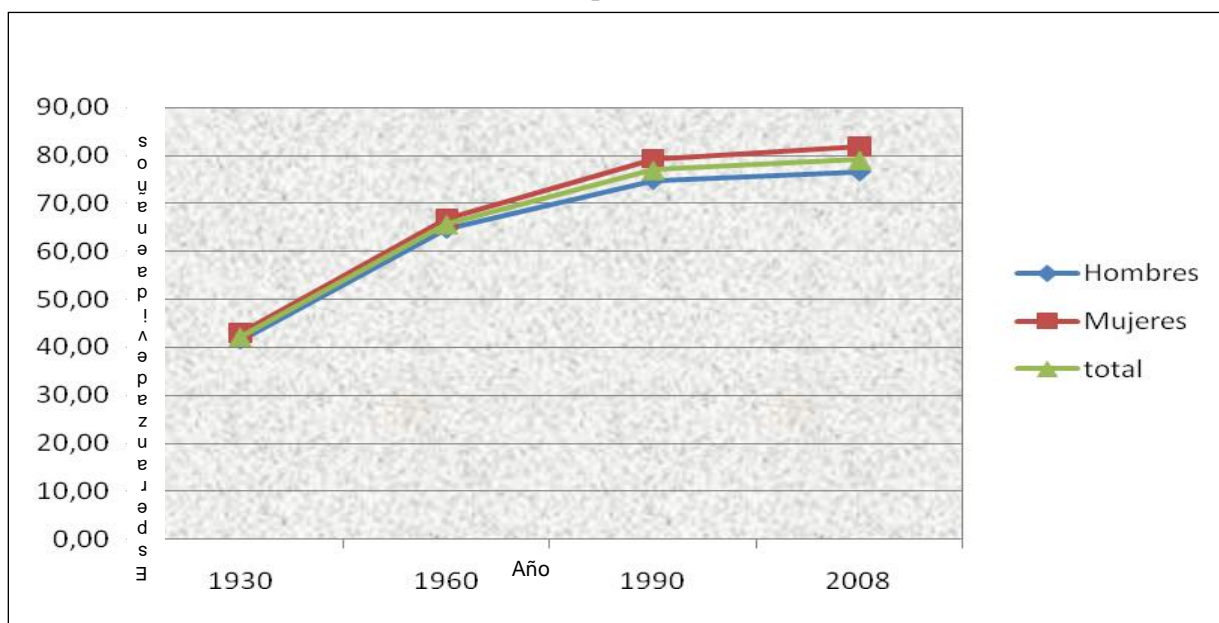
Además; se inician programas de apoyo nutricional y medidas de saneamiento ambiental, que favorecen el aumento en la esperanza de vida. (Gráfico 1) Disminuye el impacto de las enfermedades transmisibles, pero; se da un aumento de las enfermedades no transmisibles al final del siglo.

¹⁵ 100 años de Salud. Costa Rica.OMS. Salud en las Americas. https://www.paho.org/salud-en-las-americanas-2017/?post_t_es=costa-rica&lang=es 21/10/2018

¹⁶

Reseña Histórica de las instituciones del Sector salud. <http://www.binasss.sa.cr/revistas/hospital-es/art84.pdf> 26/09/10.

**Gráfico 1 Aumento de la Esperanza de vida al nacer
Costa Rica -1930-2008**

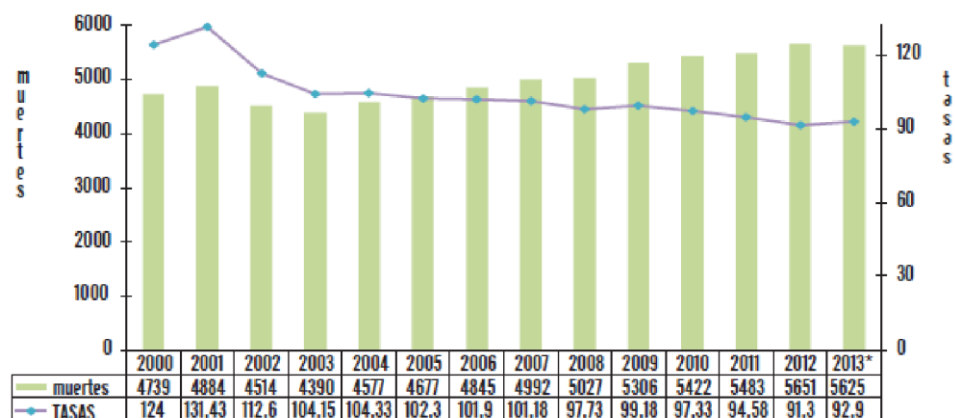


Fuente: Creado a partir de: Indicadores Demográficos. Esperanza de vida al nacer, a los 20 y a los 65 años de edad. Costa Rica 1930- Fuente: Indicadores Básicos, situación de la salud de Costa Rica, 2009, INEC- Ministerio de Salud.

En Costa Rica, al igual que en el resto del mundo, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad. Para el año 2000, la tasa de mortalidad fue de 124 por cada 100.000 habitantes, mientras que en el año 2013, fue de 92.9 por cada 100.000 habitantes, lo que corresponde a 5625 casos en ese año.¹⁷ (Gráfico 2)

¹⁷ Indicadores Básicos de salud. 2013. Ministerio de Salud.
<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/indicadores-de-salud-boletines/indicadores-basicos/indicadores-basicos-2013/2834-indicadores-basicos-2013/file> Recuperado 24/10/18

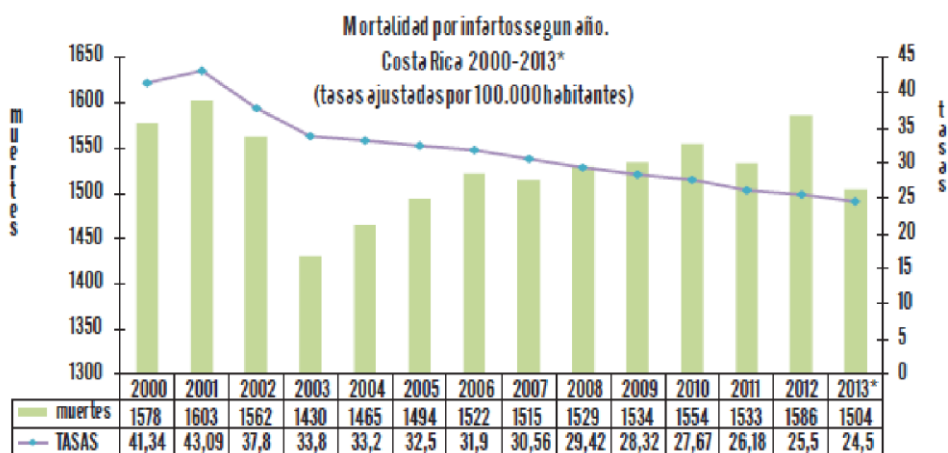
Gráfico 2 Mortalidad por enfermedad cardiovascular según año. Costa Rica, 2000-2013
(Tasa ajustada por 100.000 hab)



Fuente: Indicadores Básicos, situación de la salud de Costa Rica, 2013, INEC- Ministerio de Salud

Según el informe de los indicadores básicos de salud del Ministerio de Salud del año 2013, la tasa de mortalidad por infartos en Costa Rica para el 2013 es de 24.5 por cada 100.000 habitantes¹⁸, lo cual; según muestra el gráfico 3, refleja un descenso en la tasa de mortalidad en comparación con años anteriores.

Gráfico 3 Mortalidad por infartos según año. Costa Rica, 2000-2013
(Tasa ajustada por 100.000 hab)



Fuente: Indicadores Básicos, situación de la salud de Costa Rica, 2009, INEC- Ministerio de Salud.

En Costa Rica se han realizado importantes esfuerzos para tratar de influir positivamente en la evolución de esta enfermedad.

Una de las iniciativas más importantes se llevó a cabo en el año de 1999, cuando Costa Rica se involucra con el proyecto CARMEN (Conjunto de Acciones para la Reducción Multifactorial de las Enfermedades No Transmisibles) de la Organización Panamericana de la Salud.¹⁸

Este proyecto de cinco años, puede sintetizarse en ocho objetivos diferentes a saber:

1. Promoción de la salud cardiovascular en las escuelas.
2. Medición de los factores de riesgo cardiovascular.
3. Cursos de promoción de la Salud Cardiovascular en la comunidad.
4. Intervención en los grupos de alto riesgo.
5. Entrenamiento de voluntarios para la promoción de la salud en diferentes comunidades.
6. Promoción de la salud cardiovascular en la Atención primaria.
7. Creación de Programas de Rehabilitación Cardiovascular.
8. Organización de alianzas estratégicas entre los diferentes actores sociales.¹⁵

Del análisis de la *“Medición de los factores de riesgo cardiovascular Global en la Población Adulta del Área Urbana del Cantón Central de Cartago Costa Rica”*, proyecto CARMEN, se concluye, que la clasificación del riesgo varía de acuerdo a al modelo matemático para la medición. La autora plantea la necesidad de valorar en forma conjunta, todos los factores de riesgo, evaluar el Riesgo Cardiovascular Global individual de los pacientes y diseñar un modelo matemático adaptado a nuestra población.¹⁹

¹⁸ <http://www.paho.org/english/ad/dpc/nc/carmen-costa-rica.pdf> 01/10/2010

¹⁹ Guzman Padilla Sonia, Rosello Araya Marlene. Riesgo Cardiovascular Global en la Población Adulta del Área Urbana del Cantón Central de Cartago, Costa Rica. Rev. Costarr. Cardiol. 2006 Setiembre-Diciembre; 8(3):11-17

Castillo *et al.* mencionan en el artículo Enfermedad Cardiovascular en Costa Rica, publicado en la Revista Costarricense de Salud Pública del 2006, otras iniciativas a nivel nacional como: la “Encuesta Basal de Factores de Riesgo para Enfermedades no Transmisibles, realizada en la ciudad de Cartago en el 2001”, la “Encuesta Nacional de Nutrición” desde 1966, “El plan de salud de atención a las personas 2001-2006”, las políticas de salud para la promoción de los estilos de vida saludable de los últimos gobiernos y la declaración de interés nacional de diferentes foros y congresos, que versan sobre factores de riesgo modificables de enfermedad cardiovascular, donde se abordan otros factores de riesgo como el V Congreso Centroamericano y del Caribe de Obesidad, III Congreso Costarricense de Obesidad y Síndrome Metabólico llevado a cabo en San José en el mes de junio del 2010.²⁰

En general, las instancias que componen el sector salud de Costa Rica, han realizado diferentes esfuerzos para adaptarse y modernizarse a lo largo del tiempo, buscando una mayor eficiencia en sus gestiones.

La principal organización prestadora de servicios en salud en Costa Rica, la CCSS establece en la década de los años cincuenta, la Dirección Actuarial “**para asistirle en sus funciones, de emisión de políticas de gobierno institucional, y la administración de actividades y servicios que presta la Caja en el campo actuarial, financiero y económico. También actúa como unidad asesora de las Gerencias y otras dependencias de la CCSS...**”²¹

Esta dependencia crea estadísticas, información demográfica, genera diferentes indicadores y estudios que permiten tomar decisiones gerenciales que optimizan los recursos de la institución. De los informes suministrados por el Departamento de Estadística, Dirección Actuarial, de la C.C.S.S del año 2018, se extraen los

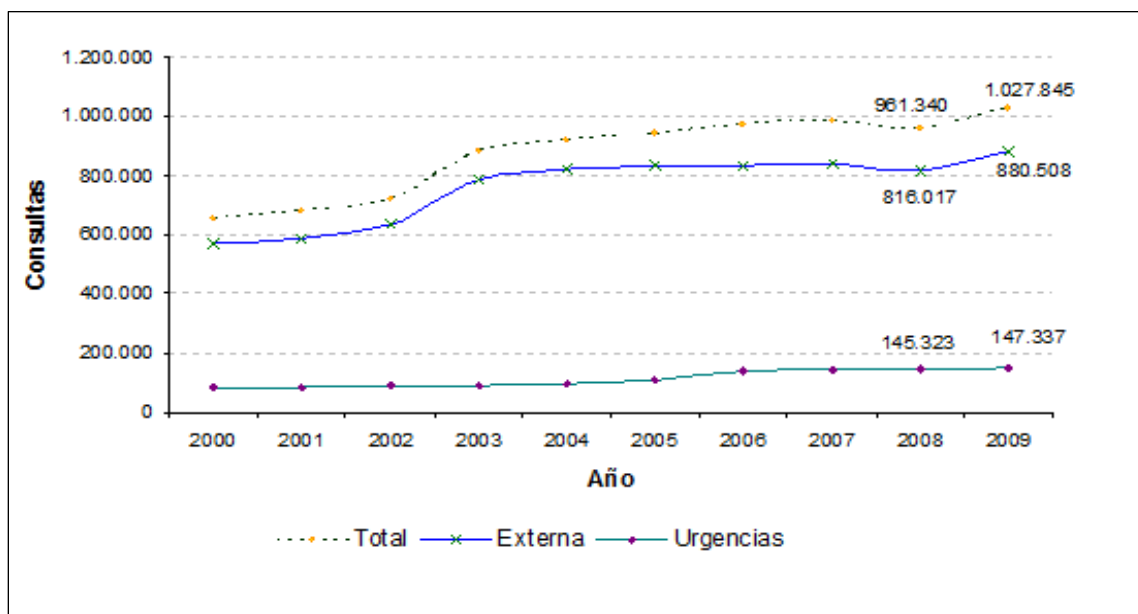
²⁰ <http://www.aceocostarica.com> V Congreso Centroamericano y del Caribe de obesidad, III Congreso Costarricense de Obesidad y Síndrome Metabólico llevado a cabo en San José, 2010.

²¹ http://portal.ccss.sa.cr/portal/page/portal/Direccion_Actuarial/Tab Dirección Actuarial de la CCSS.

siguientes datos publicados en el seguro digital del 1 de septiembre del 2013, con relación a la situación actual de la ECV en el país.²²

- La CCSS destinó ₡77.024 millones a la atención de pacientes por el incremento en el número de consultas, de pacientes con enfermedades cardiovasculares en el año 2009, lo que representa un 7,46% del gasto total en salud, invirtiendo ₡20.643 millones más que en el año anterior. (Gráfico 4)²¹
- El costo per cápita, para la atención de las tres primeras causas de las enfermedades del sistema circulatorio en Costa Rica para el año 2009 es: para enfermedad cerebro vascular de ₡1.372.829, para enfermedad isquémica del corazón ₡886.454 y para atención de una persona con HTA ₡65.465.²¹

Gráfico 4 Número total de consultas anuales por enfermedades del Sistema Circulatorio a los servicios de urgencias y consulta externa en Costa Rica 2000-2009

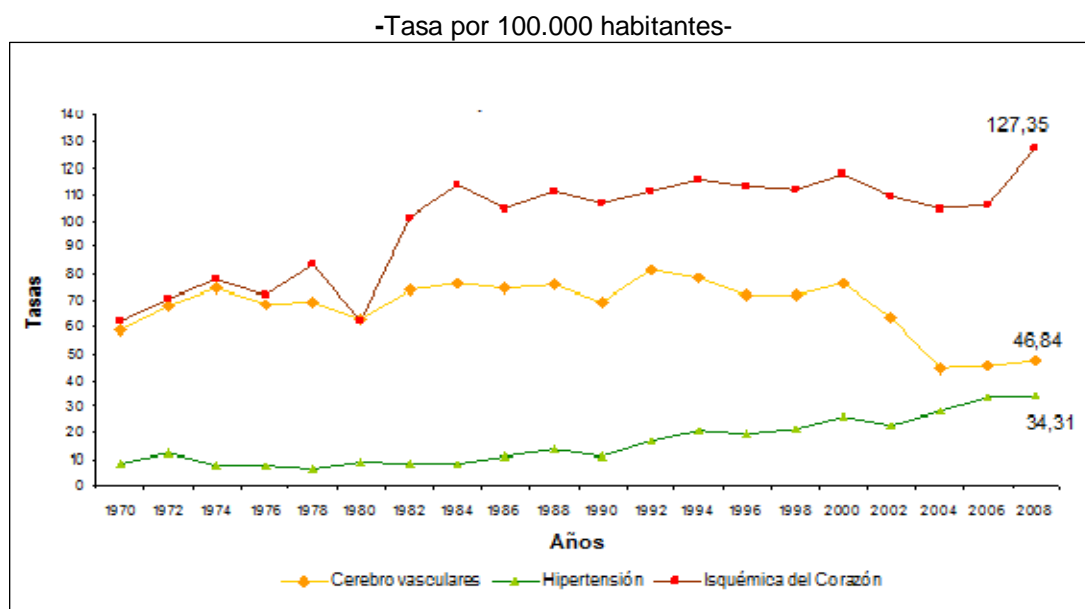


Fuente: CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL DIRECCIÓN ACTUARIAL, DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICA "Características de la atención de enfermedades del Sistema Circulatorio en la Caja Costarricense de Seguro Social", 2000 - 2009 Elaborado por: Raquel Barrientos Cordero

Se registraron 5306 defunciones por enfermedades cardiovasculares para el año 2009, lo que significa 7,1% más si se comparan con las reportadas para el año 2006. Así mismo la edad promedio de estas personas fue de 72 años.

- El 81,74% de las muertes del sistema circulatorio, se debe a enfermedades isquémicas del corazón, cerebrovasculares y la HTA.
- En el año 2009, la cardiopatía isquémica en Costa Rica presenta la tasa de mortalidad más alta de los últimos 39 años, seguida de la enfermedad cerebrovascular y la HTA. (Gráfico 5)

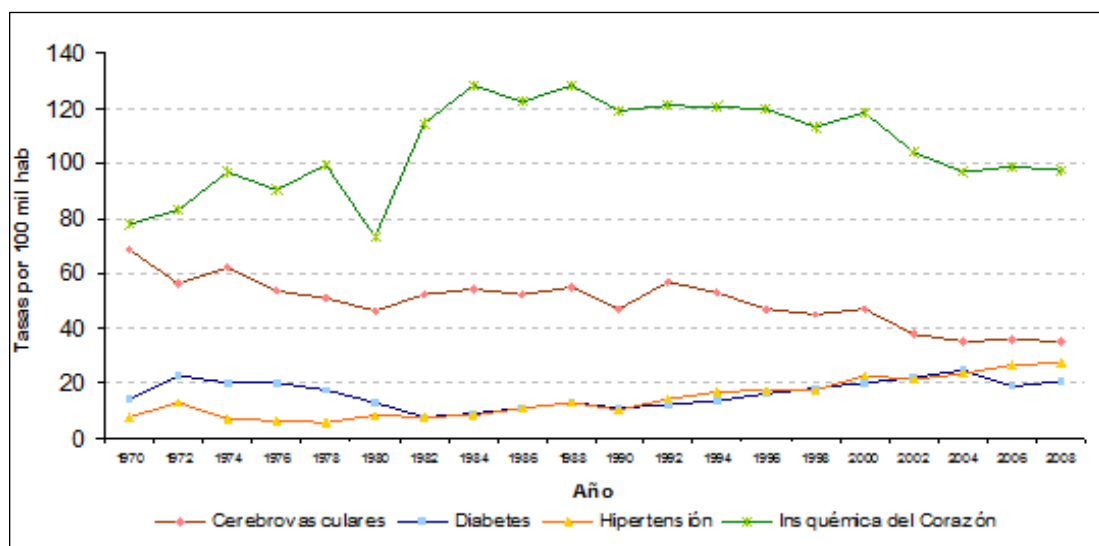
Gráfico 5 Tasa de mortalidad por causa de las tres principales enfermedades del sistema circulatorio Costa Rica 1970-2009



Fuente: CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL DIRECCIÓN ACTUARIAL, DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICA "Características de la atención de enfermedades del Sistema Circulatorio en la Caja Costarricense de Seguro Social", 2000-2009 Elaborado por: Raquel Barrientos Cordero

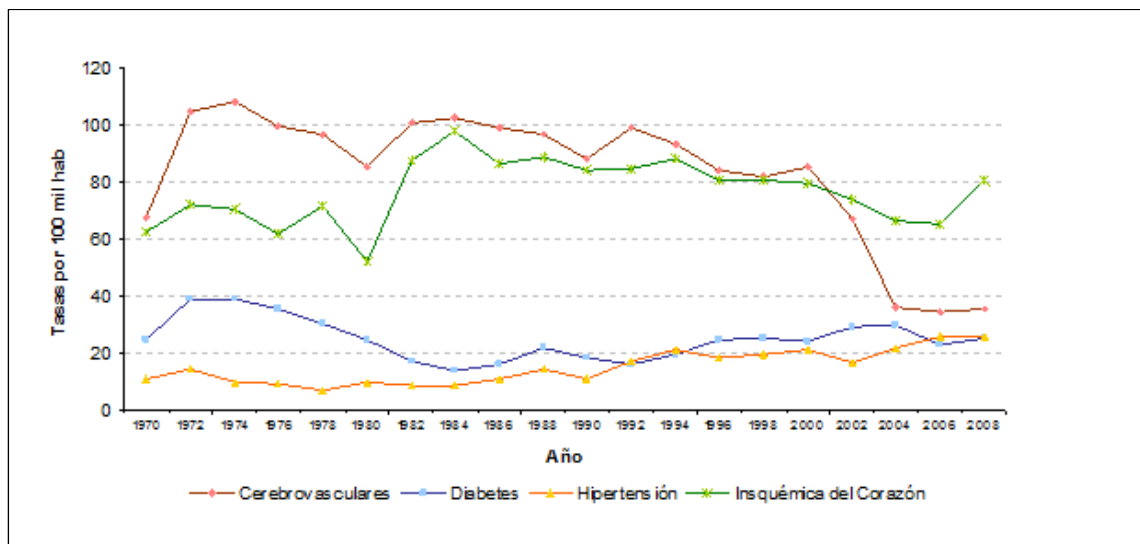
- La ECV genera el 7,08% de las consultas externas que se dieron en el 2009, representando aproximadamente 880 mil consultas, de las cuales; el 72% se dedican a la atención de la población hipertensa.
- La edad promedio de HTA son los 40 años.
- La tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica, es mayor en la población masculina que en la femenina, con una diferencia aproximada de 20 por cada 100.000 mil habitantes. (Gráfico 6-7)

**Gráfico 6 Tasas de mortalidad de los hombres por año según causa de muerte
Costa Rica: 1970-2009**



Fuente: CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL DIRECCIÓN ACTUARIAL, DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICA "Características de la atención de enfermedades del Sistema Circulatorio en la Caja Costarricense de Seguro Social", 2000-2009 Elaborado por: Raquel Barrientos Cordero

**Gráfico 7 Tasas de mortalidad de las mujeres por año según causa de muerte
Costa Rica: 1970-2009**



Fuente: CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL DIRECCIÓN ACTUARIAL, DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICA "Características de la atención de enfermedades del Sistema Circulatorio en la Caja Costarricense de Seguro Social", 2000-2009 Elaborado por: Raquel Barrientos Cordero

Como se menciona en las "Guías para la detección diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en el primer nivel de atención" y según se demuestra en los gráficos 5, 6 y 7; la enfermedad isquémica coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad hipertensiva, han sido las tres causas de muerte que se encuentran relacionadas con la hipertensión arterial como factor de riesgo.

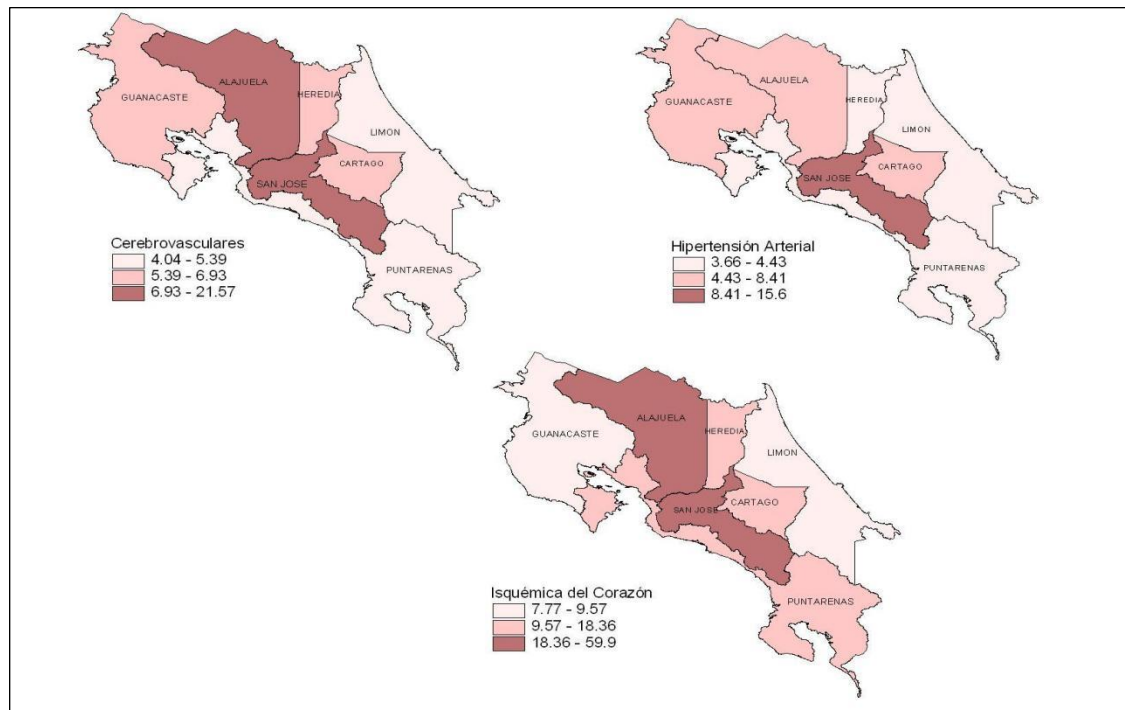
Se describe, además; que la enfermedad cerebrovascular ha mostrado un descenso, que ha sido mayor en las mujeres. Por el contrario; la enfermedad isquémica coronaria, muestra un mayor aumento en el sexo masculino, el cual ha sido constante.

Otro aspecto que se ha descrito, es que a pesar que la magnitud de la mortalidad por enfermedad hipertensiva sigue siendo baja, hay una tendencia de aumento que va a ocasionar daño a los órganos blanco.

Lo descrito anteriormente demuestra, que a pesar de los esfuerzos realizados por el país, por controlar y mejorar la atención de la hipertensión severa que culmina en un accidente cerebrovascular, no se ha logrado hacer frente a los daños crónicos que el control inadecuado de la presión arterial, produce en estos pacientes.

- Los cinco cantones que presentan la mayor tasa de mortalidad, por esta causa son: Belén de Heredia, Tilarán de la provincia de Guanacaste, San Mateo en Alajuela, Osa de Puntarenas y Flores de Heredia. Estos cantones, casi duplican el promedio nacional y la mayoría corresponde a zonas a las cuales el Hospital México tiene cobertura.²¹ (Figura 2)
- Las más bajas tasas de mortalidad son: Sarapiquí, Buenos Aires, Talamanca, Guácimo y Garabito.²¹

Figura 2 Tasa de mortalidad por enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial e isquemia del corazón por provincia Costa Rica, 2009



Fuente: CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL DIRECCIÓN ACTUARIAL, DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICA "Características de la atención de enfermedades del Sistema Circulatorio en la Caja Costarricense de Seguro Social", 2000 -2009 Elaborado por: Raquel Barrientos Cordero

- Los pacientes hospitalizados por causa de enfermedades del sistema circulatorio, representaron para el año 2009 un 6% del total de los egresos, de los cuales el 70% fueron por las siguientes causas:
 - 26% - enfermedades isquémicas del corazón.
 - 25% - enfermedades de las venas y los vasos capilares.
 - 19% - hipertensión arterial.
 - 12% - enfermedades cerebrovasculares.
- En el 2009, el costo por atención de las enfermedades circulatorias representa un 10,68% del gasto de la seguridad social.
- El aumento de las muertes prematuras por las enfermedades circulatorias, ha sido consecuencia de fenómenos de tipo social y cultural que está presentando la población costarricense, tales como: la obesidad, el sedentarismo, el consumo de tabaco y los trastornos lipídicos, a temprana edad.

1.1.3 Enfermedad Cardiovascular en el Hospital México.

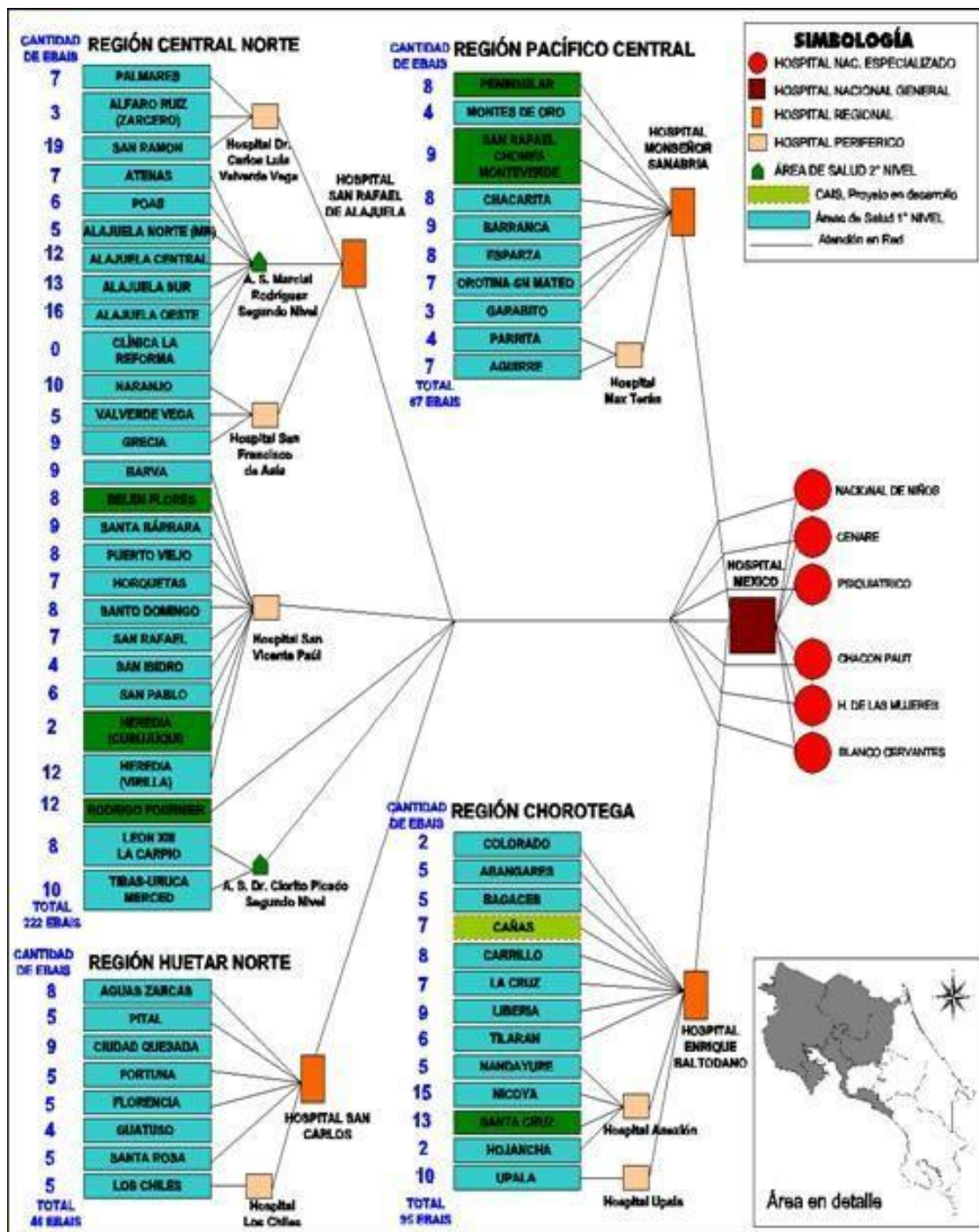
El Hospital México presta servicios a la población costarricense desde el primero de setiembre de 1969, siendo un hospital nacional de la CCSS, localizado en la provincia de San José.

Actualmente atiende a la población de Costa Rica, del área que corresponde a las regiones: Central Norte, Huetar Norte, Pacífico Central y Chorotega. (Figura 3) y al igual que el Hospital San Juan de Dios y el Hospital Calderón Guardia, son centros de salud que cuentan con una capacidad resolutive mayor, por presentar una mayor especialización.

El Hospital México, tiene un área de atracción total (directa e indirecta) de 2.113.119 habitantes, correspondiendo a las provincias de mayor densidad poblacional de Costa Rica.²³

²³ Dr. Luis Romero Triana, Dra. Carolyne Ortiz Paniagua, Folleto del Programa de Rehabilitación Cardíaca, Hospital México, Servicio de Cardiología. 2010

Figura 3 Áreas de Atracción del Hospital México.

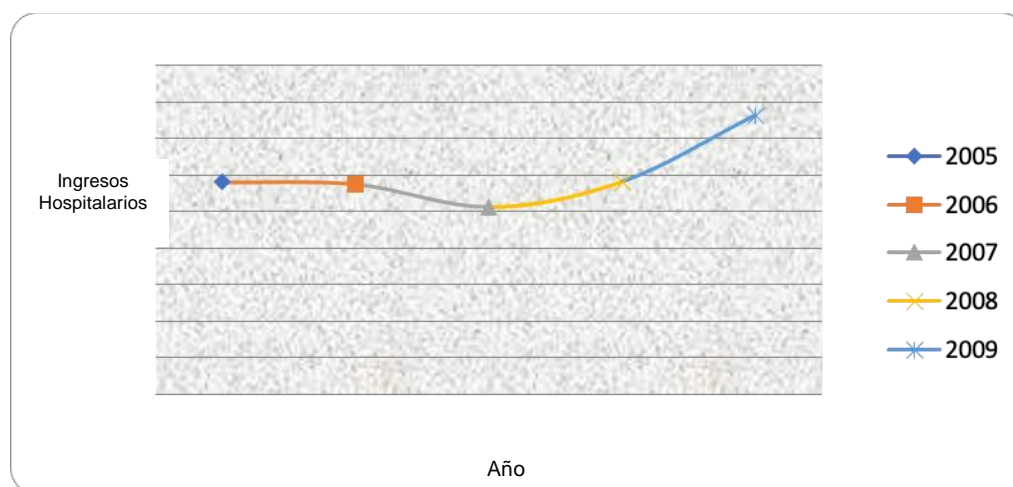


Fuente: Departamento de Planificación, Dirección Regional de Servicios de Salud Central Norte.

Durante el intervalo 2005-2009, hubo un incremento en el número de ingresos por enfermedad cardiovascular en el servicio de cardiología del Hospital México, lo que significa un aumento aproximado de 32%. (Gráfico 8)

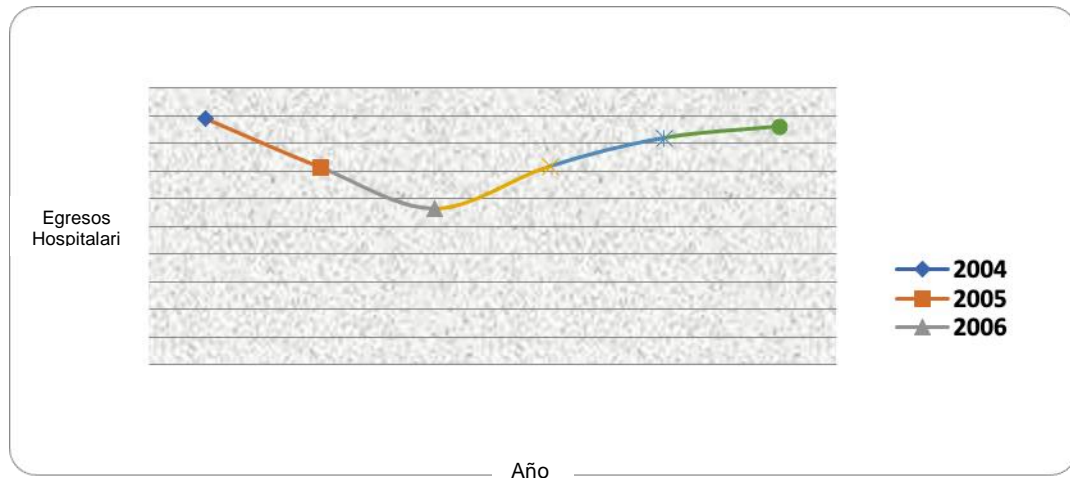
Si se analizan los egresos del Hospital México, con el diagnóstico de IAM desde el año 2004 hasta el primer semestre del 2010, se puede observar que en el año 2006, se presenta un descenso en el número de egresos, que se explica por un sesgo a la hora de diagnosticar el IAM, dado que en ese año se definió el infarto agudo del miocardio como síndrome coronario agudo sin y con elevación del segmento ST, lo cual no se censo como infarto agudo al miocardio según lo aclara el departamento de bioestadística del Hospital México. (Gráfico 9)

Gráfico 8 Ingresos hospitalarios del Servicio de Cardiología en el Hospital México durante el periodo 2005-2009.



Fuente: Informe Estadístico Anual, Departamento de Bioestadística del Hospital México

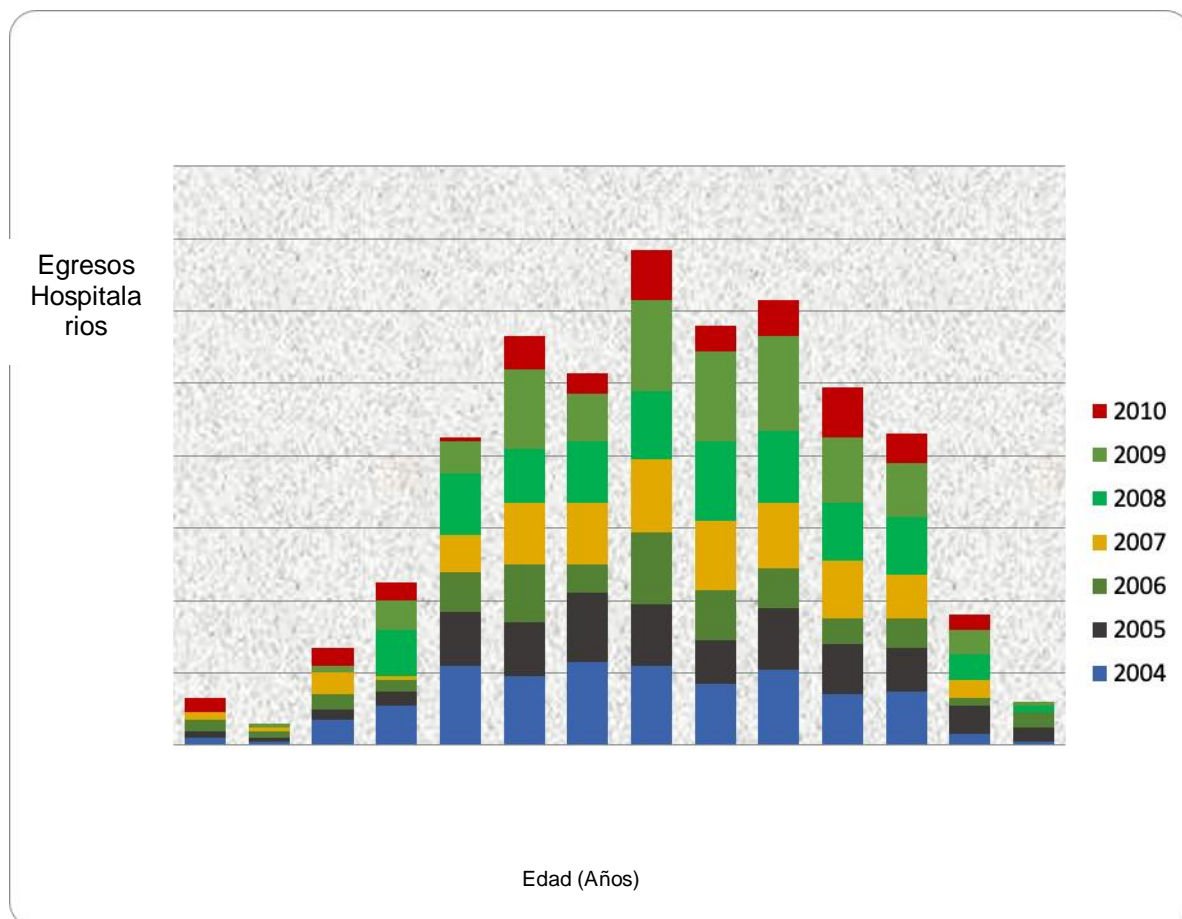
Gráfico 9 Número de egresos del Hospital México con diagnóstico de IAM en el periodo de Ene 2004 - Dic 2009



Fuente: Elaborado a partir de datos del Departamento de Bioestadística del Hospital México

De la misma forma, puede observarse que el pico de edad, para la presentación del IAM ocurre a partir de los 61 a 65 años de edad. Llama la atención, el hecho de que, a partir de los 46 años, hay un aumento importante del número de casos, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura mundial y que puede explicarse debido a los cambios de estilos de vida y al aumento de factores de riesgo en la población en edades más tempranas. (Gráfico 10)

Gráfico 10 Egresos del Hospital México con Diagnóstico de IAM según grupos de edad. Ene 2004 - Jun 2010

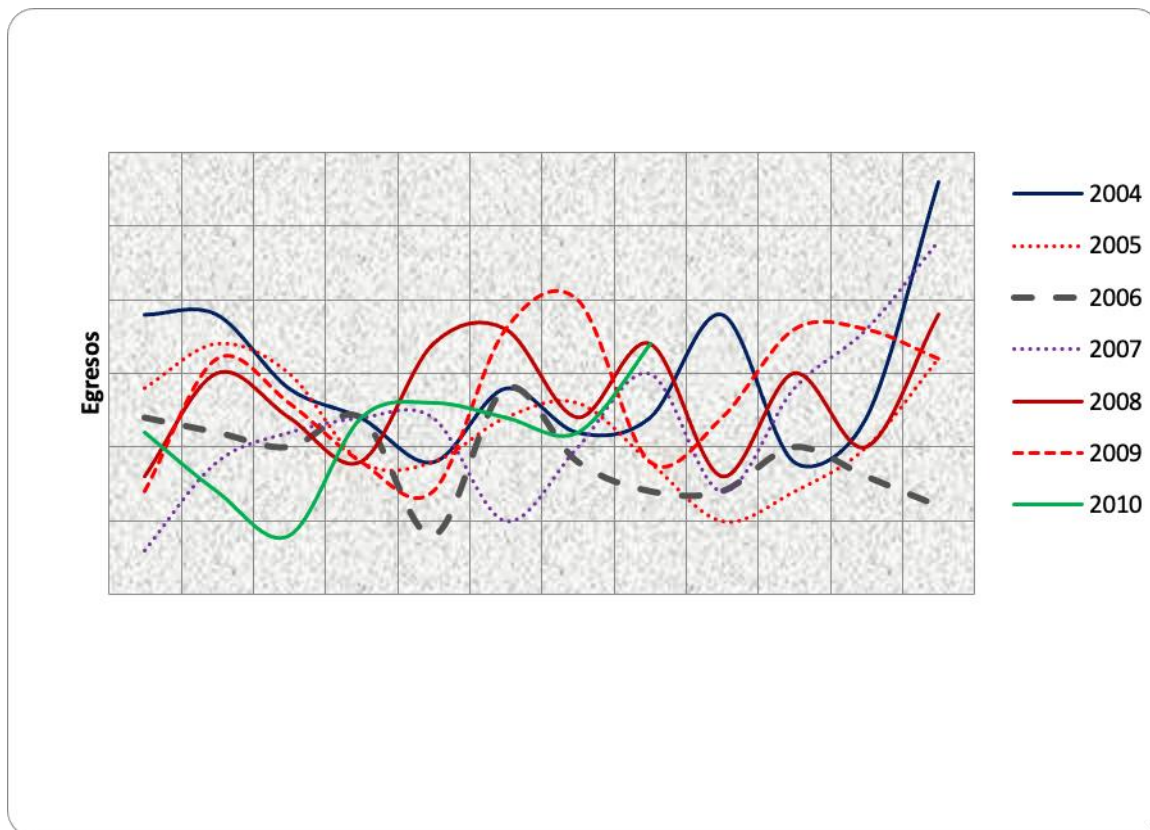


Fuente: Elaborado a partir de datos del Departamento de Bioestadística del Hospital México

El siguiente gráfico, muestra los egresos con el diagnóstico de IAM del Hospital México y en él se observa que pese a las variaciones mensuales, hay un ciclo cuatrimestral (Gráfico 11). El segundo cuatrimestre muestra una menor variabilidad en el número de casos.

Se evidencia un pico en el último mes del año y el mayor descenso en el mes de marzo.

Gráfico 11 Egresos del Hospital México con Diagnóstico de IAM por mes, según año.
Ene 2004 - Jun 2010



Fuente: Elaborado a partir de datos del Departamento de Bioestadística del Hospital México

El control y la modificación de un mayor número de factores de riesgo, disminuyen exponencialmente el riesgo de la enfermedad y su morbimortalidad. Desarrollar estudios y planes de atención específicos para la población costarricense en la promoción, prevención y seguimiento de las ECV en el primer nivel de atención permitirá mejorar la salud cardiovascular.

1.2 Justificación

La tendencia en el incremento de las enfermedades no transmisibles, se mantiene desde hace varias décadas.

En diversas proyecciones mundiales realizadas desde 1.990 hasta el año 2.020, se percibe una disminución de las enfermedades transmisibles y un aumento de las entidades crónicas no transmisibles, fundamentalmente la enfermedad cardiovascular, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cerebrovasculares²

Son alarmantes los índices de prevalencia de daño coronario, cerebral, carotideo, aórtico y vascular periférico, inducidos por la agregación patológica de múltiples factores, que se catalogan como factores de riesgo.

El avance en el conocimiento de la historia natural, etiopatogenia, fisiopatología, diagnóstico precoz de los factores de riesgo, manejo y tratamiento de la enfermedad aterotrombótica cardio-cerebro-vascular, parece ser infructuoso, dado que el enfoque terapéutico de dichas enfermedades, se ha orientado a la prevención secundaria o al manejo de la enfermedad establecida.

Existen políticas de prevención y promoción de la salud, pero su aplicación es precaria o más bien inexistente, lo que implica un alto costo en el manejo de la enfermedad ya establecida y sus complicaciones.

Múltiples factores, pueden acelerar el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, la diabetes mellitus y la enfermedad cerebrovascular. El reconocimiento de estos factores de riesgo y todas las intervenciones, para minimizar su influencia en la morbimortalidad de la enfermedad, permiten identificar el tipo de intervención de acuerdo al riesgo cardiovascular individualizado.

Con los resultados del estudio INTERHEART, se concluyó que el 90% de la enfermedad cardiovascular, es atribuible a 9 factores de riesgo convencionales potencialmente modificables, que son: fumado, dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad abdominal, factores psicosociales, diabetes, dieta, consumo de alcohol y poca actividad física, sin embargo; una de las limitantes encontradas en dicho

estudio, es que al determinar el 90% de los factores atribuibles a la enfermedad cardiovascular, se han marginado el restante 10%, lo que no ha permitido determinar las otras posibles causas.^{7,10,24}

Otro inconveniente dentro del estudio, es que dentro del análisis estadístico, no se contempló la relación existente entre los diferentes factores de riesgo detectados y los posibles nuevos factores que se han dejado marginados; ya que el riesgo de enfermedad cardiovascular, podría variar según el número de factores de riesgo, la relación existente o asociación entre estos u otros factores, no determinados en la actualidad.

En general, la mayor parte de los estudios, en relación a las variables consideradas como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, tienen en común la utilización de los factores clásicos o tradicionales modificables como: presión arterial, dislipidemia, fumado, diabetes y factores no modificables como: edad, sexo, antecedentes heredofamiliares y evalúan su correlación e importancia como entes separados.

Si bien es cierto que esto ha permitido de alguna manera, estimar el riesgo a diez años de padecer la enfermedad, subestima el verdadero valor epidemiológico de un grupo de factores de riesgo emergentes o conocidos como no tradicionales, poco estudiados en la literatura mundial, que en conjunto podrían alterar las implicaciones y el curso actual de la enfermedad cardiovascular.

Muchas son las tablas de factores de riesgo existentes, sin embargo; como se mencionó en los antecedentes, estas fueron realizadas según lo encontrado en cada país; lamentablemente en Costa Rica, la información epidemiológica que los describa, es muy limitada, al no contar con una base de datos estructurada y confiable sobre la situación real de la patología cardio-cerebro-vascular, se impide conocer el impacto que se podría ejercer, sobre aspectos de prevención esencial,

²⁴ Smulders Y, Thijs Abel and Twisk Jos. New cardiovascular risk determinants do exist and are clinically useful. *European Heart Journal* 2008; 29: 436-440.

primaria, secundaria, de marcadores y factores de riesgo que permitan adoptar guías de manejo.

Tras la importancia de seguir buscando otros factores de riesgo y su correlación con la enfermedad cardiovascular, se propone a continuación medir distintos factores de riesgo no tradicionales y determinar la correlación de los mismos con infarto agudo del miocardio.

Por lo cual, el fin del estudio propuesto, es la realización de un documento propio, que no se limite a reciclar información de otros países; y que sirva de base para decidir cuándo y cómo intervenir, de acuerdo a las prioridades de la atención médica, unificando conceptos y criterios, que faciliten la aplicación de guías y de esta manera impedir o retrasar la evolución a situaciones de daño orgánico.

Otro aspecto importante, como se demuestra en el estudio REACH⁸, que se realizó a nivel mundial, es que a pesar de conocer los factores de riesgo con importancia estadísticamente significativa, para desarrollar enfermedad cardiovascular y sabiendo que la modificación de los mismos, puede disminuir la prevalencia de la enfermedad, se están subutilizando las medidas terapéuticas establecidas, por lo que se controla en forma inadecuada la enfermedad. Teniendo en cuenta lo anterior, es de suponer que la correcta utilización de las medidas terapéuticas y el diagnóstico de nuevos factores de riesgo y su modificación tanto con medidas farmacológicas como no farmacológicas, podría disminuir la prevalencia de la enfermedad.

1.3 Formulación del Problema

¿Existe una correlación entre los factores de riesgo trombóticos, lipídicos e inflamatorios, que tradicionalmente no se han estudiado en los pacientes con infarto agudo del miocardio y con enfermedad coronaria asintomática atendidos en el Hospital México?

1.4 Objetivos.

1.4.1 Objetivo General

Establecer el peso de los factores de riesgo trombóticos, lipídicos e inflamatorios, no tradicionales, en los pacientes con infarto agudo del miocardio y con enfermedad coronaria asintomática atendidos en el Hospital México durante el periodo comprendido entre el 1 enero del 2014 y 30 de junio del 2014.

1.4.2 Objetivos Específicos

1. Establecer la correlación entre los factores de riesgo trombóticos, lipídicos e inflamatorios no tradicionales, con el infarto agudo del miocardio y los que presentan enfermedad coronaria asintomática.
2. Comparar los factores de riesgo trombóticos, lipídicos e inflamatorios no tradicionales, con la combinación de HDL+ PCR en el infarto agudo del miocardio y los que presentan enfermedad coronaria asintomática.

1.5 Hipótesis.

Hi

Existe una correlación entre factores de riesgo trombóticos, lipídicos e inflamatorios no tradicionales, en los pacientes que tuvieron IAM y los que presenta enfermedad coronaria asintomática.

Ha

En los pacientes con IAM o con enfermedad coronaria asintomática los factores de riesgo trombóticos, lipídicos e inflamatorios no tradicionales, tienen igual peso que la combinación HDL más PCR

Ho

La presencia de factores de riesgo trombóticos, lipídicos e inflamatorios no tradicionales, no se correlacionan con el Infarto Agudo del Miocardio ni con enfermedad coronaria asintomática.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Se exponen a continuación diversos criterios y conceptos que permiten conocer los factores de riesgo relacionados con infarto agudo de miocardio.

2.1 Generalidades

Las enfermedades del sistema circulatorio, son la principal causa de muerte en el mundo, se calcula que, en el 2005, murieron por esta causa 17.5 millones de personas.

Las tasas de mortalidad por las tres primeras causas de muerte desde 1970 hasta 2009, muestran; que la enfermedad isquémica del corazón presenta las tasas más elevadas de mortalidad en todos los años, seguidas por la enfermedad cerebrovascular y la hipertensión arterial.

Las muertes por enfermedades cardiovasculares, afectan tanto a hombres como a mujeres y más del 80% se producen en países de ingresos bajos y medios, por lo tanto; es un problema de salud pública a nivel mundial.

Dentro de las enfermedades cardiovasculares, la cardiopatía isquémica representa el mayor porcentaje con respecto a otras patologías cardíacas. El infarto agudo del miocardio, es una de las tantas manifestaciones de la cardiopatía isquémica, siendo este, la principal causa de muerte e incapacidad en el mundo.

El término de IAM, implica muerte celular de miocitos cardiacos causada por isquemia prolongada; resultado del desbalance en la perfusión coronaria entre la oferta y la demanda.

2.2 Fisiopatología del IAM

La fisiopatología de esta enfermedad, comprende alteraciones inflamatorias y trombóticas. Los hallazgos característicos de dicha patología incluyen: capa lipídica

con celularidad variable desde células músculo liso, células grasas, linfocitos T, macrófagos, fibras elásticas, colágeno, proteoglicanos, etc.²⁵.

La placa lipídica, sufre ruptura debido al incremento de enzimas como las metaloproteinasas (colagenasa, gelatinasa y estromelisin) que son liberadas de los macrófagos y mastocitos, acumulados en grandes concentraciones en la placa aterosclerótica. Las metaloproteinasas, degradan los componentes de la matriz intersticial, con la consecuente exposición del subendotelio (factor tisular) y liberación de proteínas y sustancias como factor de von Willebrand, serotonina, ADP, entre otros; que favorecen la agregación plaquetaria, con la formación del trombo compuesto de fibrina, plaquetas y hasta eritrocitos, que finalmente obstruyen el lumen del vaso sanguíneo.²⁵

La disfunción del endotelio y de la placa lipídica, puede ser favorecida y acelerada por factores externos e internos, como son: diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, entre otros. De ahí que medidas enfocadas a disminuir estos factores de riesgo, ya sea farmacológico o no, conllevan a disminuir la evolución y aparición de la enfermedad.²⁵

Con la obstrucción del vaso sanguíneo coronario, podemos tener dos tipos de infarto agudo del miocardio: uno llamado transmural, subepicárdico o infarto con elevación del ST o con onda Q, en el cual hay oclusión total de la arteria coronaria, produciéndose una necrosis de todas las capas del miocardio ventricular. El otro tipo de infarto es el no transmural, subendocárdico o infarto sin elevación del ST o sin onda Q, que presenta una obstrucción significativa pero no total de la arteria coronaria, con una necrosis que solo abarca el subendocardio, el miocardio intramural sin extenderse al epicardio.²⁵

²⁵ E. Braunwald, D.Zipes, P. Libby, R.Bonow. Braunwald's Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine 7th, 2005. Pp. 1103-1226.

2.3 Diagnóstico del IAM

El infarto agudo del miocardio se puede diagnosticar, por medio de su sintomatología, cambios electrocardiográficos, enzimáticos o por medio de exámenes de gabinete.

Clínicamente, la sintomatología puede ser inespecífica, pero frecuentemente se asocia a dolor precordial irradiado a miembro superior izquierdo, cuello, mandíbula o malestar en epigastrio asociado o no al ejercicio. Esta molestia se describe como opresiva, constante durante al menos 20 minutos de duración, que puede ser acompañada por disnea, palpitaciones, criodiaforesis, náuseas o síncope.

Biomarcadores: la muerte celular miocárdica, puede ser reconocida por la aparición de diferentes proteínas liberadas al torrente circulatorio, debido al daño de los miocitos y son: mioglobina, troponina T e I, CPK MB, DHL, AST entre otras. (Tabla 2)

Tabla 2 Variación de las Enzimas Cardíacas en el Infarto Agudo del Miocardio

Enzimas Cardíacas	Inicio de elevación enzimática hrs	Pico máximo Hrs	Tiempo de retorno a valores normales	Especificidad %	Sensibilidad %
Troponina I	3- 6	10 – 24	5 - 10 días	95	>98
Troponina T	3 – 6	10 – 24	5 – 14 días	80	>98
CPK total	4 – 8	8 – 12	hasta 56 hrs	57-88	92-100
CPK - MB	3 – 12	15 – 24	48 – 72 hrs	93-100	94-100
AST	8 – 12	18 – 36	4 - 6 días	48-88	87
DHL	24 – 48	72 – 84	8 – 14 días	88	87
Mioglobina	2-3	6-9	>12	70	75-95

Fuente: Creado a partir de: E. Braunwald, D.Zipes, P. Libby, R.Bonow. Braunwald's Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine 7th, 2005. Pp 1132-1134./ J. Wallach. Handbook of Interpretation of diagnostic Tests. Ed. LWW. 7th 1998. Pp 80

Electrocardiográficamente: el electrocardiograma es una parte integral en el diagnóstico de los pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio, pues tiene una especificidad de un 100% y una sensibilidad de alrededor de 63-84%.²⁶ Este envuelve cambios a nivel de la onda T, segmento ST, u onda Q.

Las manifestaciones tempranas de la isquemia miocárdica, se observan con una onda T, dichos cambios preceden a cambios en el segmento ST, que corresponden a lesión miocárdica y posteriormente se presentan cambios en la onda Q, correspondientes a necrosis. (Tabla 3)²⁷

Tabla 3 Manifestaciones electrocardiográficas de lesión miocárdica en Infarto Agudo del miocardio.

Cambios EKG	Varón	Mujer
Onda T	Onda T negativa simétrica o una onda T prominente simétrica en al menos dos derivaciones continuas	
Elevación Segmento ST (punto J) Dos derivaciones continuas ≥ 0.2 mV o V2-V3 0.1 mV	Dos derivaciones continuas ≥ 0.15 mV o V2-V3 0.1 mV	
Depresión Segmento ST (punto J)	Dos derivaciones continuas ≥ 0.05 mV y/o inversión de la onda T ≥ 0.1 mV con onda R prominente o relación R/S > 1	
Onda Q	≥ 0.03 segundos con una profundidad ≥ 0.1 mV o complejo QS en derivaciones continuas DI, aVL, V6: V4-V6; DII, DIII aVF o V2-V3 ≥ 0.02 segundos o complejos QS en las derivaciones V2 y V3	

Fuente: E. Braunwald, D.Zipes, P. Libby, R.Bonow. Braunwald's Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine 7th, 2005. Pp. 1103-1226.

²⁶ J. Wallach. Handbook of Interpretation of Diagnostic Tests. Ed. LWW. 7th 1998. Pp 80

²⁷ K. Thygesen, J Alpert, H. White, A. Jaffe, F. Apple, et al. Universal Definition of Myocardial Infarction. Circulation.2007;116:2634-2653.

Otros algoritmos validados como en el código de Minnesota, Novacode y WHO MONICA, definen los infartos por la profundidad de la onda Q, ancho y su relación con la amplitud de la onda R, definida como onda profunda y ancha de al menos 1/3 o 1/5 de la amplitud de la onda R; lo cual ha sido utilizado en forma externa en estudios epidemiológicos y clínicos.²²

2.4 Factores de Riesgo

“Se define factor de riesgo, como un elemento o una característica cuantificable que tiene una relación causal, con un aumento de frecuencia de una enfermedad y constituye factor predictivo independiente y significativo de riesgo de contraer una enfermedad.”²⁸. Estos permiten conocer la posibilidad de padecer o morir de una complicación cardio-cerebro-vascular.

Según Cañizares (2009) en su artículo “Factores de riesgo vascular”, factor de riesgo se define como, **“circunstancias inherentes a la persona, que predisponen o favorecen la aparición de una determinada enfermedad”**.²⁹

Es importante manifestar que al hablar de riesgo cardiovascular, se invoca un concepto clínico; pero al definir riesgo cardiovascular, implica una relación estadística dentro de un contexto epidemiológico. Vera- Delgado (2008) menciona que **“...Dichos factores incluyen todas aquellas condiciones anormales que, de una u otra forma, inciden en la génesis y apocalipsis final de las catástrofes finales. Son variables patológicas que se correlacionan de forma estadística con la ocurrencia de una enfermedad subsecuente.”**³⁰

La definición que utilizaremos es: Un factor de riesgo cardiovascular, es aquel que tiene un método de medida estandarizado, estudios prospectivos concordantes, efecto aditivo cuando en un individuo concurren varios factores de riesgo y que su modificación permite una disminución del riesgo o la enfermedad.

²⁸ Christopher J. O'Donnell y Roberto Elosua. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. Revista española de cardiología 2008;61(3):299-310

²⁹ R. Cañizares Navarro, J. Peris García, M. Botas Velasco y J. Merino Sánchez. Factores de riesgo vascular. Medice. 2009; 10(40):2668-77.

³⁰ Adolfo Vera –Delgado, MD.HFACP, Factores de Riesgo Cardiovascular: Guías de prevención primaria(Una propuesta)Revista colombiana de cardiología julio-agosto 2008;15(4):149-152

Tomando en consideración la importancia que tiene la modificación de los factores de riesgo y la relevancia en su efecto aditivo; el estudio, control y su conocimiento permiten cuantificar la probabilidad que tiene una persona de padecer una enfermedad, teniendo en cuenta la gravedad, intensidad, el nivel del factor e incluso el riesgo de muerte.

El objetivo principal, no es solo poner en marcha medidas para evitar el factor de riesgo, sino que, en la presencia del mismo, considerar que su control aunque sea parcial, permite que el riesgo que aporta a la enfermedad disminuya o desaparezca.

2.5 Clasificación de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular

Con el estudio Framingham³¹, se determinaron factores de riesgos clásicos o tradicionales, los cuales son colesterol -total y LDL- elevados y el descenso del colesterol HDL, hipertensión arterial, tabaquismo y la edad y sexo, sencillos de diagnosticar o evaluar y que aportan una elevada posibilidad que las personas que posean estos padezcan de enfermedad cardiovascular. Nuevos estudios han descrito más factores, siendo en la actualidad más de 270, que se trataron de ordenar en la conferencia en Bethesda en 1996. En muchos casos, no se conoce bien lo que en realidad aportan a la valoración del riesgo del sujeto y en otros casos, su metodología diagnóstica es muy costosa y difícilmente aplicable, o los rangos de normalidad son muy amplios o no están bien definidos³².

Estos factores tradicionales, se caracterizan por tener un elevado poder predictivo y se utilizan en la práctica clínica, en forma de tablas, para el cálculo del riesgo cardiovascular individual y global en los próximos años (generalmente 10 años posterior). Cada uno de estos modelos, incluye diferentes factores en

³¹ Kannel WB, McGee D, Gordon T. A General Cardiovascular Risk Profile: The Framingham Study. Am J Cardiol. 1976; 38:46-51.

³² R. Cañizares Navarro, J. Peris García, M. Botas Velasco y J. Merino Sánchez. Factores de riesgo vascular. Medice. 2009; 10(40):2668-77.

números variables, según las poblaciones consideradas seguidas durante un periodo de tiempo, lo cual permite realizar aproximaciones y extrapolar resultados.

Los factores de riesgo tradicional, se han clasificado en dos grandes grupos: los modificables y los no modificables.

Dentro de los factores de riesgo no modificables, están³³⁻³⁴⁻³⁵⁻³⁶:

- Edad (hombre mayor de 45 años y mujer mayor de 55 años).
- Sexo masculino.
- Antecedentes heredofamiliares de enfermedad vascular precoz (antes de 55 años en hombres y 65 años en mujeres).

Los factores modificables son:

- Hipertensión arterial (presión arterial $\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento antihipertensivo, o $> 130/80$ en diabetes o enfermedad renal crónica) 33 -34 (ANEXO 1).
- Diabetes mellitus (glicemia en ayunas de ≥ 126 mg/dl o 2 hrs post prandial ≥ 200 mg/dl).³⁵
- Tabaquismo.
- Aumento del colesterol LDL³⁶ (Tabla 4).
- Colesterol HDL bajo (menos de 40 mg/dl).

Si el colesterol HDL es mayor a 60 mg/dl, se considera factor de riesgo “negativo”.

³³ A. Chobanian, G. Bakris, H. Black, W. Cushman, L. Green, et al, Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto de Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. JNC VII. Hypertension. 2003;42:1206–1252.

³⁴ S. Smith, Jr, Allen, S. Blair, R. Bonow, L.Brass et al, AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary andOther Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 2006;113:2363-2372

³⁵ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2008. DIABETES CARE, 1January 2008. 31 (SUPPLEMENT 1): S11-S54

³⁶ National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002; 106:3143-421.

Tabla 4 Niveles de LDL de acuerdo a factores de Riesgo

Metas para el manejo del LDL y puntos de corte para cambios de estilo de vida y farmacológico según las diferentes categorías de riesgo			
Categoría de riesgo	Meta de LDL	Niveles de LDL para iniciar cambios en el estilo de vida	Niveles de LDL para considerar tratamiento farmacológico
Cardiopatía Isquémica o equivalente (riesgo de 10 años > 20%)	<100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 130 mg/dl (100-129 mg/dl: medicamento opcional)*
2 + factores de riesgo (riesgo de 10 años ≤20%)	<130 mg/dl	≥130 mg/dl	Riesgo de 10 años 10-20%: ≥130 mg/dl
			Riesgo de 10 años < 10%: ≥160 mg/dl
0-1 factor de riesgo†	<160 mg/dl	≥160 mg/dl	≥190 mg/dl (160-189 mg/dl: LDL, terapia farmacológica es opcional)

***Algunos autores recomiendan el uso de medicamentos que disminuyen el LDL, en esta categoría, si no se pudo disminuir el colesterol LDL < 100 mg/dl con cambios en el estilo de vida. Otros prefieren utilizar medicamentos que modifiquen principalmente los triglicéridos y el HDL e.g fibratos y ácido nicotínico.**

†La mayoría de las personas con factor de riesgo de 0-1, tienen un riesgo a 10 años < del 10%.

Fuente: Modificado y traducido de National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002; 106:3143-421.

- Obesidad (principalmente la central) Circunferencia abdominal > de 90 cm en hombres y > de 80 cm en mujeres.³⁷
- Estilo de vida (sedentarismo y dieta aterogénica).

³⁷ K. Alberti, P. Zimmet and J. Shaw. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. Diabetic Medicine 2007.24, 451–463.

En los últimos decenios, factores de riesgo, que habían sido relegados de la práctica clínica, por su escaso valor predictivo, junto con otros que han surgido de distintos estudios, han sido retomados con el fin de que sean incorporados en la evaluación y estratificación del riesgo cardiovascular, tanto en individuos como en poblaciones, con las consecuentes implicaciones en las decisiones preventivas y terapéuticas; los cuales son conocidos como no convencionales, no tradicionales o emergentes.³⁸

Se incluyen dentro de los factores emergentes los siguientes³²⁻³⁸

Factores emergentes lipídicos de riesgo para la enfermedad cardiovascular

- Cociente colesterol total/colesterol HDL.
- Apolipoproteínas (A-I y B).
- Subclases de las HDL.
- Triglicéridos.
- Partículas de LDL “pequeñas y densas”.
- Lipoproteínas residuales o remanentes.
- Lipoproteína(a).

Factores emergentes no lipídicos de riesgo para la enfermedad cardiovascular

- Marcadores de inflamación (PCR, molécula de acción adhesión intercelular 1 (ICAM-1), molécula de adhesión vascular I (VCAM-1), selectina E, selectina P, y las citoquinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6) y el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- Alfa), amiloide sérico A, recuento leucocitario, fibrinógeno, nitrotirosina, mieloperoxidasa.
- Homocisteinemia.
- Glucemia en ayunas alterada.
- Factores trombogénicos/hemostáticos (Factor VII activado, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), activador del plasminógeno tisular,

³⁸

J. Rubiés-Prat. Factores de Riesgo Cardiovascular. Medicine 2005; 9(38): 2506-2513

Factor de von Willebrand, Factor V de Leiden, PCR, antitrombina III y fibrinógeno).

- Hipertrofia del ventrículo izquierdo.
- Insuficiencia renal crónica (proteinuria mayor a 300mg/dl o creatinina mayor a 1.5 mg/dl en hombres o 1.4 mg/dl en mujeres).
- Grosor de la íntima media de la carótida.
- Score de calcio coronario.
- Ácido úrico.

Como se observa, existe una gran variedad de factores genéticos, bioquímicos o propiedades vasculares, que podrían determinar el riesgo cardiovascular independiente de los factores de riesgos tradicionales.

Algunos de estos factores de riesgo, se han relacionado con factores causales de aterotrombosis (ejemplo: lipoproteína A, factores protombóticos, polimorfismo genético etc.), otros con mecanismos causales (ejemplo: PCR como mecanismo inflamatorio) y como marcadores de estadios tempranos de la enfermedad propia (ejemplo Score de calcio coronario, o grosor íntima media carotídea)³⁹.

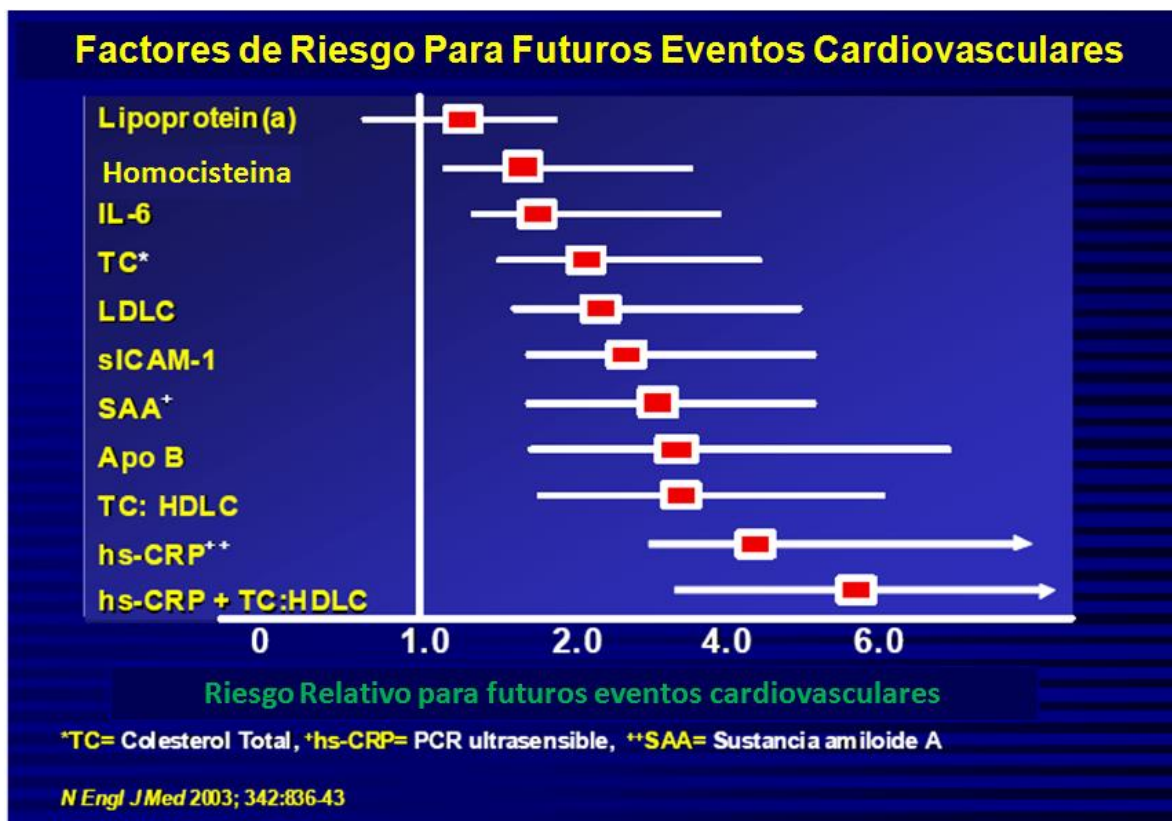
Sin embargo; aún así, su papel no está muy claro; por cuanto algunos pueden actuar como factores causales o marcadores tempranos de enfermedad cardiovascular.

Con el paso del tiempo, se ha intentado realizar un mejor estimado de riesgo de sufrir un evento cardiovascular en el futuro; para lo cual se han relacionado algunos factores de riesgo tradicionales y no tradicionales en relación a la proteína C reactiva ultrasensible más el HDL, el cual según se demuestra en la figura 4, es el indicador más importante⁴⁰.

³⁹ Yvo M. Smulders, Abel Thijs, and Jos W. Twisk, New cardiovascular risk determinants do exist and are clinically useful. *European Heart Journal* (2008) 29, 436-440doi:10.1093/eurheartj/ehm566

⁴⁰ www.amppmd.com Actualización Médica Periódica. Novedades en lípidos énfasis en colesterol HDL. Quesada, Orlando julio 2010, 110 1,19; basado en el artículo de Ridker, P Hennekens, Ch. Buring, J. Rifal, N. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *NEJM*.2000;342:836-43.

Figura 4 Riesgo relativo de los factores de riesgo para futuros eventos cardiovasculares.



Fuente: Adaptado de Actualización Médica Periódica. Novedades en lípidos énfasis en colesterol HDL. Quesada, Orlando julio 2010 110, pág. 8.

Entre los factores no tradicionales que se han estudiado más ampliamente, se tienen:

- Cociente colesterol total/colesterol HDL

De acuerdo al Programa Nacional de Educación Para el Colesterol (NCEP-III)³⁶ llama la atención que el cociente colesterol total/colesterol HDL, se considera como factor de riesgo cardiovascular no tradicional, siendo tanto el colesterol total como el colesterol HDL individualmente, factores de riesgos tradicionales que han demostrado ser potentes predictores en la presentación de futuros episodios de la enfermedad cardiovascular.

Algunos autores prefieren utilizar el cociente colesterol LDL/colesterol HDL, en lugar del cociente colesterol total/colesterol HDL, dado que el colesterol LDL es un predictor de mayor relevancia clínica para la determinación del riesgo cardiovascular que el colesterol total.

- Apolipoproteínas

La cuantificación de la Apolipoproteínas A-I en sustitución del HDL y la Apolipoproteínas B en sustitución de LDL han demostrado tener un fuerte valor predictivo para el riesgo coronario, sin embargo:

- a) Tiene un costo económico muy alto.
- b) Es otra forma de medir en plasma las partículas de HDL y LDL.
- c) No cuentan con guías clínicas ni existen algoritmos clínicos de estratificación de riesgo basadas en las mismas.

Dado lo anterior, a pesar de ser un factor de riesgo, no se utiliza en la práctica diaria para la evaluación del riesgo cardiovascular.

- Subclases de las HDL

A pesar de que algunas subclases han demostrado tener un valor predictivo en el riesgo cardiovascular, la falta de estandarización de su medida, el alto costo y la poca posibilidad de realizar dicho estudio en la práctica diaria, hacen que sea de poca utilidad en la tabulación del riesgo cardiovascular.

- Triglicéridos plasmáticos

En el estudio Framingham, se encontró que en el grupo de las mujeres existía relación entre los niveles plasmáticos de triglicéridos y riesgo de padecer enfermedad cardiovascular; independiente de los valores plasmáticos de HDL. El Copenhagen Male Study, demostró que aquellos individuos con triglicéridos en el tercil superior, tenían un mayor riesgo de enfermedad coronaria que las que se encontraban en el tercil inferior, independientemente de los niveles de colesterol HDL.³⁸

En el estudio Lipid Research Clinics, después de realizar un ajuste para otros factores de riesgo como el LDL y HDL, con un seguimiento de 12 años; se encontró que los triglicéridos tenían un riesgo relativo para enfermedad cardiovascular de 1,31 en mujeres y 1,19 en hombres.³⁸

El Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM), en el cual se incluyeron 4.500 hombres entre 40 y 64 años, se determinó que el riesgo de sufrir enfermedad cardíaca coronaria, aumentaba en forma significativa en los pacientes

con hipertrigliceridemia, respecto a los normotrigliceridémicos con los mismos niveles de colesterol total LDL y HDL. ³⁸

En un metaanálisis realizado por Hokanson y Austin; que incluyó 17 estudios prospectivos con un total de 46.413 hombre y 10.864 mujeres, determinó que el riesgo relativo para enfermedad cardiovascular en los pacientes con triglicéridos elevados, era 1,32 (índice de confianza 95% 1,26-1,39) en hombres y 1,76 (índice de confianza 95% 1,5.-2,07) en mujeres. ³⁸

El problema que existe con la hipertrigliceridemia, consiste en si es o no factor de riesgo independiente cardiovascular, ya que se asocia con alteraciones en las otras lipoproteínas, tales como disminución del HDL entre otras, por lo que es muy difícil medir cual es la contribución real del mismo; de ahí que haya tanta discordancia en los resultados para definir si es o no, un factor de riesgo cardiovascular independiente.

- Partículas de LDL pequeñas y densas y lipoproteínas residuales

Se estima que, en la población general, existe una frecuencia aproximada del 5 al 10%, donde predominan las partículas LDL pequeñas y densas. Estas son importantes porque se filtran a través de la pared arterial y dado que presentan poca afinidad a los receptores LDL, circulan más tiempo en sangre, sufriendo oxidación. Estas partículas en conjunto con los triglicéridos altos y el aumento de la apolipoproteína B, constituyen el llamado fenotipo B, establecido en 1.988 por Austin y Krauss ⁴.

Otras lipoproteínas que fisiopatológicamente tiene importancia en la génesis de la aterosclerosis, son las partículas residuales de VLDL y los quilomicrones, que se observan aumentadas en el tipo III, sin embargo; no existe una metodología sencilla, práctica ni de bajo costo para su cuantificación.

- Lipoproteína A

Distintos mecanismos han demostrado su importancia en la génesis de la aterosclerosis, entre los cuales se destaca:

- a) Desempeña un papel importante en la iniciación progresión y eventual rotura de la placa de aterosclerosis.

- b) Induce disfunción endotelial actuando en mecanismos proinflamatorios como la activación de macrófagos y el crecimiento de células musculares lisas.
- c) Compite con el plasminógeno e inhibe la actividad trombolítica.
- d) Promueve la actividad de factores de crecimiento y proliferación de células vasculares, a través de su acción inhibitoria, en el factor de crecimiento transformante B.
- e) Incrementa la adhesión de los monocitos, en la superficie endotelial y podría estimular la actividad quimiotáctica de los monocitos.

Cabe destacar que altos niveles de lipoproteína A, aumentan el riesgo de sufrir un accidente cardiovascular o cerebrovascular antes de los 55 años, en un 70% y es 10 veces mejor predictor de riesgo cardiaco que el LDL. Niveles de lipoproteína A por encima de 300 mg/dl, se asocian con un incremento en la prevalencia de enfermedad en las arterias coronarias, cerebrovascular, vascular periférico, severidad de los infartos y re-estenosis post angioplastia coronaria⁴¹.

Menciona el autor Rubés-Prat, en su artículo *“Factores de riesgo cardiovascular”*, que en Physicians’ Health Study y el Women’s Health Study, la lipoproteína A no predecía de manera significativa el riesgo de padecer un episodio de riesgo cardiovascular³⁸. Tampoco se reportó en el Quebec Cardiovascular Study, que la elevación de la lipoproteína A constituyera un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular.⁴²

Por otra parte, en el Framingham Offspring Study, la lipoproteína A fue asociada con el incremento de riesgo cardiovascular de 1,9 veces, tanto en hombres como en mujeres. De igual forma, un metaanálisis que analizó 27 estudios prospectivos, que incluyeron 2.536 pacientes con una media de seguimiento de 10 años, demostró una moderada e independiente asociación de lipoproteína A con

⁴¹ M, Cabalé Vilariño, M, Torres Cabrera, F, Heres Álvarez, y O, González Greck. Lipoproteína(A) como factor de riesgo independiente en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revista Cubana de Medicina. Abril-junio 2004;43(2-3): http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232004000200005, recuperado 26/09/2010

⁴² M. Acevedo, R. Tagle y C. Simpfendorfer; Factores de riesgo no-tradicionales en la aterosclerosis. Revista Médica de Chile, Octubre 2001. 129(10):1212-21.

enfermedad cardiovascular con un riesgo relativo de 1,6 ($p < 0.00001$) para la combinación de muerte e infarto agudo del miocardio no fatal.⁴²

En conclusión, a pesar de las diferencias en los resultados de los estudios anteriores, la lipoproteína A debería ser considerada en pacientes con historia familiar de enfermedad aterosclerótica prematura, en los cuales no se ha podido encontrar una explicación por medio de factores de riesgo tradicionales.

- Marcadores de inflamación: PCR

En el siglo pasado, con la llegada y desarrollo de la angiografía coronaria y el tratamiento trombolítico, se determinó que en 2/3 del total de pacientes con infarto agudo del miocardio, que presentaban obstrucción total del lumen intracoronario, provenían de placas de menos del 50%, en otras palabras; el fenómeno trombótico no ocurría en las zonas más estenosadas. Estos hechos indicaron la posible existencia de otros factores, que favorecían la ruptura de la placa aterosclerótica en aquellas “placas pequeñas”. Con lo anterior, se determinó, que no solo existía un fenómeno trombótico, sino; inflamatorio y que podrían existir marcadores o factores que al medir y controlar disminuirían la evolución de la enfermedad aterosclerótica.³⁸

En los últimos años, se ha determinado que se presentan varios cambios en el desarrollo de la aterosclerosis:

- Glicosilación y oxidación de lipoproteínas LDL
- Respuesta inmune mediada por células T
- Expresión de moléculas de adhesión en la superficie endotelial, que atraen células linfomonocitarias de la circulación, con el paso de monocitos a la pared arterial, donde se diferencian a macrófagos y expresan genes responsables para la producción de citocinas y otras sustancias mediadoras de inflamación, que regulan la respuesta de las células T, las células endoteliales y los macrófagos, regulando la expresión de células de músculo liso.

Los cambios inflamatorios en el desarrollo de la aterosclerosis, llevaron a medir marcadores plasmáticos inflamatorios, con el fin de determinar el riesgo cardiovascular.

Existen una gran cantidad de marcadores, sin embargo; tienen los inconvenientes de poseer una vida media corta, poca estabilidad y precisión para su análisis y accesibilidad.

En este aspecto, la PCR ultrasensible se ha establecido como un importante candidato y un fuerte predictor independiente de enfermedad cardiovascular, pero no hay suficientes datos clínicos que permitan establecerlo, como método de rutina en la práctica clínica, que colabore en la evaluación y estratificación del riesgo cardiovascular.

La proteína C reactiva (PCR) es un producto de fase aguda, sintetizado en el hígado por la influencia del factor de necrosis tumoral alfa o la interleucina 1 ó 6 en respuesta a una infección aguda, crónica o lesión vascular.³⁸

Grandes estudios epidemiológicos prospectivos, han demostrado que la PCR ultrasensible es un fuerte predictor independiente, para infarto agudo de miocardio, accidente vascular cerebral, enfermedad arterial periférica y muerte cardiovascular en individuos aparentemente sanos.

En la enfermedad arterial coronaria, los niveles elevados de PCR se han asociado con un aumento de eventos vasculares.

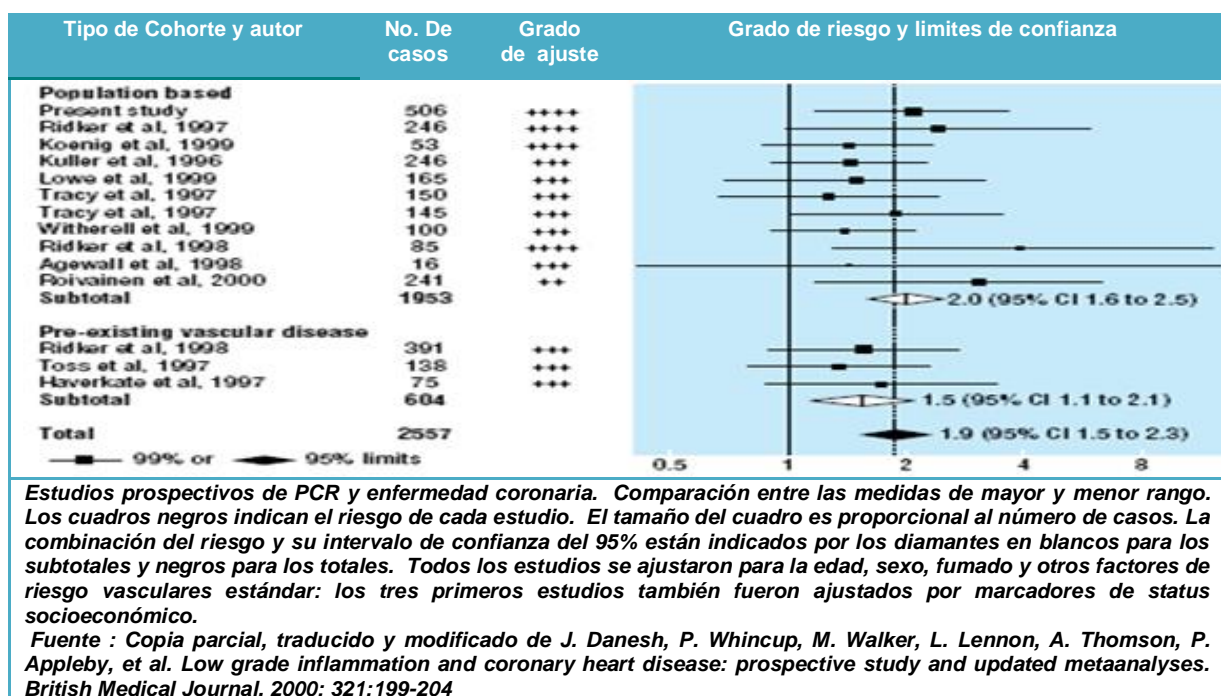
En el Physician's Health Study, que abarcó una población de 543 hombres aparentemente sanos, que posteriormente desarrollaron infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o trombosis venosa, se determinó que los pacientes que presentaban niveles elevados de PCR \geq a 2,1 mg/L, tenían 3 veces más riesgo de IAM. (Riesgo relativo 2,9, $p < 0,001$), 2 veces más riesgo de AVC (riesgo relativo= 1,9, $p = 0,02$); comparados con los que tenían valores de PCR \leq 0,55 mg/L. Dichos resultados no cambiaron después del ajuste para otros factores de riesgo cardiovascular⁴².

Además, en el Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease Study (FRISC) se analizaron 965 pacientes con síndrome coronario agudo y se estratificaron de acuerdo a niveles de PCR (< 2 , 2-10, > 10 mg/L), demostrando una asociación de aumento de mortalidad cardiovascular al incrementarse los niveles de PCR⁴².

Un metaanálisis de 14 estudios prospectivos, encontró un riesgo relativo de padecer futuros eventos cardiovasculares de 2 (95% CI=1,6-2,5) en la población general y 1,5 (95% CI=1,1-2,1), en pacientes con enfermedad arterial coronaria, cuando se compararon los niveles de PCR altos y bajos (Figura 5)⁴³.

El mecanismo por el cual la PCR se asocia con aumento de riesgo cardiovascular no está bien definido; estudios experimentales han asociado la PCR con daño directo vascular, activación del sistema de complemento, expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, estímulo de factores tisulares producidos por macrófagos y captación de LDL por macrófagos.⁴²

Figura 5 Estudios prospectivos de Proteína C Reactiva y enfermedad coronaria.



⁴³ J. Danesh, P. Whincup, M. Walker, L. Lennon, A. Thomson, P. Appleby, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated metaanalyses. British Medical Journal, 2000; 321:199-204

La PCR ultrasensible representa un factor de riesgo independiente y modificable para eventos cardiovasculares, sin embargo; las guías lo siguen considerando como factor de riesgo no tradicional.

- Homocisteinemia

La homocisteína juega un papel importante en el metabolismo de los folatos y la metionina; la cual es metabolizada por dos vías:

- a) Cuando las reservas de metionina son suficientes, la homocisteína entra en la vía de trans-sulfuración y es convertida a cisteína a través de una reacción catalizada por la cistationina- β -sintetasa-vitamina B6 dependiente.
- b) Cuando hay deficiencia de metionina, la homocisteína recibe un grupo metilo del N5 metil-tetrahidrofolato (catalizada por la enzima N5, N10 metilene-tetrahidrofolato reductasa) y es convertida en metionina por la metionina sintetasa, cuyo cofactor proviene de la vitamina B12. ⁴²

Alteraciones de la homocisteinemia, podrían ser secundarias a anomalías genéticas o adquiridas en las enzimas que participan en su metabolismo; las cuales podrían ocurrir aproximadamente en el 5% al 7% de la población general y en el 15 a 40% de los pacientes que tienen enfermedad cardiovascular.

Los mecanismos por los cuales la hiperhomocisteinemia causa daño vascular, aún no están bien establecidos, sin embargo; se ha asociado con:

- Alteración de la función endotelial a través de la generación de especies reactivas de oxígeno.
- Alteración en la biodisponibilidad del óxido nítrico.
- Proliferación de células de musculo liso.
- Incremento en la oxidación de LDL.
- Alteración en el sistema fibrinolítico a través de la modulación de la anexina II, la cual es un receptor endotelial, para el factor activador del plasminógeno tisular.
- Incremento de los factores de necrosis kappa β , factor de necrosis tumoral α , VCAM-1, metaloproteinasa 9. ⁴²

En 1969 McCully escribió el primer reporte, relacionando la hiperhomocisteinemia severa con aterosclerosis y trombosis vascular. Tiempo después, otros estudios

sugirieron que elevaciones leves a moderadas de homocisteína (>16 $\mu\text{mol/L}$), representaban un factor independiente para la enfermedad cardiovascular, tal es el caso del British United Provident Association Study, con un seguimiento de 8,7 años, el cual demostró una fuerte asociación, entre los niveles de homocisteína y la muerte cardiovascular; con un riesgo relativo de 2,9 entre el mayor y menor cuartil ⁴².

En el estudio Framingham's Elderly Cohort se reportó un riesgo relativo de 1,54 para todas las causas de muerte, siendo este significativo e independiente de los factores de riesgo tradicionales⁴².

Sin embargo; otros estudios no han demostrado esta relación, tal es el caso del Estudio de Intervención de Múltiples Factores de Riesgo (MRFIT), el cual reveló que en 712 pacientes, con un seguimiento de 20 años, no hubo diferencias significativas entre los que tenían niveles normales y elevados de homocisteína, para el punto compuesto mortalidad por enfermedad arterial coronaria fatal y no fatal. Estos hallazgos fueron confirmados en el estudio Caerphilly Cohort, en el que no se encontró diferencias entre el mayor y menor quintil ⁴².

Todo lo anterior ha generado gran controversia por la diversidad de resultados, además; la intervención con suplementos de folato no ha demostrado disminución del riesgo cardiovascular.³⁶⁻⁴⁴ Posibles explicaciones para estas diferencias están dadas por la heterogeneidad de la población, los tipos de ensayo, duración del seguimiento entre otros.⁴²

- Factores trombogénicos/hemostáticos: Fibrinógeno

El fibrinógeno presenta distintos mecanismos para el desarrollo de la trombosis y progresión de la aterosclerosis:

- a) Es el mayor determinante de la viscosidad sanguínea.
- b) Se une a las plaquetas activadas vía receptor GpIIb/IIIa, activando la agregación plaquetaria.
- c) Favorece la formación de fibrina y subsecuente trombo plaquetario.

⁴⁴ K. Harald Børnaa, I. Njølstad, P. Magne Ueland, H. Schirmer, A. Tverda, et al. Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction. New England Journal of Medicine. 2006; 354:1578-88

- d) Estimula la proliferación de las células de musculo liso y la proliferación de la placa de aterosclerosis.
- e) Es un reactante de fase aguda y su síntesis se incrementa durante el daño vascular.⁴²

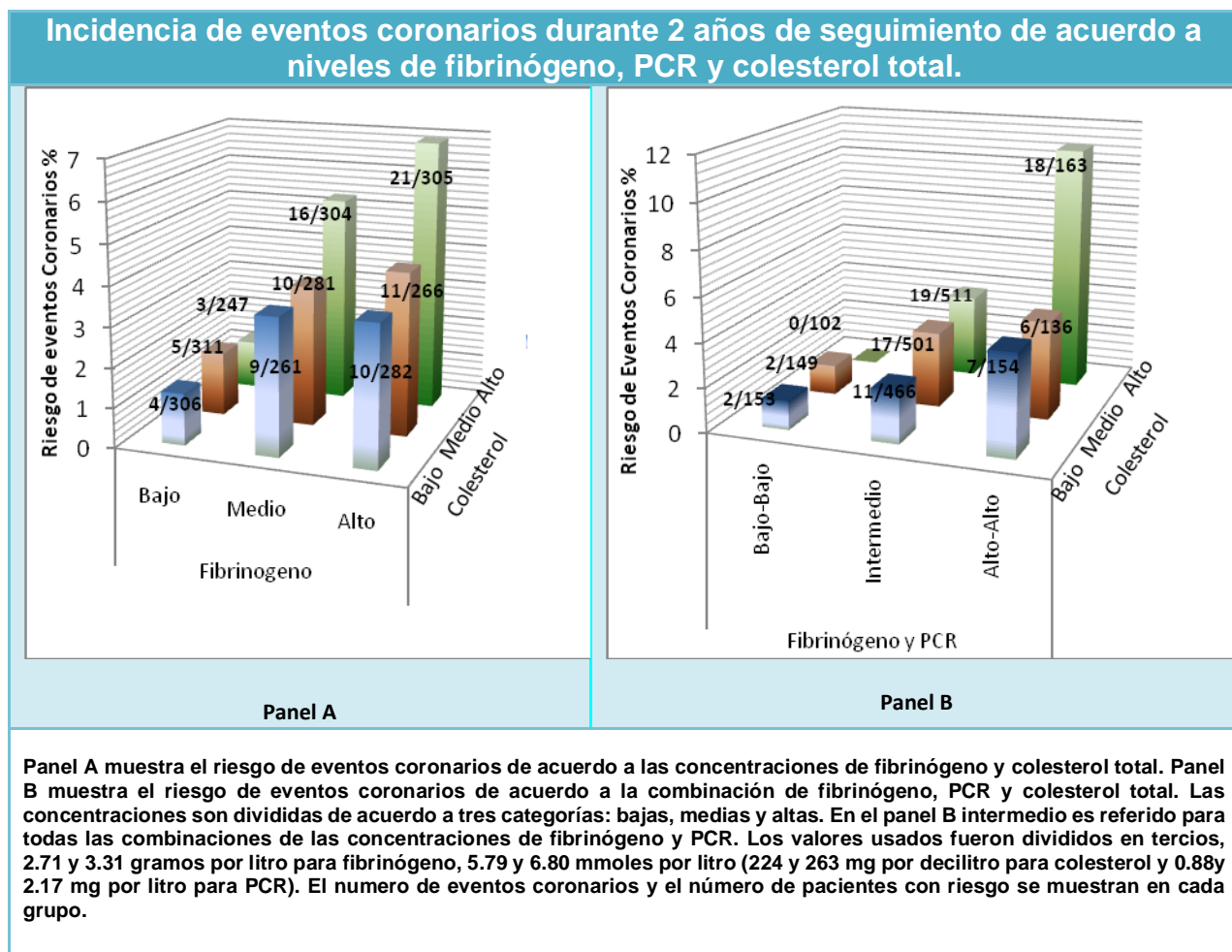
El fibrinógeno fue el primer factor relacionado con enfermedad cardiovascular en 1950, cuando se encontraron niveles elevados asociados a cardiopatía isquémica.

En 1980 el Northwick Park Heart Study, realizado en 1.511 hombres, demostró que los niveles elevados de fibrinógeno, se asociaron con un 84% de incremento de riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Otros estudios, como el Framingham Study y el estudio Munster Study, también encontraron asociación del fibrinógeno con eventos cardiovasculares.⁴²

En el estudio de S. Thompson y colaboradores, se analizaron 3.043 pacientes con enfermedad aterosclerótica y se midieron niveles de colesterol, PCR y fibrinógeno entre otros, encontrándose que el fibrinógeno actuaba como un factor de riesgo independiente y al aumentar los niveles de colesterol y su combinación con PCR, aumentaba el riesgo de eventos cardiovasculares.⁴⁵ (Figura 6)

⁴⁵ S.Thompson, J.Kienast, S. Pyke, F.Haverkate, and J. Vande Loo. Hemostatic Factors and The risk of Myocardial Infarction or Sudden Death in Patients with Angina Pectoris. New England Journal of Medicine. 1995,332(10):635-641

Figura 6 Relación del fibrinógeno, Proteína C Reactiva y Colesterol, con el riesgo de desarrollar eventos coronarios



Fuente: Modificado en forma parcial, traducido de S.Thompson, J.Kienast, S. Pyke, F.Haverkate, and J. Vande Loo. Hemostatic Factors and The risk of Myocardial Infarction or Sudden Death in Patients with Angina Pectoris. New England Journal of Medicine. 1995,332(10):635-641.

Como conclusión, se puede decir que en los distintos estudios, el fibrinógeno ha demostrado ser un predictor de eventos cardiovasculares, en pacientes con y sin enfermedad vascular. Sin embargo; a pesar de la gran evidencia, el NCEP-III no recomienda la medida del fibrinógeno como rutina en la valoración del riesgo cardiovascular.³⁶

- Glucemia en ayunas alterada

El estudio Framingham, demostró asociación entre el aumento de la glicemia en ayunas y enfermedad cardiovascular, además estableció la diabetes mellitus como un potente factor de riesgo cardiovascular. Cuando se combina la glicemia

en ayunas entre 100-125 mg/dl, con otros factores de riesgo en el síndrome metabólico, ha demostrado ser un factor de riesgo independiente.⁴⁶

Por sí misma, la glicemia en ayunas 100-125 mg/dl, no tiene la misma fuerza de asociación con la enfermedad cardiovascular, como la glicemia mayor de 126 mg/dl, por lo que no se ha establecido, en la valoración rutinaria para riesgo cardiovascular, en los pacientes con glicemias menores a esta cifra.

- Ácido Úrico

El ácido úrico es un antioxidante y parece mediar reacciones inmunes, pero su relevancia en la enfermedad cardiovascular, permanece pobremente entendida. Las elevaciones de las concentraciones sanguíneas de ácido úrico, podrían ser consecuencia de un daño genético, un aumento en su síntesis o disminución de su excreción renal.

La hiperuricemia se ha relacionado con aterosclerosis en procesos relacionados con:

- Procesos inflamatorios.
- Procesos de estrés oxidativo.
- Aumento de la disfunción endotelial.
- Estimulación del sistema inmune innato, a través de efectos por medio de microcristales de ácido úrico sobre las células dendríticas y células T.

En su efecto a nivel cardiovascular, podría pensarse que las especies reactivas de oxígeno son co-generadas, cuando se produce la síntesis de ácido úrico o su precursor xantina, a partir de la hipoxantina (catalizada por la enzima xantina oxidasa)⁴⁷.

Ningún estudio ha puesto de manifiesto que la reducción de ácido úrico en el humano, haya atenuado el desarrollo o la progresión de cualquier desorden cardiovascular. De hecho; disminuciones en los niveles sanguíneos de ácido úrico,

⁴⁶ Grundy, M; Brewer,B; Cleeman, J; Smith, S and Lenfant, C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Relate to Definition. Circulation Jan 27,2004.109:433-438

por medio de la utilización de alopurinol u oxipurinol, fallaron en demostrar beneficios en los pacientes con insuficiencia cardiaca.⁴⁷

Se ha visto que la hiperuricemia es rara en individuos de raza negra en África, especialmente en las zonas rurales, donde la agricultura tradicional y la dietas a base de leche fueron muy comunes, a diferencia de las zonas urbanas donde se ha encontrado una asociación con hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares, esto probablemente como consecuencia del consumo de comidas ricas en purinas y la disminución del consumo de frutas, vegetales y comida baja en grasas, como la dieta tipo DASH (enfoques dietéticos para detener la hipertensión arterial)⁴⁸

La asociación entre ácido úrico y enfermedad cardiovascular, fue ignorada hasta mediados de los 50's y principios de los 60's, cuando fue redescubierta. Desde entonces, se han realizado estudios epidemiológicos, que han reportado está relación con una amplia variedad de enfermedades cardiovasculares como: hipertensión arterial, síndrome metabólico, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular, demencia vascular, pre eclampsia y enfermedad renal.

La relación de hiperuricemia con enfermedad cardiovascular, no solo se ha observado con niveles de ácido úrico de más de 6mg/dl en mujeres o más de 7 mg/dl en hombres, sino también; con niveles considerados como normales de 5,2 mg/dl.⁴⁹

En el estudio finlandés, con una población de 1.423 hombres, sin aparente enfermedad cardiovascular y un seguimiento de 11,9 años, se concluyó que aquellos individuos que se encontraban en el tercil superior respecto al inferior con

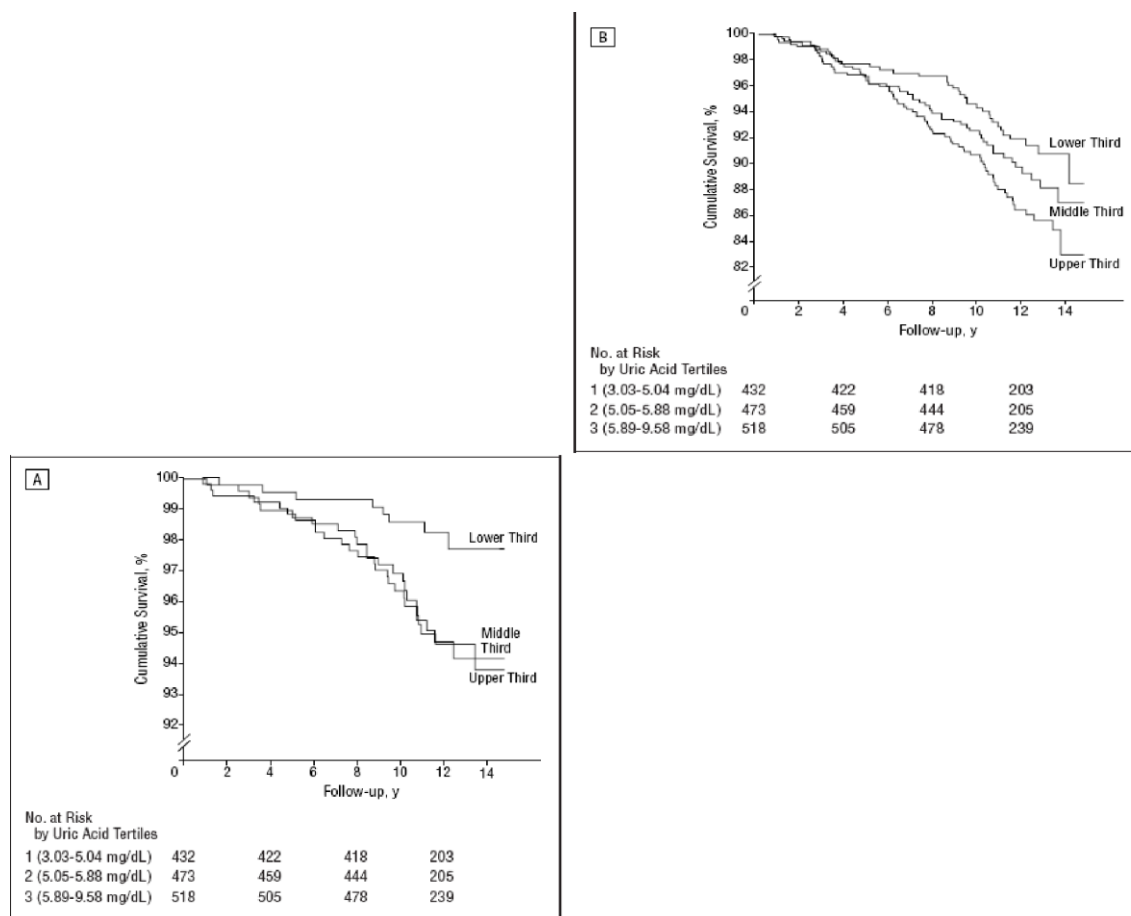
⁴⁷ A. Reyes. Significance of uric acid for the heart and vessels. *European Heart Journal*. 2006. August 15, 27(15): 1886

⁴⁸ R. Johnson and B. Rideout. Uric Acid and Diet — Insights into the Epidemic of Cardiovascular Disease. *NEJM*. March 11, 2004. 350(11): 1071-1073.

⁴⁹ D. Feig, D. Kang, R. Johnson. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *NEJM*. 2008. 23 Oct. 359(17):1811-21.

relación a la concentración de ácido úrico, tenían 2,5 veces más de riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular (Figura 7).⁵⁰

Figura 7 Riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular y por todas las causas de muerte durante un periodo de seguimiento de 11 años de acuerdo a los niveles de ácido úrico categorizado en terciles en 1423 hombres de mediana edad.



Kaplan-Meier hazard curves for cardiovascular (A) and all-cause (B) death for serum uric acid categorized into thirds.

Fuente: L. Niskanen, D. Laaksonen, K. Nyyssönen, G. Alfthan, H. Lakka et al. Uric Acid Level as a Risk Factor for Cardiovascular and All-Cause Mortality in Middle-aged Men. Arch Intern Med. 2004;164:1546-1551

⁵⁰ L. Niskanen, D. Laaksonen, K. Nyyssönen, G. Alfthan, H. Lakka et al. Uric Acid Level as a Risk Factor for Cardiovascular and All-Cause Mortality in Middle-aged Men. Arch Intern Med. 2004; 164:1546-1551

En la recopilación y análisis de estudios de hiperuricemia y riesgo cardiovascular, realizado por el Dr. José Agustín Arguedas se obtienen los siguientes datos:

1. ***“Estudio realizado en 425 pacientes con hipertensión esencial no tratada, con el objetivo de evaluar la relación entre los niveles de ácido úrico y las manifestaciones de lesión a órgano blanco tales como hipertrofia del ventrículo izquierdo, la microalbuminuria y las anomalías en el grosor de la íntima y la media carotídeas evaluadas por el ultrasonido. Se encontró que los pacientes que tenían lesión a órgano blanco también tenían niveles séricos de ácido úrico significativamente mayores que los que no tenían ese tipo de lesiones.”***⁵¹⁻⁵²
2. ***Estudio realizado en 619 pacientes hipertensos asintomáticos, en quienes se detectó una asociación significativa entre el índice de masa del ventrículo izquierdo y el ácido úrico sérico. Además, la combinación de ambos hallazgos fue un predictor independiente de sufrir eventos cardiovasculares.”***⁵¹⁻⁵³
3. ***Análisis realizado en 4385 individuos mayores de 55 años, sin enfermedad coronaria ni accidente vascular cerebral, participantes en el estudio prospectivo de población de Rotterdam. Después de un seguimiento promedio de más de 8 años, los autores encontraron que las concentraciones elevadas de ácido úrico sérico eran un factor de riesgo fuerte para el desarrollo de infarto de miocardio y de accidente vascular cerebral. La asociación disminuyó discretamente cuando se ajustó por otros factores de riesgo”.***⁵²⁻⁵⁴

⁵¹ Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, et al. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2005; 45:991-6.

⁵² J. Arguedas. Actualización Médica Periódica. Referencias Bibliográficas Seleccionadas. Diciembre 2006.67:1-3. <http://www.ampmd.com/flashpaper.cfm?d=52544>

⁵³ Iwashima Y, Horio T, Kamide K, et al. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension* 2006; 47:195-202.

⁵⁴ Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: The Rotterdam Study. *Stroke* 2006; 37:1503-7.

El British Regional Heart Study, con una población de 7.688 hombres entre 40 y 59 años, con un seguimiento de 16,8 años, demostró una asociación significativa entre los niveles elevados de ácido úrico y la enfermedad coronaria fatal y no fatal.

Sin embargo; esta relación desaparece cuando se corrige para otros factores de riesgo, principalmente el colesterol total.⁵⁵

El estudio de Atherosclerosis Risk in Communities, con una población 11.048 individuos aparentemente sanos, demostró una supuesta asociación entre las concentraciones de ácido úrico y aterosclerosis temprana carotídea, lo cual fue dependiente de otros factores de riesgo al corregirlos.⁵⁵

A pesar de que existen estudios que muestran asociación entre la hiperuricemia y la enfermedad cardiovascular, muchos de ellos no han logrado demostrar beneficios al disminuir farmacológicamente el ácido úrico; además, al analizar hiperuricemia independientemente de otros factores de riesgo, no se logra encontrar asociación con riesgo cardiovascular.

- Factores trombogénicos/hemostáticos (Factor VII activado, Factor de von Willebrand, Factor V de Leiden, PCR, antitrombina III) ⁽³⁸⁻⁴⁵⁾

Sabemos que la enfermedad aterosclerótica es un proceso inflamatorio y trombótico, además; que el aumento de la concentración plasmática de factores relacionados con hemostasia podría relacionarse con el riesgo cardiovascular.

Sin embargo, la fuerza de asociación no ha sido bien definida y existe poca evidencia del mismo. Un ejemplo, es el estudio ECAT realizado en 3.043 pacientes con angina, a los cuales se les realizó angiografía coronaria con un seguimiento de 2 años y en el cual se midieron distintos factores hemostáticos entre ellos: el antígeno del Factor de Von Willebrand, el cual resultó ser un predictor independiente, para subsecuentes síndromes coronarios agudos ⁽⁴⁵⁾

⁵⁵ W. Waring, D. Weeb, S. Maxwell. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. Q. J. Med. 2000; 93:707-713.

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

A continuación, se detalla la metodología a utilizar, la técnica y el tipo de investigación, define la población y sus características, describe el instrumento y la operacionalización de las variables.

Como fuente primaria de información se utilizó el informe estadístico elaborado por la Oficina de Bioestadística del Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social y las revisiones bibliográficas.

Los buscadores de internet que corresponden a fuentes secundarias utilizados fueron medline®.

Se realizaron entrevistas en profundidad con especialistas de las ramas de endocrinología, reumatología y hematología.

3.1 Análisis de Información

Diseño de la muestra

La presente investigación, es un estudio de tipo exploratorio en el cual se requiere de una serie de datos, establecer las variables no tradicionales para inferir factores de riesgo trombóticos, lipídicos e inflamatorios no tradicionales, con el Infarto Agudo del Miocardio y los que presentan enfermedad coronaria asintomática; así como la combinación de estos factores con HDL y PCR.

Por ello, se diseñará una muestra que simule un diseño cuasi-experimental, esto es que se seleccionaran todos los pacientes que presenten IAM durante el periodo de estudio, y paralelamente se seleccionará un paciente que asiste a la consulta externa de cardiología con historia de infarto miocardio previo (grupo de enfermedad coronaria asintomática) controlando edad, sexo, lugar de residencia.

Análisis de datos

El análisis estadístico de los datos se basará en técnicas estadísticas descriptivas, como por ejemplo, análisis de frecuencias por factor de riesgo para cada uno de los grupos bajo estudio, frecuencia y porcentaje de participantes por provincia, y la determinación del riesgo relativo entre los factores y el grupo bajo estudio.

Las pruebas estadísticas a utilizar son el análisis de varianza para comparación de medias entre poblaciones y así determinar si existen diferencias significativas en el valor de los factores de riesgo trombóticos, lipídico, inflamatorios, y la combinación de PCR+PCR entre los pacientes con IAM y con enfermedad coronaria, y entre sexos; tal como se estableció en la Ha del estudio.

Hipótesis de la ANOVA:

H_0 : Los valores medios de los factores a estudiar son iguales por sexo.

H_1 : Al menos uno de los promedios es diferente.

Se presenta el modelo de análisis de variancia a utilizar.

Fuente de Variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado Medio	Razón de la variancia
Entre Grupos	$SC_{entre} = \sum_{j=1}^k n_j (\bar{x}_{.j} - \bar{x}_{..})^2$	$k - 1$	$CM_{entre} = \frac{SC_{entre}}{k - 1}$	F $R.V. = \frac{CM_{entre}}{CM_{dentro}}$
Dentro de Grupos	$SC_{dentro} = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x}_{.j})^2$	$n - k$	$CM_{dentro} = \frac{SC_{dentro}}{n - k}$	
Total	$SC_{total} = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x}_{..})^2$	$n - 1$		

Asimismo, se probará la hipótesis nula:

H_0 : El valor medio de los factores es igual entre los grupos bajo estudio

H_1 : El valor medio de los factores es diferente entre los grupos bajo estudio

Utilizando el estadístico de prueba T de Student.

$$t = \frac{\bar{x} - \mu_0}{s / \sqrt{n}}; \text{ para } t_{(1-\alpha/2), n-1, gl}$$

Esta prueba se realizará con un 95% de confianza.

Asimismo, como el Infarto Agudo del Miocardio, es un evento que tiene características multifactoriales, se recurrió a la utilización de las siguientes técnicas estadísticas de análisis multivariable con el fin de probar las hipótesis previamente establecidas como H_i :

Análisis de factores: es una técnica estadística multivariable que permite elaborar constructos o grupos de variables asociadas que permiten explicar un fenómeno. El objetivo principal del análisis de factores es describir, la relación de covarianza entre muchas variables en términos de unas pocas variables aleatorias que están presentes pero que no son fácilmente observables.

Es decir, todas las variables dentro de un grupo particular están altamente correlacionadas entre sí, pero a su vez tienen poca relación con otro grupo de variables. Por lo tanto, cada grupo de variables relacionadas representa un constructo o factor que es responsable por las correlaciones observadas.

El modelo de análisis de factores es el siguiente:

$$X_{(p*1)} = \mu_{(p*1)} + L_{(p*m)} F_{(m*n)} + \varepsilon_{(p*1)} \text{ donde:}$$

μ_i = el promedio de la variable i - ésima

ε_i = es el i -ésimo factor específico

F_j = j -ésimo factor común

l_{ij} = carga en la i -ésima variable dentro del j -ésimo factor.

Los factores deben cumplir con las siguientes condiciones:

F y ε son independientes

$E(F) = 0$, esto que el promedio de los puntajes de los factores es igual a 0

$COV(F) = I$, la matriz de covarianza debe ser unitaria.

El promedio de los errores es igual a cero

La matriz de covarianza de los errores es una matriz diagonal.

En este caso, este método permitirá determinar los grupos de variables y su peso para explicar su aporte en la descripción de los pacientes con Infarto Agudo del Miocardio, por medio de los factores trombóticos, lipídicos e inflamatorios.

Análisis de conglomerados: Con esta técnica multivariable se clasifican los elementos de la muestra según su grado de similitud en las variables estadísticamente significativas en los factores calculados en el paso anterior, basados en la distancia de Ward, la cual maximiza la diferencia entre grupos y minimiza la diferencia en los miembros que pertenecen, al mismo grupo.

Análisis discriminante: Con esta técnica se construirá un indicador que permitirá clasificar los pacientes según el nivel de riesgo de Infarto Agudo del Miocardio, establecer los límites y las cargas de las variables que permiten discriminar entre los diferentes grupos de riesgo.

El modelo de análisis discriminante es el siguiente:

$$D = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p$$

donde:

D = es la función discriminante

β_i = es el i-ésimo coeficiente estimado con respecto a los datos

X_i = es el valor de la variable independiente i

Los valores β son calculados de tal forma que los valores de la función discriminante difieran lo más posible entre los grupos, maximizando la razón de la suma de cuadrados entre grupos entre la suma de cuadrados dentro de grupos.

El procesamiento de los datos se realizó mediante la utilización de los programas estadísticos: SPSS (Statistical Package for Social Science) versión 22.0 y Stata para el análisis estadístico de los datos y para la presentación del informe final se utilizaron los programas Excel Word y Power Point de Microsoft®.

3.2 Población y muestra

La población del estudio estará constituida por todos los pacientes que egresaron con el diagnóstico de infarto agudo del miocardio y los pacientes de consulta externa con enfermedad coronaria asintomática, atendidos en el Hospital México durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2014 al 30 de junio del 2014. Este periodo se obtuvo al analizar las variaciones en el número de egresos en el Hospital México con diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) del periodo de enero 2004 a junio del 2010. (Gráfico 11).

Los pacientes con diagnóstico de IAM serán citados al mes del egreso del hospital en el servicio de cardiología para ser incluidos en el estudio y a los 2 meses del episodio para la toma de las muestras. Además, seguirán su control en el servicio de acuerdo a los protocolos institucionales.

Los pacientes con enfermedad coronaria asintomática, serán aquellos con historia de infarto del miocardio previo y serán citados a la semana de la cita en consulta externa en ayunas de 8 a 12 horas, con aprobación previa del consentimiento informado, para la recolección de muestras de laboratorios.

3.2.1 Criterios de Inclusión

1. Sujetos masculinos o femeninos mayores de 18 años.
2. Pacientes de consulta externa con enfermedad coronaria asintomática y pacientes con infarto agudo del miocardio diagnosticado dentro del periodo de estudio citados un mes después del evento en el servicio de cardiología.

3.2.2 Criterios de Exclusión

1. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
2. Pacientes con lesión renal crónica (LRC).
3. Pacientes con cáncer o enfermedad terminal.
4. Pacientes con enfermedad del colágeno: artritis reumatoide, enfermedad de Reiter, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, psoriasis.
5. Pacientes que estén consumiendo esteroides.
6. Pacientes con linfoma o leucemia.

7. Pacientes con sepsis severa.

3.3 Instrumentos para la recolección de datos

Para el estudio, se seleccionarán los pacientes egresados con diagnóstico de infarto agudo del miocardio, según se indica en las normas internacionales por clínica, electrocardiografía o elevación de enzimas cardíacas como:

- Troponina I
- CPK total y MB

El periodo estimado de inclusión de pacientes es de cuatro meses, lo que corresponde a la mayor incidencia de pacientes con IAM en los últimos cinco años.

Cabe resaltar que a cada paciente se le asignará una numeración continua según el periodo de tiempo del 1 enero del 2014 al 30 de junio del 2014.

A todos los sujetos post infarto agudo del miocardio se le citará al mes del evento al servicio de cardiología, para la evaluación estipulada como parte del protocolo de la institución para el seguimiento de estos pacientes. Se determinará si cumple los criterios de inclusión en el estudio.

Si el paciente no cumple los criterios de inclusión, continuará los controles normalmente establecidos por la institución.

Además, se recolectará un grupo de control de enfermedad coronaria asintomática a quienes se les realizará las mismas pruebas de laboratorio que las tomadas con el diagnóstico de infarto agudo del miocardio.

Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión se citarán al mes después de su primer control posterior al IAM para la recolección de muestra para exámenes que incluyen:

- a) Perfil de lípidos: LDL-Colesterol, Colesterol Total, Triglicéridos, HDL-Colesterol.
- b) PCR ultrasensible (PCRus).
- c) Fibrinógeno.
- d) Homocisteína.
- e) Glicemia.
- f) Ácido Úrico.

- g) Antitrombina III.
- h) Factor von Willebrand.
- i) Cuantificación del Factor VII.
- j) Resistencia a la proteína C.
- k) HbA1c.

Para procesar las muestras indicadas, se utilizarán los siguientes métodos enzimáticos y equipo de laboratorio:

- Troponina I: El reactivo consta de varios pocillos, todos los reactivos están incluidos en cada uno de estos del cartucho reactivo. Estos pocillos contienen: a) AcMo anticTnl. conjugada con fosfatasa alcalina y azida sódica; b) partículas magnéticas revestidas con AcMo (Anticuerpo monoclonal) anticTnl; c) sustrato CDP-Star® (Applied Biosystems) quimioluminiscente; d) tapón de muestra Tris Azida sódica y e) tienen tapón de lavado tris Azida sódica.
- CPK MB: El Reactivo CKMB, junto con el Sistemas SYNCHRON LX®, Sistemas UniCel® Dx C 600/800, se usa para la determinación cuantitativa de la actividad de Isoenzima de Creatincinasa - MB en suero o plasma humanos.
- Perfil de Lípidos: colesterol total, LDL: método enzimático (Glu 3 Glucosa Oxidasa) Beckman - Coulter®. Equipos DX 600 y 800®.
- Triglicéridos: método (Glu 3 Glucosa Oxidasa) Beckman - Coulter®. Equipos DX 600 y 800®.
- HDL: Método Homogéneo (Glu 3 Glucosa Oxidasa). Equipo Beckman - Coulter DX 600 y 800®.
- PCR ultrasensible: Método inmunoturbidimétrico. Equipo Sistemas SYNCHRON®
- Fibrinógeno: Turbidimetría Ca²⁺. Equipo SYSMEX – CA540®.
- Homocisteína: método S – adenosil – L – homocisteína SAH de Axym®. Equipo Axym®.
- Glicemia: método enzimático (Glu 3 Glucosa Oxidasa) Beckman - Coulter®. Equipos DX 600 y 800®.

- **Acido Úrico:** El Reactivo URIC, junto con el Calibrador Multi de Sistemas SYNCHRON® y el Sistemas SYNCHRON LX®, el Sistemas UniCel® DxC 600/800, se usa para la determinación cuantitativa de la concentración de Ácido Úrico en suero, plasma u orina humanos.
- **Antitrombina III, Factor von Willebrand, Cuantificación del Factor VII, Resistencia a la proteína C,** Equipo: Modelo STA Compact de Diagnóstica Stago.

Troponina I⁵⁶

El procedimiento PATHFAST cTnI (troponina I cardiaca) se basa en CLEIA (Inmunoensayo enzimático quimioluminiscente y MAGTRATION®. (es una tecnología de separación de unión libre en la que se lavan partículas magnéticas en la punta de la pipeta y es el nombre comercial de Precision System Science. En este procedimiento, se mezcla con la muestra el anticuerpo monoclonal anti cTnI marcado con fosfatasa alcalina y partículas magnéticas revestidas con anticuerpo monoclonal anti cTnI.

La cT contenida en la muestra se une a los anticuerpos anti cTnI formando un inmunocomplejo con el anticuerpo marcado con la enzima y las partículas magnéticas revestidas con anticuerpos, después de retirar el anticuerpo marcado con enzima que no se ha unido, se añade un sustrato quimioluminiscente al inmunocomplejo después de una corta incubación se detecta la luminiscencia generada por la reacción enzimática.

La intensidad de la luminiscencia medida está en relación con la concentración de cTnI en la muestra, que se calcula mediante una curva estándar.

CPK MB⁵⁷

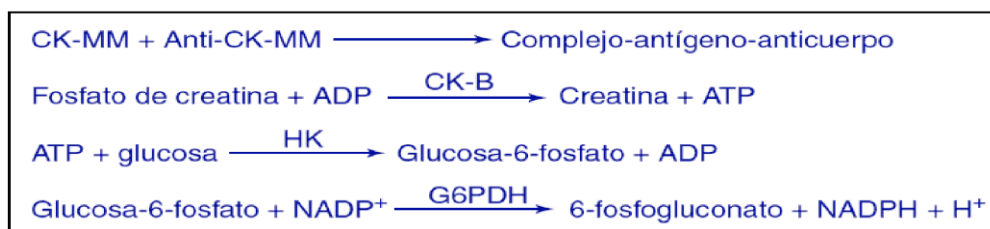
El Reactivo CPK MB se basa en modificaciones al ensayo de Wurzburg *et al.* La actividad de la creatincinasa se mide en presencia del anticuerpo contra el monómero M de la creatincinasa, el cual inhibe completamente la creatincinasa-MM sin afectar la actividad del monómero B de la creatincinasa-MB ni de la creatincinasa-BB.

Considerando que la creatincinasa-MB consta de las subunidades equivalentes M y B, la actividad que se mide es un 50 por ciento de la actividad que se encuentra en ausencia del anticuerpo. Primero, la muestra se preincuba con el reactivo, que contiene el anticuerpo anti-M. La actividad del monómero creatincinasa-B es determinada mediante la secuencia de la reacción de Oliver, después de añadir fosfato de creatina. En la reacción, la creatincinasa-B cataliza la transferencia de un grupo fosfato del sustrato fosfato de creatina a difosfato de adenosina (ADP). La subsiguiente formación de trifosfato de adenosina (ATP) se mide mediante dos reacciones acopladas, catalizadas por la hexocinasa (HK) y la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH), produciendo β -nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH) a partir de β -nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP).

El Sistema SYNCHRON® dispensa en forma automática los volúmenes apropiados de muestra y reactivo en una cubeta. La proporción es una parte de muestra a 10 partes de reactivo. El sistema controla el cambio de absorbancia a 340 nanómetros. Este cambio de absorbancia se da por la producción de NADP, o bien por el cambio de NADPH a NADP. El cambio de absorbancia es directamente proporcional a la actividad de la creatincinasa-B en la muestra y es usado por el sistema para calcular y expresar la actividad de la creatincinasa-MB.

⁵⁷ Manual de Información de Químicas PN A18572AC (noviembre 2006) Copyright © 2006 Beckman Coulter, Inc.

ESQUEMA DE LA REACCIÓN QUÍMICA



Fuente: Manual de Información de Químicas. Synchron Sistemas Clínicos. Beckman coulter. Nov 2006

Perfil Lipídico.

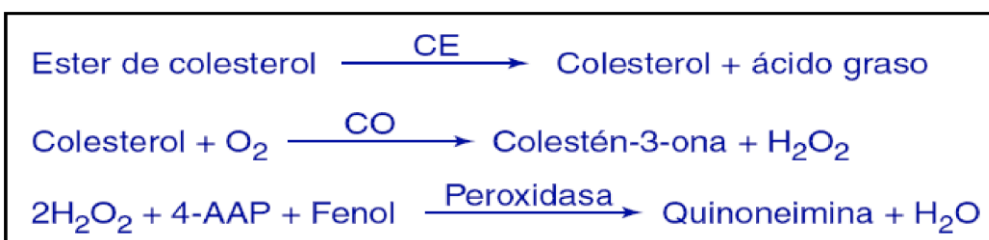
Colesterol⁵⁷

El Colesterol Total se mide por la siguiente metodología:

El Reactivo CHOL, mide la concentración de colesterol por un método de punto final a tiempo fijo 1, 2, 3. En la reacción, colesterol esterase (CE) hidroliza los ésteres de colesterol a colesterol libre y ácidos grasos. El colesterol libre es oxidado a colesteno-3-one y peróxido de hidrógeno por la colesterol oxidasa (CO). La peroxidasa cataliza la reacción del peróxido de hidrógeno con 4-aminoantipirina (4-AAP) y fenol y produce un producto de quinoniemina de color, que se mide a 520 nm.

El Sistema SYNCHRON® dispensa en forma automática los volúmenes apropiados de muestra y reactivo en una cubeta. La proporción es una parte de muestra a 100 partes de reactivo. El sistema controla el cambio de absorbancia a 520 nanómetros. Este cambio de absorbancia es directamente proporcional a la concentración de CHOL en la muestra y es usado por el sistema para calcular y expresar la concentración de CHOL.

ESQUEMA DE LA REACCIÓN QUÍMICA



Fuente: Manual de Información de Químicas. Synchron Sistemas Clínicos. Beckman coulter. Nov 2006

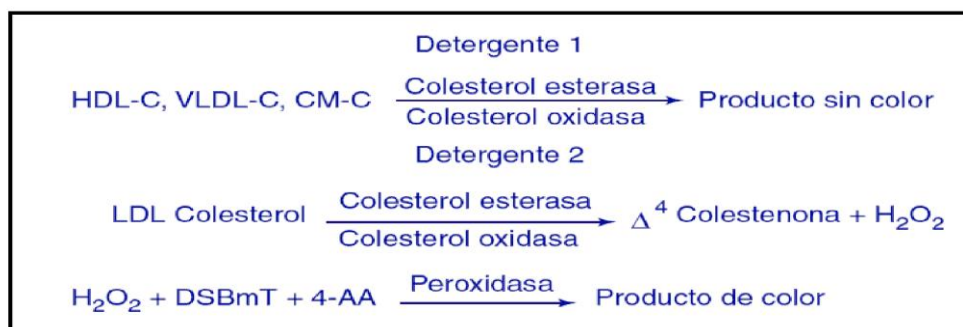
LDL Colesterol⁵⁷

El método de colesterol LDL directo es un ensayo homogéneo sin la necesidad de un tratamiento previo o de pasos de centrifugado. El método depende de un detergente singular que disuelve sólo aquellas partículas de las lipoproteínas que no contienen LDL y libera el colesterol a fin de que reaccione con la colesterol-esterasa y colesterol-oxidasa para desencadenar una reacción que no genera color. Un segundo detergente disuelve las partículas de LDL restantes y un acoplador cromogénico permite la generación de color.

El Reactivo LDLD se usa para medir la concentración de colesterol mediante un método de punto final a tiempo fijo.

El Sistema SYNCHRON® dispensa en forma automática los volúmenes apropiados de muestra de LDL colesterol y reactivo en una cubeta. La proporción es una parte de muestra a 93 partes de reactivo. El sistema controla el cambio de absorbancia a 560 nanómetros. Este cambio de absorbancia es directamente proporcional a la concentración de colesterol LDL en la muestra y es usado por el sistema para calcular y expresar la concentración de colesterol LDL.

ESQUEMA DE LA REACCIÓN QUÍMICA



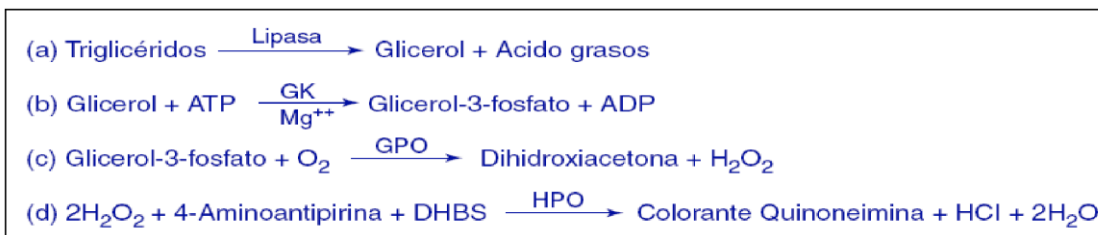
Fuente: Manual de Información de Químicas. Synchron Sistemas Clínicos. Beckman coulter. Nov 2006

Triglicéridos⁵⁷

El Reactivo GPO se usa para medir la concentración de triglicéridos mediante un método de punto final a tiempo fijo. Los triglicéridos en la muestra son hidrolizados a glicerol y ácidos grasos libres por acción de la lipasa. Una secuencia de tres pasos enzimáticos acoplados usando cinasa de glicerol (GK), glicerol fosfato oxidasa (GPO), y peroxidasa de rábano picante (HPO) causa el acoplamiento oxidante del ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibenzenosulfónico (DHBS) con 4-aminoantipirina y forma un colorante rojo de quinona imina.

El Sistema SYNCHRON® dispensa en forma automática los volúmenes apropiados de muestra y reactivo en una cubeta. La proporción es una parte de muestra a 100 partes de reactivo. El sistema controla el cambio de absorbancia a 520 nanómetros. Este cambio de absorbancia es directamente proporcional a la concentración de TG en la muestra y es usado por el sistema para calcular y expresar la concentración de TG.

ESQUEMA DE LA REACCIÓN QUÍMICA



Fuente: Manual de Información de Químicas. Synchron Sistemas Clínicos. Beckman coulter. Nov 2006

HDL Colesterol⁵⁷

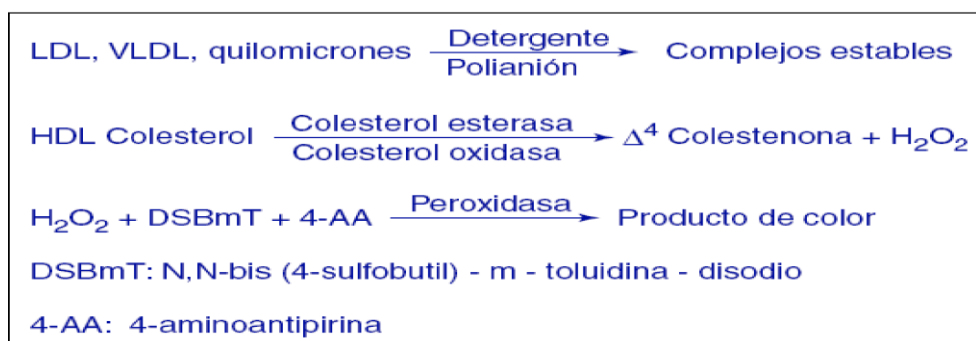
Este método directo para HDL colesterol es un ensayo homogéneo que no requiere centrifugación ni ningún tratamiento previo fuera de línea. El método depende de un detergente especial que solubiliza únicamente las partículas de lipoproteína HDL y libera el colesterol para que reaccione con la colesterol esterasa y la colesterol oxidasa en presencia de cromógenos para producir un producto de color. El mismo detergente también inhibe la reacción de las enzimas de colesterol con las lipoproteínas LDL, VLDL y los quilomicrones mediante la adsorción a sus superficies.

Un polianión contenido en el reactivo mejora la selectividad del ensayo de HDL colesterol estableciendo enlaces con LDL, VLDL y quilomicrones.

El Reactivo HDLD se usa para medir la concentración de colesterol mediante un método de punto final a tiempo fijo.

El Sistema SYNCHRON® dispensa en forma automática los volúmenes apropiados de muestra de colesterol HDL y reactivo en una cubeta. La proporción es una parte de muestra a 93 partes de reactivo. El sistema controla el cambio de absorbancia a 560 nanómetros. Este cambio de absorbancia es directamente proporcional a la concentración de colesterol en la muestra y es usado por el sistema para calcular y expresar la concentración de colesterol HDL.

ESQUEMA DE LA REACCIÓN QUÍMICA



Fuente: Manual de Información de Químicas. Synchron Sistemas Clínicos. Beckman coulter. Nov 2006

Proteína C reactiva Ultrasensible ⁵⁷

El Reactivo CRPH de los Sistemas SYNCHRON® se basa en una metodología cinética de alta sensibilidad de inmunoensayo con partículas en el infrarrojo próximo. Las partículas recubiertas con anticuerpo anti-CRP se ligan a la CRP de la muestra del paciente, formando agregados insolubles que causan turbidez.

El Sistema SYNCHRON® dispensa en forma automática los volúmenes apropiados de muestra y reactivo en una cubeta. La proporción es una parte de muestra a 26 partes de reactivo. El sistema controla el cambio de absorbancia a 940 nanómetros. Este cambio de absorbancia es directamente proporcional a la concentración de proteína C-reativa en la muestra y es usado por el sistema para

calcular y expresar la concentración de proteína C-reactiva basándose en una curva de calibración predeterminada y corregida, de un solo punto.

ESQUEMA DE LA REACCIÓN QUÍMICA

Proteína C reactiva(muestra) + Anti-CRP ligado a partícula(anticuerpo) → [Complejo proteína C reactiva(muestra)-anticuerpo]

Fuente: Manual de Información de Químicas. Synchron Sistemas Clínicos. Beckman coulter. Nov 2006

Fibrinógeno⁵⁸

La determinación se realiza siguiendo el método para determinación de fibrinógeno SIEMENS Dade® Reactivo de Trombina 2008.

La trombina transforma la proteína plasmática fibrinógeno en su polímero no soluble la fibrina. El tiempo de coagulación de plasma diluido es directamente proporcional a la concentración de fibrinógeno en el plasma. Klaus desarrolló un método basado en la medida del tiempo de coagulación del plasma diluido después de adicionarle trombina. El valor de este tiempo así obtenido se compara con el de un preparado de fibrinógeno estandarizado. El reactivo es Thrombin Reagent, son preparados de trombina bovina liofilizados aproximadamente 100 IU/ml con estabilizadores y una solución de tapón

Homocisteína⁵⁹

La determinación de homocisteína se realiza mediante el método de laboratorio Abbott AXSYM (AXSYM Homocisteína), por el proceso de FPIA (florescence polarization immuno assay) para la medición cuantitativa de la L homocisteína en el plasma en el sistema AXSYM.

Para la determinación se utiliza una muestra de suero con EDTA y se pone la muestra en hielo por seis horas antes de la centrifugación.

⁵⁸ Manual técnico SIEMENS mayo 2008, REF B4233 G25E0501682 pág. 6

⁵⁹ Manual técnico de ABBOTT Diagnostics Division AXSYM Homocysteine IVD REF 5F51-20ABBL 143 / R7 July 2007

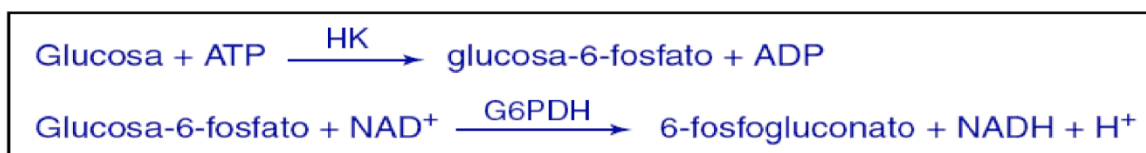
El paquete de reactivo utilizado es el de AXSYM homocisteína 5F51-20. Se requieren controles de homocisteína 9F84-10 calibradores de homocisteína 9F84-10, solución 4 diluyente 8A46, solución limpiadora 9A35-05, copas 8A76-01.

Glicemia⁵⁷

El Reactivo GLU se usa para medir la concentración de glucosa mediante un método de punto final a tiempo fijo 1. En la reacción, la hexocinasa (HK) cataliza la transferencia de un grupo fosfato de trifosfato de adenosina (ATP) a glucosa, y forma difosfato de adenosina (ADP) y glucosa 6-fosfato. Luego, la glucosa 6-fosfato se oxida a 6-fosfogluconato con la reducción concomitante de NAD a NADH por la acción catalítica de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDPH).

El Sistema SYNCHRON® dispensa en forma automática los volúmenes apropiados de muestra y reactivo en una cubeta. La proporción es una parte de muestra a 100 partes de reactivo. El sistema controla el cambio de absorbancia a 340 nanómetros. Este cambio de absorbancia es directamente proporcional a la concentración de GLU en la muestra y es usado por el sistema para calcular y expresar la concentración de GLU.

ESQUEMA DE LA REACCIÓN QUÍMICA



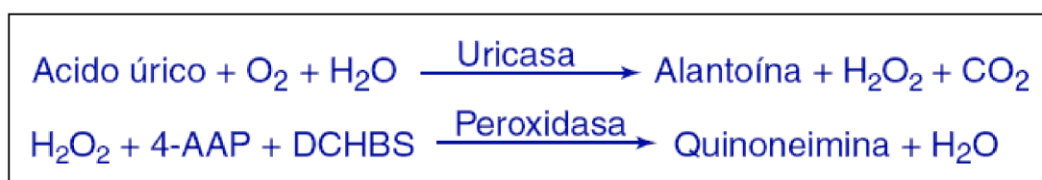
Fuente: Manual de Información de Químicas. Synchron Sistemas Clínicos. Beckman coulter. Nov 2006

Ácido Úrico⁵⁷

El Reactivo URIC se usa para medir la concentración de ácido úrico por un método de punto final a tiempo fijo. El ácido úrico es oxidado por uricasa, y forma alantoína y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno reacciona con 4-aminoantipirina (4-AAP) y 3,5-dicloro-2-hidroxibenzeno sulfonato (DCHBS) en una reacción catalizada por peroxidasa y produce un producto de color.

El Sistema SYNCHRON® diluye las muestras de orina en forma automática y dispensa los volúmenes apropiados de muestra y reactivo en una cubeta. La proporción es una parte de muestra a 25 partes de reactivo para suero o plasma, y una parte de muestra diluida a 25 partes de reactivo para orina. El sistema controla el cambio de absorbancia a 520 nanómetros. Este cambio de absorbancia es directamente proporcional a la concentración de ácido úrico en la muestra y es usado por el sistema para calcular y expresar la concentración de ácido úrico.

ESQUEMA DE LA REACCIÓN QUÍMICA



Fuente: Manual de Información de Químicas. Synchron Sistemas Clínicos. Beckman coulter. Nov 2006

Anti trombina III⁶⁰

La determinación de la actividad antitrombínica se realiza con los kits STA®-Stachrom®

La antitrombina ejerce una acción inhibitoria potente e inmediata sobre la trombina en presencia de heparina. El procedimiento de prueba del STA® - Stachrom® AT III está compuesto de dos etapas:

- primero se incuba el plasma por analizar con un exceso conocido de trombina (Reactivo 1) en presencia de heparina.
- la trombina residual es cuantificada por su acción amidolítica sobre el sustrato cromogénico sintético CBS 61.50 (Reactivo 2) (liberación de pNa medida a 405 nm). Dado que la cantidad de trombina neutralizada en la primera etapa de la reacción es proporcional al nivel de AT presente en el plasma por analizar, se desprende que la trombina residual en la segunda etapa de la reacción (medida por la liberación de pNA) será inversamente proporcional al nivel de AT en el plasma analizado.

⁶⁰

El procedimiento de prueba descrito no es afectado por dosis terapéuticas de heparina. El Kit tiene 3 reactivos, el primero de 11,3 nKat de trombina bovina por ml, después de la reconstitución liofilizado. El segundo reactivo sustrato cromogénico CBS 61.50, EtM-SPRo-Arg-pNA, AcOH, aprox 1,4 μ mol por ml después de reconstitución, liofilizado. El reactivo 3, tiene un vial de 3 ml (REF 00596) o vial de 6 ml (REF00672) de solvente que contiene heparina.

Factor V Leiden⁶¹

El Factor V Leiden es una prueba de coagulación funcional para la determinación de la resistencia del Factor V Leiden a la proteína C activada (APC - R) debida a una mutación en el FV Leiden.

La activación del complejo de protrombina se produce por un activador de la protrombina dependiente del factor FVa, aislado del veneno de la víbora tigre la australiana (*Notechis scutatus*), lo cual elimina potenciales interferencias debidas a factores de la cascada de la coagulación acumulados.

Esta menor interferencia y especificidad de la prueba se ve favorecida además por el hecho de ser independiente del calcio endógeno. Las interferencias producidas en la muestra de sangre por heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular o por el pentasacárido también se neutralizan por la adición de polibreno en el reactivo 1 y 2. El plasma problema se mezcla con el reactivo 4 y se incuba a 37°C, en presencia o ausencia de APC, con un activador del factor V (RVV-V), aislado del veneno de víbora de Russel (*Daboia Russelli*). La coagulación se desencadena en ausencia del calcio por adición del activador de la protrombina dependiente del FVa. Se determinan los tiempos de coagulación y el cociente (tiempo de coagulación en presencia de APC/tiempo de coagulación en ausencia de APC).

⁶¹ Manual Pefakit ® APC-R Factor V Leiden. Pentapharm. Versión 3.0- IVD-para uso diagnóstico in –vitro 26.02.2008. REF 801260

Factor Von Willebrand⁶²

El estudio está basado en el cambio de turbidez de la suspensión de micropartículas. Cuando se colocan microesferas de látex en las cuales se fijan por covalencia, anticuerpos específicos para AWVF en presencia de factor Von Willebrand en el plasma a examinar, la reacción antígeno anticuerpo provocan una aglutinación de estas microesferas. Tal fenómeno induce a un aumento de la turbidez de la mezcla, medida fotométricamente.

Factor VII⁶³

Este test mide en presencia de STA neoplastina los tiempos de coagulación de un sistema donde todos los factores están presentes constantemente exceptuando el factor VII aportado o que proviene de la muestra a estudiar.

Reactivos: el kit contiene plasma humano y tratado congelado, en el que se ha removido el factor VII por inmunoadsorción inmunoselectiva. Se requieren el STA neoplastina CI.

⁶² Manual diagnóstica STAGO S.A.S REF 00518 Enero 2008

⁶³ Manual diagnóstica STAGO S.A.S REF 00743. 26229- Septiembre 2004

Tabla 5 Valores de Referencia de laboratorio y valor de referencia de aumento de riesgo para Infarto Agudo de Miocardio.

Sustancia	Rango de referencia del laboratorio del Hospital México	Valor de riesgo para IAM Según la literatura
Troponina I	<0,02ng/ml	> 0,02ng/ml
CPK MB	<24 UI/L	>24 UI/L
Col total	<200 mg/dl ⁽⁵⁷⁾	>200 mg/dl ^(3,7,36)
LDL	<100 mg/dl ⁽⁵⁷⁾	>100 mg/dl ^(3,7,36)
Triglicéridos	200-400 mg/dl ⁽⁵⁷⁾	>150 mg/dl ^(3,36,46)
HDL en hombre	>45mg/dl ⁽⁵⁷⁾	<40mg/dl ^(3,7,36,46)
HDL en mujer	>55mg/dl ⁽⁵⁷⁾	<50mg/dl ^(3,7,36,46)
PCR Ultrasensible	<1.0mg/L ⁽⁵⁸⁾	>1.0mg/L ^(45 64)
Fibrinógeno	1,8 a 3,5 g/l ⁽⁵⁷⁾	>3,5 g/l ⁽⁴⁶⁾
Homocisteína en hombre	5,9 a 16 µmol/l ⁽⁵⁹⁾	>16 µmol/l ⁽⁴⁴⁾
Homocisteína en mujer	3,36 a 20,44 µmol/l ⁽⁵⁹⁾	>20 µmol/l ⁽⁴⁴⁾
Glicemia	70-100 mg/dl ⁽⁵⁸⁾	>100mg/dl y < a 126 mg/d ^(35,37)
Ácido Úrico Hombres	<7.2 mg/dl ⁽⁵⁷⁾	>7.0 mg/dl ^(48-51;53-55)
Ácido Úrico Mujeres	<7.2 mg/dl ⁽⁵⁷⁾	>6.0 mg/dl ^(48-51;53-55)
Antitrombina III	80-120% ⁽⁶⁰⁾	< 80% ⁽⁶⁰⁾
Factor V Leiden	⁽⁶¹⁾	% ⁽⁶¹⁾
Factor Von Willebrand	50-100% ⁽⁶²⁾	< 50% ⁽⁶²⁾
Factor VII	55-170% ⁽⁶³⁾	< 55% ⁽⁶³⁾

⁶⁴ Smith, S. Current and Future Directions of Cardiovascular Risk Prediction. American Journal of Cardiology. 2006;97(suppl):28A-32A

3.4 Variables de investigación y su operacionalización

Cuadro 1 Cuadro de Resumen de Variables

Objetivo específico	Variables	Definición conceptual	Dimensión	Definición conceptual	Definición operacional	Definición instrumental
Establecer la correlación entre los factores de riesgo trombóticos, lipídicos e inflamatorios no tradicionales, con el Infarto Agudo del Miocardio.	Niveles séricos de fibrinógeno, homocisteína, colesterol tota/HDL, HDL, LDL, triglicéridos y PCR Ultrasensible, ácido úrico, glicemia, Factor de von Willebrand, Antitrombina III, Resistencia factor V Leiden, HbA1c	Los Factores de riesgo trombóticos, lipídicos e inflamatorios no tradicionales descritos recientemente en la literatura que se correlacionan con IAM	Nivel de Fibrinógeno en pacientes con IAM Nivel de Homocisteína en pacientes con IAM Nivel de Colesterol total/ HDL en pacientes con IAM Nivel de HDL en pacientes con IAM Nivel de LDL en pacientes con IAM Nivel de Triglicéridos en pacientes con IAM Nivel de PCR ultrasensible en pacientes con IAM Nivel de ácido úrico Nivel de glicemia Nivel de Factor von Willebrand Nivel de Antitrombina III Nivel de Factor VII Nivel de Resistencia Factor V Leiden Nivel de HbA1c	Rango de niveles considerado anormal	Cuantificación de los resultados según el rango de riesgo cardiovascular Fibrinógeno mayor a 3,5 g/l Homocisteína mayor a 16 µ mol/l en hombres y 20 µ mol/l en mujeres. Colesterol total/HDL mayor a 5 HDL menor a 40 mg/dl en hombres y 50 g/dl en mujeres LDL mayor a 100mg/dl Triglicéridos Mayor a 150 mg/dl PCR ultrasensible Mayor a 1.0mg/L Ácido úrico mayor a 6 mg/dl en mujeres y 7 mg/dl en hombres Glicemia mayor a 100 mg/dl y menor a 126 mg/dl Factor von Willebrand mayor a 100% Antitrombina III mayor a 120% Factor VII mayor a 170% HbA1c	Análisis de los resultados del procesamiento de la muestra sérica de los pacientes con IAM
Comparar los factores de riesgo trombóticos, lipídicos e inflamatorios, no tradicionales con la combinación de HDL+ PCR en el Infarto Agudo del Miocardio	Factores de riesgo trombóticos, lipídicos e inflamatorios no tradicionales relevantes con la combinación de LDL+PCR en pacientes con IAM	Factores de riesgo trombóticos, lipídicos e inflamatorios no tradicionales con una correlación	Correlación simple o múltiple significativas en comparación con la correlación LDL-PCR en pacientes con IAM	Grado de correlación simple o múltiple significativas en comparación con la correlación LDL-PCR en pacientes con IAM	Combinación entre sí, de los factores de riesgo trombóticos, lipídicos e inflamatorios no tradicionales significativos estadísticamente con la combinación LDL+PCR	

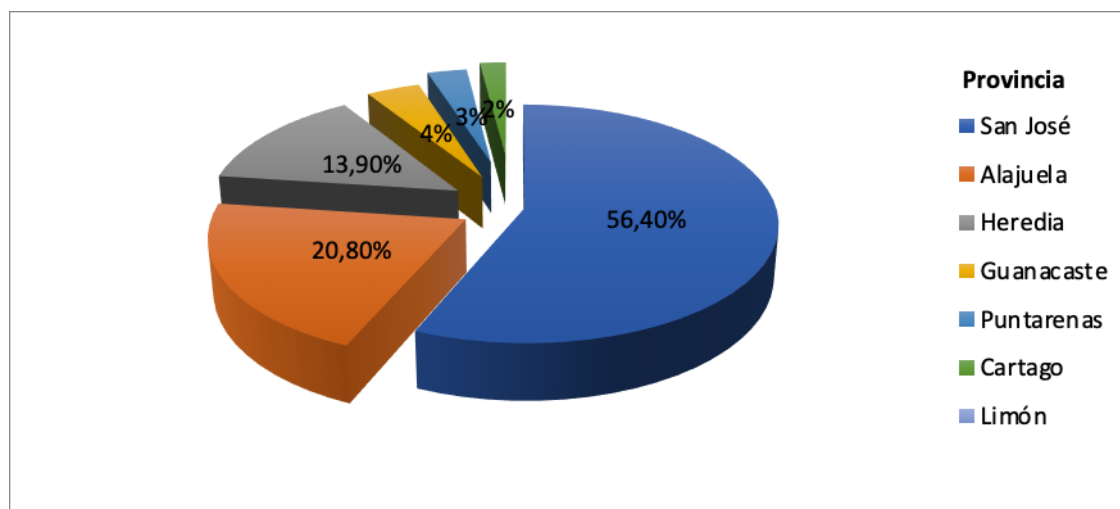
CAPÍTULO IV

RESULTADOS

En el estudio se contó con un total de 101 personas participantes, de las cuales, 51 personas se categorizaron en la condición de cardiopatía isquémica asintomática (CIA) (20 mujeres y 31 hombres), y 50 personas se categorizaron en la condición de IAM (14 mujeres y 36 hombres). La edad promedio de las personas participantes en el estudio fue de 65.8 ± 11.8 años (CIA = 64.4 ± 12.8 años, IAM = 67.4 ± 10.54 años), con un peso corporal promedio de 71.56 ± 13.53 kg e índice de masa corporal (IMC) promedio de 27.22 ± 3.51 kg/m².

El 56.4% del total de participantes residía en la provincia de San José (n=57), el 20.8% en Alajuela (n=21), el 13.9% en Heredia (n=14), el 4% en Guanacaste, el 3% en Puntarenas (n=3) y el 2% en Cartago (n=2). Ninguna persona participante residía en la provincia de Limón (n=0) (ver figura 8).

Figura 8. Lugares de residencia de los participantes en el estudio (n=101).



Fuente: elaboración propia.

El resumen de la estadística descriptiva de las variables consideradas como factores de riesgo no tradicionales se resume en la tabla 6, 7, 8, y 9.

Tabla 6. Estadística descriptiva de los factores de riesgo lipídicos en los grupos de pacientes con CIA e IAM participantes en el estudio (n=101).

Factores de riesgo	CIA (n=51)			IAM (n=50)			
	Mujeres (n=20)	Hombres (n=31)	Total	Mujeres (n=14)	Hombres (n=36)	Total	
I	Colesterol Total (mg/dl)	170.10 ± 40.79	155.42 ± 36.95	161.18 ± 38.78	206.07 ± 32.51	175.97 ± 32.04	184.57 ± 34.67
	HDL (mg/dl)	44.10 ± 8.39	39.19 ± 8.06	41.15 ± 8.47	48.93 ± 11.53	40.38 ± 7.75	42.78 ± 9.66
	LDL (mg/dl)	92.30 ± 34.11	85.52 ± 28.68	88.18 ± 30.77	117.30 ± 29.26	98.39 ± 26.51	103.91 ± 28.38
	TG (mg/dl)	171.21 ± 62.09	165.83 ± 71.18	167.92 ± 67.18	206.21 ± 94.08	175.11 ± 81.02	184 ± 85.14

Nota: I = factores de riesgo lipídicos; CIA = pacientes con cardiopatía isquémica asintomática; IAM = pacientes con infarto agudo al miocardio; HDL = lipoproteínas de alta densidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad; TG = Triglicéridos. Fuente: elaboración propia.

Tabla 7. Estadística descriptiva de los factores de riesgo inflamatorios en los grupos de pacientes con CIA e IAM participantes en el estudio (n=101).

Factores de riesgo**	CIA (n=51)			IAM (n=50)			
	Mujeres (n=20)	Hombres (n=31)	Total	Mujeres (n=14)	Hombres (n=36)	Total	
Homocisteína (µmol/l)	13.30 ± 3.85	12.76 ± 3.35	12.97 ± 3.53	11.38 ± 5.14	11.94 ± 2.96	11.79 ± 3.60	
	PCRus (mg/l)	0.61 ± .39	0.36 ± .24	0.45 ± .33	0.48 ± .27	0.32 ± .28	0.36 ± .28
II	Glicemia (mg/dl)	110.19 ± 20.31	108.03 ± 25.29	108.78 ± 23.47	118.21 ± 25.77	104.76 ± 16.50	108.77 ± 20.34
	Fibrinógeno (g/dl)	4.58 ± .94	3.56 ± .59	3.96 ± .89	3.92 ± .71	3.34 ± .63	3.50 ± .70

Nota: II = factores de riesgo inflamatorios; CIA = pacientes con cardiopatía isquémica asintomática; IAM = pacientes con infarto agudo al miocardio; PCRus = proteína C reactiva ultra sensible.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 8. Estadística descriptiva de los factores de riesgo trombóticos en los grupos de pacientes con CIA e IAM participantes en el estudio (n=101).

Factores de riesgo	CIA (n=51)			IAM (n=50)		
	Mujeres (n=20)	Hombres (n=31)	Total	Mujeres (n=14)	Hombres (n=36)	Total
Factor VII (%)	303.59 ± 117.77	303.32 ± 127.22	303.42 ± 122.38	244.37 ± 85.68	223.32 ± 101.96	229.87 ± 96.72
FVW (%)	161.95 ± 61.16	131.96 ± 60.76	144.23 ± 62.03	175.21 ± 66.07	153.78 ± 59.58	159.78 ± 61.55
III ATIII (%)	116.50 ± 19.29	106.22 ± 12.38	110.25 ± 16.10	110.93 ± 13.02	103.64 ± 12.08	105.68 ± 12.65
Prot. C	157.83 ± 40.19	158.81 ± 35.81	158.43 ± 37.19	141.64 ± 29.02	134.17 ± 28.16	136.31 ± 28.31
Prot. S	102.30 ± 40.59	109.77 ± 36.72	106.78 ± 38.09	108.43 ± 20.22	123.06 ± 33.63	118.79 ± 30.86

Nota: III = factores de riesgo trombóticos; CIA = pacientes con cardiopatía isquémica asintomática; IAM = pacientes con infarto agudo al miocardio; FVW = factor de von Willebrand; AT III = antitrombina III; Prot. = proteína.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 9. Estadística descriptiva de otros factores de riesgo en los grupos de pacientes con CIA e IAM participantes en el estudio (n=101).

Factores de riesgo**	CIA (n=51)			IAM (n=50)		
	Mujeres (n=20)	Hombres (n=31)	Total	Mujeres (n=14)	Hombres (n=36)	Total
HDL+PCRus	.57 ± 1.18	-.64 ± .86	-.17 ± 1.15	.71 ± .98	-.45 ± .95	-.16 ± 1.07
FC (lat/min)	70.95 ± 12.31	63.19 ± 8.69	66.14 ± 10.79	63.36 ± 8.16	65.53 ± 8.33	64.92 ± 8.26
Cir. Abdominal (cm)	99.05 ± 11.48	97.90 ± 9.30	98.35 ± 10.11	95.95 ± 11.40	97.18 ± 8.50	96.83 ± 9.30
IMC (kg/m ²)	27.36 ± 3.52	27.62 ± 3.28	27.52 ± 3.35	27.74 ± 3.10	26.61 ± 3.86	26.93 ± 3.67
PAS (mmHg)	126.83 ± 12.76	125.29 ± 13.56	125.89 ± 13.13	135.36 ± 10.46	129.42 ± 11.28	131.08 ± 11.28
IV PAD (mmHg)	78.00 ± 12.61	70.97 ± 10.15	73.73 ± 11.59	76.36 ± 10.60	76.08 ± 12.63	76.16 ± 11.99
Proteinuria (mg/24 hrs)	119.09 ± 60.53	107.11 ± 52.20	111.85 ± 55.25	81.56 ± 50.04	113.46 ± 73.20	105.32 ± 68.97
Creatinina (mg/dl)	1.01 ± 0.26	1.06 ± .21	1.04 ± .23	.88 ± .23	1.08 ± .25	1.02 ± .26
Ácido Úrico (mg/dl)	5.24 ± 1.19	6.37 ± 1.44	5.93 ± 1.45	5.80 ± 1.49	5.95 ± 1.29	5.91 ± 1.34
Vit. D	27.78 ± 9.07	32.03 ± 9.74	30.36 ± 9.63	27.18 ± 9.19	33.62 ± 6.79	31.82 ± 8.00
Acl.End. (ml/min)	59.74 ± 27.37	81.78 ± 27.70	73.06 ± 29.37	55.10 ± 29.54	73.05 ± 29.37	68.57 ± 28.05
Hb1Ac (%)	6.69 ± 1.46	6.08 ± .78	6.32 ± 1.13	6.48 ± 1.06	5.98 ± .90	6.12 ± .96

Nota: IV = otros factores de riesgo; CIA = pacientes con cardiopatía isquémica asintomática; IAM = pacientes con infarto agudo al miocardio; FC = frecuencia cardíaca; Cir. = circunferencia; IMC = índice de masa corporal; PAS = presión arterial diastólica; PAD = presión arterial sistólica; Vit. = vitamina; Acl. End. = aclaramiento endógeno; Hb1Ac = hemoglobina glicosilada.

Fuente: elaboración propia.

Con el fin de verificar que los valores medios de los factores a estudiar son iguales por sexo y entre los grupos bajo estudio, se realizaron análisis de varianza (ANOVA) de dos vías de grupos independientes en ambos factores (2x2). De esta manera, se comparó cada uno de los factores de riesgo entre las personas participantes de cada grupo de categoría de padecimiento (i.e., IAM y CIA) de acuerdo con el sexo (i.e., hombres y mujeres). Los resultados inferenciales de estos análisis se resumen de acuerdo con el tipo de factor: lipídico (tabla 10), inflamatorio (tabla 11), trombótico (tabla 12), otro (tabla 13).

En el caso de los factores de riesgo lipídicos, los ANOVA no mostraron interacciones significativas de grupo de categoría de padecimiento por sexo; sin embargo sí se observaron efectos principales significativos tanto para grupo como para sexo en el caso del colesterol total ($p = .00$, IAM = 184.57 ± 34.67 mg/dl, CIA = 161.18 ± 38.78 mg/dl; Mujeres = 184.91 ± 41.20 mg/dl, Hombres = 166.32 ± 35.69 mg/dl) (figuras 9 y 10) y en el caso de LDL ($p = .00$, IAM = 103.91 ± 28.38 mg/dl, CIA = 88.18 ± 30.77 mg/dl; $p = .04$, Mujeres = 102.59 ± 34.10 mg/dl, Hombres = 92.25 ± 28.11 mg/dl) (figuras 11 y 12), y solamente para sexo en el caso del HDL ($p = .00$, Mujeres = 46.09 ± 9.94 mg/dl, Hombres = 39.83 ± 7.86 mg/dl) (figura 13). No se encontraron diferencias significativas entre las condiciones de salud ni entre sexo en la variable TG (tabla 9).

Tabla 10. Resumen de la estadística inferencial (ANOVAS) de la comparación de los factores de riesgo lipídicos por grupo de pacientes y sexo (n=101).

Factor		Efectos Principales		Interacción
		Grupo (A)	Sexo (B)	Grupo x Sexo (AxB)
Colesterol Total	F=	13.88	8.71	1.03
	p=	.00**	.00**	.31
HDL	F=	2.71	13.50	.98
	p=	.10	.00**	.32
LDL	F=	9.18	4.22	.94
	p=	.00**	.04*	.33
TG	F=	1.79	1.21	.60
	p=	.18	.27	.44

Nota: * p < .05; ** p < .01; HDL = lipoproteínas de alta densidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad; TG = Triglicéridos.
Fuente: elaboración propia.

Tabla 11. Resumen de la estadística inferencial (ANOVAS) de la comparación de los factores de riesgo inflamatorios por grupo de pacientes y sexo (n=101).

Factor		Efectos Principales		Interacción
		Grupo (A)	Sexo (B)	Grupo x Sexo (AxB)
Homocisteína	F=	2.96	.00	.48
	p=	.08	.99	.50
PCRus	F=	1.70	9.96	.60
	p=	.20	.00**	.44
Glicemia	F=	.24	2.61	1.37
	p=	.62	.11	.24
Fibrinógeno	F=	8.97	28.71	2.13
	p=	.00**	.00**	.15

Nota: ** p < .01; PCRus = proteína C reactiva ultra sensible.
Fuente: elaboración propia.

Tabla 12. Resumen de la estadística inferencial (ANOVAS) de la comparación de los factores de riesgo trombóticos por grupo de pacientes y sexo (n=101).

Factor	Efectos Principales		Interacción
	Grupo (A)	Sexo (B)	Grupo x Sexo (AxB)
Factor VII	F=	8.03	.19
	p=	.01**	.66
FVW	F=	1.70	3.66
	p=	.20	.06
ATIII	F=	1.87	8.69
	p=	.17	.00**
Prot. C	F=	8.20	.21
	p=	.00**	.65
Prot. S	F=	1.70	2.20
	p=	.20	.14

Nota: ** p < .01; FVW = factor de von Willebrand; AT III = antitrombina III; Prot. = proteína.
Fuente: elaboración propia.

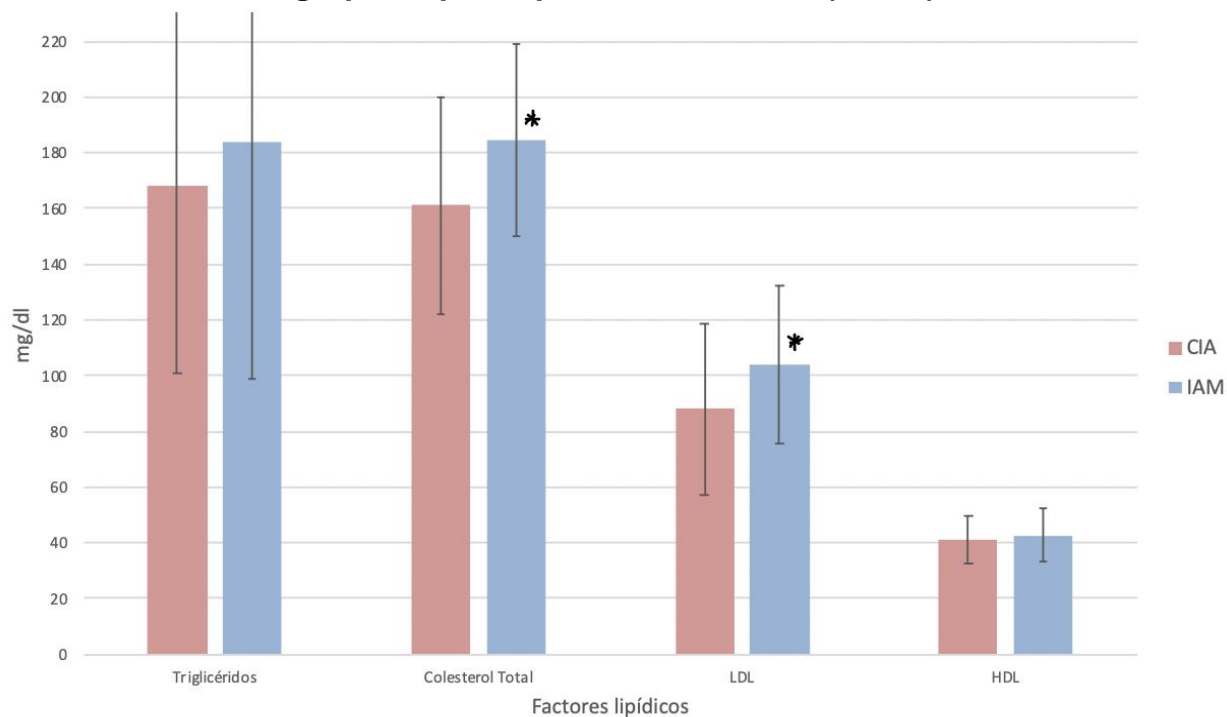
Tabla 13. Resumen de la estadística inferencial (ANOVAS) de la comparación de otros factores de riesgo por grupo de pacientes y sexo (n=101).

Factor		Efectos Principales		Interacción
		Grupo (A)	Sexo (B)	Grupo x Sexo (AxB)
HDL+PCRus	F=	.59	29.86	.02
	p=	.44	.00**	.90
FC	F=	1.74	1.96	6.20
	p=	.19	.16	.02*
Cir. Abdominal	F=	.84	.00	.32
	p=	.36	.99	.57
IMC	F=	.18	.34	.86
	p=	.56	.56	.36
PAS	F=	5.68	1.99	.68
	p=	.02*	.16	.41
PAD	F=	.49	2.17	1.86
	p=	.49	.14	.18
Proteinuria	F=	1.19	.48	2.35
	p=	.28	.49	.13
Creatinina	F=	1.19	5.14	1.94
	p=	.28	.03*	.17
Ácido Úrico	F=	.06	4.91	2.89
	p=	.81	.03*	.09
Vit. D	F=	.08	8.59	.36
	p=	.78	.00**	.55
Acl. End.	F=	1.12	12.02	.07
	p=	.29	.00**	.79
Hb1Ac	F=	.46	6.16	.05
	p=	.50	.02*	.82

Nota: * p < .05; FC = frecuencia cardiaca; Cir. = circunferencia; IMC = índice de masa corporal; PAS = presión arterial diastólica; PAD = presión arterial sistólica; Vit. = vitamina; Acl. End. = aclaramiento endógeno; Hb1Ac = hemoglobina glicosilada.

Fuente: elaboración propia.

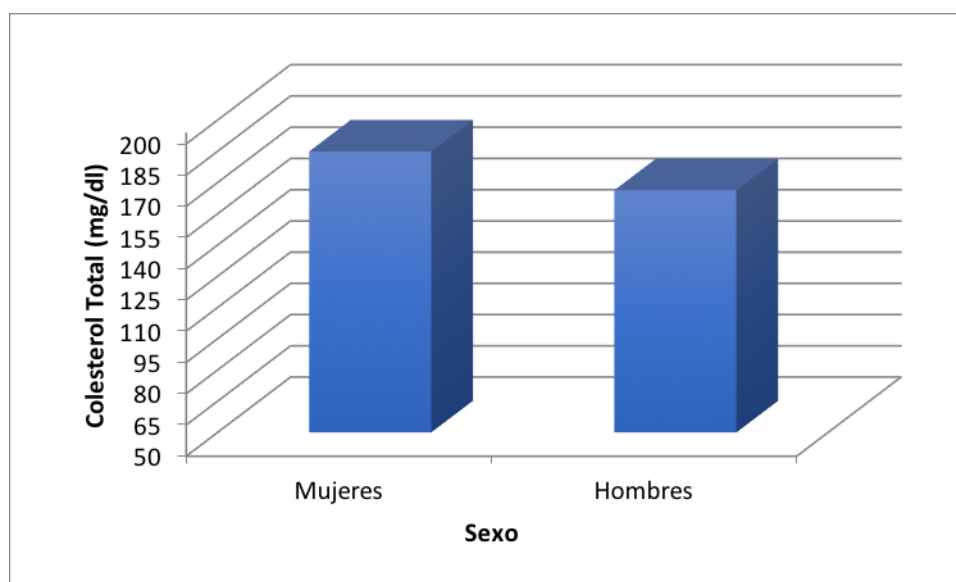
Figura 9. Valor de los factores lipídicos sobre la categoría de padecimiento en el grupo de participantes del estudio (n=101).



* $p < 0.05$

Fuente: elaboración propia.

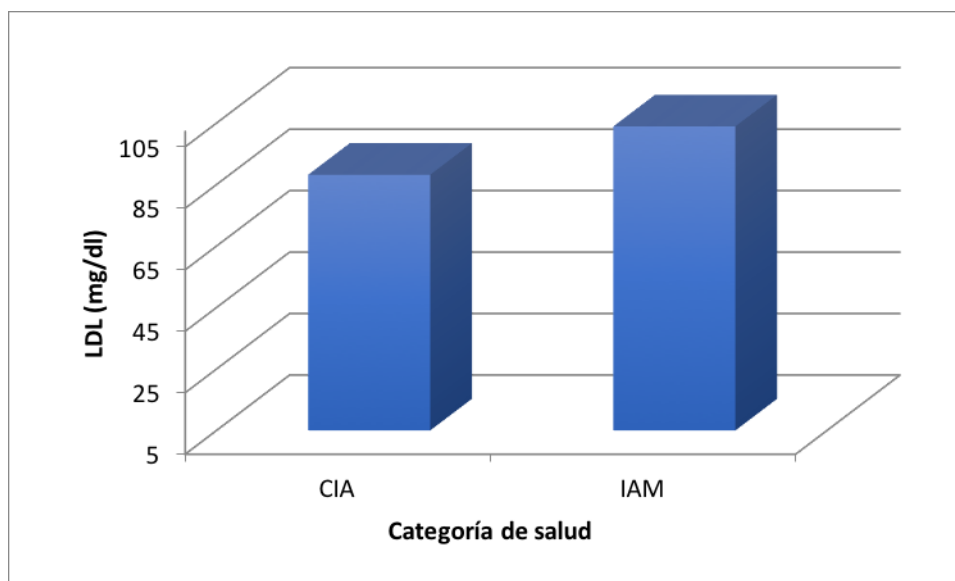
Figura 10. Valor del colesterol total sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio (n=101).



* $p < .05$

Fuente: elaboración propia.

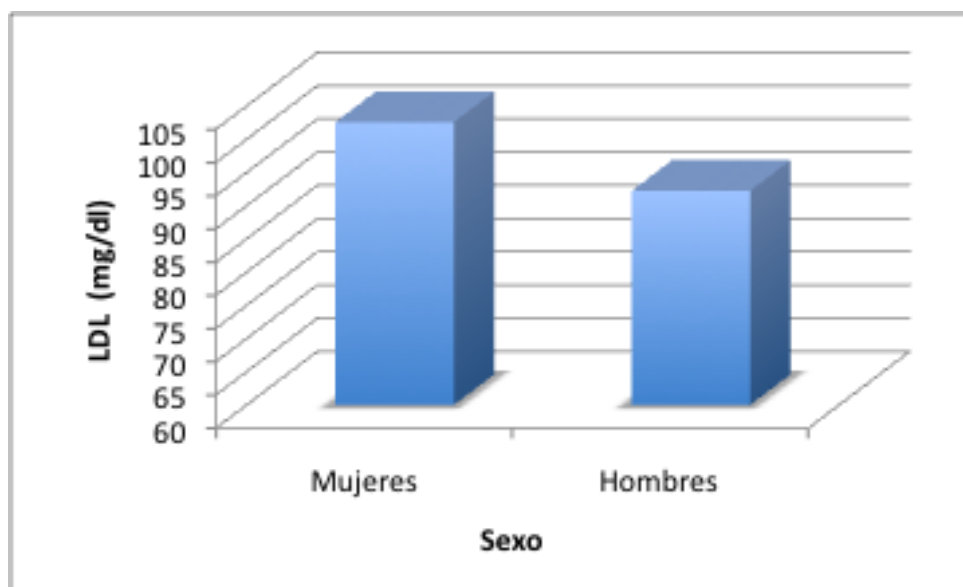
Figura 11. Valor del colesterol LDL sobre la categoría de padecimiento en el grupo de participantes del estudio (n=101).



**p<.05*

Fuente: elaboración propia.

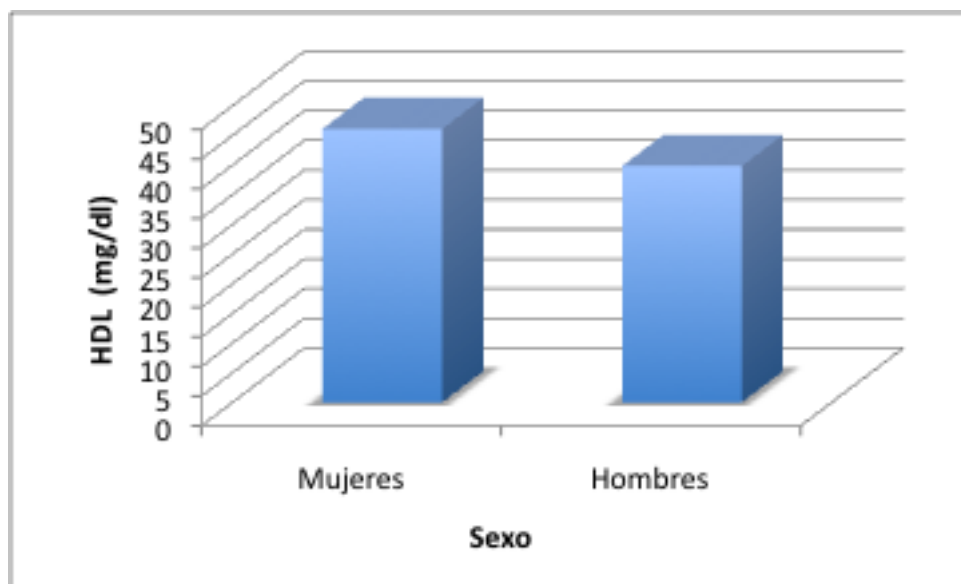
Figura 12. Valor del colesterol LDL sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio (n=101).



**p<.05*

Fuente: elaboración propia.

Figura 13. Valor del colesterol HDL sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio (n=101).

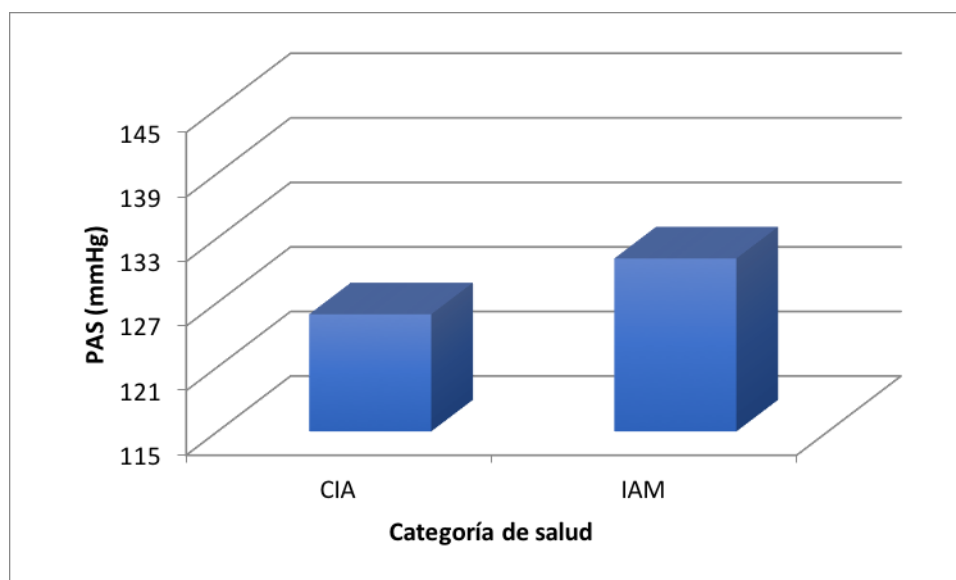


* $p < .05$

Fuente: elaboración propia.

En el caso de la categoría de *otros factores de riesgo* (tabla 13), se observaron efectos principales significativos para el factor de grupo de salud únicamente en el caso de la variable PAS ($p = .02$; IAM = 131.08 ± 11.28 mmHg, CIA = 125.89 ± 13.13 mmHg) (Figura 14).

Figura 14. Valor de la presión arterial sistólica sobre la categoría de padecimiento en el grupo de participantes del estudio (n=101).

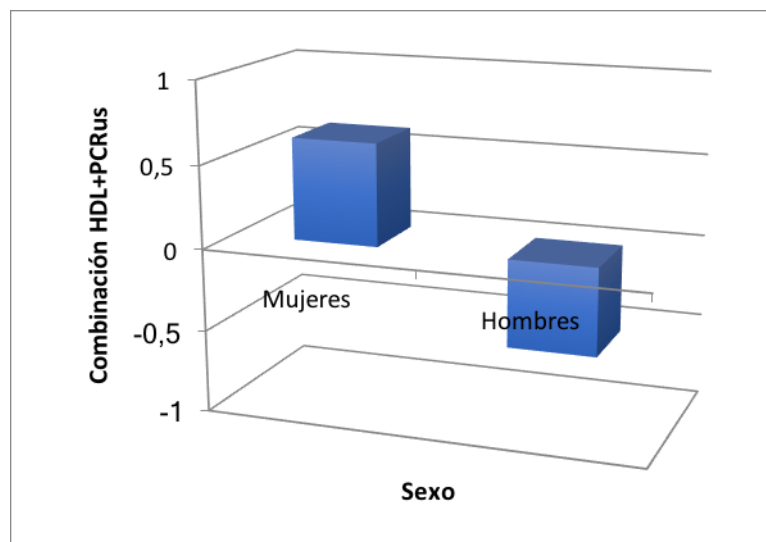


* $p < .05$

Fuente: elaboración propia.

En el caso de los efectos principales significativos para el factor sexo, únicamente se observaron en los casos de las variables **HDL + PCRus** ($p = .00$; Mujeres = $.62 \pm 1.09$, Hombres = $-.53 \pm .91$) (figura 15), **creatinina** ($p = .03$; Mujeres = $.96 \pm .25$, Hombres = $1.07 \pm .23$ mg/dl) (figura 16), **ácido úrico** ($p = .03$, Mujeres = 5.47 ± 1.33 , Hombres = 6.15 ± 1.37 mg/dl) (figura 17), **vitamina D** ($p = .00$; Mujeres = 27.53 ± 8.99 , Hombres = 32.89 ± 8.26 ng/ml) (figura 18), **aclaramiento endógeno** ($p = .00$; Mujeres = 57.77 ± 27.95 , Hombres = 77.50 ± 26.82 ml/min) (figura 19), y **Hb1Ac** ($p = .02$; Mujeres = 6.60 ± 1.30 , Hombres = 6.02 ± 0.84 %) (figura 20).

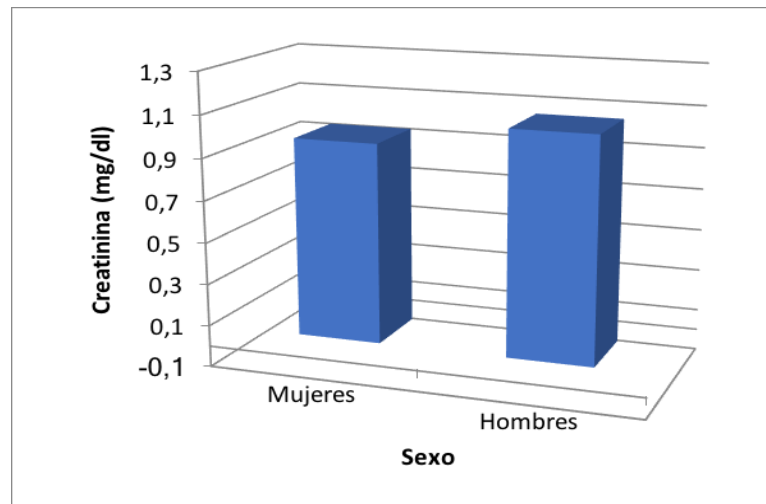
Figura 15. Valor de la combinación HDL + PCRus sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio (n=101).



**p<.05*

Fuente: elaboración propia.

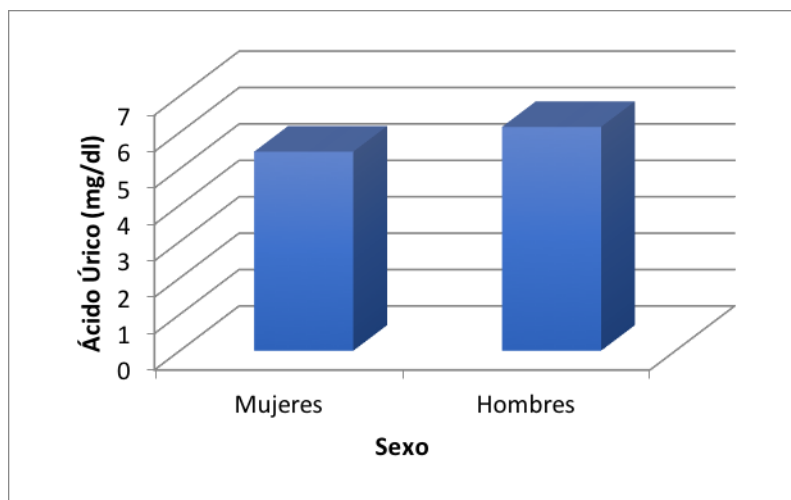
Figura 16. Valor de la creatinina en sangre sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio (n=101).



**p<.05*

Fuente: elaboración propia.

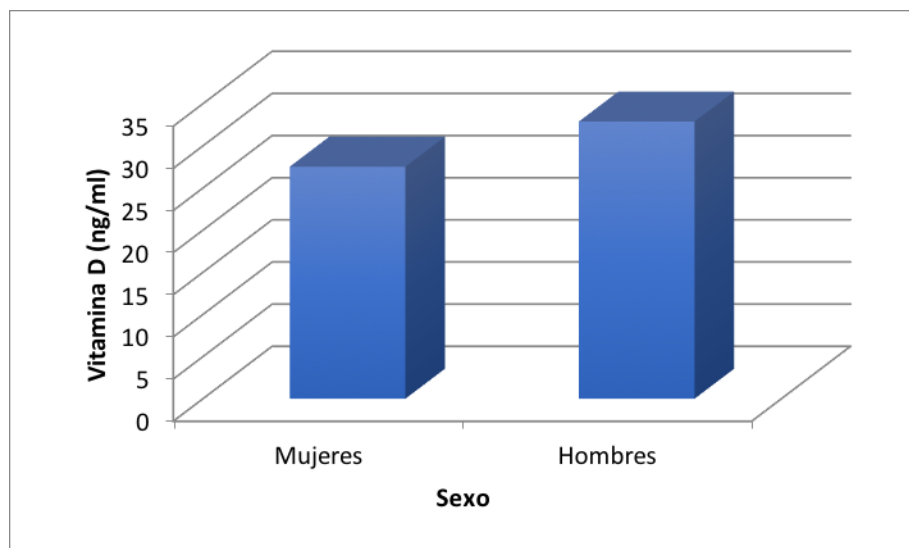
Figura 17. Valor del ácido úrico en sangre sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio (n=101).



**p<.05*

Fuente: elaboración propia.

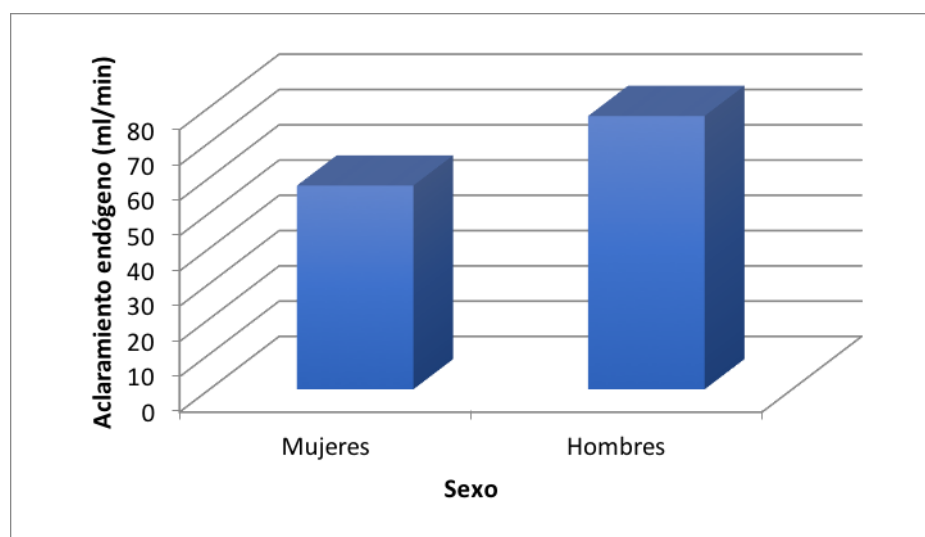
Figura 18. Valor de la vitamina D sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio (n=101).



**p<.05*

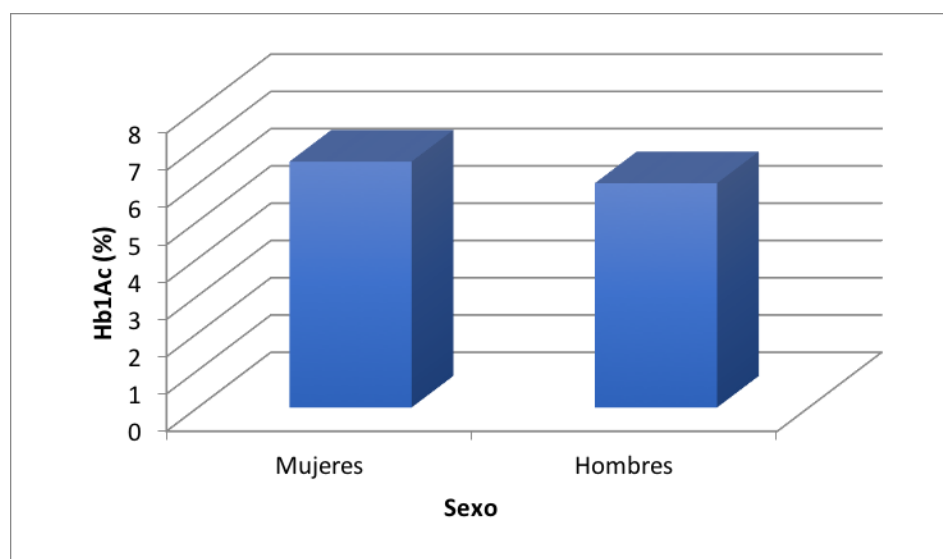
Fuente: elaboración propia.

Figura 19. Valor del aclaramiento endógeno de creatinina sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio (n=101).



* $p < .05$
Fuente: elaboración propia.

Figura 20. Valor de la HbA1c sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio (n=101).



* $p < .05$
Fuente: elaboración propia.

En el caso de estos factores de riesgo, los ANOVA sí mostraron una interacción doble significativa de grupo de categoría de padecimiento por sexo en el factor de riesgo referente a la frecuencia cardiaca ($p = .02$) (tabla 14, figura 21).

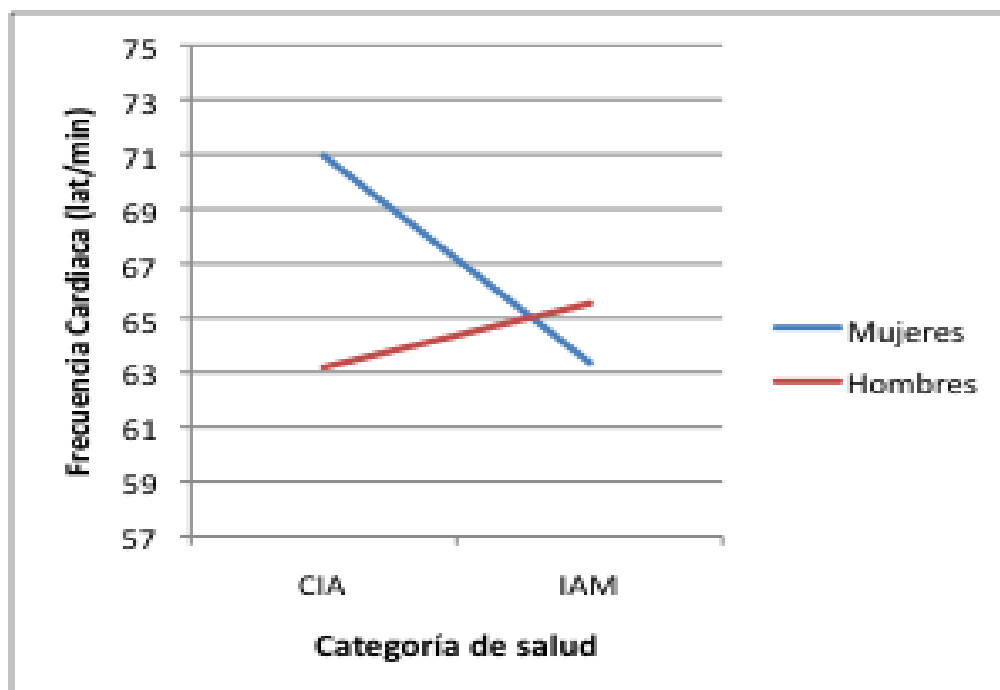
Tabla 14. Resumen del porcentaje de varianza individual y acumulado de los componentes extraídos posterior al análisis.

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de extracción de cargas al cuadrado		
	Total	% de varianza	% acumulado	Total	% de varianza	% acumulado
1	4.25	19.31	19.31	4.25	19.31	19.31
2	2.91	13.24	32.55	2.91	13.24	32.55
3	2.43	11.05	43.60	2.43	11.05	43.60
4	2.02	9.18	52.78	2.02	9.18	52.78
5	1.88	8.56	61.34	1.88	8.56	61.34
6	1.58	7.18	68.52	1.58	7.18	68.52
7	1.11	5.03	73.54			
8	1.05	4.75	78.30			
9	.86	3.89	82.19			
10	.69	3.12	85.31			
11	.60	2.75	88.06			
12	.56	2.56	90.62			
13	.49	2.24	92.86			
14	.38	1.72	94.59			
15	.34	1.53	96.12			
16	.24	1.07	97.19			
17	.20	.93	98.12			
18	.16	.74	98.86			
19	.10	.48	99.34			
20	.08	.36	99.70			
21	.07	.30	100			
22	.0000014	.0000064	100			

Nota: Método de extracción por medio de análisis de componentes principales.

Fuente: elaboración propia.

Figura 21. Interacción doble significativa de categoría de padecimiento por sexo sobre la FC en el grupo de participantes del estudio (n=101).

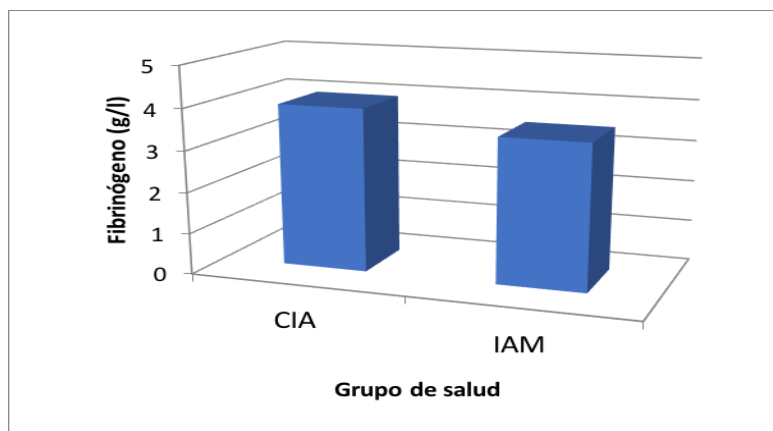


* $p < .05$

Fuente: elaboración propia.

Una vez realizado el análisis para los factores de riesgo inflamatorios (tabla 7), se observaron efectos principales significativos para el factor de grupo de salud únicamente en el caso de la variable **fibrinógeno** ($p = .00$; IAM = 3.50 ± 0.70 , CIA = 3.96 ± 0.89 g/l) (figura 22) y efectos principales (tabla 11) del factor sexo sobre las variables **PCRus** ($p = .00$; Mujeres = 0.55 ± 0.35 , Hombres = 0.33 ± 0.26 mg/l) (figura 23) y **fibrinógeno** ($p = .00$; Mujeres = 4.31 ± 0.90 , Hombres = 3.44 ± 0.62 g/l) (figura 24).

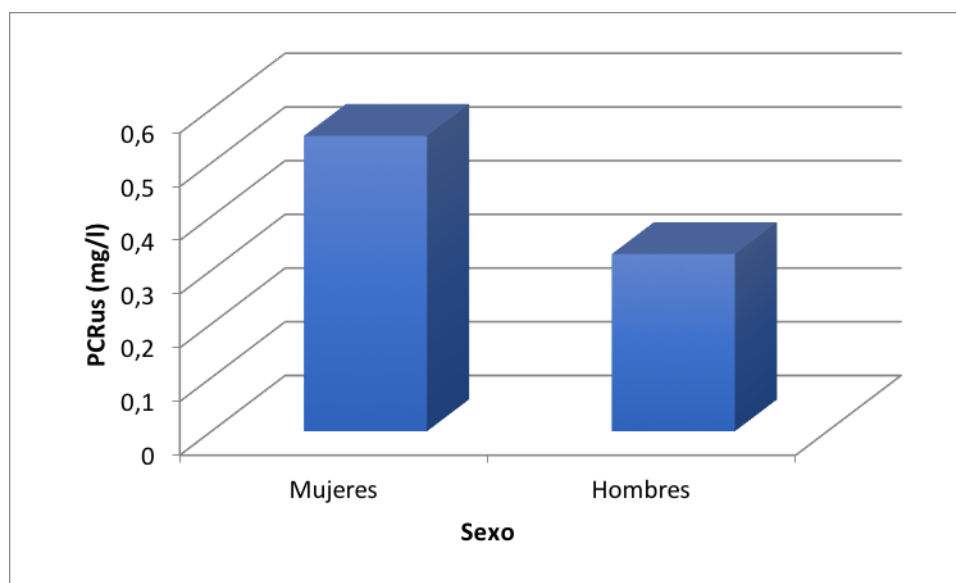
Figura 22. Valor del fibrinógeno sobre la categoría de padecimiento en el grupo de participantes del estudio (n=101).



**p<.05*

Fuente: elaboración propia.

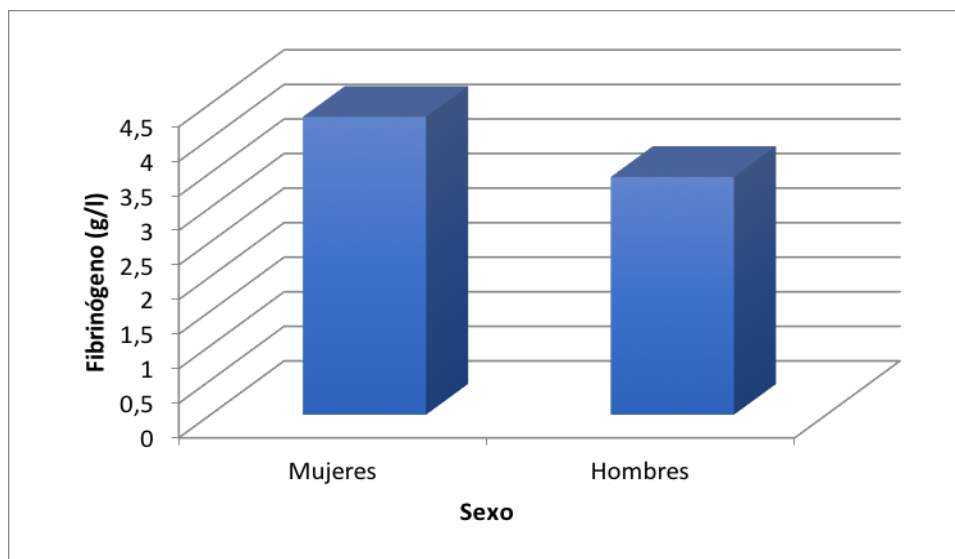
Figura 23. Valor de la PCRus sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio (n=101).



**p<.05*

Fuente: elaboración propia.

Figura 24. Valor del fibrinógeno sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio (n=101).

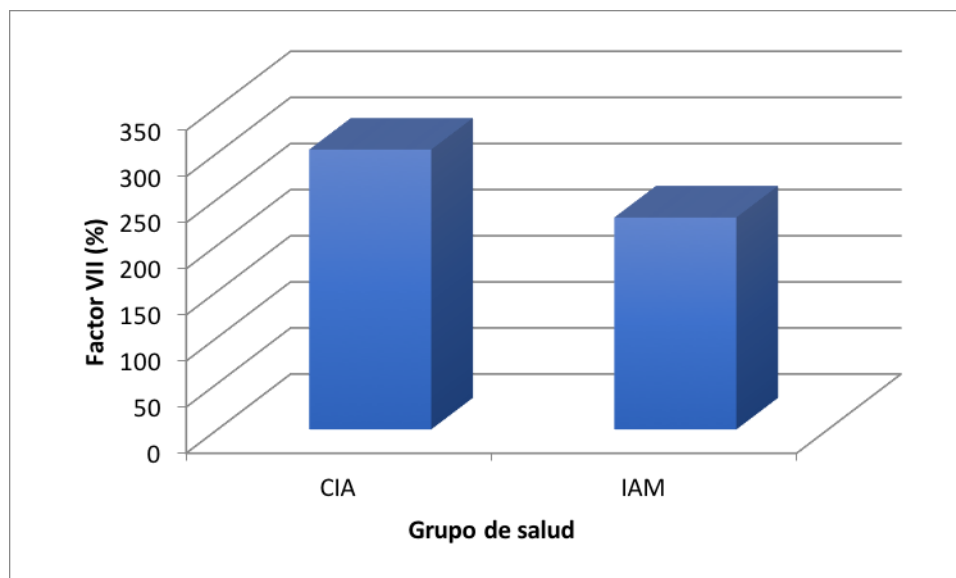


* $p < .05$

Fuente: elaboración propia.

Para los factores de riesgo trombóticos (tabla 8), se observaron efectos principales significativos para el factor de grupo de salud sobre las variables Factor VII ($p = .01$; IAM = 229.87 ± 96.72 , CIA = 303.42 ± 122.38 %) (figura 25) y Proteína C ($p = .00$; IAM = 136.31 ± 28.31 , CIA = 158.43 ± 37.19 mg/dl) (figura 26); asimismo, se observaron efectos principales del factor sexo sobre la variable ATIII ($p = .00$; Mujeres = 114.20 ± 16.99 , Hombres = 104.84 ± 12.20 %) (tabla 12), (figura 27).

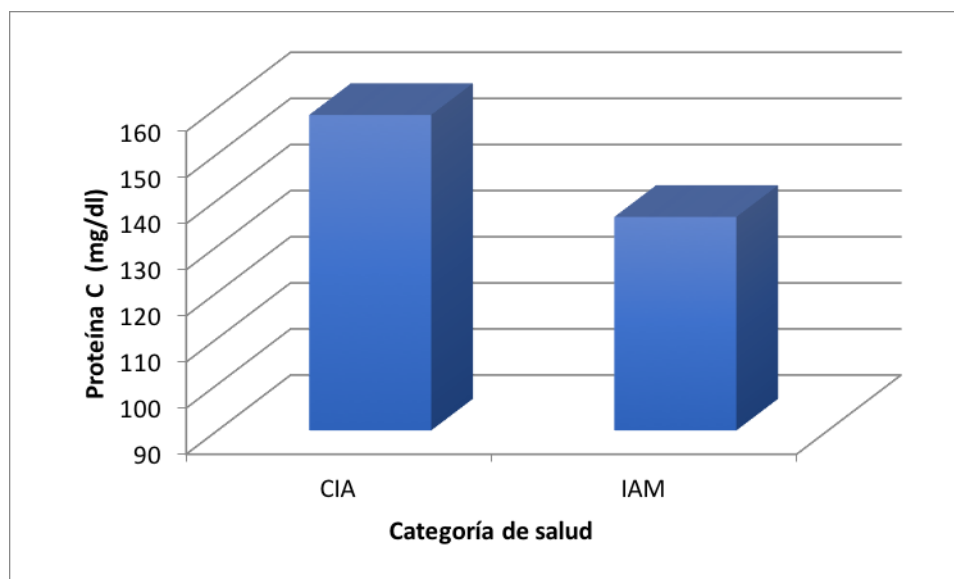
Figura 25. Valor del Factor VII sobre la categoría de padecimientos en el grupo de participantes del estudio (n=101).



* $p < 0.05$

Fuente: elaboración propia.

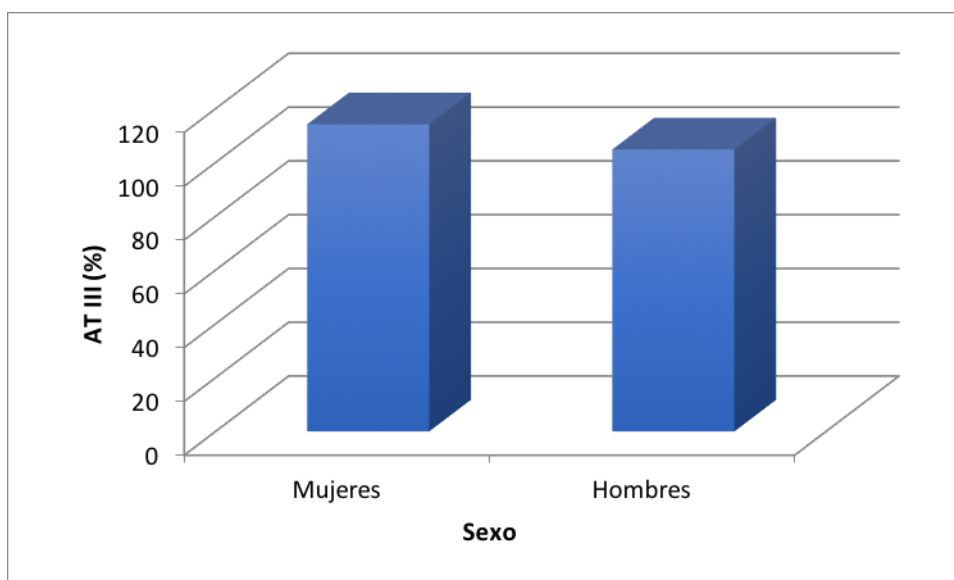
Figura 26. Valor de la Proteína C sobre la categoría de padecimientos en el grupo de participantes del estudio (n=101).



* $p < .05$

Fuente: elaboración propia.

Figura 27. Valor de la AT III sobre la categoría de sexo en el grupo de participantes del estudio (n=101).



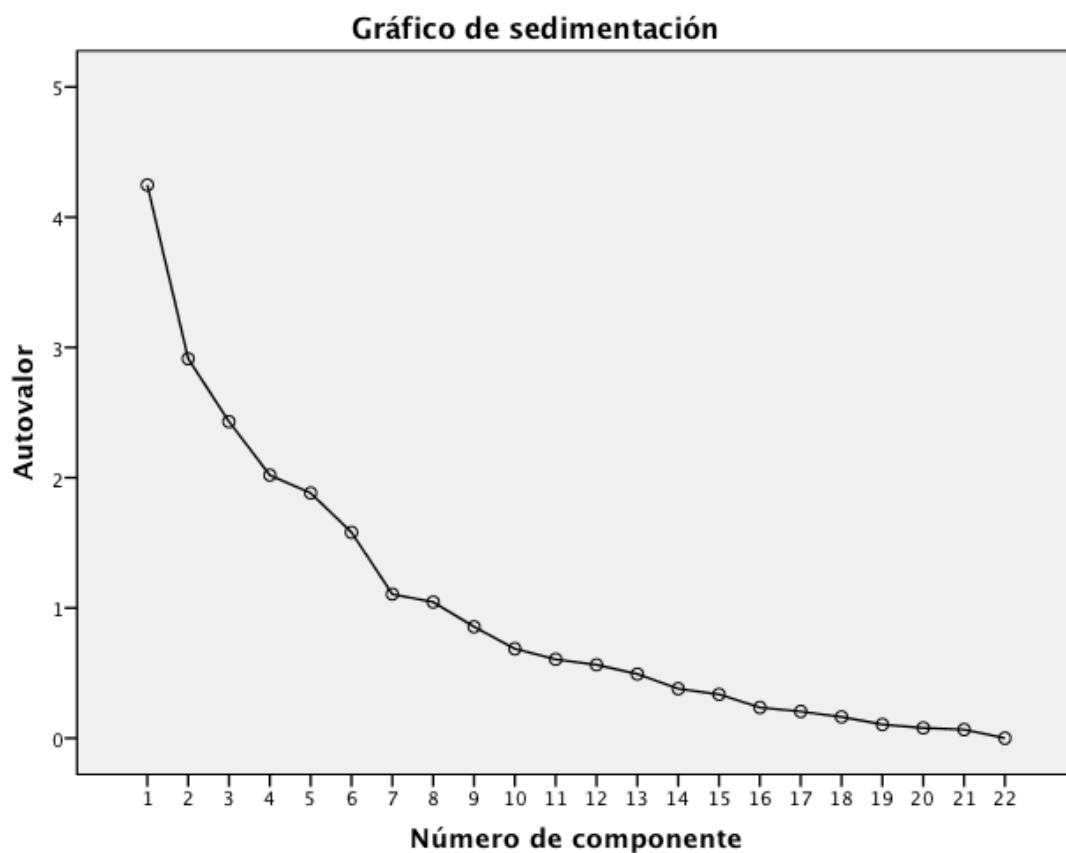
* $p < .05$

Fuente: elaboración propia.

No se observaron interacciones dobles significativas del sexo con la categoría de padecimientos en los factores de riesgo colesterol total, HDL, LDL, TG, HDL+PCRus, circunferencia abdominal, IMC, PAS, PAD, proteinuria, creatinina, ácido úrico, vitamina D, aclaramiento endógeno, Hb1Ac, homocisteína, PCRus, glicemia, fibrinógeno, factor VII, FVW, ATIII, Proteína C, ni Proteína S. Tampoco se observaron efectos simples de ningún tipo sobre los factores de riesgo circunferencia abdominal, IMC, PAD, y proteinuria (tablas 10,11,12 y 13).

Con respecto a los resultados del análisis de conglomerados principales, donde se indagaron grupos de variables para establecer el peso de los factores de riesgo trombóticos, lipídicos, e inflamatorios no tradicionales en los pacientes con IAM; se encontró que seis componentes explicaban la mayoría de varianza de acuerdo con los autovalores resultantes superiores a 1.5 (tabla 14). Gráficamente, la relación de los autovalores incluidos en la tabla 12 y la predominancia de seis componentes o factores se puede apreciar mediante un gráfico de sedimentación (ver figura 28). En dicha figura, se aprecia como cada uno de los primeros seis componentes resultantes (eje x) poseen autovalores resultantes del análisis superiores a 1.5 (eje y).

Figura 28. Gráfico de sedimentación resultante del análisis de componentes principales.



Es así como los factores de riesgo originales, se agruparon en seis conjuntos principales de factores de riesgo extraídos, los cuales convergen explicando un total del 68.52% de la varianza observada en los factores de riesgo ya conocidos de las personas con IAM, tal como se muestra en la tabla 15.

Las variables (i.e., factores de riesgo no tradicionales) dentro de un grupo particular (i.e., componente) están altamente correlacionadas entre sí, pero a su vez tienen poca relación con otro grupo de variables, lo que permite ver rasgos comunes entre los nuevos grupos de factores de riesgo y de acuerdo con el grado de saturación de cada una de las variables en esos nuevos factores mencionados (tabla 15).

Tabla 15. Matriz de los componentes extraídos.

Factor de riesgo	Componente (nueva agrupación de los factores)					
	1	2	3	4	5	6
Combinación						
HDL+PCRus	.85					
LDL	.80					
FVW	.70					
FVII	.64					
Fib.	.59					
PCRus	.56					
AU		.64				
Proteinuria		.60				
H		.54				
CA			.62			
IMC			.58			
Prote. S			.52			
PAD			-.49			
ATIII				.52		
FC				-.56		
Vit. D				.50		
TG					.62	
Creatinina					-.57	
Prote. C					.52	
PAS						.56
HDL						.52

Nota: Método de extracción: Análisis de componentes principales; †: el factor que cargó un valor mayor en este componente fue Fib.; HDL = lipoproteínas de alta densidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad; TG = Triglicéridos; H = Homocisteína, Fib. = Fibrinógeno; FVII = Factor VII; PCRus = proteína C reactiva ultra sensible; FVW = factor de von Willebrand; AT III = antitrombina III; Prot. = proteína; FC = frecuencia cardíaca; CA = Circunferencia Abdominal; IMC = índice de masa corporal; PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica; Prote. = Proteinuria; C = Creatinina; AU = Ácido Úrico; Vit. = vitamina. Fuente: elaboración propia.

El primer componente o factor es el que explica la mayor cantidad de varianza (19.31%) y agrupa los factores de riesgo referentes a la combinación HDL+PCRus, LDL, el factor von Willebrand, el factor VII, el fibrinógeno y PCRus. El segundo factor, a su vez explica el 13.24% de la varianza y agrupa las variables ácido úrico, proteinuria y homocisteína. El tercer factor resultante explica el 11.05% y agrupa la circunferencia abdominal, el IMC, la proteína S, y la PAD, mientras que el cuarto factor explica el 9.18% de la varianza y agrupa las variables antitrombina III, frecuencia cardíaca y vitamina D. Finalmente, los factores quinto y sexto explican un total de 8.56% y 7.18% de la varianza e incluyen los factores de riesgo triglicéridos, creatinina y proteína C, y PAS y HDL, respectivamente (tablas 14 y 15).

Los análisis de correlación producto momento de Pearson se corrieron con el fin de establecer la correlación de los distintos factores de riesgo no tradicionales en la presencia de IAM. Dicho análisis se llevó a cabo para los factores de riesgo

donde se cumplió con los supuestos de normalidad, asimetría y curtosis. Los resultados de todos los coeficientes de correlación (r) y sus respectivas significancias (p), se muestran en las tablas 16.

Tabla 16. Resumen de los resultados inferenciales de las múltiples correlaciones de los factores de riesgo en presencia de IAM.

Factor de riesgo		HD L	LD L	T G	H	PCRu s	Fib .	FVI I	FV W	ATII I	Prot . C	Prot . S
HDL	r=	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p =	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LDL	r=	.49	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p =	.01*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TG	r=	-.28	.24	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p =	.05	.08	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H	r=	-.20	-.25	-.03	-	-	-	-	-	-	-	-
	p =	.12	.07	.44	-	-	-	-	-	-	-	-
PCRus	r=	-.31	.36	.45	-.11	-	-	-	-	-	-	-
	p =	.04*	.02*	.00	.26	-	-	-	-	-	-	-
Fib.	r=	.16	.25	.19	.14	.48	-	-	-	-	-	-
	p =	.18	.07	.13	.20	.00*	-	-	-	-	-	-
FVII	r=	.27	.39	.08	.12	.35	.37	-	-	-	-	-
	p =	.06	.01*	.32	.25	.02*	.01*	-	-	-	-	-
FVW	r=	.12	.48	.03	-.05	.57	.57	.60	-	-	-	-
	p =	.25	.00*	.32	.38	.00*	.00*	.00*	-	-	-	-
ATIII	r=	-.08	-.29	.11	.26	-.07	.33	-.08	.07	-	-	-
	p =	.31	.04*	.26	.06	.34	.03*	.35	.35	-	-	-
Prot. C	r=	.14	-.04	.09	.07	-.09	.01	.01	-.23	.34	-	-
	p =	.22	.41	.30	.35	.29	.48	.48	.09	.02*	-	-
Prot. S	r=	-.05	-.18	.16	.11	-.10	-.05	-.14	-.15	.39	.54	-
	p =	.38	.15	.17	.26	.28	.38	.20	.20	.01*	.00*	-
FC	r=	-.24	-.01	.25	.24	.03	.07	-.07	-.04	-.04	-.18	.00
	p =	.08	.48	.07	.08	.43	.34	.34	.42	.40	.14	.50
CA	r=	.22	.21	-.11	.08	-.07	.16	.34	.30	-.25	.06	.09

	p =	.10	.11	.27	.32	.34	.17	.02 *	.04*	.07	.36	.30
IMC	r =	.03	.09	.07	.08	.08	.27	.26	.15	-.20	.25	.10
	p =	.40	.26	.35	.32	.33	.06	.06	.20	.12	.07	.28
PAS	r =	-.00	-.01	.26	.32	-.04	.03	.02	-.10	.22	.22	-.09
	p =	.50	.48	.06	.03 *	.40	.44	.45	.29	.10	.10	.30
PAD	r =	-.24	-.38	.10	.19	-.05	-.14	.00	-.20	.14	-.07	-.22
	p =	.08	.01 *	.28	.13	.38	.22	.49	.12	.20	.35	.10
Prote.	r =	-.28	-.25	.04	.16	.13	-.05	.18	.20	.22	-.04	.26
	p =	.05	.07	.40	.18	.22	.38	.15	.12	.10	.40	.06
C	r =	-.17	-.30	-.17	.20	.03	.03	.17	.17	.15	-.07	-.12
	p =	.16	.04 *	.16	.12	.43	.43	.16	.17	.18	.35	.24
AU	r =	-.16	-.08	.11	.24	-.10	.08	.08	.00	.20	.23	.11
	p =	.18	.31	.27	.08	.27	.33	.27	.49	.12	.09	.27
Vit. D	r =	.11	-.31	-.25	-.05	-.27	-.22	-.30	-.03	.18	-.01	.20
	p =	.26	.04 *	.39	.38	.06	.10	.04 *	.43	.15	.47	.12
Acl. End.	r =	-.12	-.45	-.05	.20	-.09	-.12	-.05	-.10	.15	.11	.53
	p =	.24	.00 *	.39	.12	.29	.24	.38	.29	.20	.26	.00 *
HDL+PCRus	r =	.63	.64	.12	-.26	.54	.53	.52	.57	-.13	.04	-.13
	p =	.00 *	.00 *	.24	.06	.00 *	.00	.00 *	.00 *	.22	.40	.23

Nota: * $p < .05$; HDL = lipoproteínas de alta densidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad; TG = Triglicéridos; H = Homocisteína, Fib. = Fibrinógeno; FVII = Factor VII; PCRus = proteína C reactiva ultra sensible; FVW = factor de von Willebrand; AT III = antitrombina III; Prot. = proteína; FC = frecuencia cardíaca; CA = Circunferencia Abdominal; IMC = índice de masa corporal; PAD = presión arterial diastólica; PAS = presión arterial sistólica; Prote. = Proteinuria; C = Creatinina; AU = Ácido Úrico; Vit. = vitamina; Acl. End. = aclaramiento endógeno.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 16. Resumen de los resultados inferenciales de las múltiples correlaciones de los factores de riesgo en presencia de IAM –Continuación–.

Factor de riesgo		FC	CA	IMC	PAS	PAD	Prote.	C	AU	Vit. D	Acl. End.
FC	r=	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p =	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CA	r=	.26	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p =	.06	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IMC	r=	.15	.72	-	-	-	-	-	-	-	-
	p =	.19	.00*	-	-	-	-	-	-	-	-
PAS	r=	.14	-.26	-.08	-	-	-	-	-	-	-
	p =	.21	.07	.31	-	-	-	-	-	-	-
PAD	r=	.03	-.36	-.30	.30	-	-	-	-	-	-
	p =	.43	.02*	.04*	.04*	-	-	-	-	-	-
Prote.	r=	.03	.04	-.20	.20	.25	-	-	-	-	-
	p =	.42	.41	.12	.12	.07	-	-	-	-	-
C	r=	.04	.10	-.10	.17	.14	.41	-	-	-	-
	p =	.40	.28	.27	.16	.20	.01*	-	-	-	-
AU	r=	.16	.44	.40	.09	.05	.34	.35	-	-	-
	p =	.18	.00*	.01*	.29	.40	.02*	.02*	-	-	-
Vit. D	r=	-.25	-.07	-.33	-.22	-.02	.07	.11	.17	-	-
	p =	.07	.34	.02	.10	.46	.34	.26	.16	-	-
Acl. End.	r=	.02	.08	.08	-.07	.08	.40	-.01	.02	.28	-
	p =	.46	.33	.32	.34	.32	.01*	.26	.44	.05	-
HDL+PCRus	r=	-.19	.14	.25	-.04	-.26	-.14	-.12	-.22	-.12	-.19
	p =	.13	.21	.07	.41	.06	.21	.24	.09	.24	.14

Nota: * $p < .05$; FC = frecuencia cardiaca; CA = Circunferencia Abdominal; IMC = índice de masa corporal; PAS = presión arterial diastólica; PAD = presión arterial sistólica; Prote. = Proteinuria; C = Creatinina; AU = Ácido Úrico; Vit. = vitamina; Acl. End. = aclaramiento endógeno.

Fuente: elaboración propia.

Es así, como resultado de las múltiples correlaciones bivariadas llevadas a cabo entre los distintos factores de riesgo de las personas participantes, se observaron algunas correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre

varios factores de riesgo no tradicionales, entre ellas, la correlación del IMC con la circunferencia abdominal ($r = .72, p = .00$) y con el ácido úrico ($r = .40, p = .01$).

Respecto a los factores lipídicos de manera individual no se observaron correlaciones altas con los distintos factores de riesgo analizados no tradicionales, la correlación mayor fue de una $r = .49$ ($p = .01$) estadísticamente significativa entre el LDL y el HDL. (Tabla 14).

En el grupo de los factores trombóticos, se encontraron correlaciones moderadas entre el FvW y la PCRus ($r = .57, p = .00$), con el fibrinógeno ($r = .57, p = .00$), el Factor VII ($r = .60, p = .00$) y una correlación baja con el LDL ($r = .48, p = .00$). Además, la Proteína S tuvo una correlación moderada ($r = .54, p = .00$) con la proteína C.

Los factores inflamatorios que lograron relaciones estadísticamente significativas en la tabla de correlación fue el fibrinógeno con la PCR us ($r = .48, p = .00$). En la combinación HDL + PCRus se presentaron correlaciones moderadas con HDL ($r = .63, p = .00$), LDL ($r = .64, p = .00$), PCRus ($r = .54, p = .00$), fibrinógeno ($r = .53, p = .00$), Factor VII ($r = .52, p = .00$), FvW ($r = .57, p = .00$).

En el grupo de otros factores no tradicionales, se encontró una correlación alta entre el IMC con la Circunferencia abdominal ($r = .72, p = .00$). El ácido úrico presentó una correlación baja significativa con la circunferencia abdominal ($r = .44, p = .00$) y con el IMC ($r = .40, p = .01$). En el grupo de función renal se encontraron correlaciones significativas bajas entre la creatinina y la proteinuria ($r = .41, p = .01$) y entre el aclaramiento endógeno de creatinina y la proteinuria ($r = .40, p = .01$).

Finalmente, cabe mencionar que el factor V Leiden no se midió, a pesar de que se incluyó inicialmente, en el marco teórico, esto debido a limitaciones metodológicas ya que se acabaron los reactivos necesarios para su análisis a la hora de llevar a cabo el presente estudio.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los factores de riesgo tradicionales más importantes reportados en Latinoamérica son la obesidad, el tabaquismo, la dislipidemia, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dieta y la actividad física¹⁰. En los Estados Unidos de América, el sobrepeso, la dislipidemia, hipertensión arterial y tabaquismo son los reportados como las más prevalentes¹³. Los resultados observados, en la muestra de 101 pacientes, evidencian niveles de colesterol total y LDL colesterol significativamente mayores, en el grupo con presencia de un infarto agudo del miocardio, observándose independientemente del sexo del paciente. Las mujeres con un promedio de edad de 66 años, presentan los valores mayores de colesterol total y LDL, tanto en infarto agudo del miocardio como en cardiopatía isquémica asintomática, obteniendo valores mayores en los grupos de los eventos agudos. Esto podría explicarse por la ausencia de tratamiento intensivo hipolipemiante; además que con este promedio de edad el efecto protector antes del climaterio estaría abolido.

Llama la atención, en los resultados de la estadística descriptiva que, en general, los pacientes cursaban con niveles promedio de triglicéridos en todos los grupos por encima de 150 mg/dl (valor de corte normal). Esto probablemente en relación con que la población general se encontraba en un estado nutricional entre sobrepeso y obesidad tipo 1. A pesar de un nivel de triglicéridos promedio superior al valor de corte esperado como normal en la población, no se logró encontrar una diferencia estadísticamente significativa en los grupos de análisis, ni correlación entre los valores de triglicéridos y los distintos factores de riesgo. En el análisis de componentes principales, se observó una agrupación de las variables de triglicéridos, creatinina y proteína C que explican el 8,56 % de la varianza en el grupo de IAM, sin embargo; esta asociación consideramos fue efecto del azar y del comportamiento individual de cada uno de los factores de riesgo para cada sujeto de este estudio en particular, al no tener una explicación fisiopatológica de esta asociación.

En la literatura, el colesterol HDL es conocido como un factor protector de riesgo cardiovascular, sin embargo; en nuestra población de estudio, de manera individual, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de un infarto agudo del miocardio y la presencia de cardiopatía isquémica asintomática respecto a los valores de HDL. De la misma manera y al analizar en conjunto con la PCR us, siguiendo los hallazgos de Quesada *et al.*⁴⁰, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, encontrando diferencias únicamente por sexo con predominancia de valores mayores en el grupo de las mujeres únicamente y de manera global ($F = 29.89$, $p < .05$).

En cuanto a los marcadores inflamatorios, durante muchos años se ha hablado de la enfermedad aterosclerótica, como una enfermedad trombótica, inflamatoria, con múltiples factores en juego en el desarrollo de la misma.

Uno de los factores inflamatorios es la PCR us, siendo un marcador que, en muchos estudios, se ha asociado con el desarrollo de aterosclerosis y ha sido predictor independiente de infarto de miocardio⁴³. En nuestro estudio, no hubo diferencias en los distintos grupos. Observándose que solo a nivel del sexo se dan diferencias estadísticamente significativas con predominancia en las mujeres ($F = 9.96$, $p < 0.05$). Dichos resultados fueron similares en la unión de HDL + PCR us como se mencionó previamente.

Otro factor analizado en el presente trabajo fue: el fibrinógeno, el cual tiene relación con los factores trombóticos de la enfermedad arterial coronaria, siendo conocido como un factor independiente de riesgo de eventos cardiovasculares⁴⁵, Este mostró en el estudio diferencias estadísticamente significativas, tanto a nivel de grupo de participantes como por sexo, sin embargo; los niveles mayores fueron en el grupo de cardiopatía isquémica asintomática y en el grupo de mujeres. Dicho resultado podría estar en relación con que los pacientes, por haber presentado un IAM, habían recibido un tratamiento más intensivo para bajar los factores de riesgo, por ser un evento agudo, pudiendo ser la causa valores más bajos en dicho grupo.

En las agrupaciones de factores del grupo de IAM, llama la atención que la agrupación número uno (i.e., el primer factor principal), que corresponde a la unión de factores lipídicos e inflamatorios, explicaba el 19,31 % de la varianza de los

datos, lo cual concuerda con lo obtenido en la literatura donde dicha asociación tiene un alto peso en eventos ateroscleróticos^{40,45}. Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se encontraron también en las combinaciones de HDL + PCR us con los factores lipídicos e inflamatorios.

Los factores trombogénicos, a pesar de saberse que se elevan durante los eventos agudos de la enfermedad aterosclerótica y que podrían relacionarse con eventos cardiovasculares, la literatura no ha sido consistente cuando discute su asociación con riesgo cardiovascular, evidenciándose que solo el factor von Willebrand⁴⁵, ha mostrado una pequeña asociación. En nuestro estudio el factor de von Willebrand no mostró diferencias con significancia estadística en ninguna comparación; evidenciándose que solo los factores FVII y proteína C alcanzaron diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo; en estos últimos casos los valores promedio se mantuvieron dentro de los límites normales, por lo que no consideramos que esto quizá no podría presentar relevancia clínica. Dicho resultado concuerda con lo que nos indica la literatura analizada.

En el análisis de agrupaciones de componentes principales para el grupo de IAM, en el grupo 1 previamente mencionado vemos que el factor von Willebrand y el factor VII se relacionaron dentro de esta misma asociación.

En los factores misceláneos, la glicemia siendo un factor que ha sido relacionado en muchos estudios con factor de riesgo⁴⁶, no presentó en nuestro estudio ninguna diferencia con significancia estadísticamente al momento de realizar las comparaciones por sexo y entre grupos de pacientes, como tampoco en las agrupaciones de componentes para el grupo de IAM, ni en la formación de correlaciones.

Los niveles de glicemia en todos los grupos se encontraron elevados, lo que podría estar en relación con el sobrepeso, la obesidad generalizada y la hipertrigliceridemia que resultaba en la población total. A pesar de lo anterior no se presentó agrupación de estos factores que explicaran cierto porcentaje de varianza de la población de IAM. Una posible explicación se debe probablemente porque en el grupo de CIA e IAM dichos factores estaban elevados de igual manera, así como el hecho de que estos factores de riesgo no se comportaron de manera similar en cada observación

individual de los participantes en el grupo de IAM. Dicho resultado podría estar en relación con la necesidad de un mayor número de pacientes a estudiar. En el análisis comparativo de glicemia y HbA1c hubo diferencias estadísticamente significativas por sexo siendo mayor en el grupo de los hombres, pero no así en la comparación por grupos clínicos ($F = 6.16$, $p = .02$).

Otros factores como homocisteína, vitamina D, anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico no mostraron diferencias con significancia estadística. Factores de riesgo relacionados con la función renal, como el aclaramiento endógeno de creatinina, la creatinina sérica y proteinuria, han sido utilizados para valorar el funcionamiento renal, así como relacionados comúnmente con comorbilidades en el pronóstico de IAM. Sin embargo; no está claro su papel como factor de riesgo de cardiopatía isquémica. En nuestro estudio, no hubo diferencias estadísticamente significativas en proteinuria ni en niveles séricos de creatinina. El aclaramiento endógeno de creatinina, tampoco presentó diferencias en los grupos, solo diferencias entre el sexo siendo ligeramente mayor en el grupo de los hombres respecto a las mujeres ($F = 12,02$, $p < .05$). Lo anterior resulta concordante con los estudios de la literatura analizada.

Con respecto al factor de riesgo inflamatorio determinado mediante la homocisteína, se ha relacionado con disfunción endotelial, incremento en la oxidación de LDL, proliferación de músculo liso entre otros. Sin embargo; los estudios no han sido congruentes obteniendo resultados contradictorios⁴² En el presente estudio, la variable homocisteína no presentó diferencias estadísticamente significativas ni en los diferentes grupos ni por sexo, lo cual concuerda con los datos obtenidos en los estudios clínicos.

El ácido úrico ha sido relacionado, con cierta incertidumbre, con la enfermedad aterosclerótica. Se ha descrito en la literatura que esta relación se da por medio de las vías del estrés oxidativo, disfunción endotelial y procesos inflamatorios⁴⁷ y en algunos estudios se han encontrado asociaciones con enfermedad aterosclerótica⁴⁹⁻⁵⁵. Sin embargo; en el presente estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas en grupos, siendo ligeramente superior en los hombres respecto a las mujeres ($F 4.91$, $p < .05$). A

nivel de agrupación de componentes de factores para IAM se encontró que su asociación con la homocisteína y la proteinuria explicaban el 13,24% de la varianza de los resultados en esta población clínica con condición aguda.

Los valores de los índices de masa corporal, se encontraron entre sobrepeso y obesidad tipo 1 en promedio en todos los grupos. Sin embargo; ni el índice de masa corporal ni la circunferencia abdominal presentaron diferencias estadísticamente significativas por categoría de grupo ni por sexo. Como se esperaba el índice de masa corporal presentó una correlación alta y positiva de $r .72$, $p < .05$ como es de esperarse con la circunferencia abdominal, de tal manera que, a mayor masa corporal por estatura al cuadrado, mayor obesidad central. En el análisis de factores para el grupo de IAM, este indicador de estado nutricional se agrupó junto con proteína S y presión arterial diastólica, determinando el 11.05 % de la varianza, lo cual consideramos que podría ser de poca relevancia al no haber una explicación clínica ni teórica para esta combinación.

Dentro de las limitaciones de la investigación dado que es una investigación de tipo transversal, se encuentra que no permite generar conclusiones de causalidad. Sin embargo; las potenciales comparaciones entre grupos permitirán realizar estudios posteriores, así como guiar futuras discusiones acerca de las posibles relaciones entre los elementos agrupados en los componentes explicativos encontrados.

Existieron además limitaciones metodológicas en cuanto a la obtención de los reactivos, ya que en algunos casos se agotaron o hubo retraso de la llegada de los mismos al centro para el inicio del estudio. Otra limitación que se presentó fue que en muchos casos los expedientes estaban en muchos casos incompletos lo que no permitió completar los formularios.

De igual manera hubo dificultad por parte de los pacientes de asistir a la consulta de seguimiento, principalmente por la lejanía de su lugar de vivienda o por no aceptación de su enfermedad. Lo anterior, podría además sugerir para futuros estudios la inclusión de variables psicosociales como un elemento potencialmente moderador de los factores de riesgo observados en estas poblaciones clínicas.

En general, los factores que se analizaron, se comportaron de manera muy similar, pudiendo estar en relación con una muestra de estudio pequeña, generando además que posibles diferencias que se hipotetizaron no se manifestaran como diferencias estadísticamente significativas. Cabe mencionar que, en la literatura disponible, estos factores tradicionales no han demostrado aún un peso importante o no han demostrado ser factores de riesgo para la enfermedad aterosclerótica.

Este estudio tiene relevancia, por no existir en nuestro país datos de nuestra población y sus factores de riesgo. Igualmente, los datos están basados en literatura de otros países. Es bien sabido que cada población geográfica tiene características que la diferencian de las demás y que los factores de riesgo para cada una son diferentes, por lo que cada población debe hacer sus propias tablas de riesgo. De ahí que este estudio posee valía como un potencial proyecto piloto para próximos estudios en Costa Rica y de esta forma conocer el estado real de nuestra población.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

Los factores de riesgo de Infarto Agudo al Miocardio en Latinoamérica pueden ser explicados por el tabaquismo, dislipidemia, obesidad e hipertensión arterial según el registro con mayor número de pacientes realizado¹⁰. Nuestros resultados respaldan inicialmente que no existe necesidad de realizar nuevos análisis de reactivos con alto costo en pacientes portadores de cardiopatía isquémica para demostrar factores de riesgo no tradicionales como método de tamizaje, ya que parecieran no influir en la evolución de la enfermedad.

Una vez comparado el estado de los factores de riesgo lipídicos de los participantes de acuerdo con el sexo y con la categoría de padecimiento, se concluye que el nivel de colesterol total y LDL colesterol son significativamente mayores en el grupo con presencia de un IAM, así como el hecho de que, estadísticamente, el promedio de HDL es el mismo para ambos grupos. Y esta discrepancia se observa independientemente de si se es hombre o mujer. En promedio, el valor de triglicéridos registrado era superior al valor de corte considerado normal, sin embargo, este valor elevado no se correlacionó de manera significativa con los demás factores de riesgo incluidos en el estudio.

En cuanto a ciertos factores de riesgo inflamatorios, se concluye que, estadísticamente, el promedio de PCRus y de la combinación de HDL+ PCRus es el mismo para ambos grupos de padecimiento en estudio, mostrando las mujeres mayores valores promedio en comparación con los hombres.

Con respecto al factor de riesgo trombótico fibrinógeno, se concluye los participantes que presentaban CIA tenían valores mayores que su contraparte con IAM, evidenciándose además que las mujeres eran quienes presentaban niveles mayores en relación con los hombres. De la misma manera, los factores FVII y la proteína C fueron distintos entre los grupos de estudio; sin embargo, estas últimas diferencias parecen no representar significancia clínica cuando se consideran los límites normales de referencia.

Tal como se discute previamente en el estudio, se concluye que el peso de los factores de riesgo lipídicos e inflamatorios agrupados en el primer factor principal (incluyendo HDL- PCRus, LDL, FVW, FVII, Fibrinógeno y PCRus) son los que explican la mayor cantidad de varianza en la población con IAM.

El factor de riesgo referente a la glicemia ameritaría mayor estudio ya que, si bien no se observaron diferencias al realizar las comparaciones sugiriendo que en promedio todos los participantes presentaban valores relativamente homogéneos, dichos valores podrían tener implicaciones clínicas subyacentes al estar por encima de lo considerado normal.

Sería interesante estudiar modelos metodológicos, que incluyan otros factores de riesgo no tradicionales no contemplados en el presente estudio, por ejemplo: PAI-1, factor V Leiden, factores psicosociales o demográficos, entre otros. Sería interesante estudiar el peso de los factores psicosociales dado que la población está manejando mayor estrés, depresión lo cual se ha asociado con el desarrollo de enfermedades crónicas. Además, se recomienda ampliar la muestra a una cantidad de participantes más representativa de la nación. Esto no solamente mejoraría la potencia estadística del análisis factorial para la agrupación de datos facilitando su interpretación clínica, sino que también potenciaría la validez externa y la generalizabilidad de los resultados al resto de la población costarricense. Otras limitaciones del estudio fue la recolección de los datos, debido a que por la lejanía de los pacientes algunos no acudían a las citas, luego hubo problemas en el expediente ya que estaba en muchas ocasiones estaba incompleto y no habían datos de historia clínica. Hubo problemas con los reactivos químicos ya que se agotaron en ciertos momentos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html> OMS. Centro de prensa. Enfermedades cardiovasculares. (Recuperado 01/10/2010)
2. C. O'Donnell y R. Elosua. Prevención cardiovascular I. Factores de Riesgo Cardiovascular. Perspectivas derivadas de Framingham Heart Study. Revista Española de Cardiología. 2008; 61(3):299-310.
3. Christopher J. O'Donnell y Roberto Elosua. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas Derivadas del Framingham heart Study. Christopher J. O'Donnell y Roberto Elosua. Rev Esp Cardiol. 2008;61 (3):299-31
4. Wilson PWF, D'Angostino RB, Levy D, Belander AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837-1847
5. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-year risk for coronary heart disease among U.S. adults: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. J Am Coll Cardiol 2004; 43:1791-1796.
6. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, DeBacker G, DeBacker D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tustall H; TVERDAL A; WEDEL H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24:987-1003.
7. P. Wilson, R. D'Agostino, D. Levy, A. Belanger, H. Silbershatz et al. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. Circulation. 1998; 1837-847.
8. D. Bhatt, P. Steg, E. Magnus, A. Hirsch, Y. Ikeda et al. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular risk factors in outpatients with Atherothrombosis. JAMA, January 11, 2006. 295(2):180-189.

9. L. Kuller, A. Arnold, B. Psaty, J. Robbins, D. O'Leary et al. 10-Year follow up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med. Jan 9, 2006.166:71-78
10. Estudio INTERHEART. Factores de Riesgo Cardiovascular modificables. Circulation 115(9):1067-1074, Mar 2007.
11. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, Moqueen M, Budaj A, Pais P, Varigos KJ. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries. The Lancet 2004; 364:937-952
12. Osvaldo Jasart. ¿Cómo predecir que sujetos van a tener enfermedad cardiovascular en el futuro? Actualizaciones cardio-metabólicas. <http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=53550>. Recuperado 01/10/2010.
13. <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/CIRCULATIONAHA.109.192667> Heart Disease and Stroke Statistics_2010 Update: A Report from the American Heart Association. Recuperado 24/09/2010
14. American Heart Association. Cardiovascular Disease Statistics. <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4478> Recuperado 24/09/2010.
15. 100 años de Salud. Costa Rica. http://new.paho.org/cor/index.php?option=com_docman&Itemid=222 01/10/2010
16. Reseña Histórica de las instituciones del Sector salud. <http://www.binasss.sa.cr/revistas/hospitales/art84.pdf> 26/09/10
17. Indicadores Básicos de salud. 2009. Ministerio de Salud. http://www.ministeriodesalud.go.cr/inicio/estadisticas/indicadores/indicadores_basicos2009.pdf Recuperado 26/09/10

18. <http://www.paho.org/english/ad/dpc/nc/carmen-costa-rica.pdf> 01/10/2010
19. Guzman Padilla Sonia, Rosello Araya Marlene. Riesgo Cardiovascular Global en la Población Adulta del Área Urbana del Cantón Central de Cartago, Costa Rica. Rev. Costarr. Cardiol. 2006 Setiembre-Diciembre; 8(3):11-17
20. <http://www.aceocostarica.com> V Congreso Centroamericano y del Caribe de obesidad, III Congreso Costarricense de Obesidad y Síndrome Metabólico llevado a cabo en San José. (Recuperado 01/10/2010)
21. http://portal.ccss.sa.cr/portal/page/portal/Direccion_Actuarial/Tab Dirección Actuarial de la CCSS. (nov 2010)
22. http://www.ccss.sa.cr/html/sitios/el_seguro/GreyBox_v5_53/Comunicados2010/Comunicado_01092010_Malescirculatorio.html
23. Dr. Luis Romero Triana, Dra. Carolyne Ortiz Paniagua, Programa de Rehabilitación Cardíaca, Hospital México, Servicio de Cardiología.
24. Smulders Y, Thijs Abel and Twisk Jos. New cardiovascular risk determinants do exist and are clinically useful. European Heart Journal 2008; 29: 436-440.
25. E. Braunwald, D. Zipes, P. Libby, R. Bonow. Braunwald's Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine 7th, 2005. Pp. 1103-1226.
26. J. Wallach. Handbook of Interpretation of diagnostic Tests. Ed. LWW. 7th 1998. Pp 80
27. K. Thygesen, J Alpert, H. White, A. Jaffe, F. Apple, et al. Universal Definition of Myocardial Infarction. Circulation. 2007;116:2634-2653
28. Christopher J. O'Donnell y Roberto Elosua. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. Revista española de cardiología 2008;61(3):299-310

29. R. Cañizares Navarro, J. Peris García, M. Botas Velasco y J. Merino Sánchez. Factores de riesgo vascular. *Medicine*. 2009; 10(40):2668-77.
30. Adolfo Vera –Delgado, MD.HFACP, Factores de Riesgo Cardiovascular: Guías de prevención primaria(Una propuesta) *Revista colombiana de cardiología* julio-agosto 2008;15(4):149-152
31. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A General Cardiovascular Risk Profile: The Framingham Study. *Am J Cardiol*. 1976; 38:46-51
32. R. Cañizares Navarro, J. Peris García, M. Botas Velasco y J. Merino Sánchez. Factores de riesgo vascular. *Medicine*. 2009; 10(40):2668-77.
33. A. Chobanian, G. Bakris, H. Black, W. Cushman, L. Green, et al, Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto de Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. JNC VII. Hypertension. 2003;42:1206–1252.
34. S. Smith, Jr, Allen, S. Blair, R. Bonow, L.Brass et al, AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113;2363-2372
35. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2008. *DIABETES CARE*, 1January 2008. 31 (SUPPLEMENT 1): S11-S54
36. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106:3143-421.

37. K. Alberti, P. Zimmet and J. Shaw. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine* 2007.24, 451–463.
38. J. Rubiés-Prat. Factores de Riesgo Cardiovascular. *Medicine* 2005; 9(38): 2506-2513
39. Yvo M. Smulders, Abel Thijs, and Jos W. Twisk, New cardiovascular risk determinants do exist and are clinically useful. *European Heart Journal* (2008) 29, 436-440. doi:10.1093/eurheartj/ehm566
40. <http://www.ampmd.com> Actualización Médica Periódica. Novedades en lípidos énfasis en colesterol HDL. Quesada, Orlando julio 2010, 110 1,19; basado en el artículo de Ridker, P Hennekens, Ch. Buring, J. Rifal, N. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *NEJM*.2000;342:836-43.
41. M, Cabalé Vilariño, M, Torres Cabrera, F, Heres Álvarez, y O, González Greck. Lipoproteína(A) como factor de riesgo independiente en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Revista Cubana de Medicina*. Abril-junio 2004;43(2-3): http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232004000200005,/recuperado 26/09/2010
42. M. Acevedo, R. Tagle y C. Simpfendorfer; Factores de riesgo no-tradicionales en la aterosclerosis. *Revista Médica de Chile*, Octubre 2001. 129(10):1212-21.
43. J. Danesh, P. Whincup, M. Walker, L. Lennon, A. Thomson, P. Appleby, et al. Low-grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated metaanalyses. *British Medical Journal*, 2000; 321:199-204
44. K. Harald Børnaa, I. Njølstad, P. Magne Ueland, H. Schirmer, A. Tverda, et al. Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354:1578-88

45. S.Thompson, J.Kienast, S. Pyke, F.Haverkate, and J. Vande Loo. Hemostatic Factors and the risk of Myocardial Infarction or Sudden Death in Patients with Angina Pectoris. *New England Journal of Medicine*. 1995,332(10):635-641
46. Grundy, M; Brewer,B; Cleeman, J; Smith, S and Lenfant, C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Relate to Definition. *Circulation*. Jan 27,2004,109:433-438
47. A. Reyes. Significance of uric acid for the heart and vessels. *European Heart Journal*. 2006. August 15, 27(15):1886
48. R. Johnson and B. Rideout. Uric Acid and Diet — Insights into the Epidemic of Cardiovascular Disease. *NEJM*. March 11, 2004. 350(11): 1071-1073.
49. D. Feig, D. Kang, R. Johnson. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *NEJM*. 2008. 23 Oct. 359(17):1811-21.
50. L. Niskanen, D. Laaksonen, K. Nyyssönen, G. Alfthan, H. Lakka et al. Uric Acid Level as a Risk Factor for Cardiovascular and All-Cause Mortality in Middle-aged Men. *Arch Intern Med*. 2004; 164:1546-1551
51. Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, et al. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension*. 2005; 45:991-6.
52. J. Arguedas. Actualización Médica Periódica. Referencias Bibliográficas Seleccionadas. Diciembre 2006.67:1-3.
<http://www.ampmd.com/flashpaper.cfm?d=52544>
53. Iwashima Y, Horio T, Kamide K, et al. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension* 2006; 47:195-202.
54. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: The Rotterdam Study. *Stroke* 2006; 37:1503-7.

55. W. Waring, D. Weeb, S. Maxwell. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. Q. J. Med. 2000; 93:707-713.
56. <http://www.aibarra.org/investig/tema0.htm#Técnica de campo>. 22/09/10
57. Roberto Hernández et al. Metodología de la Investigación. 2^{da} edición. Editorial McGRAW-HILL INTERAMERICANA. México. 1998, pág. 62-63.
58. Roberto Hernández et al. Metodología de la Investigación. 2^{da} edición. Editorial McGRAW-HILL INTERAMERICANA. México. 1998, pág. 184.
59. Manual Técnico Mitsubishi Chemical Medience Corporation 2009.04
60. Manual de Información de Químicas PN A18572AC (Noviembre 2006)
Copyright © 2006 Beckman Coulter, Inc.
61. Manual técnico SIEMENS mayo 2008, REF B4233 G25E0501682 pág. 6
62. Manual técnico de ABBOTT Diagnostics Division AXSYM Homocysteine IVD
REF 5F51-20ABBL 143 / R7 july 2007
63. Smith, S. Current and Future Directions of Cardiovascular Risk Prediction. American Journal of Cardiology. 2006;97(suppl):28A-32A

ANEXOS

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este ensayo clínico se rige en todos sus aspectos por las normas nacionales e internacionales aplicables a las investigaciones en que participan seres humanos.

Es propuesto por el investigador con el fin de cumplir el trabajo de graduación del Postgrado Centroamericano en Ciencias Biomédicas, Mención de Farmacología, Sistema de Estudios de Postgrado, Universidad de Costa Rica.

La participación de los pacientes en este ensayo clínico no requiere formulario del consentimiento informado, dado que la muestra de sangre y el ecocardiograma son exámenes y procedimientos que normalmente se le realizan a todos los pacientes con infarto agudo de miocardio.

En ningún momento el paciente se verá obligado a participar o a realizarse otro estudio que no esté contemplado en este protocolo.

Los datos obtenidos serán confidenciales. El investigador principal será quien guardará y tendrá acceso a esta información. Los formularios de recolección de datos se guardarán en la casa del investigador. Los datos obtenidos se utilizarán únicamente con fines científicos. Si se presentaran los datos en algún tipo de presentación en público, en ningún momento se mencionarán los nombres de los pacientes participantes.

El protocolo de investigación se presentó ante el Comité Ético Científico: del CENDEISSS, del Hospital México y de la Universidad de Costa Rica y se dio la aprobación correspondiente en el año 2013.

Financiamiento

El estudio clínico se realizará en el Hospital México, de la Caja Costarricense de Seguro Social, donde se atienden pacientes con infarto agudo del miocardio.

El investigador responsable de este protocolo aclara que no se tiene relación ni compromiso con la compañía de productos que fabrican los reactivos a investigar y que no habrá ganancias económicas con la realización de este estudio.

Declaración Jurada:

Yo, Eric Bogantes Pereira, cédula 1-885-894, declaro que he leído y conozco los siguientes documentos referentes a Principios de la Bioética, que serán aplicados y respetados durante el presente Ensayo Clínico:

- 1. Código de Núremberg, 1947**
- 2. Declaración de Helsinki, 1964**
- 3. Declaración de CIOMS, 2000**
- 4. Informe Belmont, 1974**
- 5. Guías para Ensayos clínicos del Ministerio de Salud, 1996**
- 6. Reglamento de la CCSS sobre investigación**
- 7. Normas para Protocolos de Investigación según la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica.**

Firma: Eric Bogantes Pereira

Cédula: 1-885-894

Clasificación y manejo de la PA en adultos

Tabla 1. Clasificación y manejo de la PA en adultos*

Clasificación PA	PAS* mmHg	PAD* mmHg	Estilos de Vida	Inicio Terapia	
				Sin indicación clara	Con indicación clara (ver Tabla 8)
Normal	<120	Y < 80	Estimular	No indicado tratamiento farmacológico	Tratamiento Indicado***
Prehipertensión	120-139	ó 80-89	Si		
HTA: Estadio 1	140-159	ó 90-99	Si	Tiazidas en la mayoría. Considerar IECAs, ARA II, BBs, BCC ó combinaciones	Fármacos según las indicaciones presentes***. Otros antihipertensivos (diuréticos, IECAs, ARA II, BBs, BCC) según sea necesario
HTA: Estadio 2	>160	ó >100	Si	Combinación dos fármacos en la mayoría** (usualmente tiazídicos, IECAs, o ARA II, BBs ó BCC)	

* Tratamiento determinado por la elevación de la PA

** La terapia combinada inicial debe usarse con precaución cuando exista riesgo de hipotensión ortostática

*** Tratamiento en enfermedad renal crónica o diabetes con objetivo PA <130/80 mmHg

Fuente: A. Chobanian, G. Bakris, H. Black, W. Cushman, L. Green, et al, Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto de Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. JNC VII. Hypertension. 2003; 42:1206–1252.

Hoja de Recolección de Datos

Caso No. _____ D ____ M ____ 2011

*Universidad de Costa Rica. Sistema de Estudios de postgrado. CCSS.
Maestría de Ciencias Biomédicas con énfasis en*

1. Nombre: _____
2. Dirección: Provincia _____ (____) 3. Cantón _____
- 1 Distrito _____ 5. Otras Señas _____
6. Edad ____ A ____ M Teléfono: _____ / _____
7. Ocupación _____
8. Sexo (1) Femenino (2) Masculino

Antecedentes

9. Diabetes Si () 1 No () 2 10. Años de evolución _____
11. Hipertensión Si () 1 No () 2 12. Años de evolución _____
13. Fumado Si () 1 No () 2 14. Años de evolución _____
15. Dislipidemia Si () 1 No () 2
16. Enfermedad arterial periférica Si () 1 No () 2 17. Cuál _____
18. Enfermedad cerebrovascular Si () 1 No () 2 19. Cuál _____

Signos:

Peso: _____ Kg Talla _____ mts 16. IMC _____

1 (IMC < 25) Normal
2 (IMC 25-29.9) Sobrepeso
3 (IMC 30-34.9) Obesidad tipo 1
4 (IMC 35-39.9) Obesidad tipo 2
5. (IMC > 40) Obesidad Mórbida

20. Presión: ____ / ____ mmHg

(1) Normal < 120/80 mmHg

*Universidad de Costa Rica. Sistema de Estudios de postgrado. CCSS.
Maestría de Ciencias Biomédicas con énfasis en Farmacología*

(2) Pre hipertensión 120/80-139/89 mmHg
(3) Estadio I 140/90-159/99 mmHg
(4) Estadio II >160/100 mmHg

Diagnóstico de Infarto. Electrocardiograma

*Universidad de Costa Rica. Sistema de Estudios de postgrado. CCSS.
Maestría de Biomédicas con énfasis en Farmacología*

Localización:

21. Septum I.V ()
 22. Anterior ()
 23. Lateral alto ()
 24. Lateral bajo. ()
 25. Inferior. ()
 26. Posterior ()
 27. Ventrículo derecho. ()

Elevación ST:

28. Con Elevación ST ()
 29. Sin Elevación ST ()

30. Troponina _____ng/ml
 31. CPK MB _____UI/L

- (1) Normal (<0.02ng/ml (1) Nivel Riesgo > 0.02 ng/ml
 (1) Normal (0-24 UI/L) (2) Nivel Riesgo > 24UI/L

Perfil de Laboratorio

32. Colesterol _____mg/dl
 33. LDL _____mg/dl
 34. HDL _____ mg/dl
 35. Glucosa _____mg/dl
 36. Triglicéridos _____mg/dl
 37. Fibrinógeno _____g/l
 38. Homocisteína _____umol/l
 39. Acido Úrico _____ mg/dl
 40. PCR -us _____mg/L
 41. Antitrombina III _____ %
 42. Factor V Leyden _____ %
 43. Factor de von Willebrand _____ %
 44. Factor VII _____%
 45. Hb A1c _____%

Colesterol	(1)Normal<200 mg/dl (2)Nivel Riesgo >200mg/dl
LDL	(1)Normal <100 mg/dl (2)Nivel de Riesgo >200mg/dl
HDL Hombre (1)Normal.>45 g/dl (2)Riesgo<40mg/dl	Mujer (1)Normal.>55 mg/dl (2)Riesgo <50mg/dl
Glucosa	(1)Normal <100mg/dl (2)Nivel de riesgo >100mg/dl
Triglicéridos	(1)Normal <150mg/dl (2) Nivel de riesgo >150mg/dl
Fibrinógeno	(1)Normal <3.5g/l (2) Nivel de riesgo >3.5g/l
Homocisteína Hombre (1)Normal <16 umol/l (2)Riesgo >16 umol/l	Mujer (1)Normal <20.44 umol/l (2)Nivel de riesgo > 20.44 umol/l
Acido Úrico Hombre (1)Normal <7mg/dl (2)Riesgo >7mg/dl	Mujer (1) Normal <6mg/dl (2) Nivel de riesgo >6mg/dl
PCR-US	(1)Normal <1.0mg/L (2)Nivel de riesgo >1.0mg/L
Antitrombina III	(1)Normal 80-120% (2)Nivel Riesgo <80 %
Factor V Leyden	(1)Normal (2)Nivel Riesgo
Factor de von Willebrand	(1)Normal 50-100% (2)Nivel Riesgo < 50 %
Factor VII	(1)Normal 55-170% (2)Nivel Riesgo < 55 %
Hb A 1c	(1)Normal <7% (2)Nivel Riesgo >7 %

Hoja de Recolección de Datos

Caso No. _____ D ____ M ____ 2011

3. Nombre: _____

4. Dirección: Provincia _____ (____) 3. Cantón _____

2 Distrito _____ 5. Otras Señas _____

6. Edad ____ A ____ M Teléfono: _____ / _____

7. Ocupación _____

8. Sexo (1) Femenino (2) Masculino

Antecedentes

9. Diabetes Si () 1 No () 2 10. Años de evolución _____

11. Hipertensión Si () 1 No () 2 12. Años de evolución _____

13. Fumado Si () 1 No () 2 14. Años de evolución _____

15. Dislipidemia Si () 1 No () 2

16. Enfermedad arterial periférica Si () 1 No () 2 17.Cuál _____

18. Enfermedad cerebrovascular Si () 1 No () 2 19.Cuál _____

Signos:

Peso: _____ Kg Talla _____ mts 16. IMC _____

1 (IMC < 25) Normal
2 (IMC 25-29.9) Sobrepeso
3 (IMC 30-34.9) Obesidad tipo 1
4 (IMC 35-39.9) Obesidad tipo 2
5. (IMC > 40) Obesidad Mórbida

20. Presión: ____ / ____ mmHg

(1) Normal < 120/80 mmHg
(2) Pre hipertensión 120/80-139/89 mmHg
(3) Estadio I 140/90-159/99 mmHg
(4) Estadio II > 160/100 mmHg

Perfil de Laboratorio

- 32. Colesterol _____mg/dl
- 33. LDL _____mg/dl
- 34. HDL _____ mg/dl
- 35. Glucosa _____mg/dl
- 36. Triglicéridos _____mg/dl
- 37. Fibrinógeno _____g/l
- 38. Homocisteína _____umol/l
- 39. Acido Úrico _____ mg/dl
- 40. PCR -us _____mg/L
- 41. Antitrombina III _____ %
- 42. Factor V Leyden _____ %
- 43. Factor de von Willebrand _____ %
- 44. Factor VII _____%
- 45. Hb A1c _____%

*Universidad de Costa Rica. Sistema de Estudios de postgrado. CCSS.
Maestría de Ciencias Biomédicas con énfasis en Farmacología*

Colesterol	(1)Normal<200 mg/dl (2)Nivel Riesgo >200mg/dl
LDL	(1)Normal <100 mg/dl (2)Nivel de Riesgo >200mg/dl
HDL Hombre (1)Normal.>45 g/dl (2)Riesgo<40mg/dl	Mujer (1)Normal.>55 mg/dl (2)Riesgo <50mg/dl
Glucosa	(1)Normal <100mg/dl (2)Nivel de riesgo >100mg/dl
Triglicéridos	(1)Normal <150mg/dl (2) Nivel de riesgo >150mg/dl
Fibrinógeno	(1)Normal <3.5g/l (2) Nivel de riesgo >3.5g/l
Homocisteina Hombre (1)Normal <16 umol/l (2)Riesgo >16 umol/l	Mujer (1)Normal <20.44 umol/l (2)Nivel de riesgo > 20.44 umol/l
Acido Úrico Hombre (1)Normal <7mg/dl (2)Riesgo >7mg/dl	Mujer (1) Normal <6mg/dl (2) Nivel de riesgo >6mg/dl
PCR-US	(1)Normal <1.0mg/L (2)Nivel de riesgo >1.0mg/L
Antitrombina III	(1)Normal 80-120% (2)Nivel Riesgo <80 %
Factor V Leyden	(1)Normal (2)Nivel Riesgo
Factor de von Willebrand	(1)Normal 50-100% (2)Nivel Riesgo < 50 %
Factor VII	(1)Normal 55-170% (2)Nivel Riesgo < 55 %
Hb A 1c	(1)Normal <7% (2)Nivel Riesgo >7 %