

300627  
22  
24



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS

INCORPORADA A LA U.N.A.M.

FACTORES DE RIESGO  
CORONARIO EN EJECUTIVOS  
DE LA UNIVERSIDAD LA SALLE

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICA FARMACEUTICA

B I O L O G A

P R E S E N T A

MIRIAM DEL CONSUELO SANCHEZ ARROYO

ASESOR DE TESIS: Q.F.B. GUADALUPE SOLIS CHAVARIN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D.F.

1996.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE

Objetivo.....	i
Introducción.....	ii
1. Generalidades.....	1
1.1. Arterias y aterosclerosis.....	2
1.2. Riesgo sanguíneo del corazón.....	12
1.3. Aterosclerosis coronaria y cardiopatía isquémica.....	13
1.4. Factores de riesgo coronario.....	15
1.4.1. Hipercolesterolemia y otras anomalías del metabolismo lipídico.....	17
1.4.2. Hipertensión arterial.....	18
1.4.3. Tabaquismo.....	21
1.4.4. Diabetes mellitus.....	25
1.4.5. Hiperinsulinemia e hipersecreción de péptido C.....	31
1.4.6. Obesidad.....	38
1.4.7. Factores psicosociales.....	38
1.4.8. Estrés.....	40
1.4.9. Vida sedentaria.....	41
1.4.10. Sexo.....	41
1.4.11. Antecedentes familiares.....	42
2. Método.....	43
3. Resultados.....	47
4. Análisis de resultados.....	83
5. Conclusiones.....	91
Apéndice A: Técnicas de laboratorio.....	94
Apéndice B: Análisis estadístico.....	106
Apéndice C: Recomendaciones para disminuir el riesgo coronario de la población estudiada.....	116
Bibliografía.....	121

## **Objetivo.**

- ◆ Determinar la frecuencia de hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipersecreción de péptido C y obesidad como factores de riesgo coronario, en los ejecutivos de la Universidad La Salle y establecer medidas de prevención y control de estos riesgos en dicha población.

## Introducción.

La aterosclerosis de las arterias coronarias es una grave enfermedad que constituye la principal causa de muerte entre los norteamericanos y cuya etiología es multifactorial [27, 37,39,40,42,53,55,68,70,71,72].

Al relacionar la incidencia y prevalencia de aterosclerosis de las arterias coronarias en una población con ciertas variables biológicas, demográficas y sociales, las investigaciones epidemiológicas identifican factores estadísticamente correlacionados con un aumento de esta enfermedad, razón por la cual se han denominado *factores de riesgo coronario* [40]. Dichos factores incluyen: hiperlipidemia [2,14,25,36,44], hipertensión arterial [13,21,41,47,64,65], tabaquismo [30,31,38], hiperglucemia [4,11,12,21,61], hiperinsulinemia [9,16,23], hipersecreción de péptido C [9], obesidad [5,21,33,49], sexo masculino [27,37,39,40,43,68], edad [27,37,39,68], antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular [37,68], sedentarismo [40,52,68], estrés [52,68] y personalidad tipo A [29,51,58]. Estos factores actúan en forma independiente y cuando están asociados, sus efectos no se suman sino se potencian, aumentando en forma importante el riesgo de sufrir enfermedad aterosclerosa de las arterias coronarias [37,39,40,68].

Se sabe que la detección y la modificación oportuna de los factores de riesgo coronario, reduce notablemente la probabilidad de padecer aterosclerosis de las arterias coronarias. Por tal motivo es recomendable que todos los adultos a partir de los 20 años de edad, se realicen periódicamente un examen médico para detectar y modificar los factores de riesgo coronario [27].

En un estudio previo titulado *Dislipoproteinemia en Ejecutivos de la Universidad La Salle* se llegó a la conclusión de que este grupo posee bajo

riesgo coronario en base a su perfil lipídico y hábitos alimentarios [60]. Sin embargo, pareció interesante analizar en este mismo grupo de sujetos, la frecuencia de hipercolesterolemia y de otros factores de riesgo coronario de importancia, como son: tabaquismo, hipertensión arterial, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipersecreción de péptido C y obesidad, considerándose el factor de estrés implícito en esta población.

## 1. GENERALIDADES

### ***1.1. Arterias y aterosclerosis.***

Las arterias son los conductos a través de los cuales se distribuye la sangre impulsada por el corazón hacia todo el organismo, llevando a todas las células el oxígeno y los nutrientes necesarios para su correcto funcionamiento. Naturalmente, el paso sin obstáculos de la sangre por estos conductos es de vital importancia [68].

La aterosclerosis es una enfermedad de las arterias, caracterizada por la presencia de placas ateromatosas que obstruyen en grado variable la luz vascular y que puede conducir a isquemia [55]. La isquemia es la disminución en la cantidad de sangre, y en consecuencia oxígeno y nutrientes, que llega a un territorio limitado del organismo, y provoca debilitamiento de las funciones celulares sin causar necrosis de los tejidos [66].

Se llama aterogénesis al mecanismo por el que se forma la aterosclerosis[68]. La primera manifestación histológica de este proceso son las llamadas estrías grasosas que aparecen en las arterias durante el segundo decenio de la vida y se desarrollan en un lapso de varios años hasta constituir las placas fibrosas o ateromatosas [46, 68]. A la placa fibrosa se atribuyen las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis, provocadas por la isquemia tisular secundaria a obstrucción arterial. Además, la placa fibrosa se calcifica y ulcerando dando lugar a fenómenos de trombosis y/o embolización [46].



**Teorías de la aterogénesis.**

Las teorías sobre el mecanismo de la aterogénesis son [72]:

- 1) Respuesta a la lesión endotelial.
- 2) Infiltración de lípidos.
- 3) Teoría unificada.

**1) Respuesta a la lesión endotelial.**

La arteria normal está constituida por tres capas histológicas: íntima, media y adventicia. La íntima se encuentra en contacto con la luz vascular y está limitada internamente por el endotelio y hacia afuera por la lámina elástica interna. La capa media está formada por células de músculo liso (miocitos) y está delimitada por las láminas elásticas interna y externa. La capa externa o adventicia contiene fibroblastos aislados, fibras de colágena y elastina [45].

Fig. 1.

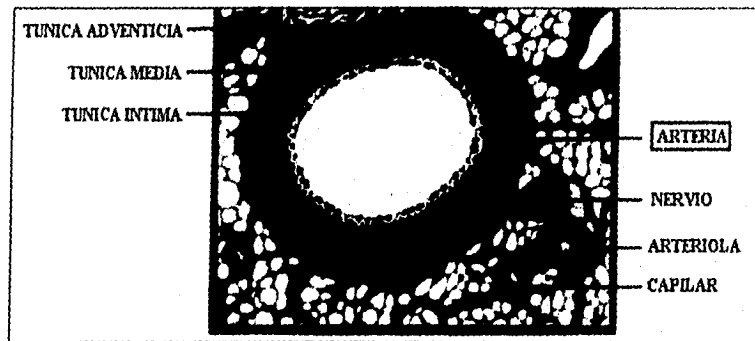


Fig1. Estructura de la arteria.

El revestimiento de células endoteliales puede dañarse por diversos factores mecánicos y químicos, entre los que destacan la hipertensión arterial, las concentraciones sanguíneas elevadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL-Low Density Lipoprotein) y el monóxido de carbono proveniente del tabaco. En los casos en que la lesión es lo suficientemente intensa o repetitiva, se pierde la continuidad de la pared endotelial. El primer fenómeno observado es la adhesión de monocitos circulantes a las zonas de lesión endotelial, de donde éstos migran al espacio subendotelial. Una vez que los monocitos adquieren una localización tisular, se denominan macrófagos, y fagocitan una gran cantidad de lípidos que acumulan en su interior hasta que adquieren el aspecto de “células espumosas” [15]. El endotelio por su gran capacidad de regeneración repara el defecto recubriendo las áreas denudadas. Los macrófagos se localizan entonces en forma permanente en el espacio subendotelial, lo que da por resultado la aparición de la **estría grasa**, que es la primera evidencia macroscópica de la aterosclerosis, (primera fase evolutiva de la aterosclerosis)[46,68].

Cuando la lesión endotelial se repite, la capacidad de regeneración del endotelio es excedida; en consecuencia, se pierde la cubierta endotelial de las estrías grasas, y queda expuesto el espacio subendotelial a los elementos circulantes. Esto desencadena una activación plaquetaria que da lugar a la formación de trombos murales. Las plaquetas, y en menor proporción los macrófagos, producen factores de crecimiento [55]. De ellos, el más conocido es el “Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas” (PDGF-Platelet Derived Growth Factor), que ejerce una acción quimiotáctica y mitógena sobre los miocitos [54]. El PDGF pasa a través de la lámina elástica interna a la capa media, y allí opera las acciones biológicas mencionadas. Los miocitos responden al PDGF con una marcada proliferación celular, y migran desde la capa media a

través de las fenestras de la lámina elástica interna, hacia el espacio subendotelial, en el que estas células también acumulan grandes cantidades de lípidos y se transforman en células espumosas. Los miocitos una vez activados, producen numerosos elementos de tejido conectivo como colágeno, elastina y glucosaminoglucanos (GAG), que integran el elemento fibroso de la **placa ateromatosa o fibrosa** (segunda fase evolutiva de la aterosclerosis)[55]. Fig. 2.

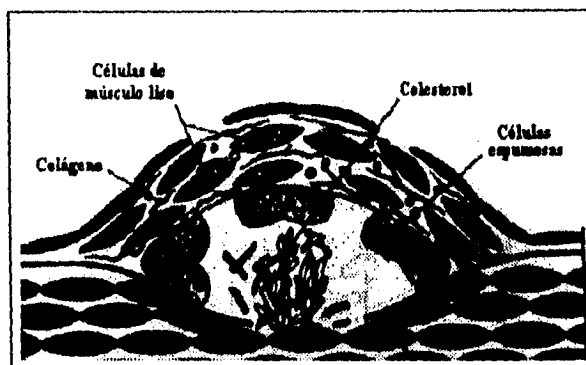


Fig. 2. Placa ateromatosa.

## 2) Infiltración de lípidos.

La intervención de los lípidos en la aterogénesis, se ha establecido sólidamente gracias a resultados de estudios clínicos, epidemiológicos, genéticos y de patología experimental [50].

Las lipoproteínas más aterogénicas son las de baja densidad (LDL - Low Density Lipoproteins) [44]. El aumento de su concentración en la circulación, hace que migren a través de la barrera endotelial, hasta localizarse en la íntima, específicamente en el espacio subendotelial, en donde los macrófagos que poseen receptores para partículas de LDL modificadas químicamente (LDL'), pueden

endocitarse y acumular el colesterol; de esta manera, se transforman en las llamadas “células espumosas”, cuya presencia es una característica esencial de las placas de ateroma [15]. Este depósito tisular de lípidos tiende a ser contrarrestado por las lipoproteínas de alta densidad (HDL-High Density Lipoproteins), que permiten el regreso del colesterol libre al plasma, para que éste sea enviado al hígado [25]. El aumento en la concentración de las lipoproteínas de baja densidad, causa sin lugar a dudas aterosclerosis acelerada [36].

El aumento en la concentración de LDL, no es una condición indispensable para que ocurra la aterosclerosis, ya que existen sujetos con complicaciones importantes, e incluso prematuras de esta enfermedad, en quienes no se puede identificar un incremento en el colesterol total o en el de las LDL. En estos casos, se consideran varios mecanismos que explican el depósito tisular de lípidos; entre ellos, la hiperproducción primaria de apoproteína B100, con cifras normales de colesterol (hiperapobetalipoproteinemia), o las alteraciones de la íntima arterial, que potencialmente aumentan la afinidad de la misma por los lípidos circulantes, aún cuando no exista hiperlipidemia [72]. Este último fenómeno ha sido observado en pacientes diabéticos, en quienes a consecuencia de la exposición crónica a hiperglucemia, se sintetizan ciertas moléculas denominadas “productos avanzados de glucosilación” que se acumulan en íntima arterial [8], de ello deriva una mayor tendencia de las LDL a adherirse a ésta, acelerando la formación de ateromas. Otro mecanismo que parece predominar en algunos pacientes, es la reducción de las cifras de las HDL, que guardan una relación inversa con la aparición de las complicaciones de la aterosclerosis [26]. El mecanismo de este efecto protector de las HDL, no ha sido totalmente dilucidado; sin embargo, existen razones sólidas que hacen pensar que la disminución de estas

lipoproteínas permite el depósito de colesterol en los tejidos, al inhibirse el llamado “transporte de reversa” del colesterol hacia el hígado [44].

### **3) Teoría unificada.**

Steinberg propuso que las teorías de la respuesta a la lesión endotelial y de infiltración de lípidos, no son mutuamente excluyentes, e incluso se relacionan entre sí potenciando sus efectos aterogénicos [72]. Las LDL producen daño endotelial y posiblemente permiten la adhesión de monocitos circulantes [44]. El incremento en las lipoproteínas de baja densidad también favorece la activación plaquetaria, lo que a su vez condiciona la formación de prostanoïdes y malondialdehído (MDA). Se afirma que el MDA es uno de los posibles agentes químicos al que debe atribuirse el daño químico en las moléculas de LDL, que permite el reconocimiento de éstas por los receptores atípicos. Esto señala la existencia de un nexo entre la síntesis de prostanoïdes y mecanismos aterogénicos. El aumento en el número de miocitos y macrófagos inducido por PDGF, produce un aumento en el número de receptores de LDL, permitiendo una mayor captura de lípidos. Los componentes del tejido conectivo, sintetizados por la célula muscular lisa, favorecen el estancamiento de las lipoproteínas de baja densidad [72].

### **Líneas celulares que intervienen en la aterogénesis.**

Las diversas líneas celulares involucradas en la aterogénesis incluyen:

- 1) Células endoteliales
- 2) Monocitos/macrófagos
- 3) Plaquetas
- 4) Miocitos

#### **1) Células endoteliales.**

Las células endoteliales intactas se caracterizan por su intensa actividad biológica ya que sintetizan:

- ◆ **Prostaciclina (PGI<sub>2</sub>):** derivados del ácido araquidónico, que ejercen efectos antiagregantes sobre las plaquetas, inhibiendo la formación de trombos. Se secretan continuamente hacia la luz vascular.
- ◆ **Activador del plasminógeno tisular (APT), factores de coagulación V, VIII y de Von Willebrand:** sustancias que se depositan en el espacio subendotelial, donde permanecen inactivos mientras el endotelio permanezca intacto.
- ◆ **Colágena y elastina:** destinadas a mantener la integridad estructural de la íntima y la lámina elástica interna.

Cuando las células endoteliales sufren lesión:

- Producen el “factor de crecimiento derivado de las plaquetas” (PDGF- Platelet Derived Growth Factor) que se libera en el espacio subendotelial donde lleva a cabo sus acciones mitógena y quimiotáctica.
- Activan a los factores V, VIII, de von Willebrand y el activador del plasminógeno tisular (APT) [72].

- Captan e interiorizan lipoproteínas de baja densidad (LDL-Low Density Lipoprotein) [28, 35, 72].

## **2)Macrófagos.**

Los macrófagos se originan de los monocitos circulantes, los que, después de migrar a través de los complejos de unión del endotelio, se establecen en el espacio subendotelial y adquieren sus propiedades morfológicas y funcionales [7]. Debido a la existencia en ellos, de receptores atípicos para las LDL', acumulan grandes cantidades de lípidos en su interior y se convierten en "células espumosas" [15]. Después de que las LDL' son interiorizadas, el colesterol libre se distribuye en el espacio intracelular e ingresa a un ciclo metabólico, en el que la enzima ACAT (acil colesterol acil transferasa) forma colesterol esterificado, y éste regenera el colesterol libre por acción de una esterasa citoplásmica.

La acumulación de lípidos continúa por tiempo indefinido, en función directa de los valores de LDL' a que se exponga el macrófago; sin embargo, el colesterol abandona esta célula si existe una molécula en el espacio extracelular, que lo pueda captar y transportar [72].

## **3)Plaquetas.**

Durante la activación plaquetaria se producen principalmente tres sustancias que favorecen la aterogénesis:

1. Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF- Platelet Derived Growth Factor).
2. Tromboxano A2 (TXA2), que facilita la trombosis y es biosintetizado a partir de ácido araquidónico.

3. Factor 4-plaquetario, que inhibe a la antitrombina III circulante. De este modo se permite el proceso trombótico y se desencadena un fenómeno de reclutamiento de nuevas plaquetas [71].

#### **4) Miocitos.**

La célula muscular lisa es estimulada metabólicamente por el PDGF que se origina en plaquetas, endotelio, macrófagos e incluso en el propio miocito [72]. Cuando el miocito es estimulado por acciones metabólicas del PDGF, adquiere la capacidad de expresar receptores para las LDL, y permite su transformación en célula espumosa [15].

Una de las acciones aterógenas más importantes de la célula muscular es la síntesis de componentes del tejido conectivo como colágena, elastina y glucosaminoglucanos (GAG). Los principales GAG identificados en los ateromas son: condroitín sulfato, dermatán sulfato, heparán sulfato y ácido hialurónico. La asociación de estos GAG con las proteínas da lugar a los proteoglicanos (PG) [69].

#### **Fases evolutivas de la aterosclerosis.**

Se distinguen tres fases en la evolución de la aterosclerosis:

1. **Estría grasa.** Esta fase comprende la lesión endotelial, la adhesión de monocitos, su conversión a macrófagos y células espumosas ricas en lípidos y el recubrimiento de la zona desnuda por el endotelio, con lo cual se forma la estría grasa.

2. **Placa ateromatosa o fibrosa.** Comprende la repetición de la lesión endotelial, una vez que se ha formado la estría grasa, agregación plaquetaria,



producción de factores de crecimiento por parte de los macrófagos y de las plaquetas, proliferación de miocitos y su conversión a células espumosas, así como la producción de elementos de tejido conectivo por parte de los miocitos activados, con lo cual se forma la placa fibrosa o ateromatosa.

**3. Lesión complicada.** Una lesión aterosclerótica se denomina complicada, cuando existen fenómenos de calcificación, ulceración, hemorragia y/o trombosis. En la mayoría de los casos la placa fibrosa, aunque ocluye la luz vascular, permanece clínicamente silente hasta que surgen algunas de las complicaciones mencionadas. La formación de una fisura o la ulceración de la placa fibrosa, permite la exposición del tejido subendotelial a las plaquetas circulantes. Esto provoca la adhesión y activación de las plaquetas en la zona dañada, lo que conduce finalmente a la oclusión de la luz vascular, e isquemia del territorio dependiente de la arteria afectada. Otra complicación frecuente, es el desprendimiento del trombo plaquetario y la embolización arterio-arterial (Fig.3) [68].

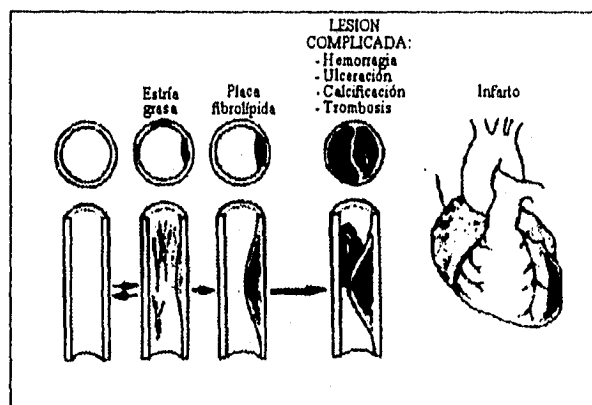


Fig. 3. Fases evolutivas de la aterosclerosis.

## 1.2. Riego sanguíneo del corazón.

Las paredes del corazón, como cualquier otro tejido, poseen sus propios vasos sanguíneos. De otra manera, los nutrientes no se difundirían por todas las capas de células que componen al corazón, la sangre que llega a las cavidades izquierdas de esta viscera no podrían aportar la cantidad suficiente de oxígeno. El flujo de sangre por los numerosos vasos que perforan al miocardio, recibe el nombre de *circulación coronaria*. Fig 4.

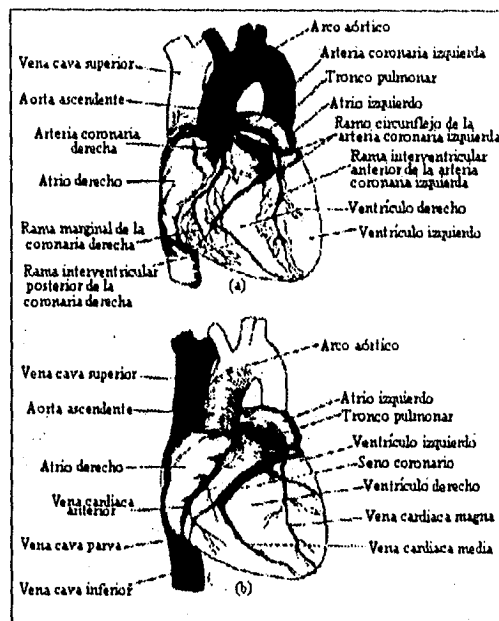


Fig. 4. Circulación coronaria: a) vista anterior de la distribución de las arterias del corazón, y b) vista anterior del drenaje venoso.

Los vasos que aportan sangre oxigenada al miocardio incluyen:

- *Arteria coronaria izquierda*, que se origina como una rama de la aorta ascendente, cursa en plano inferior el atrio izquierdo y se divide en *ramas interventricular anterior* (que sigue el curso homónimo y riega las paredes de ambos ventrículos), y *circunfleja* (que riega las paredes del ventrículo y atrio izquierdo).
- *Arteria coronaria derecha*, es una rama de la aorta ascendente, que cursa por debajo del atrio derecho, y se divide en *ramas marginal* (que riega las paredes del ventrículo y atrio derecho), e *interventricular posterior* (que sigue el curso homónimo y riega las paredes de los dos ventrículos).

Conforme la sangre pasa por las arterias del corazón, aporta oxígeno y nutrientes a las células, y recoge de éstas bióxido de carbono y desechos. La mayor parte de la sangre desoxigenada es recogida por una gran vena, el *seno coronario*, que la descarga en el atrio derecho. Las principales tributarias del seno coronario son: la *vena cardiaca magna* (vena coronaria mayor), que drena la cara anterior del corazón, y la *vena cardiaca media* (vena interventricular posterior), que hace lo propio con la cara posterior.

### ***1.3. Aterosclerosis coronaria y cardiopatía isquémica.***

La aterosclerosis coronaria o presencia de ateromas en las arterias coronarias, es la principal causa de cardiopatía isquémica, la cual comprende un conjunto de trastornos caracterizados por un déficit absoluto o relativo del aporte de oxígeno al miocardio [57]. El espectro clínico de esta enfermedad puede presentarse como la forma asintomática (conocida como isquemia silente), la

angina de pecho, el infarto del miocardio y la muerte súbita [59]. Desde el punto de vista epidemiológico, la cardiopatía isquémica constituye la causa más frecuente de muerte en los países industrializados [66].

La *isquemia silente*, es una manifestación conocida desde hace varias décadas, pero que en los últimos años ha ganado especial interés dentro de la Cardiología. Se ha observado tanto en sujetos sin cardiopatía previa como en enfermos con sintomatología de angina de pecho o infarto del miocardio. Los estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos, indican que afecta a más de un millón de personas asintomáticas, así como un gran número de pacientes con antecedentes de angina de pecho o infarto [59]. Los datos obtenidos del estudio de Framingham [37] y del Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) [39], han demostrado que hasta un 25% de los infartos de miocardio pueden cursar de forma asintomática. Sin embargo, uno de los aspectos actuales más preocupantes de la isquemia silente, es su relación con la muerte súbita de origen cardíaco [59].

La *angina de pecho* se caracteriza por una isquemia miocárdica transitoria, suele ser la manifestación inicial de una cardiopatía isquémica, aunque en ocasiones se manifiesta después de un infarto agudo de miocardio. Típicamente cursa con dolor torácico opresivo retroesternal, que se desencadena por el esfuerzo, el estrés o una situación emocional. En ocasiones, el dolor aparece en reposo o durante la noche, adoptando características atípicas. El diagnóstico se realiza por la clínica, en los casos en que el dolor es típico. El electrocardiograma (ECG) muestra alteraciones características durante las crisis de dolor, pero es absolutamente normal en más del 50% de los casos en los periodos intercrisis [28].

El *infarto de miocardio* consiste en la necrosis isquémica del músculo cardíaco, que se debe en más del 90% de los casos a aterosclerosis coronaria. Los hallazgos necróticos demuestran la presencia de una placa de ateroma, complicada con trombosis y/o hemorragia. Afecta predominantemente a varones en una edad comprendida entre los 55 y 65 años. Clínicamente se caracteriza por dolor torácico que se inicia muchas veces en reposo, que es más intenso y prolongado que en la angina de pecho, y que se acompaña frecuentemente de manifestaciones neurovegetativas. El diagnóstico definitivo se establece por los cambios electrocardiográficos típicos y la elevación de las enzimas miocárdicas como: deshidrogenasa láctica-I (LDH-I), la transaminasa glutámica oxaloacética del suero (SGOT) y la fosfoquinasa de creatina (CPK). La mortalidad del infarto en la fase aguda oscila entre el 25 y 50%. La causa de muerte se debe a cualquiera de las complicaciones del infarto de miocardio. En algunos casos puede manifestarse como una muerte súbita, siendo las arritmias ventriculares que desembocan en una fibrilación ventricular, la causa más frecuente [28].

Aunque la *muerte súbita* se observa en otras cardiopatías (miocarditis, miocardiopatía hipertrófica, etc.), la cardiopatía isquémica por aterosclerosis coronaria es la causa más frecuente. El factor que desencadena la muerte súbita suele ser una arritmia ventricular, siendo más raras las bradiarritmias [59].

#### **1.4. Factores de riesgo.**

El término "factor de riesgo coronario" se introduce por primera vez en la literatura médica a partir del estudio de Framingham [37]. Se trata de un término cuyo origen se encuentra en estudios epidemiológicos. Conceptualmente, puede

definirse como una condición que aumenta la probabilidad estadística de padecer una enfermedad coronaria [40].

Atendiendo a la posibilidad de actuar sobre los factores de riesgo coronario, éstos se clasifican en modificables y no modificables [68].

◆ Factores modificables:

- \* Hipercolesterolemia y otras anomalías del metabolismo lipídico.
- \* Hipertensión arterial.
- \* Tabaquismo.
- \* Diabetes mellitus.
- \* Hiperinsulinemia e hipersecreción de péptido C.
- \* Obesidad.
- \* Factores psicosociales.
- \* Estrés.
- \* Vida sedentaria.

◆ Factores no modificables:

- \* Sexo.
- \* Edad.
- \* Antecedentes familiares.

La hipertensión, el tabaco y las dislipidemias son los principales factores de riesgo coronario [40,67,27,65]. Diversos estudios epidemiológicos, demuestran que la asociación de varios factores aumenta en forma importante el riesgo de padecer una enfermedad coronaria [37, 64, 28].

### ***1.4.1. Hipercolesterolemia y otras anomalías del metabolismo lipídico.***

Los resultados de diversos estudios acumulados en los últimos tres decenios, establecen sin duda, la relación directa entre hipercolesterolemia (definida como concentraciones de colesterol total por arriba de los 200 mg/dl) y enfermedad aterosclerosa de las coronarias [36, 37,42,43,44,46,55]. Los sujetos con hipercolesterolemia, experimentan infarto del miocardio, con mayor frecuencia que la observada en individuos con valores normales o bajos de colesterol sérico [36].

Es conveniente considerar los valores de colesterol en sus diferentes fracciones lipoproteicas [71]. En varios estudios se ha mostrado que el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL - Low Density Lipoproteins) está directamente relacionado con la enfermedad coronaria, en tanto que el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL - High Density Lipoproteins) guarda una relación inversa con el riesgo de enfermedad coronaria. Esto quiere decir que los individuos con valores altos de colesterol de LDL (mayores a 130 mg/dl) o con valores bajos de colesterol de HDL (menores a 35 mg/dl), tienen un riesgo mayor de sufrir una enfermedad aterosclerosa de las coronarias que los sujetos con valores bajos de colesterol de las LDL, o altos del colesterol de las HDL [27,25,26,36,44,55].

El consumo moderado de alcohol, el ejercicio físico y la pérdida de peso, incrementan los niveles de colesterol de HDL; mientras que el tabaquismo, la vida sedentaria, la obesidad y la diabetes mellitus, los disminuyen [25, 26].

Las dietas con alto contenido en ácidos grasos saturados y colesterol, aumentan las concentraciones plasmáticas de colesterol de LDL. De modo que en

los países en los que el consumo de grasas saturadas y colesterol es elevado, se ha observado una mayor incidencia de cardiopatía isquémica [2]. En los últimos años, diferentes ensayos clínicos prospectivos han demostrado que la reducción de los niveles de colesterol total y colesterol de LDL, mediante la utilización de fármacos disminuye el riesgo de cardiopatía isquémica [24].

### ***1.4.2. Hipertensión arterial.***

La hipertensión arterial es un grave problema mundial de salud [13]. Es considerada la enfermedad crónica más común de la humanidad, ya que afecta aproximadamente a un 30% de la población adulta y tiene serias repercusiones cardiovasculares, cerebrales y renales, que acortan las posibilidades de vida de quienes la padecen. Sin embargo, si se diagnostica a tiempo y se trata en forma adecuada, el pronóstico mejora y la vida de esos sujetos tiende a normalizarse[65].

Desafortunadamente a pesar de su alta frecuencia y de su diagnóstico simple, existe un gran número de pacientes hipertensos que ignoran serlo. El motivo por el que la hipertensión arterial no se diagnostica a tiempo, obedece a que es una enfermedad típicamente asintomática, sobre todo en la etapa inicial. En esta etapa del padecimiento, es importante establecer el diagnóstico para la prevención de las complicaciones.

#### **Criterio para definir hipertensión arterial.**

Se define la hipertensión arterial, como el proceso en que existe una elevación crónica de la presión arterial sistólica y diastólica por encima de los límites considerados normales. En este sentido, el Comité de Expertos de la



Organización Mundial de la Salud, considera hipertensos a los individuos cuya presión sistólica es igual o mayor a 160 mm Hg y cuya presión diastólica es igual o mayor a 95 mm Hg. (Tabla I) [13].

Tabla I.

Presión Arterial igual a 140/90 mm Hg	Normotensión
Presión Arterial entre 140/90 y 159/94 mm Hg	Hipertensión Arterial limitrofe
Presión Arterial igual o mayor a 160/95 mm Hg	Hipertensión Arterial

Actualmente varios autores consideran hipertenso a aquel sujeto cuya presión arterial es mayor a 140/90 mm Hg [41,47,56].

#### **Clasificación de la hipertensión arterial según su etiología.**

La hipertensión arterial puede clasificarse según su etiología en [64]:

- a) Esencial, primaria o idiopática. No se demuestra una causa.
- b) Secundaria. Resultado de otros procesos patológicos como: arteriosclerosis, nefropatías y alteraciones endócrinas.

La arteriosclerosis ocasiona aumento de la presión arterial porque se presenta disminución de la elasticidad de las paredes arteriales, y estrechamiento del espacio (lumen) por el cual fluye la sangre [68].

Entre las nefropatías que causan hipertensión arterial se encuentran: glomerulonefritis, riñón poliquístico, nefropatía diabética y estenosis arterial aterosclerótica [66].

Las alteraciones endócrinas que producen hipertensión arterial son:

- A) Aldosteronismo primario, con exceso de producción de aldosterona, hormona cortico-suprarrenal que estimula la retención de sal y agua por parte de los riñones.
- B) Aldosteronismo secundario o enfermedad de Cushing, debida por lo general a un tumor de la hipófisis, con producción de hiperplasia suprarrenal.
- C) Feocromocitoma, tumor que produce catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) en exceso [66].

#### **Frecuencia de la hipertensión arterial.**

Aproximadamente el 40% de la población de E.U.A. presenta hipertensión arterial considerando cifras mayores a 140/90 mm Hg [64, 47].

En México, según la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, la prevalencia de hipertensión es de 24% de la población total [18].

#### **Influencia de la edad, sexo y raza.**

La frecuencia de la hipertensión arterial aumenta con la edad en ambos sexos y es mayor en la raza negra. Antes de la menopausia la frecuencia en las mujeres es menor; sin embargo, después de ella aumenta e incluso supera la frecuencia que se observa en hombres [66].

#### **Hipertensión arterial y aterosclerosis.**

La hipertensión arterial provoca aterosclerosis y daña al corazón, el cerebro y los riñones [66].

Se sabe que la hipertensión arterial causa aterosclerosis, debido a que produce lesión endotelial por varios mecanismos[10, 68]:

- ◆ Aumenta la permeabilidad del endotelio a sustancias vasoactivas y sustancias de alto peso molecular.
- ◆ Produce aumento del tamaño de las células endoteliales.
- ◆ Favorece la replicación del endotelio en sus fases iniciales.

Los datos del estudio de Framingham demuestran que los pacientes hipertensos tienen el doble de incidencia de enfermedad coronaria y muerte súbita que los sujetos normotensos [63].

### ***1.4.3. Tabaquismo.***

A pesar de que desde hace más de 50 años se sabe que los fumadores fallecen antes que los no fumadores, y de que cada vez hay mayor información acumulada que muestra los efectos nocivos del fumar cigarrillos, el hábito tabáquico está ampliamente extendido [38].

El tabaco es uno de los factores más estrechamente relacionados con aterosclerosis [27]. El riesgo cardiovascular aumenta sinérgicamente si están presentes otros factores como la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial [27,31,37].

El fumar cigarrillos guarda una clara y consistente relación con diversas manifestaciones de la aterosclerosis, como son la cardiopatía isquémica, la enfermedad arterial oclusiva periférica y la enfermedad cerebrovascular, así como también con el aumento de la mortalidad global [42]. Al tabaquismo se atribuye el 30% de las muertes por enfermedad coronaria, el 30% por cáncer y hasta el 80 ó 90% por enfermedad pulmonar obstructiva crónica [68].

En el estudio de Framingham, el riesgo de muerte súbita coronaria fue 10 veces mayor entre los varones fumadores y 4.5 veces mayor entre las mujeres fumadoras, que en personas no fumadoras del mismo sexo [38].

En un estudio realizado recientemente en China, se observó que las mujeres fumadoras pasivas, ya sea por tener maridos fumadores o por trabajar en lugares donde hay fumadores, presentan un riesgo considerable de sufrir enfermedad coronaria [30].

#### **Composición química del tabaco.**

En el humo del tabaco se han identificado cerca de 4,700 compuestos químicos. El humo tiene dos fases: una gaseosa y otra sólida o particulada. La composición del humo que aspira el fumador depende no sólo de la estructura del tabaco mismo, sino también de la densidad con que se empaca, la longitud de la columna envolvente, las características del filtro, el papel y la temperatura a la cual se quema [32].

En la fase gaseosa hay varios compuestos entre los cuales destacan los siguientes:

- Monóxido de carbono.
- Anhídrido carbónico.
- Oxidos de nitrógeno.
- Amoníaco.
- Nitrosaminas volátiles.
- Cianuro de hidrógeno.
- Compuestos volátiles azufrados.

- Nitrilos y otros compuestos nitrogenados.
- Hidrocarburos volátiles .
- Alcoholes y aldehídos.
- Cetonas (acetaldehído, formaldehído, acroleína).

Los componentes más dañinos son:

1. Monóxido de carbono. Causa hipoxia miocárdica y disminución de la contractilidad.
2. Nicotina. Estimula la producción de catecolaminas, mismas que se ha sugerido tienen un efecto nocivo sobre el endotelio vascular.
3. Alquitrán. Compuesto por algunos hidrocarburos aromáticos policíclicos carcinógenos [32].

#### **Patogenia y fisiopatología.**

Hay evidencia clara que el fumar causa daño vascular. En las arterias umbilicales de recién nacidos de madres fumadoras, se hallan alteraciones ultraestructurales [3].

En aortas torácicas de ratas expuestas al humo de cigarrillos, se encuentran lesiones subendoteliales, alteraciones ultraestructurales y adhesión plaquetaria. [6].

En los fumadores se observan los siguientes fenómenos que favorecen la aterosclerosis [68]:

- ◆ Daño endotelial.
- ◆ Disminución de la producción de prostaciclina (sustancia protectora de la pared vascular).
- ◆ Aumento en la síntesis de tromboxano A2.

- ◆ Activación plaquetaria y liberación de factores de crecimiento.
- ◆ Disminución de la sensibilidad de las plaquetas, al efecto antiagregante de la prostaciclina.
- ◆ Aumento en la concentración plasmática de malondialdehído. Sustancia capaz de unirse a las lipoproteínas de baja densidad (LDL - Low Density Lipoprotein), modificando su metabolismo, con lo cual son captadas con avidez por los macrófagos, contribuyendo así a la formación de células espumosas.
- ◆ Aumento de los niveles de fibrinógeno.
- ◆ Aumento en la secreción de catecolaminas.
- ◆ Incremento de la viscosidad sanguínea (19,20).
- ◆ Aumento en el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y disminución en las lipoproteínas de alta densidad (Fig.5).

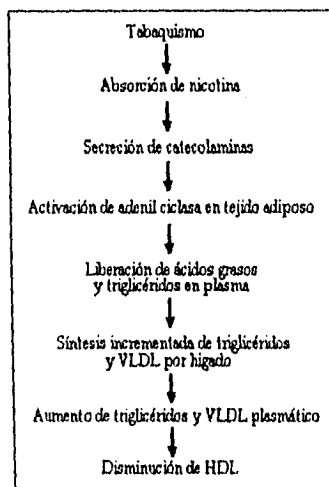


Fig. 5. Efectos de la nicotina en los lípidos. (65)

#### **1.4.4. Diabetes mellitus.**

La diabetes mellitus es una enfermedad determinada genéticamente, en donde el sujeto que la padece, tiene alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas asociadas con una relativa o absoluta deficiencia en la secreción de insulina y con grados variables de resistencia a ésta. Cuando la enfermedad está plenamente desarrollada, se caracteriza por hiperglucemia en ayuno y por complicaciones de microangiopatía, especialmente en el riñón y en los ojos; así como macroangiopatía con afección de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica y neuropatía [34].

#### **Clasificación.**

Desde 1979, el National Diabetes Data Group, de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, ha clasificado a la Diabetes mellitus de la siguiente manera [48] (ver cuadro 1):

#### **A) CLASIFICACION SEGÚN LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS.**

#### **1) DIABETES MELLITUS.**

1. Diabetes mellitus tipo I (insulino-dependiente). Los pacientes con este tipo de diabetes, necesitan incondicionalmente, el aporte de insulina exógena para evitar la cetoacidosis y la muerte. Dentro de este tipo se encuentran entre el 10 y el 20% de los diabéticos; el pico mayor de inicio se sitúa entre los 10 y los 12 años de edad, y la mayoría de los enfermos se diagnostican antes de cumplir los 20 años. Por regla general, los diabéticos tipo I son delgados y pierden

peso al descompensarse. El inicio de la enfermedad es característicamente agudo, frecuentemente es diagnosticado cuando se observa un coma cetoacidótico. La etiología de este tipo de diabetes sigue sin conocerse bien. Es probable que intervengan factores genéticos (puestos de manifiesto por su asociación con ciertos tipos del sistema HLA como el DR<sub>3</sub>, DR<sub>4</sub>, etc.) y ambientales. En algunos diabéticos tipo I se ha podido comprobar la existencia de un proceso autoinmune, con anticuerpos anticélulas del islote pancreático, en el momento del diagnóstico.

2. Diabetes mellitus tipo II (no insulino-dependiente). La característica más notable es la existencia de resistencia a la acción de la insulina (endógena o exógena), con disminución de la respuesta lústica a la acción de esta hormona, es así que los niveles de insulinemia de estos individuos pueden estar normales, ligeramente disminuidos o elevados. Los diabéticos tipo II no tienen tendencia a la cetoacidosis y no requieren la administración de insulina exógena para sobrevivir. La diabetes mellitus tipo II representa entre el 80 y 90% de los casos de diabetes. En general, esta enfermedad se presenta después de los 40 años de edad. No parece guardar relación alguna con el sistema HLA, y tampoco se han detectado anticuerpos antiislotes en estos enfermos. Los factores genéticos, en cambio, son muy importantes.
3. Diabetes mellitus asociada a ciertas situaciones y síndromes. En el cuadro 2 se muestran los cuadros más frecuentes de las llamadas también "diabetes secundarias".



## II)INTOLERANCIA HIDROCARBONADA.

Este grupo comprende aquellos sujetos que manifiestan niveles de glucemia superiores a los normales pero inferiores a los considerados diagnósticos para la diabetes mellitus.

Dentro de la intolerancia hidrocarbonada se pueden establecer tres subgrupos:

1. Con obesidad.
2. Sin obesidad.
3. Otros (asociada o secundaria a determinadas situaciones o síndromes).

Del 1 al 5% de los sujetos que presentan intolerancia hidrocarbonada desarrollan diabetes por año.

## III)DIABETES GESTACIONAL.

Este término se aplica cuando la diabetes se manifiesta por primera vez o es reconocida durante el embarazo. Se observa hasta en el 2% de los embarazos, especialmente durante el segundo y tercer trimestre, y está asociada con un aumento de complicaciones perinatales y de mortalidad fetal.

I. Diabetes mellitus	Tipo I.
	Tipo II. { Con obesidad. Sin obesidad
	Otros (ver cuadro 2).
II. Intolerancia hidrocarbonada	{ Con obesidad. Sin obesidad. Otros (ver cuadro 2).
III. Diabetes gestacional.	

Cuadro 1. Clasificación según las manifestaciones clínicas.  
National Diabetes Data Group.

A) Secundaria a	1. Pancreatopatía.
	2. Endocrinopatías.
	3. Farmacos.
B) Asociados con	1. Anomalia de receptor insulínico.
	2. Síndromes genéticos.
	3. Otros: malnutrición.

Cuadro 2. Otros tipos de Diabetes mellitus y de intolerancia hidrocarbonada.

### B) CLASIFICACION SEGÚN EL RIESGO ESTADÍSTICO.

Según esta clasificación, existen dos categorías de sujetos a los que conviene vigilar, desde el punto de vista del metabolismo hidrocarbonado, por el riesgo especial que tienen de desarrollar diabetes.

- 1) Personas con anomalía previa de tolerancia a la glucosa. Son los individuos que presentan tolerancia normal a la glucosa, pero que anteriormente mostraron hiperglucemia de rango diabético o intolerancia hidrocarbonada, mujeres con diabetes gestacional que recuperaron posparto una tolerancia normal a la glucosa y antiguos

diabéticos obesos, que con la reducción ponderal, volvieron a normalizar su tolerancia hidrocarbonada.

II) Personas con anomalía potencial de intolerancia a la glucosa. Individuos que nunca han presentado anomalías de la tolerancia a la glucosa pero que tienen alto riesgo de desarrollar diabetes por alguna de las siguientes razones:

1. Para la diabetes tipo I: sujetos con anticuerpos antiisletos pancreáticos circulantes, hijos de un diabético tipo I.
2. Para la diabetes tipo II: familiares de primer grado de un diabético no insulino-dependientes, madres de recién nacidos macrosómicos y sujetos obesos.

#### **Diagnóstico.**

Se diagnostica diabetes mellitus en los sujetos que presenten una de las siguientes características [1]:

- ◆ Una glucemia plasmática efectuada al azar, igual o superior a los 200 mg/dl, además, signos y síntomas clásicos de diabetes mellitus como son polifagia, poliuria, polidipsia y adelgazamiento.
- ◆ Una glucosa plasmática en ayunas igual o superior a 140 mg/dl pero inferior a 200 mg/dl) en, al menos, dos ocasiones distintas.
- ◆ Una glucosa plasmática en ayunas inferior a 140 mg/dl, pero con elevaciones de la glucemia por encima de los 200 mg/dl en dos pruebas distintas de sobrecarga oral con glucosa.

#### **Complicaciones.**

Las complicaciones de la diabetes mellitus pueden ser agudas y crónicas [4, 61]. Las primeras son aquellas asociadas con la hiperglucemia o con la

hipoglucemia. La hiperglucemia nos refiere poliuria, polifagia, deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico, siendo ésta la más frecuente de las complicaciones de la diabetes descontrolada. Una vez reducidos los niveles de glucosa, es más frecuente la hipoglicemia que se caracteriza por taquicardia, palpitaciones, sudoración fría, ansiedad, cefalea y sensación de estómago vacío. Esta situación debe ser detectada a tiempo porque se asocia con mayor morbilidad y mortalidad que con hiperglicemia [4].

Tanto la diabetes tipo I como la tipo II conducen a complicaciones crónicas, mismas que pueden clasificarse como macrovasculares y microvasculares. Las macrovasculares hacen referencia a la enfermedad aterosclerosa, que en el diabético se presenta más temprana y severamente; a la cardiopatía isquémica, también muy frecuente; así como a las enfermedades vasculares, cerebral y periférica.

Las alteraciones microvasculares se asocian fundamentalmente con la microcirculación de la retina (retinopatía diabética).

La nefropatía diabética, otra complicación, es la causa más común de insuficiencia renal terminal. El riesgo de sufrir este problema aumenta al presentarse hiperglucemia, hipertensión arterial, alteración en los lípidos séricos e infecciones de vías urinarias, así como el uso de ciertos fármacos que dañan el funcionamiento renal.

Una complicación más es la neuropatía diabética, considerada la primera causa de amputación no traumática de miembros inferiores [34].

### **Diabetes mellitus y aterosclerosis.**

Se sabe que la diabetes mellitus daña al endotelio y con ello se inicia la aterosclerosis [11, 12]. En los pacientes diabéticos, tanto tipo I como tipo II, sin

importar sexo, edad, ni presencia o ausencia de enfermedad vascular, se observan las siguientes características:

- 1) Aumento de la concentración plasmática del factor von Willebrand (proteína producida por las células endoteliales y por las plaquetas, y que es necesaria para la adherencia normal de las plaquetas al sitio de lesión).
- 2) Disminución en la liberación de prostaciclina (sustancia producida por las células endoteliales, que es un potente vasodilatador e inhibe la agregación plaquetaria y por lo tanto, la formación de trombos).
- 3) Disminución de la actividad fibrinolítica.
- 4) Disminución de la actividad de la enzima lipoproteín lipasa.
- 5) Aumento de la adhesividad plaquetaria.
- 6) Incremento en los niveles de tromboxano.
- 7) Aumento en la concentración de malondialdehído.
- 8) Aumento en la síntesis del "factor de crecimiento derivado de las plaquetas" (PDGF - Platelet Derived Growth Factor).
- 9) Hipertrigliceridemia.
- 10) Niveles elevados de VLDL y bajos de HDL.

Todas estas características indudablemente contribuyen a la formación de aterosclerosis y enfermedad coronaria [11, 12].

#### ***1.4.5. Hiperinsulinemia e hipersecreción de péptido C.***

##### **Insulina.**

La insulina es una proteína de un peso molecular aproximado de 6000. Se sintetiza y almacena en las células beta de los islotes pancreáticos. Su síntesis se inicia a partir de un polipéptido más largo, la pre-proinsulina, que se convierte a

proinsulina al perder un fragmento de su extremo amino. La proinsulina es un péptido de 86 aminoácidos, compuesto por las cadenas A y B de la insulina, y por un puente conector llamado péptido C. Mediante pasos enzimáticos y proteolíticos dentro de los gránulos de secreción de las células beta, la proinsulina se divide simultáneamente a nivel de los aminoácidos 31-32 (Arginina-Arginina) y 64-65 (Lisina-Arginina), dando lugar por un lado, a la insulina con 51 aminoácidos (21 en la cadena A y 30 en la cadena B, unidas por puentes disulfuro) y, por otro, al puente de unión entre las dos cadenas o péptido C, compuesto por 35 aminoácidos [22]. Fig. 6.

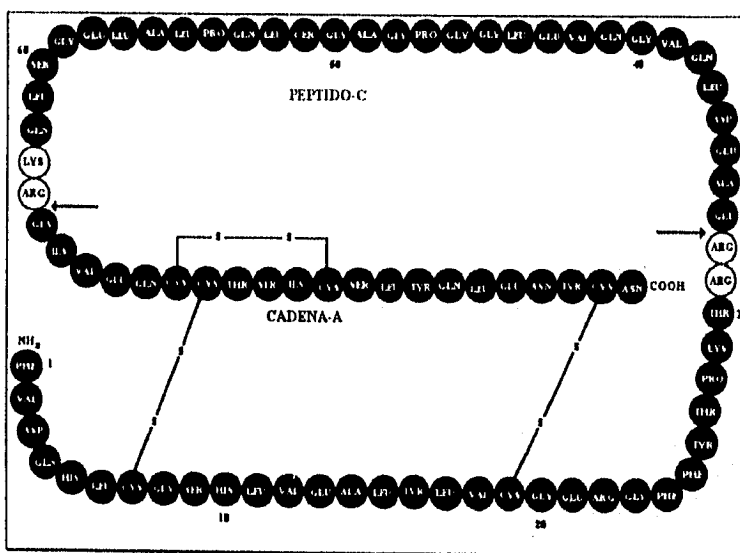


Fig. 6. Proinsulina humana. Las flechas indican los sitios de fragmentación del péptido.

**Secreción.** Las células beta secretan insulina y péptido C en proporción equimolar, junto con una pequeña cantidad de proinsulina íntegra. El mayor estímulo para la secreción de insulina es la glucosa, que ocasiona la producción de esta hormona posiblemente interactuando con los receptores localizados en la membrana celular. Normalmente se libera en dos etapas, una inmediata, que corresponde a la hormona almacenada en los gránulos de las células beta y otra tardía de menor magnitud, que corresponde a la insulina recientemente sintetizada, la preformada y pequeñas cantidades de proinsulina. A esto se denomina secreción bifásica. En ambas fases el estímulo es la glucosa, y en la primera además, aminoácidos, glucagón y hormonas gastrointestinales.

La secreción de insulina cesa conforme la concentración de glucosa plasmática desciende por debajo del límite normal. Esto constituye un mecanismo homeostático muy importante, que protege contra la hipoglucemia. Al mismo tiempo es estimulada la secreción de otras hormonas glucorreguladoras, que aumentan la concentración de glucosa plasmática, como el glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento y glucocorticoides [22].

**Degradación.** El hígado y el riñón degradan alrededor del 80% de la insulina secretada. La proinsulina y el péptido C también son degradados por el hígado, pero en menor grado [22].

**Acción metabólica.** La insulina es esencial para la vida; actúa como un mensajero que condiciona las funciones anabólicas. A nivel del hígado, músculo y tejido adiposo, aumenta la velocidad de captación, transporte, oxidación y utilización de la glucosa (glucólisis aeróbica); durante este proceso se generan fosfatos de alta energía y se favorece el transporte de potasio al interior de las células (efecto hipocalemizante). Incrementa la captación de glucosa para la síntesis de glucógeno hepático y muscular (glucogénesis), la captación de

aminoácidos para la síntesis de proteínas en los músculos (efecto anabólico) y la captación y oxidación de ácidos grasos que proporcionan glicerol-fosfato para la formación de triglicéridos (lipogénesis). Además inhibe la producción de glucosa y cuerpos cetónicos a nivel hepático, frenando la glucogenólisis y la cetogénesis. En el tejido adiposo, inhibe la lipólisis y en el músculo la degradación de aminoácidos [22].

### **Péptido C.**

El Péptido C es una cadena peptídica que se forma durante la conversión proteolítica de la proinsulina en insulina, en las células beta del páncreas (Fig. 2). No tiene efecto insulínico, desde el punto de vista biológico e inmunitario. Al pasar la insulina a la corriente sanguínea, la cadena del péptido C se separa de la insulina.

La medición del Péptido C puede ser útil para:

- ◆ Identificar la causa de hipoglucemia, como en casos en que hay que diferenciar entre hiperinsulinismo endógeno, inyección subrepticia de insulina, o insulinoma.
- ◆ Diferenciar entre la diabetes tipo I y tipo II.
- ◆ Detectar tejido residual después de pancreatomectomía, en casos de carcinoma [22].

### **Insulina y péptido C como factor de riesgo coronario.**

Datos recientes sugieren que las concentraciones plasmáticas elevadas de insulina, identifican prospectivamente a los pacientes con mayor riesgo de coronariopatía [9, 23].



Dado que el péptido C es sintetizado y secretado en cantidades equimolares a la insulina, puede pensarse que una hipersecreción de péptido C, al igual que una hipersecreción de insulina, constituye un factor de riesgo coronario.

Existen diversos estudios de hipersecreción de insulina en donde se comprueba que este fenómeno provoca enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, aún no se ha establecido claramente qué valor de hiperinsulinemia debe considerarse un factor de riesgo coronario.

#### **Hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y coronariopatía.**

La hiperinsulinemia conduce a un mayor riesgo de coronariopatía de origen aterosclerótico [9, 23]. Es probable que exista una importante relación entre la resistencia a la insulina (que explica la hiperinsulinemia), y el endurecimiento de las arterias. En términos metabólicos, la resistencia a la insulina consiste en la presencia de una alteración en la captación hística de glucosa, para cualquier nivel de insulina circulante [16].

#### **Mecanismos hipotéticos de la relación fisiopatológica entre la resistencia a la insulina y la coronariopatía.**

Se piensa que una parte importante de la relación fisiopatológica entre la resistencia a la insulina y la coronariopatía, debe descansar en el metabolismo de las lipoproteínas, puesto que los lípidos constituyen los componentes básicos de la placa aterosclerosa [16].

La insulina ejerce diversos efectos sobre el metabolismo de las lipoproteínas, efectos que tienen lugar en una posición que puede influir sobre los triglicéridos y sobre el colesterol [16]. La insulina desempeña un papel crítico

para el funcionamiento adecuado de la enzima vascular lipoproteinlipasa. A su vez, esta enzima es la responsable de la liberación de los ácidos grasos de los triglicéridos, a partir de las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL - Very Low Density Lipoprotein). Este proceso se produce predominantemente en el músculo esquelético y en el tejido adiposo. La insulina también estimula la secreción hepática de VLDL. Al mismo tiempo, esta hormona suprime la liberación de ácidos grasos a partir del tejido adiposo. Por lo tanto, varios pasos del metabolismo de los triglicéridos están bajo el control de la insulina. Los pacientes con resistencia a la insulina presentan niveles de triglicéridos superiores a los que se observan en personas normales [16].

Los efectos de la insulina sobre el metabolismo del colesterol, tienen un carácter indirecto, con consecuencias sobre el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL - Low Density Lipoprotein). Además, la insulina estimula la HMG-CoA reductasa (Hidroximetilglutaril-CoA reductasa), una enzima clave para la biosíntesis del colesterol, al aumentar el colesterol, aumentan también las LDL. Los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL - High Density Lipoprotein), disminuyen de forma recíproca al elevarse los niveles de VLDL [16]. Fig. 7.

Un mecanismo diferente a través del cual la insulina puede influir sobre la aterogénesis, es mediante su efecto sobre la proliferación vascular. La insulina tiene un carácter directamente mitógeno, y se ha demostrado que esta hormona estimula la proliferación de células musculares lisas de pared vascular, en cultivo [16].

Por último, la insulina produce efectos hemodinámicos que podrían actuar sobre la presión arterial. La insulina estimula la retención renal de sodio. Además, aumenta los niveles plasmáticos de noradrenalina [9, 16, 23].

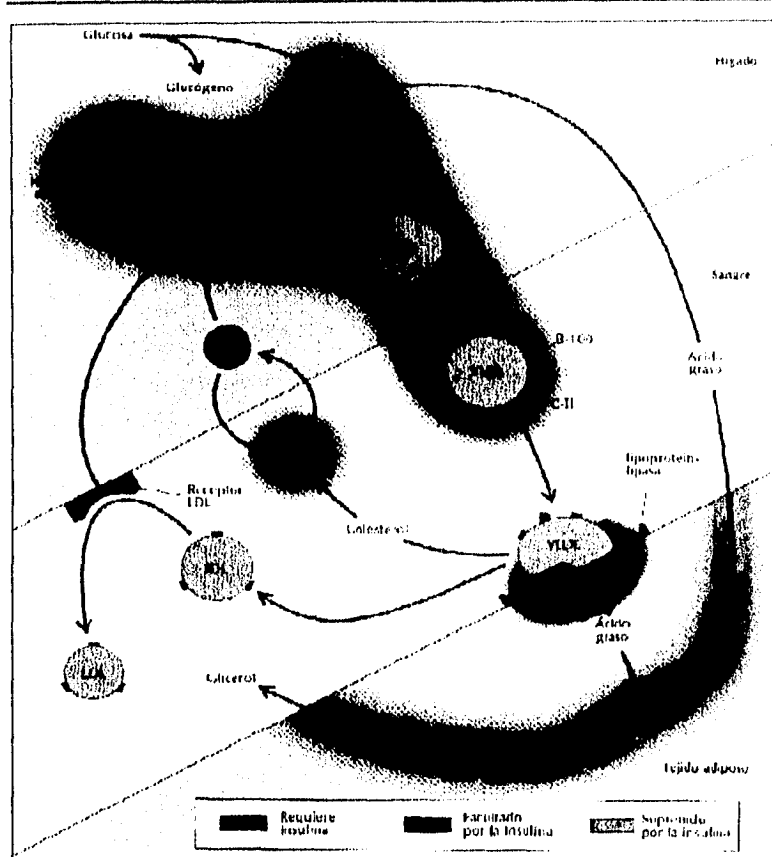


Fig. 7. Mecanismos hipotéticos de la relación fisiopatológica entre la resistencia a la insulina y la coronariopatía.

La resistencia a la insulina podría producir hipertensión, debido a la pérdida de capacidad vasodilatadora, en respuesta al incremento de los niveles circulantes de insulina [16].

#### ***1.4.6. Obesidad.***

La obesidad es un estado patológico caracterizado por acumulación excesiva de tejido adiposo. Esta alteración se presenta cuando se pierde el equilibrio entre la ingestión de nutrientes y la utilización de los mismos, ya sea por aumento del primero o por disminución del segundo [66].

Existen numerosas técnicas de valoración de tejido adiposo, entre ellas se encuentra el índice de masa corporal (IMC), que se obtiene de dividir el peso entre la talla elevada al cuadrado ( $\text{Kg/m}^2$ ), el cual tiene la ventaja de ser poco dependiente del sexo y de la estatura [66]. Se considera obesa a aquella persona con un  $\text{IMC} > 25 \text{ Kg/m}^2$  [21, 27]. La relación entre obesidad y aterosclerosis es controvertida. Mientras algunos estudios han observado una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes obesos, y que la obesidad podría actuar como un factor de riesgo independiente, otros autores han obtenido resultados opuestos [5, 33]. Sin embargo, la mayoría de estudios coinciden en que la obesidad condiciona la aparición de otros factores, que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular. Entre ellos destacan la diabetes mellitus no insulino dependiente, la hipertensión, hipercolesterolemia, niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL - Low Density Lipoproteins) y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) [49].

#### ***1.4.7. Factores psicosociales.***

La prevalencia de enfermedades cardiovasculares es claramente superior en los países industrializados [68]. En estos países existen, además de un tipo de

dieta aterogénica, unas determinadas pautas de conducta y factores laborales que podrían influir sobre la incidencia de complicaciones aterosclerosas [68]. Algunas características del trabajo como la libertad de decisión, la ambigüedad, conflictividad, autonomía, cambio de trabajo, paro o jubilación, parecen aumentar la prevalencia de cardiopatía isquémica [52]. El mecanismo mediante el cual modifican el riesgo cardiovascular es poco conocido, aunque es posible que estas características actúen de forma indirecta favoreciendo la prevalencia de otros factores de riesgo clásicos como el tabaquismo y la hipertensión arterial [52].

Otro de los factores más estudiado es la relación entre personalidad tipo A y enfermedad cardiovascular. Los rasgos de la personalidad tipo A son: agresividad, impaciencia, ambición y competitividad [51]. Sin embargo, los resultados publicados sobre este tema son controvertidos. Tanto el estudio de Framingham [29] como el del Grupo de Colaboración Occidental [53] observaron que la incidencia de enfermedad coronaria era superior en individuos con una conducta tipo A, independientemente de otros factores clásicos como tabaquismo, hipertensión y dislipemia. El riesgo era superior en mujeres, mientras que en hombres se limitaba al intervalo de edad 45-55 años. Al contrario, en el Multiple Risk Factor Intervention Trial [58] no se observó ninguna correlación entre conducta tipo A y cardiopatía isquémica. Se requieren nuevos estudios que aporten más datos sobre este tema. Además el mecanismo patogénico permanece oscuro.

En referencia al nivel cultural y la mortalidad por enfermedad cardiovascular, parece existir una relación inversa. Probablemente, a mayor nivel

cultural existe una mayor conciencia sobre la importancia de disminuir los factores de riesgo cardiovascular [68].

#### ***1.4.8. Estrés.***

El estrés ambiental al que se encuentra sometido el habitante de las grandes ciudades industrializadas, se ha consituido en un factor de riesgo aterogénico, que también puede ser importante; así, la aterosclerosis coronaria, el infarto del miocardio, la muerte súbita y los accidentes vasculares cerebrales, aparecen con mayor frecuencia precisamente en las ciudades altamente industrializadas [28].

El estado de tensión emocional activa (agresividad del medio, probabilidad de defenderse de un ataque, un asalto, etc.) o pasiva (necesidad de llegar a una cita importante puntualmente o encontrarse en un embotellamiento de tránsito), estimula el sistema adrenérgico, aumentando la frecuencia cardíaca y la presión arterial, así como la producción de ácidos grasos libres, los cuales al no utilizarse por el sistema muscular, terminan por depositarse en la íntima arterial con el concurso de la agregación plaquetaria, para engrosar la placa de ateroma. Si el estímulo ambiental (estrés) es continuo, la estimulación del sistema adrenérgico es sostenida y el efecto aterogénico es constante [28].

Por otro lado, si a la acción del estrés sobre el individuo, se suman efectos nocivos de la civilización (vida sedentaria, dieta rica en grasas, tabaquismo), la interacción de ellos, favorece la acumulación paulatina de materiales grasos en la íntima arterial y la formación progresiva de la placa de ateroma [28].

#### ***1.4.9. Vida sedentaria.***

En las décadas pasadas se ha observado que la vida sedentaria predispone a la obesidad y a la cardiopatía coronaria [27]. Por otro lado, se sabe que el ejercicio físico permite mantener el peso en valores normales, disminuye la frecuencia cardíaca y la presión arterial en sujetos entrenados y lo que es más importante, eleva la concentración de las lipoproteínas de alta densidad (HDL - High Density Lipoproteins) [27, 28]. La vida sedentaria favorece la hipertrigliceridemia, la obesidad y la disminución de la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL - High Density Lipoproteins) contribuyendo así a la progresión de aterosclerosis [27].

#### ***1.4.10. Sexo.***

Según los datos del estudio Framingham, la incidencia de cardiopatía isquémica predomina claramente en los varones, siendo 6 veces superior a la de las mujeres. Esta diferencia, sin embargo, se va reduciendo progresivamente a partir de los 55-60 años, de forma que en edades avanzadas es muy similar en ambos sexos [43].

La mortalidad global por cardiopatía isquémica es superior en el hombre que en la mujer [68]. La prevalencia de muerte súbita es superior en el hombre, y la angina de pecho también evoluciona más frecuentemente a infarto de miocardio en el hombre [68].

#### *1.4.11. Antecedentes familiares.*

Aún cuando no son conocidos con precisión los factores genéticos específicos, para la herencia de aterosclerosis, y específicamente de la cardiopatía isquémica, es un hecho conocido que la angina de pecho o el infarto del miocardio, aparecen con mayor frecuencia en pacientes que tienen antecedentes de la enfermedad en familiares cercanos (abuelos, padres, hermanos, tíos). Por tal motivo, se considera que existe un factor hereditario, que influye en la aparición de aterosclerosis y cardiopatía isquémica [28].

También es probable que la mayor frecuencia familiar de cardiopatía isquémica, se deba a la existencia conjunta en una familia, de factores de riesgo como: hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia. Otros factores como la dieta, el nivel económico y cultural, consumo de tabaco o estrés, posiblemente se hallan interrelacionados en una misma familia [68].

Es probable que la cardiopatía isquémica se presente en una familia no sólo por la existencia de un factor hereditario, sino también por la existencia conjunta de factores de riesgo como hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia. También pueden contribuir a la aparición de cardiopatía isquémica, ciertas características familiares como son: el tipo de dieta, el nivel socioeconómico y cultural, el consumo de tabaco o el estrés [68].



## 2. METODO.

**Tipo de estudio:** epidemiológico, observacional, retrospectivo y transversal.

**Población:** hombres y mujeres con cargos ejecutivos de la Universidad La Salle. Período Septiembre-Diciembre de 1992.

**Recolección de datos:** Se recurrió al archivo de la Clínica de Lípidos del Hospital de Cardiología del Centro Médico Siglo XXI para recolectar los datos de:

- ◆ peso
- ◆ talla
- ◆ tensión arterial
- ◆ tabaquismo
- ◆ glucosa
- ◆ insulina
- ◆ péptido C

los cuales se obtuvieron durante la realización del proyecto *Dislipoproteinemia en Ejecutivos de La Universidad La Salle* [30] y no fueron analizados. Además se retomaron los datos de colesterol total que fueron analizados en dicho trabajo, pero cuya frecuencia como factor de riesgo coronario no fue considerada.

Nota: para una descripción detallada de las pruebas de laboratorio consideradas en este estudio, consultar Apéndice A.

**Criterios de inclusión:** Todos los ejecutivos de la Universidad La Salle.

**Criterios de no inclusión:** Aquellos sujetos que en el momento de realizar el estudio tomaban hipoglucemiantes orales, recibían insulina, tomaban hipolipemiantes o antihipertensivos.

**Criterios de exclusión:** Aquellos sujetos que no completaron todos los estudios.

**Criterios para determinación de factores de riesgo:**

FACTOR DE RIESGO	VALOR DE RIESGO
Hiper glucemia [21]	> 110 mg/dl
Hiperinsulinemia*	> 179.4 pmol/l
Hipersecreción de péptido C**	> 1250 pmol/l
Hipercolesterolemia [42]	> 200 mg/dl
Hipertensión arterial [42]	> 140/90 mm Hg'
Índice de masa corporal [21]	> 25 Kg/m <sup>2</sup>

**Criterio para determinar tabaquismo:** Únicamente se consideró si los sujetos fumaban o no cuando se llevó a cabo el estudio. No se consideró el número de cigarrillos fumados por día, ni si fumaron en alguna época de su vida y después dejaron de fumar.

**\*Criterio para determinar hiperinsulinemia:** No se ha establecido claramente qué valor de hiperinsulinemia debe ser considerado como factor de riesgo coronario. Se han realizado estudios en diferentes países pero bajo diferentes condiciones y métodos de análisis, lo cual dificulta unificar el criterio en cuanto a qué valor de insulina debe considerarse de riesgo coronario [9,23]. Para este trabajo se consideró como factor de riesgo coronario, cualquier valor de insulina (determinado por radioinmunoensayo con <sup>125</sup>I) por arriba de 179.4 pmol/l, que corresponde al límite superior normal. Los valores normales de insulina, determinados por radioinmunoensayo con <sup>125</sup>I, fluctúan entre 4 y 25µu/ml ó 28.7

y 179.4 pmol/l según datos proporcionados por el Laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI.

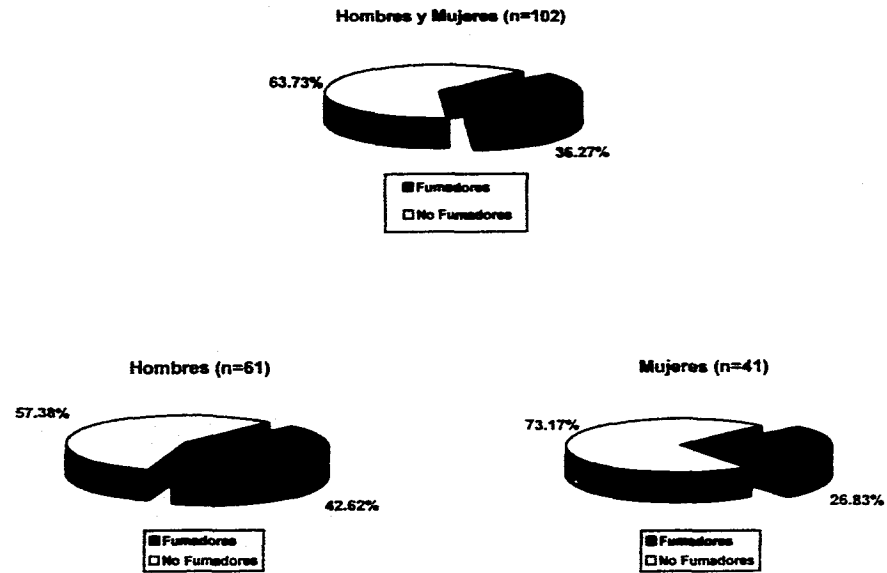
**\*\*Criterio para determinar hipersecreción de péptido C:** No se ha establecido claramente qué valor de péptido C debe ser considerado como factor de riesgo coronario. Se han realizado algunos estudios sobre este tema, pero no se ha unificado el criterio sobre qué valor de péptido C debe considerarse de riesgo coronario [9]. Para este trabajo se tomó como factor de riesgo coronario, cualquier valor mayor a 1250 pmol/l (determinado por radioinmunoensayo con  $^{125}\text{I}$ ) que es el límite superior normal. Los valores normales de péptido C, determinados por radioinmunoensayo con  $^{125}\text{I}$ , oscilan entre 120 y 1250 pmol/l, según datos proporcionados por el Laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI.

**Análisis estadístico de datos.** Los datos de cada factor de riesgo coronario se agruparon por sexo y edad. Para cada variable se determinó frecuencia, promedio, desviación estándar y análisis de varianza (ANOVA). En los casos en que el ANOVA indicó diferencia significativa entre grupos de edades ( $p < 0.05$ ), se aplicó la prueba de Duncan-Kramer para establecer con claridad qué grupo de edad marcaba la diferencia significativa [65]. Ver Apéndice B.

El análisis estadístico de los datos se realizó por computadora utilizando *Excel Versión 5.0*.

### **3. RESULTADOS**

**Gráfica 1. TABAQUISMO**



**CUADRO 1**  
**FRECUENCIA DE TABAQUISMO EN HOMBRES Y MUJERES**

Edad (años)	n del grupo de edad	Fumadoras	%
20-29	26	5	19.23
30-39	30	13	43.33
40-49	23	10	43.48
≥ 50	23	9	39.13
Total	102	37	36.27

**CUADRO 2**  
**FRECUENCIA DE TABAQUISMO EN MUJERES**

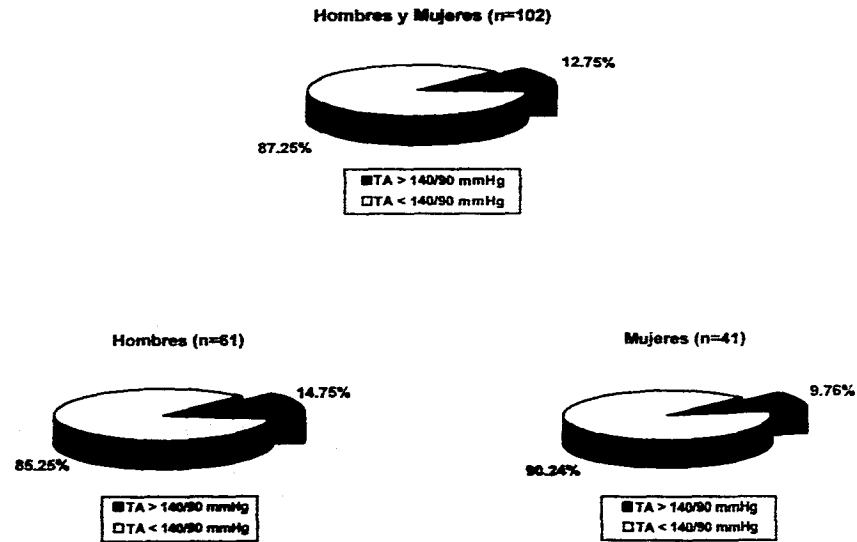
Edad (años)	n del grupo de edad	Fumadoras	%
20-29	16	4	25.00
30-39	9	3	33.33
40-49	10	2	20.00
≥ 50	6	2	33.33
Total	41	11	26.83



**CUADRO 3**  
**FRECUENCIA DE TABAQUISMO EN HOMBRES**

Edad (años)	n del grupo de edad	Fumadores	%
20-29	10	1	10.00
30-39	21	10	47.62
40-49	13	8	61.54
≥ 50	17	7	41.18
Total	61	26	42.62

**Gáfica 2. TENSION ARTERIAL**



**CUADRO 4**  
**TENSION ARTERIAL SISTOLICA EN HOMBRES Y MUJERES (mm Hg)**

Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	26	108.08	9.80	
30-39	30	116.33	13.77	
40-49	23	118.65	12.90	
≥50	23	124.13	11.14	
TOTAL	102	116.51	13.19	0.0001

\*ANOVA

Dado que  $p < 0.05$  se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.

**CUADRO 5**  
**TENSION ARTERIAL SISTOLICA EN HOMBRES (mm Hg)**

Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	10	112.00	9.19	
30-39	21	119.05	12.61	
40-49	13	121.46	10.70	
≥50	17	123.24	12.11	
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>119.57</b>	<b>11.91</b>	<b>0.1081</b>

\*ANOVA

Dado que  $p > 0.05$  no se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.

**CUADRO 6**  
**TENSION ARTERIAL SISTOLICA EN MUJERES (mm Hg)**

Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	16	105.63	9.64	
30-39	9	110.00	15.00	
40-49	10	115.00	15.09	
≥50	6	126.67	8.16	
TOTAL	41	111.95	13.82	0.0080

\* ANOVA

Dado que  $p < 0.05$  se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.

**CUADRO 7**  
**TENSION ARTERIAL DIASTOLICA EN HOMBRES Y MUJERES (mm Hg)**

Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	26	68.85	6.53	
30-39	30	77.87	12.13	
40-49	23	77.74	9.38	
≥50	23	81.87	10.42	
TOTAL	102	79.44	10.87	0.0001

\*ANOVA

Dado que  $p < 0.05$  se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.

**CUADRO 8**  
**TENSION ARTERIAL DIASTOLICA EN HOMBRES (mm Hg)**

Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	10	73.00	4.83	
30-39	21	79.81	11.74	
40-49	13	80.38	8.03	
≥50	17	80.76	11.21	
TOTAL	61	79.08	10.16	0.2265

\*ANOVA

Dado que  $p > 0.05$  no se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.

**CUADRO 9**  
**TENSION ARTERIAL DIASTOLICA EN MUJERES (mm Hg)**

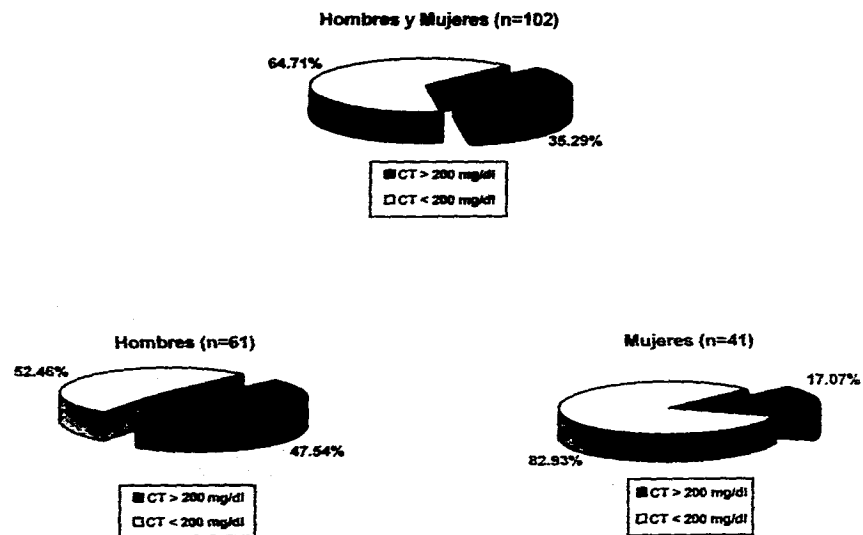
Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	16	66.25	6.19	
30-39	9	73.33	12.50	
40-49	10	74.30	10.30	
≥50	6	85.00	7.75	
<b>TOTAL</b>	<b>41</b>	<b>72.51</b>	<b>10.82</b>	<b>0.0013</b>

\* ANOVA

Dado que  $p < 0.05$  se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.



**Gráfica 3. COLESTEROL TOTAL**



**CUADRO 10**  
**COLESTEROL TOTAL EN HOMBRES Y MUJERES (mg/dl)**

Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	26	173.12	25.45	
30-39	30	183.00	31.71	
40-49	23	193.48	32.45	
≥50	23	208.57	38.02	
TOTAL	102	188.61	34.07	0.0016

\*ANOVA

Dado que  $p < 0.05$  se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.

**CUADRO 11**  
**COLESTEROL TOTAL EN HOMBRES (mg/dl)**

Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	10	174.80	31.35	
30-39	21	186.67	32.05	
40-49	13	199.38	37.38	
≥50	17	206.59	33.87	
TOTAL	61	192.98	34.72	0.0865

\*ANOVA

Dado que  $p > 0.05$  no se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.

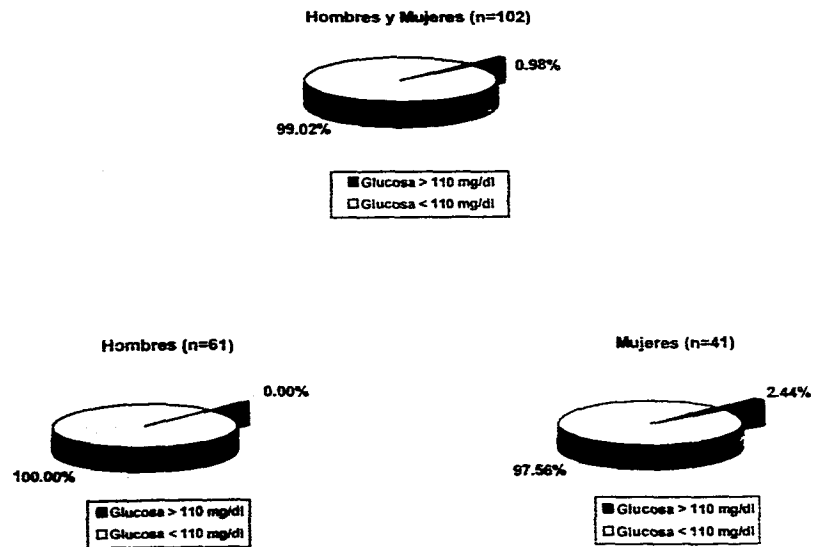
**CUADRO 12**  
**COLESTEROL TOTAL EN MUJERES (mg/dl)**

Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	16	172.06	22.06	
30-39	9	174.44	30.98	
40-49	10	185.8	24.39	
≥50	6	214.17	51.37	
TOTAL	41	182.10	32.39	0.0381

\* ANOVA

Dado que  $p < 0.05$  se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.

**Gráfica 4. GLUCOSA**



**CUADRO 13**  
**GLUCOSA EN HOMBRES Y MUJERES (mg/dl)**

Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	26	84.23	6.64	
30-39	30	85.90	5.93	
40-49	23	85.96	7.92	
≥50	23	89.83	10.15	
<b>TOTAL</b>	<b>102</b>	<b>86.37</b>	<b>7.82</b>	<b>0.0831</b>

\*ANOVA

Dado que  $p > 0.05$  no se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.

**CUADRO 14**  
**GLUCOSA EN HOMBRES (mg/dl)**

Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	10	86.00	5.64	
30-39	21	86.86	5.92	
40-49	13	87.15	7.53	
≥50	17	87.06	7.82	
TOTAL	61	86.84	6.65	0.9778

\*ANOVA

Dado que  $p > 0.05$  no se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.

**CUADRO 15**  
**GLUCOSA EN MUJERES (mg/dl)**

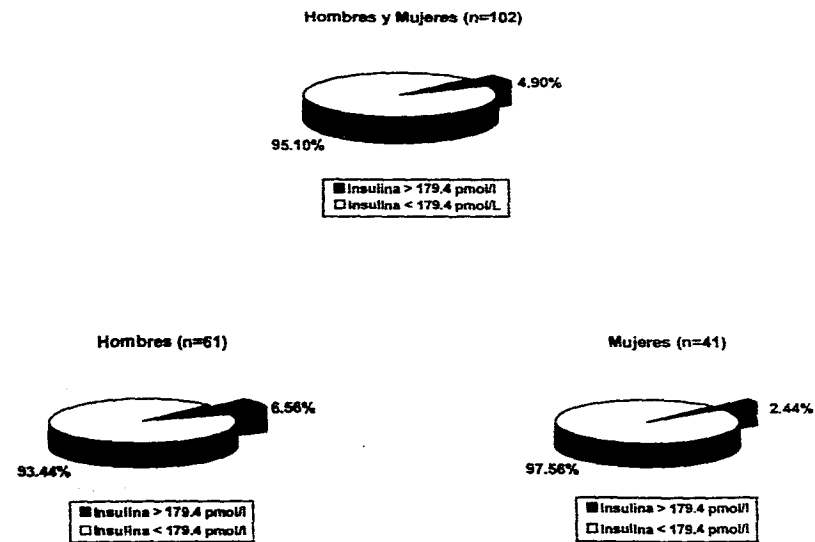
Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	16	83.13	7.14	
30-39	9	83.67	5.66	
40-49	10	84.40	8.54	
≥50	6	97.67	12.56	
TOTAL	41	85.68	9.33	0.0047

\*ANOVA

Dado que  $p < 0.05$  se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.



**Gráfica 5. INSULINA**



**CUADRO 16**  
**INSULINA EN HOMBRES Y MUJERES (pmol/l)**

Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	26	78.49	30.99	
30-39	30	71.68	30.64	
40-49	23	113.72	88.54	
≥50	23	94.35	46.06	
TOTAL	102	88.03	54.21	0.0266

\*ANOVA

Dado que  $p < 0.05$  se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.

**CUADRO 17**  
**INSULINA EN HOMBRES (pmol/l)**

Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	10	83.01	41.76	
30-39	21	76.34	32.72	
40-49	13	137.40	98.08	
≥50	17	93.20	44.91	
TOTAL	61	95.16	60.13	0.0267

\*ANOVA

Dado que  $p < 0.05$  se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.

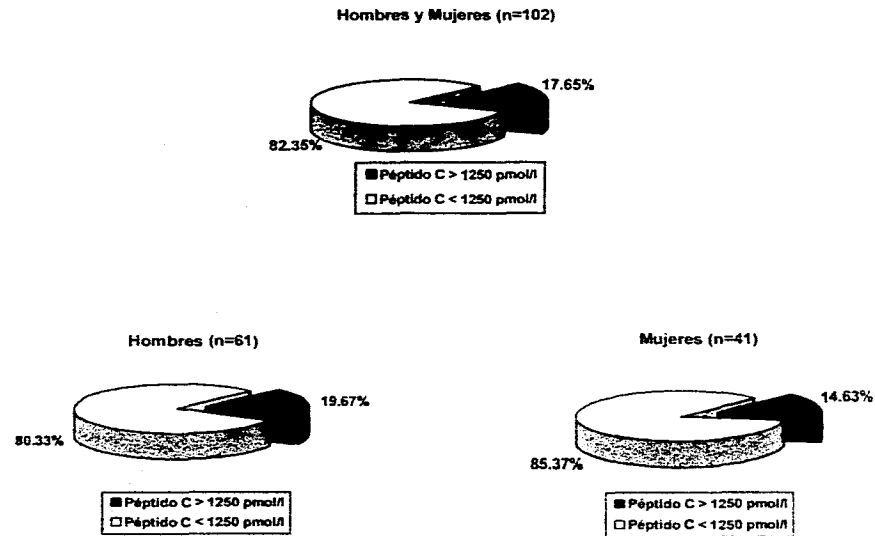
**CUADRO 18**  
**INSULINA EN MUJERES (pmol/l)**

Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	16	75.69	23.03	
30-39	9	60.77	23.03	
40-49	10	83.01	66.87	
≥50	6	97.58	53.59	
TOTAL	41	77.41	42.44	0.4131

\*ANOVA

Dado que  $p > 0.05$  no se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.

**Gráfica 6. PEPTIDO C**



**CUADRO 19**  
**PEPTIDO C EN HOMBRES Y MUJERES (pmol/l)**

Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	26	865.38	334.92	
30-39	30	848.67	311.69	
40-49	23	1132.17	534.50	
≥50	23	1089.57	401.47	
<b>TOTAL</b>	<b>102</b>	<b>971.18</b>	<b>411.62</b>	<b>0.0182</b>

\*ANOVA

Dado que  $p < 0.05$  se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.

**CUADRO 20**  
**PEPTIDO C EN HOMBRES ((pmol/l)**

Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	10	851.00	254.75	
30-39	21	810.95	281.60	
40-49	13	1362.31	578.62	
≥50	17	1035.88	405.89	
TOTAL	61	997.70	438.25	0.0015

\*ANOVA

Dado que  $p < 0.05$  se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.

**CUADRO 21**  
**PEPTIDO C EN MUJERES (pmol/l)**

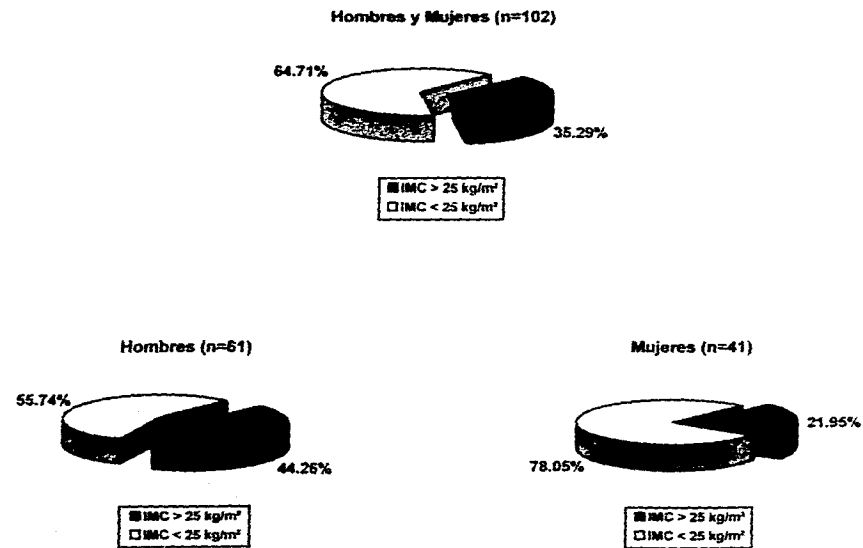
Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	16	874.38	384.43	
30-39	9	936.67	376.13	
40-49	10	833.00	275.68	
≥50	6	1241.67	380.02	
TOTAL	41	931.71	370.18	0.1490

\* ANOVA

Dado que  $p > 0.05$  no se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.



**Gráfica 7. INDICE DE MASA CORPORAL (I.M.C.)**



**CUADRO 22**  
**INDICE DE MASA CORPORAL EN HOMBRES Y MUJERES (kg/m<sup>2</sup>)**

Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	26	23.01	5.29	
30-39	30	23.74	2.89	
40-49	23	25.91	4.43	
≥50	23	24.25	1.90	
TOTAL	102	24.16	3.93	0.0648

\*ANOVA

Dado que  $p > 0.05$  no se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.

**CUADRO 23**  
**INDICE DE MASA CORPORAL EN HOMBRES (Kg/m<sup>2</sup>)**

Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	10	24.97	7.07	
30-39	21	23.92	2.96	
40-49	13	27.29	3.67	
≥50	17	24.49	1.95	
TOTAL	61	24.97	3.97	0.1013

\*ANOVA

Dado que  $p > 0.05$  no se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer.

**CUADRO 24**  
**INDICE DE MASA CORPORAL EN MUJERES (Kg/m<sup>2</sup>)**

Edad	n	Promedio	Desviación estándar	p*
20-29	16	21.78	3.53	
30-39	9	23.31	2.82	
40-49	10	24.12	4.88	
≥50	6	23.57	1.73	
<b>TOTAL</b>	<b>41</b>	<b>22.95</b>	<b>3.60</b>	<b>0.4027</b>

\* ANOVA

Dado que  $p > 0.05$  no se aplicó la Prueba de Duncan-Kramer

**CUADRO 25**  
**PORCENTAJE DE CADA FACTOR DE RIESGO EN HOMBRES Y MUJERES**

FACTOR DE RIESGO CORONARIO	HOMBRES Y MUJERES	HOMBRES	MUJERES
Tabaquismo	36.27%	42.62%	26.83%
Tensión Arterial >140/90 mmHg	12.75%	14.75%	9.76%
Colesterol Total > 200 mg/dl	35.29%	47.54%	17.07%
Glucosa > 110 mg/dl	0.98%	0%	2.44%
Insulina > 143.6 pmol/l	4.90%	6.56%	2.44%
Péptido C > 1250 pmol/l	17.65%	19.67%	14.63%
IMC > 25 Kg/m <sup>2</sup>	35.29%	44.26%	21.95%

Resultados

**ESTA TESIS NO DEBE  
 SALIR DE LA BIBLIOTECA**

**CUADRO 26**  
**FRECUENCIA DE LA PRESENCIA SIMULTANEA DE LOS TRES FACTORES DE RIESGO**  
**CORONARIO CONSIDERADOS MAS IMPORTANTES EN LA LITERATURA [27,40,42]**

	Hombres y mujeres		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
Hipertensión arterial, hipercolesterolemia y tabaquismo	4	3.92	3	4.92	1	2.44

**CUADRO 27**  
**FRECUENCIA DE LA PRESENCIA SIMULTANEA DE LOS TRES FACTORES DE RIESGO**  
**CORONARIO OBSERVADOS EN ESTA POBLACION**

	Hombres y mujeres		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
Tabaquismo, hipercolesterolemia y obesidad.	12	11.76	11	18.03	1	2.44

**CUADRO 28**  
**FRECUENCIA DE LA PRESENCIA SIMULTANEA DE DOS DE LOS FACTORES DE RIESGO**  
**CORONARIO CONSIDERADOS MAS IMPORTANTES EN LA LITERATURA [27,40,42]**

	Hombres y mujeres		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
Tabaquismo e hipercolesterolemia	19	18.63	16	26.23	3	7.32
Tabaquismo e hipertensión arterial	7	6.86	5	8.20	2	4.88
Hipertensión arterial e hipercolesterolemina	7	6.86	5	8.20	2	4.88



## **4. ANALISIS DE RESULTADOS.**

La frecuencia de tabaquismo en la población total fue de 36.27%. Este hábito se observó con mayor frecuencia entre los hombres (42.62%) que entre las mujeres (26.83%) (Gráfica 1). Se encontró que los hombres en la década de los 40 años y las mujeres en las décadas de los 30 y 50 años fuman con más frecuencia (Cuadros 1 a 3).

La frecuencia de hipertensión arterial en la población total fue de 37.14%. Esta enfermedad se encontró con mayor frecuencia entre los hombres (14.75%) que entre las mujeres (9.76%) (Gráfica 2).

El valor promedio de presión arterial sistólica de todo el grupo de estudio fue de 116.51 mm Hg, este valor se encuentra dentro del rango normal y no se considera factor de riesgo coronario. Se observó un aumento progresivo de la presión arterial sistólica con la edad desde 108.08 mm Hg en los sujetos de 20 a 29 años hasta 124.13 mm Hg en los sujetos de 50 años en adelante. Se encontró diferencia significativa entre los sujetos de 20 a 29 años, que presentaron la presión arterial sistólica normal más baja, y los demás grupos de edades ( $p < 0.05$ ) (Cuadro 4).

El promedio de presión arterial sistólica de los hombres fue de 119.57 mm Hg, este valor entra en el rango normal y no se considera factor de riesgo coronario. Se observó un aumento progresivo de la presión arterial sistólica con la edad desde 112 mm Hg en los hombres de 20 a 29 años hasta 123.24 mm Hg en los hombres de 50 años en adelante. Las diferencias entre grupos de edades no fueron significativas ( $p > 0.05$ ) (Cuadro 5).

La presión arterial sistólica promedio de las mujeres fue de 111.95 mm Hg, este valor entra en el rango normal y no se considera factor de riesgo

coronario. Las mujeres de 50 años en adelante presentaron el promedio más elevado de presión arterial sistólica que fue de 126.67 mm Hg, la diferencia entre este grupo y los demás grupos de edades fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), pero dicho valor no se considera de riesgo coronario (Cuadro 6).

La presión arterial diastólica promedio de todo el grupo de estudio fue de 79.44 mm Hg, valor que entra en el rango normal y no se considera factor de riesgo coronario. Los sujetos de 20 a 29 años de edad presentaron el promedio normal más bajo encontrándose diferencia significativa entre este grupo y los demás grupos de edades ( $p < 0.05$ ) (Cuadro 7).

El promedio de presión arterial diastólica en hombres fue de 79.08 mm Hg, valor que se encuentra dentro del rango normal y no es de riesgo coronario. No se observó diferencia significativa de la presión arterial diastólica entre grupos de edades ( $p > 0.05$ ) (Cuadro 8).

El promedio de presión arterial diastólica de todas las mujeres fue de 72.51 mm Hg, valor que se encuentra dentro del rango normal y no es de riesgo coronario. Las mujeres de 50 años en adelante presentaron el promedio más elevado de presión arterial diastólica que fue de 85 mm Hg, la diferencia entre este grupo y los demás grupos de edades fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), pero dicho valor no se considera de riesgo coronario (Cuadro 9).

La frecuencia de hipercolesterolemia fue de 35.29% en la población total, de 47.54% en los hombres y de 17.07% en las mujeres (Gráfica 3).

El promedio de colesterol de toda la población fue de 188.61 mg/dl, valor que se encuentra dentro de lo normal. Se observó un aumento

progresivo del valor de colesterol con la edad desde 173.12 mg/dl en los sujetos de 20 a 29 años hasta 208.57 mg/dl en los sujetos de 50 años en adelante. El promedio de estos últimos supera al valor límite de 200 mg/dl y, por lo tanto, constituye un factor de riesgo coronario para este grupo de edad. Se encontró diferencia significativa entre los sujetos de 50 años en adelante y los demás grupos de edades ( $p < 0.05$ ) (Cuadro 10).

El promedio de colesterol de los hombres fue de 192.98 mg/dl, valor que se considera normal y no constituye un factor de riesgo coronario. Se observó un aumento progresivo del valor de colesterol con la edad desde 174.80 mg/dl en los hombres de 20 a 29 años hasta 206.59 mg/dl en los hombres de 50 años ó más; aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ), cabe decir que el grupo de 50 años ó más presenta un valor promedio mayor a 200 mg/dl lo que, clínicamente constituye un factor de riesgo coronario para este grupo de edad en particular (Cuadro 11).

El colesterol promedio de las mujeres fue de 182.10 mg/dl, valor que se considera normal y no constituye un factor de riesgo coronario. Se observó un aumento progresivo del valor de colesterol con la edad desde 172.06 mg/dl en las mujeres de 20 a 29 años hasta 214.17 mg/dl en las mujeres de 50 años en adelante. El promedio de éstas últimas supera al valor límite de 200 mg/dl y, por lo tanto, constituye un factor de riesgo coronario para este grupo de edad. Se encontró diferencia significativa entre este último grupo y los demás grupos de edades ( $p > 0.05$ ) (Cuadro 12).

La frecuencia de hiperglucemia fue de 0.98% en la población total, de 0% en los hombres y de 2.38% en las mujeres (Gráfica 4).

El promedio de glucosa en la población total fue de 86.37 mg/dl el cual es un valor normal y no constituye un factor de riesgo coronario. No se observó diferencia significativa entre grupos de edades ( $p>0.05$ ) (Cuadro 13).

El promedio de glucosa de los hombres fue de 86.84 mg/dl el cual se encuentra dentro de lo normal y no constituye un factor de riesgo coronario. No se observó diferencia significativa entre grupos de edades ( $p>0.05$ ) (Cuadro 14).

El promedio de glucosa de todas las mujeres fue de 85.68 mg/dl, valor que es normal y no de riesgo coronario. Las mujeres de 50 años en adelante presentaron el promedio normal más alto de glucosa que fue de 97.67 mg/dl, la diferencia entre este grupo y los demás grupos de edades fue estadísticamente significativa ( $p<0.05$ ) (Cuadro 15).

La frecuencia de hiperinsulinemia fue de 4.90% en la población total, de 6.56% en los hombres y de 2.44% en las mujeres (Gráfica 5).

El promedio de insulina de la población total fue de 88.03 pmol/l, valor que se considera normal. Los sujetos de 40 a 49 años presentaron el valor normal más alto de insulina que fue de 88.03 pmol/l. La diferencia entre este grupo y los demás fue estadísticamente significativa ( $p>0.05$ ) (Cuadro 16).

El promedio de insulina de los hombres fue de 95.16 pmol/l, valor que es normal. Los hombres de 40 a 49 años presentaron el promedio normal más alto de insulina que fue de 137.40 pmol/l. La diferencia entre este grupo y los demás grupos de edades fue estadísticamente significativa ( $p>0.05$ ), lo que nos refiere un grupo de mayor riesgo coronario (Cuadro 17).

El promedio de insulina de todas las mujeres fue de 77.41 pmol/l, valor que es normal. No se encontró diferencia significativa entre grupos de edades ( $p>0.05$ ) (Cuadro 18).

La frecuencia de hipersecreción de péptido C fue de 17.65% en la población total, de 19.67% en hombres y de 14.63% en mujeres (Gráfica 6).

El promedio de péptido C de la población total fue de 971.18 pmol/l, valor que se encuentra dentro de lo normal. Los sujetos de 40 a 49 años presentaron el promedio normal más alto que fue de 1132.17 pmol/l. Se encontró diferencia significativa entre este grupo y los demás grupos de edades ( $p < 0.05$ ) (Cuadro 19).

El promedio de péptido C de los hombres fue de 997.70 pmol/l el cual es un valor normal. Sin embargo, los hombres de 40 a 49 años presentaron un promedio de 1362.31 pmol/l, valor que supera al límite superior normal y que se considera de riesgo coronario. La diferencia entre este grupo y los demás grupos de edades fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) (Cuadro 20).

Después de analizar los valores de glucosa, insulina y péptido C de los hombres de 40 a 49 años de edad, cabe hacer notar que para mantener un valor normal de glucosa de 87.15 mg/dl, los hombres de esta edad presentan una hipersecreción de insulina (137.40 pmol/l) y de péptido C (1362.31 pmol/l), ésto es una señal de resistencia a la insulina que podría derivar en diabetes mellitus no insulínica, y en consecuencia podría aumentar el riesgo coronario (Cuadros 14,17 y 20).

El promedio de péptido C de las mujeres fue de 931.71 pmol/l el cual es un valor normal. No se encontró diferencia significativa entre grupos de edades ( $p > 0.05$ ) (Cuadro 21).

La obesidad expresada mediante un índice de masa corporal superior a 25 Kg/m<sup>2</sup> se observó en el 35.29% de la población total, en el 44.26% de los hombres y en el 21.95% de las mujeres (Gráfica 7).

El promedio de índice de masa corporal de la población total fue de 24.16 Kg/m<sup>2</sup>, valor que es normal y no constituye un factor de riesgo coronario. No se encontró diferencia significativa entre grupos de edades ( $p>0.05$ ) (Cuadro 22).

El promedio de índice de masa corporal de los hombres fue de 24.97 Kg/m<sup>2</sup>, valor muy cercano al límite máximo de aceptación de 25 Kg/m<sup>2</sup>. Los hombres de 40 a 49 años presentaron un promedio de 27.29 Kg/m<sup>2</sup>, valor considerado de obesidad y de riesgo coronario. No se encontraron diferencias significativas entre grupos de edades ( $p>0.05$ ) (Cuadro 23). Puede decirse que el grupo de los hombres tiende a la obesidad la cual es un factor de riesgo coronario.

El promedio de índice de masa corporal de las mujeres fue de 22.95 Kg/m<sup>2</sup>, valor que es normal. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre grupos de edades ( $p>0.05$ ) (Cuadro 24).

Los factores de riesgo coronario que se observaron con mayor frecuencia en esta población son: tabaquismo, hipercolesterolemia y obesidad (Cuadro 25).

El 4.92% de los hombres Vs. el 2.44% de las mujeres, presentaron al mismo tiempo los tres factores de riesgo coronario considerados más importantes en la literatura: hipertensión arterial, hipercolesterolemia y tabaquismo (Cuadro 26).

El 18.03% de los hombres Vs. el 2.44% de las mujeres, presentaron al mismo tiempo los tres factores de riesgo coronario más frecuentes observados en este estudio: tabaquismo, hipercolesterolemia y obesidad (Cuadro 27).

El 26.23% de los hombres Vs. el 7.32% de las mujeres, presentaron al mismo tiempo tabaquismo e hipercolesterolemia, el 8.20% de los hombres Vs. el 4.88% de las mujeres, presentaron tabaquismo e hipertensión arterial, y finalmente, el 8.20% de los hombres Vs. el 4.88% de las mujeres, presentaron hipertensión arterial e hipercolesterolemia (Cuadro 28).



## **5. CONCLUSIONES.**

- ◆ En la población total se observó que los factores de riesgo coronario de mayor frecuencia son: tabaquismo, hipercolesterolemia (colesterol total mayor a 200 mg/dl) y obesidad (índice de masa corporal mayor a 25 Kg/m<sup>2</sup>). Presentándose el primer factor en el 36.27% de la población total y los dos últimos factores en el 35.29% de la población total.
- ◆ Sigue en frecuencia a los factores antes mencionados, la hipersecreción de péptido C observada en el 17.65% de la población.
- ◆ La hiperglucemia y la hipertensión arterial no son factores de riesgo para esta población.
- ◆ Todos los factores de riesgo evaluados en este estudio se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de hombres, excepto la hiperglucemia en ayunas que no se observó en ningún hombre y sólo se observó en el 2.44% de las mujeres.
- ◆ Los grupos que presentaron riesgo coronario fueron:
  - \* *por tabaquismo*, los hombres de 40 a 49 años, y las mujeres de 30 a 39 años y de 50 años en adelante .
  - \* *por hipercolesterolemia*, los hombres de 40 años en adelante y las mujeres de 50 años en adelante.
  - \* *por obesidad*, el grupo de hombres de todas las edades.
  - \* *por hiperinsulinemia e hipersecreción de péptido C*, los hombres de 40 a 49 años. Estos sujetos presentan resistencia a la insulina, la cual podría derivar en diabetes mellitus no insulino dependiente y en consecuencia, aumentaría el riesgo coronario.

- ◆ Cuando un sujeto presenta al mismo tiempo dos o más factores de riesgo coronario, la probabilidad de presentar enfermedad coronaria no se suma sino se potencia. En esta población se encontró que los hombres presentaron con más frecuencia que las mujeres, dos o más factores de riesgo coronario. De los hombres, el 26.23% presentó al mismo tiempo tabaquismo e hipercolesterolemia y el 18.03% presentó al mismo tiempo tabaquismo, hipercolesterolemia y obesidad.
- ◆ Habiendo detectado los factores de riesgo coronario para esta población, se recomienda (ver apéndice C):
  - \* Eliminar el tabaquismo.
  - \* Modificar los hábitos alimentarios para llevar una dieta baja en grasas saturadas.
  - \* Revisar periódicamente los niveles séricos de colesterol.
  - \* Realizar ejercicio físico.
  - \* Modificar patrones conductuales para que disminuyan los niveles de estrés.

## Apéndice A: Técnicas de laboratorio.

Para la recolección de muestras en el laboratorio se citaron cinco sujetos de estudio diariamente durante un mes aproximadamente. Las muestras se tomaron después de un ayuno de 12 Hrs. y se analizaron el mismo día en que fueron tomadas.

### Toma de muestras:

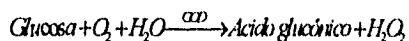
1. Se tomaron 10 ml de sangre, con jeringas desechables con agujas de 20 X 1 1/2, y se depositaron en tubos de ensaye limpios, sin anticoagulante e identificados con número de folio e iniciales del sujeto de estudio.
2. Los tubos se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 30 min para que se efectuara la coagulación y la retracción del coágulo.
3. Las muestras se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 min, y los sueros se transfirieron a tubos limpios y tapados, de los cuales se tomaron las muestras para efectuar las determinaciones de los diferentes analitos.

## DETERMINACION DE GLUCOSA

**Método:** TRINDER. Glucosa - oxidasa (método enzimático - colorimétrico).

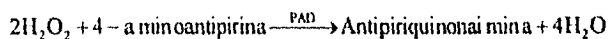
### Fundamento:

La glucosa oxidasa (GOD) ( $\beta$ -D- glucosa:oxígeno-1-óxido-reductasa) cataliza la oxidación de la glucosa de acuerdo con la siguiente reacción:



El peróxido de hidrógeno formado reacciona con 4-aminoantipirina y fenol en presencia de peroxidasa (PAD) (donador: peróxido de hidrógeno óxido-

reductasa) a través de una reacción oxidativa de acoplamiento formando una antipirilquinonaimina roja cuya intensidad de color es proporcional a la concentración de glucosa en la muestra analizada.



**Procedimiento:**

1. Marcar tubos de ensayo para el blanco, el estándar y las muestras.
2. Proceder de la siguiente manera:

	Blanco	Estándar de glucosa 100 mg/dl	Muestra
Agua destilada	0.02 ml	_____	_____
Estándar de glucosa 100 mg/dl	_____	0.02 ml	_____
Muestra	_____	_____	0.02 ml
Reactivo*	2.00 ml	2.00 ml	2.00 ml

\* El Reactivo contiene: buffer con glucosa oxidasa, peroxidasa, 4-aminoantipirina y fenol.

3. Mezclar bien e incubar 10 min a 37° C ó 25 min a 20° C. Evitar la luz directa del sol.

4. Determinar las absorbancias a 510 nm. (Se utilizó un espectrofotómetro ABBOT VP).

**Cálculos.**

$$\text{Glucosa (mg / dl)} = \frac{\text{absorbancia de la muestra}}{\text{absorbancia del estandar}} \text{concentracion del estandar en mg / dl}$$

**Valores normales:** 70 - 100 mg/dl.

***DETERMINACION DE INSULINA***

**Método:** Radioinmunoensayo.

**Fundamento:**

Esta prueba se basa en la competencia que existe entre la insulina marcada con <sup>125</sup>I y la insulina no marcada, contenida en el estándar o en la muestra por un número determinado de anticuerpos antiinsulina.

Después de la incubación, la cantidad de insulina marcada unida a los anticuerpos es inversamente proporcional a la cantidad de insulina no marcada presente en la muestra.

La metodología propuesta para la separación de las fracciones unidas a anticuerpos y libres se basa en el uso de un reactivo inmunoprecipitante (solución doble anticuerpo y polietilenglicol).

**Reactivos:**

***Insulina marcada con <sup>125</sup>I.*** Contiene insulina marcada con <sup>125</sup>I en buffer-fosfato, mertiolate sódico, albúmina sérica bovina y colorante rojo.

***Estándares de insulina.*** Contienen insulina humana en suero humano a las siguientes concentraciones: 0, 5, 10, 20, 50, 100, 200 y 500 µu/ml.

***Antisuero.*** Contiene anticuerpos contra insulina humana obtenidos de cobayos, buffer-fosfato, mertiolate sódico, albúmina sérica bovina y colorante azul.

**Reactivo inmunoprecipitante.** Contiene anticuerpos contra gamaglobulinas de cobayo, buffer-fosfato, mertiolate sódico, albúmina sérica bovina y polietilenglicol.

**NSB buffer (blanco).** Buffer-fosfato, mertiolate sódico y albúmina sérica bovina.

**Procedimiento:**

1. Etiquetar tubos de ensayo de polietileno para lo siguiente:

- T - Determinación de la actividad total de insulina marcada con  $^{125}\text{I}$
- NSB - Blanco
- Estándares:

Estándar	Concentración de insulina humana en $\mu\text{u/ml}$
0	0
1	5
2	10
3	20
4	50
5	100
6	200
7	500
Control alto	12.7
Control bajo	85.0

- Muestras

2. Proceder según el siguiente diagrama:

Tubos	Estándar 0	Estándares 0 - 7	NSB buffer	Muestras	Insulina marcada con <sup>125</sup> I	Antisuero
T	_____	_____	_____	_____	100 µl	_____
NSB	100 µl	_____	100 µl	_____	100 µl	_____
Estándares	_____	100 µl	_____	_____	100 µl	100 µl
Controles y muestras	_____	_____	_____	100 µl	100 µl	100 µl

3. Mezclar bien, tapar los tubos e incubar por 90 min a 18-25°C.

4. Agitar el reactivo inmunoprecipitante y agregar 1 ml de éste a todos los tubos excepto al tubo T.

5. Mezclar e incubar 20 min a 18-25°C.

6. Centrifugar los tubos (excepto el tubo T) a 1500-2000 g por 15 min.

7. Eliminar el sobrenadante por aspiración.

8. Medir la radiactividad del precipitado con un contador gamma para <sup>125</sup>I.

(\*\* Se utilizó un contador gamma automatizado Packard modelo Cobra.

Las muestras se analizaron por duplicado y se leyó la radiactividad de cada muestra durante 1 minuto en el contador).



**Cálculos:**

1. Calcular el porcentaje de unión a anticuerpos:

a) Blanco (NSB).

$$B_0 / T\% = \frac{\text{cpm del estandar 0} - \text{cpm del NSB (100)}}{\text{cpm del tubo T}}$$

cpm = cuenta por minuto realizada en el contador gamma

b) Estándares, controles y muestras:

$$B / B_0\% = \frac{\text{cpm del estandar o muestra} - \text{cpm del NSB(100)}}{\text{cpm del estandar 0} - \text{cpm del NBS}}$$

2. Graficar B/B<sub>0</sub> % de cada estándar contra las concentraciones conocidas en  $\mu\text{u/ml}$ .

3. Conociendo el valor de B/B<sub>0</sub> % de cada muestra, determinar en la gráfica anterior por interpolación los valores de insulina por interpolación.

**Valores normales:** 4 - 25  $\mu\text{u/ml}$  ó 28.7 - 179.4 pmol/l.

**Precauciones:**

El  $^{125}\text{I}$  es un elemento radiactivo de baja energía (35 Kev). Durante la realización de esta técnica deben tenerse las siguientes precauciones:

- trabajar en una zona especial de acceso restringido sólo al personal de esta área

- no llevar puesto ningún cosmético
- utilizar guantes desechables
- no pipetear con la boca
- trabajar rápido pero cuidadosamente

Al terminar la técnica, se colectan los residuos líquidos en un recipiente de plástico con tapa. Este recipiente junto con los residuos sólidos, los tubos de ensayo de polietileno, los frascos de los reactivos y los guantes utilizados se

guardan en un cuarto especial para desechos radiactivos que debe tener protección de plomo. Los desechos se guardan por un período de 60 días, con el fin de esperar a que decaiga la radiactividad del  $^{125}\text{I}$ . Después de este tiempo, personal especializado de la Comisión de Energía Nuclear recoge los desechos.

## ***DETERMINACION DE PEPTIDO C.***

**Método:** Radioinmunoensayo.

**Fundamento:**

El método se basa en la competencia entre una cantidad conocida de péptido C marcado con  $^{125}\text{I}$  y la cantidad de péptido C contenida en el estándar o en la muestra, por un número determinado de anticuerpos. Después de la incubación, el marcador libre es eliminado mediante un lavado. La cantidad de péptido C marcado con  $^{125}\text{I}$  unido al anticuerpo es inversamente proporcional a la cantidad de péptido C no marcado presente en la muestra.

**Procedimiento:**

1. Tomar los tubos de ensayo de polietileno que contienen en el fondo un preparado de anticuerpos (incluidos en el estuche de reactivos) y etiquetarlos como:

- T - Determinación de la actividad total.

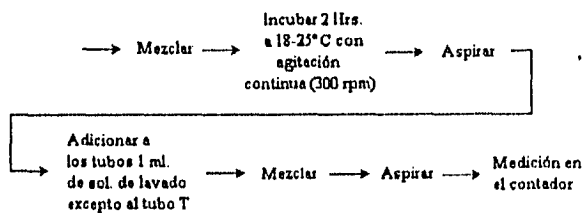
- Estándares

Estándar	Concentración de péptido C humano en pmol/ml
0	0
1	0.07
2	0.17
3	0.35
4	0.89
5	1.96
6	4.84
Control 1	0.24
Control 2	0.41

- Muestras

2. Seguir el siguiente diagrama:

Tubo	Estándares, controles y muestras	Marcador
T	---	100 µl
Estándar 0	100 µl del estándar 0	100 µl
Estándar 1	100 µl del estándar 1	100 µl
Estándar 2	100 µl del estándar 2	100 µl
Estándar 3	100 µl del estándar 3	100 µl
Estándar 4	100 µl del estándar 4	100 µl
Estándar 5	100 µl del estándar 5	100 µl
Estándar 6	100 µl del estándar 6	100 µl
Control 1	100 µl del control 1	100 µl
Control 2	100 µl del control 2	100 µl
Muestra	100 µl de la muestra	100 µl



**Cálculos:**

1. Calcular para los estándares y las muestras el porcentaje de unión de la siguiente manera:

$$\%B / B_0 = \left( \frac{\text{cpm B}}{\text{cpm } B_0} \right) 100$$

cpm = cuenta por minuto (radiactividad del  $^{125}$  I leída en el contador gamma)

2. Graficar el % B/Bo contra la concentración conocida de cada uno de los estándares.

3. Conociendo el valor de % B/Bo de cada muestra obtener la concentración de péptido C por interpolación en la gráfica anterior.

**Valores normales:** 120 - 1250 pmol/l.

**Precauciones:**

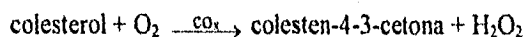
Tener las mismas precauciones que se mencionan en la técnica de determinación de insulina.

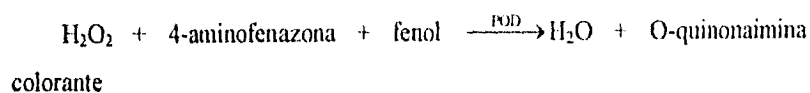
## **DETERMINACION DE COLESTEROL TOTAL**

**Método:** TRINDER.

**Fundamento:**

La colesterol esteresada (CE) hidroliza a los ésteres del colesterol para dar colesterol libre y ácidos grasos. El colesterol libre así producido, más el colesterol preformado se oxidan en presencia de la colesterol oxidasa (Cox) para dar colesteno-4-3-cetona y peróxido de hidrógeno. Un cromógeno quinonaimina, con absorción máxima a 500 nm, se produce cuando el fenol se acopla oxidativamente con 4-aminofenazona en presencia de peroxidasa (POD) con peróxido de hidrógeno. La intensidad final del color rojo es proporcional a la concentración total del colesterol:





**Reactivos:**

*Colesterol enzimático.* El reactivo contiene las siguientes sustancias:

- 4-aminofenazona 0.25 mmol/l
- fenol 25.0 mmol/l
- peroxidasa 5.0 U/ml
- colecsterol esterasa 0.15 U/ml
- colecsterol oxidasa 0.1 U/ml

*Estándar de colecsterol (200 mg/dl).* Colecsterol en buffer con estabilizadores, surfactantes y conservadores.

**Procedimiento:**

1. Preparar tubos de ensaye por duplicado para: blanco, estándar de colecsterol (200 mg/dl), suero control alto de colecsterol (356 mg/dl), suero control bajo de colecsterol (128 mg/dl) y muestras.

2. Seguir el diagrama que se presenta a continuación:

Tubo	Reactivo	Estándar	Suero control alto	Suero control bajo	Muestras
Blanco	2 ml	-----	-----	-----	-----
Estándar	2 ml	0.02 ml	-----	-----	-----
Control alto	2 ml	-----	0.02 ml	-----	-----
Control bajo	2 ml	-----	-----	0.02 ml	-----
Muestras	2 ml	-----	-----	-----	0.02 ml

3. Mezclar bien.

4. Incubar a 37°C por 5 minutos o por 10 minutos a temperatura ambiente.

5. Medir la absorbancia a 500 nm.

(Nota: Se utilizó un espectrofotómetro Coleman Junior II Modelo 6120)

**Cálculos.**

$$\text{Colesterol total sérico (mg/dl)} = \frac{AM - AB}{AE - AB} \times \text{concentración del estándar}$$

AM = absorbancia de la muestra

AE = absorbancia del estándar

AB = absorbancia del blanco

Concentración del estándar = 200 mg/dl

Nota: El uso de los sueros control alto y bajo de colesterol, sólo es para verificar el control de calidad del proceso analítico.

**Valores normales:** 140 - 200 mg/dl.

## Apéndice B: Análisis estadístico.

Las pruebas estadísticas aplicadas en este estudio fueron:

1. Análisis de Varianza.
2. Prueba de Duncan-Kramer.

### 1. ANALISIS DE VARIANZA (ANDEVA ó ANOVA - ANALYSIS OF VARIANCE).

El análisis de varianza se define como un procedimiento por medio del cual la variación total en algunas respuestas medias se subdivide en componentes que pueden atribuirse a orígenes reconocibles [65].

En el presente estudio se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de clasificación simple, diseño completamente aleatorio con efectos fijos. El objetivo de este tipo de ANOVA es saber si existe diferencia significativa entre las respuestas medias de grupos que reciben diferentes tratamientos cuando se está analizando un solo factor [65]. Se establecen dos hipótesis:

1)  $H_0 = \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$  (no hay diferencia en las medias poblacionales)

2)  $H_1 = \mu_i \neq \mu_j$  para algún  $i$  y  $j$  (al menos una media difiere de las otras)

y mediante ANOVA se rechaza una de ellas.

Abreviaturas:

$H_0$  hipótesis nula

$H_1$  hipótesis alternativa

$\mu$  media poblacional

$k$  número de tratamientos o niveles del factor



X	valor de la observación o respuesta
N	número de total de las observaciones
$n_i$	número de observaciones seleccionadas de la i-ésima población
$T_i$	suma de las observaciones para el i-ésimo nivel
$T_{..}$	la suma de todas las observaciones
$SS_{Total}$	suma total de cuadrados
$SS_{Tr}$	suma de cuadrados de los tratamientos
$SS_E$	suma de cuadrados residual o error
$MS_{Tr}$	cuadrado medio de los tratamientos
$MS_E$	cuadrado medio del error
F	distribución
$\alpha$	porcentaje de confiabilidad (5%)
P	probabilidad

Disposición de los datos:

NIVEL DEL FACTOR

1	2	3	...	k
$X_{11}$	$X_{21}$	$X_{31}$	...	$X_{k1}$
$X_{12}$	$X_{22}$	$X_{32}$	...	$X_{k2}$
$X_{13}$	$X_{23}$	$X_{33}$	...	$X_{k3}$
.....	.....	.....	.....	.....
$X_{1n1}$	$X_{2n2}$	$X_{3n3}$	...	$X_{knn}$

Fórmulas de cálculo:

$$T_i = \sum_{j=1}^{n_i} X_{ij} = \text{total de todas las respuestas en el nivel } i\text{-ésimo}$$

$$i = 1, 2, \dots, k$$

$$\bar{X}_i = \frac{T_i}{n_i} = \text{media muestral para el nivel } i\text{-ésimo}$$

$$i = 1, 2, \dots, k$$

$$T_{..} = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} X_{ij} = \sum_{i=1}^k T_i = \text{total de todas las respuestas}$$

$$\bar{X}_{..} = \frac{T_{..}}{N} = \text{media muestral de todas las respuestas}$$

$$\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} X_{ij}^2 = \text{suma de los cuadrados de cada respuesta}$$

$$SS_{TOTAL} = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} X_{ij}^2 - \frac{T_{..}^2}{N}$$

$$SS_{Tr} = \sum_{i=1}^k \frac{T_i^2}{n_i} - \frac{T_{..}^2}{N}$$

$$SS_E = SS_{TOTAL} - SS_{Tr}$$

$$MS_{Tr} = \frac{SS_{Tr}}{k-1}$$

$$MS_E = \frac{SS_E}{N-k}$$

$$F_{k-1, N-k} = \frac{MS_{Tr}}{MS_E}$$

## CUADRO DE RESULTADOS ANOVA.

Origen de la variación	Grados de libertad $\gamma$	Suma de Cuadrados SS	Cuadrado Medio MS	$F_{calculada}$
Tratamiento	k-1	$SS_{Tr}$	$MS_{Tr}$	$F_{k-1,N-k}$
Error	N-k	$SS_E$	$MS_E$	
Total	N-1	$SS_{total}$		

\*\* Se compara la F calculada ( $F_{k-1,N-k}$ ) contra la F teórica (que se obtiene de tablas de Distribución F acumulativa con  $\alpha=0.05$ ). Si la F calculada es mayor que la F teórica, se rechaza la  $H_0$  y por lo tanto, existe diferencia significativa entre las medias de los grupos.

EJEMPLO:

Factor: glucosa de mujeres (expresada en mg/dl)

Niveles: I, II, III y IV (que corresponden a las décadas de edad: 20, 30, 40 y 50 años).

N: 41

I	II	III	IV
90	93	93	116
73	87	98	82
90	84	89	92
94	85	77	88
75	78	78	105
87	76	95	103
82	77	77	
73	88	76	
86	85	83	
92		78	
75			
91			
83			
77			
80			
82			

Grupos	n	Suma	Promedio
Columna I	16	1330	83.125
Columna II	9	753	83.66
Columna III	10	844	84.4
Columna IV	6	586	97.66
Total	41	3513	85.68

$$T_I = 1330 \quad T_{II} = 753 \quad T_{III} = 844 \quad T_{IV} = 586$$

$$\bar{X}_I = 83.13 \quad \bar{X}_{II} = 83.66 \quad \bar{X}_{III} = 84.4 \quad \bar{X}_{IV} = 97.66$$

$$T_{..} = 3513$$

$$\bar{X}_{..} = 85.68$$

$$\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} X_{ij}^2 = 297519.25$$

$$SS_{Total} = 3484.87$$

$$SS_{TR} = 1019.39$$

$$SS_E = 2465.48$$

$$MS_{Tr} = \frac{SS_{Tr}}{k-1} = \frac{1019.39}{3} = 339.79$$

$$MS_E = \frac{SS_E}{N-k} = \frac{2465.48}{37} = 66.63$$

$$F_{k-1, N-k} = F_{calculada} = \frac{MS_{Tr}}{MS_E} = \frac{339.79}{66.63} = 5.09$$

## ANOVA

<i>Origen de la Variación</i>	<i>SS</i>	<i>γ</i>	<i>MS</i>	<i>F<sub>calculada</sub></i>	<i>F<sub>teórica</sub></i>
Tratamiento	1019.39	3	339.79	5.09	2.85
Error	2465.48	37	66.63		
Total	3484.87	40			

Como la  $F_{calculada} > F_{teórica}$ , se dice que existe diferencia significativa entre las medias de los grupos. Valor de  $P = 0.0002$  (calculado en *Excel Versión 5.0 - Windows*).

**PRUEBA DE DUNCAN-KRAMER.**

Una vez que se ha realizado el análisis de varianza (ANOVA) y se ha encontrado diferencia significativa entre las medias de los grupos para algún factor, es necesario investigar con precisión en dónde se encuentra la diferencia. Para ello, se emplea la Prueba de Duncan-Kramer (rango múltiple para muestras de tamaño distinto) la cual se lleva a cabo de la siguiente manera:

1. Se ordenan linealmente las  $k$  medias muestrales.
2. Se considera cualquier subconjunto de  $p$  medias muestrales  $2 \leq p \leq k$ .
3. Se calcula el menor rango significativo  $SSR_p$ :

$$SSR_p = r_p \sqrt{\frac{MS_E}{n}}$$

donde  $r_p$  = menor rango significativo studentizado obtenido de tablas [65].

$MS_E$  = cuadro medio del error de ANOVA

n = tamaño de la muestra

$\gamma$  = grados de libertad para  $MS_E$

4. Se comparan las medias y se establece cuáles difieren significativamente tomando en cuenta el nivel  $\alpha$  seleccionado.

EJEMPLO:

Factor: glucosa de mujeres (expresada en mg/dl)

Medias a comparar:  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\mu_3$  y  $\mu_4$  (correspondientes a las décadas de edad: 20, 30, 40 y 50 años)

N = número de muestras

n = número de muestras de cada nivel

k = número de niveles (I, II, III, IV, correspondientes a las décadas de edad: 20, 30, 40 y 50 años)

$\gamma$  = grados de libertad

$\alpha$  = nivel de confiabilidad (5%)

Datos:

$$\mu_1 = 83.13 \qquad n_1 = 16$$

$$\mu_2 = 83.66 \qquad n_2 = 9$$

$$\mu_3 = 84.40 \qquad n_3 = 10$$

$$\mu_4 = 97.66 \qquad n_4 = 6$$

$$N = 41$$

$$k = 4$$

$$MS_E = 66.63$$

$$\sqrt{MS_E} = 8.16$$

En orden lineal ascendente las medias muestrales son:  $\mu_1, \mu_2, \mu_3, \mu_4$ .

Con  $\alpha = 0.05$  y  $\gamma = N-k = 41 - 4 = 37$  grados de libertad, se busca en la Tabla de Duncan [64] el valor de  $r_p$ .

Para:  $2 \leq p \leq 4$ , tenemos:  $2 \leq 3 \leq 4$ .

Luego se calcula:  $SSR'_p = \sqrt{MS_e} r_p$

Se construye la siguiente tabla que servirá de referencia para comparar cada pareja de medias adyacentes contra el valor de  $SSR'_p$ :

p	2	3	4
$r_p$	2.87	3.01	3.11
$SSR'_p$	23.40	24.61	25.39

Se compara cada una de las parejas de medias adyacentes utilizando la fórmula:  $(\bar{x}_i - \bar{x}_j) \sqrt{\frac{2n_i n_j}{n_i + n_j}}$  cuyo resultado a su vez se compara con el valor de  $SSR'_p$  de la p correspondiente. Si el valor obtenido de la fórmula  $(\bar{x}_i - \bar{x}_j) \sqrt{\frac{2n_i n_j}{n_i + n_j}}$  es mayor que  $SSR'_p$  se asume que sí existe diferencia significativa entre las medias comparadas.



Comparación	Valor de comparación	P	SSR'p	Conclusión
$\mu_1 - \mu_2$	1.84	2	23.40	$\mu_1 = \mu_2$
$\mu_1 - \mu_3$	4.47	3	24.61	$\mu_1 = \mu_3$
$\mu_1 - \mu_4$	42.96	4	25.39	$\mu_1 \neq \mu_4$
$\mu_2 - \mu_3$	2.26	2	23.40	$\mu_2 = \mu_3$
$\mu_2 - \mu_4$	37.57	3	24.61	$\mu_2 \neq \mu_4$
$\mu_3 - \mu_4$	36.33	2	23.40	$\mu_3 \neq \mu_4$

Se concluye que existen diferencia significativa entre el grupo de 50 años ( $\mu_4$ ), que presenta el promedio más elevado de glucosa, y los demás grupos de edades.

## **Apéndice C: Recomendaciones para disminuir el riesgo coronario en la población estudiada.**

Habiendo detectado los factores de riesgo de esta población, se recomienda:

### **1) Eliminar el tabaquismo.**

Hoy en día el tabaquismo es reconocido como uno de los principales factores de riesgo de aterosclerosis [28,68], por ello es importante eliminarlo concientizando a la población de los daños que produce.

### **2) Modificar los hábitos alimentarios disminuyendo la ingesta de grasas saturadas.**

La dieta determina, en gran medida, la concentración plasmática de colesterol y lipoproteínas de baja densidad (LDL - Low Density Lipoproteins), de tal manera que en aquellos países que tradicionalmente tienen dietas altas en grasas animales, la aterosclerosis y sus complicaciones es uno de los padecimientos de más alta prevalencia, tal y como acontece en los países industrializados del mundo occidental; por el contrario, en aquellos países en donde la ingesta de grasas saturadas es baja (como en Japón), también lo es la frecuencia de aterosclerosis, y si habitantes del Japón viajan a un país occidental, adquieren la aterosclerosis simplemente al cambiar el contenido de su dieta. Por otro lado, en aquellos países con alto índice de cardiopatía isquémica por aterosclerosis coronaria que han implementado campañas nacionales para motivar a sus habitantes en consumir dietas bajas en grasas saturadas, han logrado bajar su mortalidad por cardiopatía isquémica [68].

El aspecto dietético puede considerarse como de importancia capital para el tratamiento de la hipercolesterolemia y, por lo tanto, para la prevención de la aterosclerosis [28,68].

Primero debe limitarse la ingesta de aquellos alimentos que contienen altas cantidades de grasas saturadas y colesterol, que por no ser nutrientes esenciales, no se requieren en forma indispensable, ya que pueden ser sintetizados por el organismo. Así, la leche entera y todos sus derivados (crema, queso, mantequilla, etc), los mariscos, el huevo, el aceite de coco, de palma o de semilla de palma son alimentos muy ricos en ácidos grasos saturados, por lo que su consumo elevará necesariamente la concentración plasmática de colesterol y de LDL. Ellos pueden ser sustituidos por carne de res desgrasada, margarina, pescado, leche descremada, clara de huevo, aceite de girasol, maíz, soya, aceite de pescado. Desde luego, las verduras, las frutas y los carbohidratos son alimentos que están permitidos y que complementan la dieta en forma muy conveniente; en conclusión, se recomienda que la ingesta de colesterol no sobrepase 300 mg/día. En los cuadros A y B se anota el contenido aproximado de colesterol, grasas saturadas e insaturadas en algunos alimentos.

Cuadro A.

CONTENIDO DE COLESTEROL

Alimento	Contenido de colesterol (mg)
Frutas, cereales, verduras	0
Margarina	0
Pan blanco	0
Arroz	0

Alimento	Contenido de colesterol (mg)
Queso cottage descremado (100 mg)	30
Leche entera (1 taza)	33
Pescado magro (cocido 100 g)	43
Queso mozzarella (100 g)	43
Ostiones (cocidos 100 g)	45
Almejas (cocidas 100 g)	65
Pollo, pavo, carne blanca sin pellejo cocida (100 g)	80
Carne de res, sin pellejo, magra (100 g)	80
Carne de puerco, magra(100 g)	80
Queso cheddar (100 g)	90
Langosta cocida 100 g)	90
Cangrejo (cocido 100g)	100
Camarón (cocido 100 g)	150
Yema de huevo (una)	270
Hígado de res (cocido 100 g)	440
Riñón de res (cocido 100 g)	700

Tomado de: Guadalajara JF. *Cardiología* Ed. Méndez Cervantes. Cuarta edición. Mex. 1991.

Cuadro B.  
CONTENIDO DE GRASA

Alimento	Grasa poliinsaturada (%)	Grasa saturada (%)
Aceite de cártamo	74	8
Aceite de girasol	64	10
Aceite de maíz	58	13
Aceite vegetal común (soya y semilla de algodón)	40	13
Aceite de cacahuete	30	19
Grasa de pollo	26	28
Aceite de oliva	9	14
Manteca vegetal común	20	32
Manteca	12	40
Grasa de res	4	48
Mantequilla	4	81
Aceite de palma	2	81
Aceite de coco	2	66

Tomado de: Guadalajara JF. *Cardiología* Ed. Méndez Cervantes. Cuarta edición. Mex. 1991.

### 3) Realizar ejercicio físico.

La mayoría de estudios epidemiológicos indican que la mortalidad por enfermedad coronaria en las personas que practican un ejercicio aeróbico de forma regular es inferior a la de los sujetos que llevan una vida sedentaria. El

mecanismo por el cual el ejercicio físico tiene un efecto protector no ha sido completamente establecido. Sin embargo, se sabe que ayuda a disminuir el estrés, reduce el peso corporal, produce un importante descenso en las cifras de triglicéridos (debido a un aumento en la actividad de la enzima lipoproteínlipasa) y provoca el aumento de las lipoproteínas de alta densidad. El tipo de ejercicio debe ser adecuado a cada persona, tomando en cuenta características como edad, estado de la función cardio-respiratoria, etc. El ejercicio aeróbico recomendado puede ser caminar, correr, nadar, bailar o ir en bicicleta [68].

**4) Revisar periódicamente los niveles séricos de colesterol.** En caso de presentar hipercolesterolemia, seguir las indicaciones del médico en cuanto a dieta y terapia farmacológica.

**5) Modificar patrones conductuales para que descendan los niveles de estrés.** Con el fin de disminuir los niveles de estrés, se recomienda: mantener el equilibrio entre el tiempo de trabajo y el tiempo de descanso, realizar actividades recreativas y culturales, dedicar tiempo a las relaciones familiares y sociales, realizar ejercicio físico [28, 68].

## Bibliografía.

- [1] American Diabetes Association, Clinical Education Program. *The physician's guide to type II Diabetes (NIDDM), diagnosis and treatment.* American Diabetes Association, New York, 1984.
- [2] Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD et al. *Diet, lipoproteins and the progression of coronary atherosclerosis: The Leiden intervention trial.* N Engl J Med 1985;312:805.
- [3] Asmussen Y, Kjeldsen K. *Intimal ultrastructure of human umbilical arteries. Observations in arteries from newborn children of smoking mothers.* Cir Res 1975; 36:579.
- [4] Ayala A. *Complicaciones agudas de la Diabetes mellitus: fisiopatología y tratamiento.* Gac Méd Méx 1990; 126:385.
- [5] Barret-Connor EL. *Obesity, atherosclerosis, and coronary artery disease.* Ann Intern Med 1985; 103:1010.
- [6] Boutet M, Bazin M, Turcotte H, Lagace R. *Effects of cigarette smoking in rat thoracic aorta.* Artery 1980;7:56.
- [7] Brown, MS, Goldstein DS. *Lipoproteins metabolism in the macrophage.* Ann Rev Biochem 1983; 52: 223.
- [8] Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. *Protein glycosylation and the pathogenesis of atherosclerosis.* Metabolism 1985; 34 (112):37.
- [9] Chauhan A, Foote J, Petch MC, Schofield PM. *Hyperinsulinemia, coronary artery disease and syndrome X.* J Am Coll Cardiol 1994; 23(2): 364.
- [10] Cobo Abreu Carlos. *Cardioprotección farmacológica.* Cardiología Intercontinental. Vol. 1. No.3, 1992.
- [11] Colwell JA, Lopes-Virella MF. *A review of the development of large-vessel disease in Diabetes mellitus.* Am J Med 1988; 85 (suppl 5A):113.
- [12] Colwell JA, Lopes Virella MF, Winocour PD. *New concepts about the pathogenesis of atherosclerosis in Diabetes mellitus.* Am J Med, 1983;75:67.

## Bibliografía.

- [1] American Diabetes Association, Clinical Education Program. *The physician's guide to type II Diabetes (NIDD), diagnosis and treatment*. American Diabetes Association, New York, 1984.
- [2] Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD et al. *Diet, lipoproteins and the progression of coronary atherosclerosis: The Leiden intervention trial*. N Engl J Med 1985;312:805.
- [3] Asmussen Y, Kjeldsen K. *Intimal ultrastructure of human umbilical arteries. Observations in arteries from newborn children of smoking mothers*. Cir Res 1975; 36:579.
- [4] Ayala A. *Complicaciones agudas de la Diabetes mellitus: fisiopatología y tratamiento*. Gac Méd Méx 1990; 126:385.
- [5] Barret-Connor EL. *Obesity, atherosclerosis, and coronary artery disease*. Ann Intern Med 1985; 103:1010.
- [6] Boutet M, Bazin M, Turcotte H, Lagace R. *Effects of cigarette smoking in rat thoracic aorta*. Artery 1980;7:56.
- [7] Brown, MS, Goldstein DS. *Lipoproteins metabolism in the macrophage*. Ann Rev Biochem 1983; 52: 223.
- [8] Cerami A, Vlassara H , Brownlee M. *Protein glycosylation and the pathogenesis of atherosclerosis*. Metabolism 1985; 34 (112):37.
- [9] Chauhan A, Foote J, Petch MC, Schofield PM. *Hyperinsulinemia, coronary artery disease and syndrome X*. J Am Coll Cardiol 1994; 23(2): 364.
- [10] Cobo Abreu Carlos. *Cardioprotección farmacológica*. Cardiología Intercontinental. Vol. I. No.3, 1992.
- [11] Colwell JA, Lopes-Virella MF. *A review of the development of large-vessel disease in Diabetes mellitus*. Am J Med 1988; 85 (suppl 5A):113.
- [12] Colwell JA, Lopes Virella MF, Winocour PD. *New concepts about the pathogenesis of atherosclerosis in Diabetes mellitus*. Am J Med, 1983;75:67.



- [13] Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud en hipertensión arterial. *Serie de Informes Técnicos No. 628*. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1978.
- [14] Coronary Drug Project Research Group. *Natural history of myocardial infarction in the Coronary Drug Project: long term prognostic importance of serum lipid levels*. Am J Cardiol 1978; 42: 489.
- [15] Curtis LK, Black AS, Tagaki Y, Plow EF. *New mechanism for foam cell generation in atherosclerotic lesions*. J Clin Invest 1987; 80:367.
- [16] Di Pette DJ, Townsend R. *Resistencia a la insulina y coronariopatía*. Hospital Practice. Edición Mexicana. 1993; 2(5): 238.
- [17] *Encuesta Nacional de Adicciones*. México. 1993. Secretaría de Salud.
- [18] *Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas de México*. 1993. Secretaría de Salud.
- [19] Ernst E, Matrai A, Schmölzl Ch, Mazgárosy Y. *Dose-effect relationship between smoking and blood rheology*. Br J Haematology 1987; 65:485.
- [20] Ernst E, Matrai A. *Abstention from chronic cigarette smoking normalizes blood rheology*. Atherosclerosis 1987; 64:75.
- [21] Ferranini E, DeFronzo RA. *The association of hypertension, diabetes, and obesity: a review*. J Nephrol 1989;1:3.
- [22] Flores F. *Endocrinología*. Editor Francisco Méndez Cervantes. México, 1990.
- [23] Fontbonne AM, Eschwège EM. *Insulin and cardiovascular disease. Paris Prospective Study*. Diabetes Care 1991; 14(6): 461.
- [24] Frick MH, Elo O, Hapak K, Heinonen OP, et al. *Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia; safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease*. N Engl J Med 1987; 317: 1237.
- [25] Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. *High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies*. Circulation 1989; 79:8.
- [26] Gordon DJ, Rifkind BM. *High Density Lipoprotein: The clinical implications of recent studies*. N Engl J Med 1989; 321:1311.

- [27] Grundy SM, Greenland P, Herd A, Huebsch JA, Jones RT, Mitchell JI, Schlant RC. *Cardiovascular and risk factor evaluation of healthy American adults*. *Circulation* 1987; 75 (6):1340A.
- [28] Guadalajara JF. *Cardiología*. Editorial Méndez-Cervantes. Cuarta Edición. México, 1991.
- [29] Haynes SJ, Feinleib M, Kannel WB. *The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham study. Eight-year incidence of coronary heart disease*. *Am J Epidemiol* 1980; 11:37.
- [30] He-Y, Lan-TH, Du-RY et al. *Passive smoking at work as a risk factor for coronary heart disease in Chinese women who have never smoked*. *BMJ* 1994; 308:380.
- [31] Hennekens C, Buring J. *Smoking and coronary heart disease in women*. *JAMA* 1985; 253:3003.
- [32] Hoffinan D, Wynder E. *Chemical constituents and bioactivity of tobacco smoke*. *IARC Sci Publ* 1986, 74:145.
- [33] Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. *Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-years follow-up of participants in the Framingham Heart Study*. *Circulation* 1983; 67:968.
- [34] Islas AS, Lifshitz GA. *Diabetes mellitus*. Editorial Interamericana-McGraw Hill. Primera Edición. México, 1993.
- [35] Jaffe EA. *Physiologic functions of normal endothelial cells*. *Ann NY Acad Sci* 1985; 454:279.
- [36] Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, et al. *Serum cholesterol, lipoprotein and risk of coronary heart disease: The Framingham Study*. *Ann Intern Med* 1971; 74:1.
- [37] Kannel WB, Dawber TR, et al. *Factors of risk in the development of coronary heart disease. Six year follow-up experience: The Framingham Study*. *Ann Intern Med* 1961; 55:33.
- [38] Kannel WB, McGee DL, Castelli WP. *Latest perspective on cigarette smoking and cardiovascular disease: The Framingham Study*. *J Cardiac Rehabil* 1984; 4:266.
- [39] Kannel WB, Neaton JD, et al. *Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to mayor risk factors in 325 348 men*

- screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am Heart J* 1986; 112:825.
- [40] Kannel WB. *Factores de riesgo cardiovascular y tratamiento preventivo*. Hospital Practice (Ed. Española) 1988;3:23.
- [41] Kaplan NM. *Clinical hypertension*. Cuarta Edición. The Williams & Wilkins Co. Los Angeles, 1986.
- [42] Kaplan NM. *Importance of coronary heart disease risk factors in the management of hypertension*. *Am J Med* 1989; 86 (suppl 1B):1.
- [43] Lemier DJ, Kannel WB. *Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-years follow up of the Framingham population*. *Am Heart J* 1986;11:383.
- [44] Mahley RW. *Atherogenic hyperlipoproteinemia*. *Med Clin North Am* 1982;66(2):375.
- [45] Mc Millan GC. *Nature and definitions of atherosclerosis*. *Ann NY Acad Sci* 1985; 454: 1.
- [46] Moore S. *Pathogenesis of atherosclerosis*. *Metabolism* 1985;34 (Suppl 1):13.
- [47] Narins RG. *Mild hypertension: a therapeutic dilemma*. *Kidney Int* 1984; 26:881.
- [48] National Diabetes Data Group: *Classification and diagnosis of Diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance*. *Diabetes* 1979; 28: 1039.
- [49] National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Health implications of obesity*. *Ann Intern Med* 1985; 103:1073
- [50] Nordoy A. *Dietary fatty acids, platelets, endothelial cells and coronary heart disease*. *Acta Med Scand* 1985;701:15.
- [51] Ragland DR, Brand RJ. *Type A behavior and mortality from coronary heart disease*. *N Eng J Med* 1988; 318:65.
- [52] Reed DM, La Croise AZ, et al. *Occupational strain and the incidence of coronary heart disease*. *N Engl J Med* 1988; 318:65.
- [53] Rosenman RH, Brand RJ, et al. *Coronary heart disease in the Western Collaboratory Group Study: final follow-up experience of 8 ½ years*. *JAMA* 1975; 323:872.

- [54] Ross R. *Growth factors in the pathogenesis of atherosclerosis*. Acta Med Scand 1987; Suppl 715: 33.
- [55] Ross R. *The pathogenesis of atherosclerosis: an update*. N Eng J Med 1986; 314 (8): 488.
- [56] Rowland M, Roberts J. *Blood pressure levels in persons 6-74 years: United States 1976-1980, Advance data*. National Center for Health Statistics, Vital and Health Statistics. No 84. Washington D.C. United States Department of Health and Human Services. United States Public Health Service, 1982.
- [57] Selwyn AP, Braunwald E. *Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill. Nueva York, 1987.
- [58] Shekelle RB, Hulley SB et al. *The Multiple Risk Factors Intervention Trial behavior pattern study. Type A behavior and incidence of coronary heart disease*. Am J Epidemiol 1985; 122:559.
- [59] Sheps D, Heis G. *Sudden death and silent myocardial ischemia*. Am Heart J 1989; 117:177.
- [60] Silva C, Solis G, Castaño R, Lerdo de Tejada A. *Dislipoproteinemia en Ejecutivos de la Universidad La Salle*. Centro de Investigación de La Universidad la Salle. 1993.
- [61] Squadrito G, Cucinotta D. *The late complications of diabetes mellitus*. Ann Ital Med Int 1991; 6(1Pt2): 126.
- [62] Sfisichbach Frances. *Manual de pruebas diagnósticas*. Laboratorios Médicos Del Chopo. México, 1991.
- [63] Stokes J, Kannel WB, et al. *Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham study: 30 years follow up*. Hypertension 1989; 13 (suppl 1):1.
- [64] *The 1988 Report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure*. Arch Intern Med 1988;148: 1023.
- [65] Tsokos Milton. *Estadística para Biología y Ciencias de la Salud*. Editorial Interamericana-Mo Graw Hill. Madrid, 1987.
- [66] Uribe Misael. *Tratado de Medicina Interna*. Editorial Médica Panamericana. México, 1988.

- [67] Vemura K, Pisa Z. *Trend in cardiovascular mortality in industrialized countries since 1950*. *Wld Hlth Statist Quart* 1988; 41:155.
- [68] Vilardell M, Lima J, Fernández Cortijo J, Bosch JA, Chacón P. *Aterogénesis: factores de riesgo*. Editorial Gráficas AVE. Madrid, 1991.
- [69] Wagner WD. *Proteoglycan structure and function as related to atherosclerosis*. *Ann NY Acad Sci* 1985; 454:9.
- [70] Yarsu FM, Fisher M. *Atherosclerosis: current concepts on pathogenesis and interventional therapies*. *Ann Neurol* 1989; 26: 3.
- [71] Yla-Herttuala S. *Development of atherosclerotic plaques*. *Acta Med Scand* 1985; 701: 7.
- [72] Zorrilla E. *Lípidos Séricos en la Clínica*. Editorial Interamericana. Segunda Edición. México, 1989.