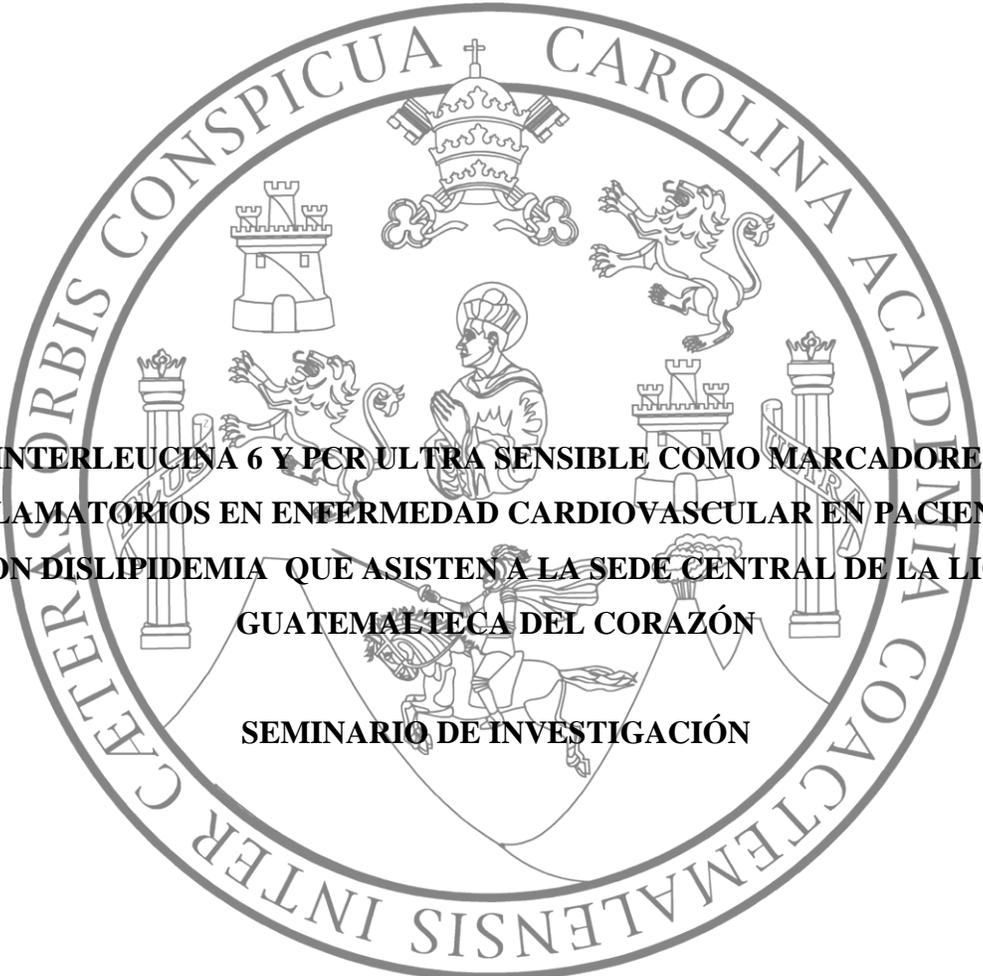


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**INTERLEUCINA 6 Y PCR ULTRA SENSIBLE COMO MARCADORES
INFLAMATORIOS EN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES
CON DISLIPIDEMIA QUE ASISTEN A LA SEDE CENTRAL DE LA LIGA
GUATEMALTECA DEL CORAZÓN
SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN**

**PRESENTADO POR
ROSA MARGARITA SALGUERO DÍAZ
ANDREA CAROLINA GOMEZ CONTRERAS
EVELYN DENISE PORTILLO KOBERNE**

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE
QUÍMICAS BIÓLOGAS
GUATEMALA, ENERO, 2013**

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.

Decano

Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.

Secretario

Licda. Liliana Vides de Urizar

Vocal I

Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares

Vocal II

Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli

Vocal III

Br. Fayver Manuel de León Mayorga

Vocal IV

Br. Maily Graciela Córdova Audón

Vocal V

AGRADECIMIENTOS

A DIOS por ser el piloto de nuestras vidas, dueño de todo lo que somos, y quien nos trajo hasta este momento importante y nos seguirá guiando con su luz por el resto de nuestras vidas.

A NUESTROS PADRES por ser los pilares fundamentales de nuestras vidas, quienes con su apoyo y amor caminaron a nuestro lado por todos los años de carrera y estarán allí en todo momento.

A LA TRICENTENARIA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA por permitirnos realizar nuestros estudios a nivel profesional y ser la casa de estudios de la que estaremos orgullosas de pertenecer.

A LA FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA muy en especial a los catedráticos y catedráticas que colaboraron en el proceso de aprendizaje y que dejaron plasmados no solo los conocimientos sino la motivación de seguir adelante buscando cada día ser mejores profesionales mediante la actualización constante en la carrera.

A LA LIGA GUATEMALTECA DEL CORAZON en especial a la Licda. Ana María Taracena por permitirnos la realización de nuestra investigación en la institución así como brindarnos sus conocimientos y apoyo en todo el proceso analítico.

INDICE

1. Ámbito de la investigación	5
2. Resumen	6
3. Antecedentes	7
4. Justificación	38
5. Objetivos	39
6. Hipótesis	40
7. Materiales y Métodos	41
8. Resultados	49
9. Discusión	56
10. Conclusiones	62
11. Recomendaciones	63
12. Referencias	64
13. Anexos	70

1. ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN

Los marcadores de un proceso inflamatorio de fase aguda, se manifiestan en diversas patologías, siendo una de ellas las enfermedades cardiovasculares en las cuales pueden actuar como moléculas diagnósticas tempranas de un choque cardiovascular que regularmente se presenta como una complicación de un proceso, muchas veces crónico, de una cardiopatía que conduce a una aterogénesis.

Dentro de estos marcadores inflamatorios de fase aguda se encuentran la interleucina 6 y la proteína C reactiva, (IL-6 y PCR), los cuales se elevan en procesos inmunitarios que se manifiestan cuando se da la formación de la placa aterosclerótica, mostrándose en muchos estudios una relación directa entre la IL-6 y la PCR y el desarrollo de la Enfermedad Arterial Coronaria y de Síndrome Coronario Agudo.

El proyecto se realizó en la Unidad de Investigación de Hematología (UDIHEMA) situada en el Departamento de Citohistología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia y en el Laboratorio Clínico de la Liga Guatemalteca del Corazón durante el año 2011.

Fueron analizadas las muestras obtenidas de pacientes con enfermedad cardiovascular que acudieron a la sede central de la Liga Guatemalteca del Corazón, a las que se les midieron los niveles de marcadores inflamatorios y perfil lipídico.

2. RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue determinar las concentraciones de marcadores cardíacos tales como PCR ultrasensible (PCR-us) e interleucina 6 (IL-6) y relacionar los valores obtenidos en pacientes dislipidémicos con una enfermedad cardiovascular de base, esto debido a que un conocimiento preciso de la enfermedad cardiovascular y la importancia de su diagnóstico facilitarán el desarrollo de estrategias preventivas para poder detectarlo a tiempo y prevenir accidentes cardiovasculares en la población.

La fase experimental del presente estudio fue realizada durante los meses de noviembre y diciembre de 2011, tiempo en el que fueron reclutados los pacientes y recolectados los datos correspondientes al formato de consentimiento informado y entrevista, así como también fueron obtenidas las muestras de sangre de cada caso.

Fue recolectado un total de 90 muestras, las cuales fueron analizadas en el laboratorio clínico de la Liga Guatemalteca del Corazón en el mes de febrero del 2012 para su posterior análisis estadístico.

Acorde con los objetivos planteados, se determinaron las concentraciones de los marcadores IL-6 y PCR-us, así como los valores del perfil lipídico determinando los valores alterados para cada prueba, para establecer las relaciones posteriores. Se analizaron estadísticamente aplicando las pruebas de KolmogorovSmirnov y Spearman para comprobar normalidad y correlación, respectivamente.

Estadísticamente se demostró que los valores de PCR-us e IL-6 no tienen correlación significativa con los valores del perfil lipídico. Esto significa que la obtención de dichos parámetros en un paciente con enfermedad cardiovascular de base no influye en los valores del perfil lipídico, pero sí son de utilidad para el control de eventos cardíacos recurrentes como un infarto en tiempo futuro.

3. ANTECEDENTES

3.1. SISTEMA CARDIOVASCULAR

El sistema cardiovascular comprende el corazón y los vasos sanguíneos (arterias y venas) que conducen la sangre de ida y vuelta a los distintos tejidos y órganos del cuerpo. Aunque parezca un órgano único, el corazón es funcionalmente una bomba muscular doble cuyas dos partes se hayan vinculadas por la circulación pulmonar. La bomba derecha recibe la sangre desoxigenada a través de las venas cavas superior e inferior, mientras que la bomba izquierda expulsa la sangre oxigenada por la arteria aorta para su distribución por el cuerpo (Field, Palastanga, Soames, 2000, 520)

3.1.1. Función del sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular sirve para proporcionar un rápido transporte a los nutrientes por todo el cuerpo y una rápida eliminación de los productos de desecho. En organismos más pequeños, menos complejos, no existe este sistema porque pueden cubrir sus necesidades por simple difusión. Sin embargo, el cuerpo humano es demasiado grande para que la simple difusión sea eficaz. La evolución del sistema cardiovascular ha proporcionado un medio de facilitar el proceso de difusión, permitiendo el desarrollo de organismos mayores.(Fagan, Sunthareswaran. 2003, 3)

El sistema cardiovascular permite a los nutrientes recorrer grandes distancias rápidamente y difundirse en los tejidos donde son necesarios (p. ej., oxígeno en el músculo que trabaja). Este tipo de proceso se denomina transporte por convección y necesita energía que es proporcionada por el corazón, siendo los vasos el modo de convección. Las funciones del sistema cardiovascular se basan en un medio para el transporte que es la sangre, formada por células y plasma (agua, proteínas, etc.).(Fagan, Sunthareswaran. 2003, 3)

3.1.2. Corazón

El corazón es el órgano central del sistema circulatorio, la bomba que hace circular la sangre por todo el organismo. Es un órgano muscular situado en medio del tórax que posee, tanto en el lado derecho como en el izquierdo, una cavidad superior (aurícula), que recibe la sangre, y una cavidad inferior (ventrículo), que la expulsa. Para asegurarse de que la sangre fluya en una sola dirección, los ventrículos tienen una válvula de entrada y otra de salida. (Tórtora, Anagnostakos, 1984, 576)

3.1.2.1. Función cardíaca

Las funciones primarias del corazón consisten en proporcionar oxígeno a todo el organismo y, al mismo tiempo, liberarlo de los productos de desecho (anhídrido carbónico). En concreto, esta función supone recoger la sangre del organismo, pobre en oxígeno, y bombearla hacia los pulmones, donde se oxigena y libera el anhídrido carbónico; luego el corazón conduce esta sangre rica en oxígeno hacia todos los tejidos del organismo. (Seidel, Ball, Dains, Benedict, 2007, 414)

Con cada latido, las cavidades del corazón, aurículas y ventrículos, realizan dos movimientos, un movimiento de contracción al cual se le conoce como sístole y sucede cuando la sangre es expulsada del corazón y un movimiento de relajación que es cuando las cavidades del corazón se llenan de sangre, este segundo movimiento es llamado diástole, las dos aurículas se relajan y se contraen juntas, al igual que los ventrículos. La circulación sanguínea en el corazón sucede como sigue:

Primero, la sangre pobre en oxígeno y sobrecargada de anhídrido carbónico proveniente de todo el organismo llega a la aurícula derecha a través de las dos venas más grandes (las venas cavas superior e inferior). Cuando la aurícula derecha se llena, impulsa la sangre hacia el ventrículo derecho; cuando éste se llena, la bombea a través de la válvula pulmonar hacia las arterias pulmonares para que llegue a los pulmones. En éstos, la sangre fluye a través de pequeños capilares que rodean los alveolos pulmonares, absorbiendo oxígeno y liberando

anhídrido carbónico, que luego se exhala. La sangre ya rica en oxígeno circula por las venas pulmonares hasta la aurícula izquierda. Este circuito entre el lado derecho del corazón, los pulmones y la aurícula izquierda se denomina circulación pulmonar. Cuando la aurícula izquierda se llena, empuja la sangre rica en oxígeno hacia el interior del ventrículo izquierdo; cuando éste a su vez se llena, impulsa la sangre a través de la válvula aórtica hacia la aorta, la arteria la más grande del cuerpo. Esta sangre rica en oxígeno abastece a todo el organismo excepto a los pulmones. (Seidel, Ball, Dains, Benedict, 2007, 414)

3.1.2.2. Abastecimiento de sangre al corazón

El músculo cardíaco (miocardio) recibe una parte del gran volumen de sangre que pasa por las aurículas y los ventrículos. Un sistema de arterias y venas (circulación coronaria) provee al miocardio la sangre rica en oxígeno y permite el retorno de la sangre venosa o pobre en oxígeno hacia la aurícula derecha. La arteria coronaria derecha y la arteria coronaria izquierda son las ramas de la aorta responsables del suministro de sangre; las venas cardíacas se vacían en el seno coronario, que devuelve la sangre a la aurícula derecha. Debido a la fuerte presión sobre el músculo cardíaco que supone la contracción del corazón, el flujo sanguíneo a través de la circulación coronaria se realiza, en su mayor parte, durante la relajación del músculo cardíaco (diástole ventricular).(Seidel, Ball, Dains, Benedict, 2007, 414)

3.1.3. Vasos sanguíneos

Los vasos sanguíneos forman una red de conductos que transportan la sangre desde el corazón a los tejidos del cuerpo y de estos últimos al corazón; incluyen arterias, arteriolas, capilares, venas y vénulas. Las arterias, fuertes y flexibles, son los vasos por los que se distribuye y circula en los tejidos la sangre expulsada del corazón. Su elasticidad permite mantener una presión arterial casi constante entre cada latido cardíaco. De este último salen dos grandes arterias que se dividen en arterias de pequeño calibre que dan origen a las arteriolas, que son las más finas ramas arteriales. Estas tienen paredes musculares que ajustan su diámetro con el

fin de aumentar o disminuir el flujo de sangre hacia una zona en particular. Conforme estas últimas penetran en los tejidos del cuerpo, se ramifican en vasos microscópicos innumerables, que reciben el nombre de capilares. A través de las paredes de estos últimos se efectúa el intercambio de sustancias entre la sangre y los tejidos. Antes de salir de los tejidos, los capilares se agrupan y forman pequeñas venas, o vénulas, que a su vez se unen y forman conductos de calibre cada vez mayor, a las que se denominan venas y son los conductos que llevan la sangre al corazón. Los vasos sanguíneos también requieren oxígeno y nutrientes, a semejanza de todos los tejidos del organismo, por lo que a sus paredes llegan pequeños vasos nutricionales, que reciben el nombre de vasos de los vasos (*vasa vasorum*) (Tórtora, Anagnostakos, 1984, 604).

3.2. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares incluyen una gama de patologías que involucran al corazón y a todo el sistema de vasos sanguíneos que recorren el organismo. A medida que la edad avanza en una persona, diversos procesos patológicos asociados al estilo de vida y hábitos alimenticios, marcan el inicio de daños serios que desencadenan enfermedades graves. (Tuñón et al. 2000, 70-80)

El proceso que inicia una enfermedad cardiovascular es la aterogénesis, la cual se define como la formación de una placa aterosclerótica en la pared del vaso sanguíneo. En la formación de esta placa se ven involucradas una serie de moléculas y células que interactúan de una manera con los componentes lipídicos de la pared vascular y desencadenan una serie de reacciones principalmente liberadoras e inductoras de moléculas que marcan el inicio de un daño. (Tuñón et al. 2000, 70-80)

Las causas de las enfermedades cardiovasculares (ECV) están bien definidas y son bien conocidas. Las causas más importantes de cardiopatía y accidente cardiovascular (AVC), son los llamados "factores de riesgo modificables": dieta inadecuada, inactividad física y consumo de tabaco. (Guyton, A, Hall, J. 2001. 130-137)

Los efectos de la dieta inadecuada y de la inactividad física pueden manifestarse como "factores de riesgo intermedios": aumento de la tensión arterial y del azúcar y los lípidos de la sangre, sobrepeso y obesidad. (Tuñón et al. 2000, 75-86)

Los principales factores de riesgo modificables son responsables de aproximadamente un 80% de los casos de cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular.(Tuñón et al. 2000, 75-86)

También hay una serie de determinantes subyacentes de las enfermedades crónicas, es decir, "las causas de las causas", que son un reflejo de las principales fuerzas que rigen los cambios sociales, económicos y culturales: la globalización, la urbanización y el envejecimiento de la población. Otros determinantes de las ECV son la pobreza y el estrés. (Tuñón et al. 2000, 75-86)

3.2.1. Hipertensión

La hipertensión es una enfermedad crónica controlable, caracterizada por aumento sostenido de las cifras de presión arterial (PA), presión sistólica (PS) igual o mayor a 140 mmHg y/o presión diastólica (PD) igual o mayor a 90 mmHg. (Tuñón et al. 2000, 75-86)

Su fisiopatología se desarrolla como un aumento de la resistencia en las arteriolas debido a una constricción vascular, que estrecha el paso de la sangre, viéndose el corazón obligado a trabajar más para impulsar la sangre por las arteriolas estrechas. Este trabajo extra realizado por el corazón ocasiona una hipertrofia del ventrículo izquierdo que luego puede producir síntomas de insuficiencia cardiaca izquierda.(Tuñón et al. 2000, 75-86)

La etiopatogenia de esta enfermedad es multifactorial, siendo algunos de sus factores desencadenantes de origen genético, o condiciones como la obesidad y la diabetes entre otros. (Acevedo, M. 2007. 138-143)

La clasificación clínica de la hipertensión, sea cual sea su origen, es: leve, moderada y severa. La hipertensión arterial leve, llamada también hipertensión benigna, es aquella en donde la presión arterial diastólica se encuentra entre 90 y 110 mm de Hg. La hipertensión moderada presenta una presión diastólica entre 110 y 130mm de Hg; y la severa, llamada también hipertensión maligna, presenta una presión diastólica más arriba de 130 mm de Hg. (Acevedo, M. 2007. 138-143)

3.2.1.1 Relación de la hipertensión arterial con otras enfermedades cardiovasculares

Las cifras de la presión arterial sistólica y diastólica determinan el riesgo de diversas complicaciones cardiovasculares como: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia renal y aterosclerosis obliterante de las extremidades inferiores y de otras localizaciones. (González, J., Ezquerro, E., Lozano, J., Llisterri, J., García, J., González, I. 1999).

3.2.2. Cardiopatía coronaria

También llamado arteriopatía coronaria (CAD), enfermedad de las arterias coronarias o coronariopatía, enfermedad coronaria (CHD), cardiopatía o enfermedad cardíaca aterosclerótica. Esta enfermedad es un estrechamiento de los pequeños vasos sanguíneos que suministran sangre y oxígeno al corazón. (Salas, I., 1997)

La cardiopatía coronaria general es causada por una afección llamada aterosclerosis, que ocurre cuando el material graso y una sustancia llamada placa se acumulan en las paredes de las arterias, lo cual hace que éstas se estrechen. A medida que las arterias coronarias se estrechan, el flujo de sangre hacia el corazón puede hacerse más lento o detenerse, causando dolor en el pecho (angina estable), dificultad respiratoria, ataque cardíaco u otros síntomas. (Salas, I., 1997)

3.2.3. Enfermedades cerebrovasculares

El concepto de enfermedad cerebrovascular se refiere a todo trastorno en el cual un área del encéfalo se afecta de forma transitoria o permanentemente por una isquemia o hemorragia, estando uno o más vasos sanguíneos cerebrales afectados por un proceso patológico. El término ictus representa de forma genérica un grupo de trastornos que incluyen el infarto cerebral, la hemorragia cerebral y la hemorragia subaracnoidea.(Díez-Tejedor, et. al. 2001; 33(5), 455-464)

Según su naturaleza, la enfermedad cerebrovascular se puede presentar como isquemia o como hemorragia. La isquemia se produce por la disminución del aporte sanguíneo cerebral de forma total (isquemia global) o parcial (isquemia focal). Según la duración del proceso isquémico focal se presentará como accidente isquémico transitorio (AIT) o como infarto cerebral, en función de que el déficit isquémico revierta o no antes de 24 horas.(Díez-Tejedor, et. al. 2001; 33(5), 455-464)

Según la causa subyacente, el infarto ha sido comúnmente considerado como aterotrombótico o cardioembólico; además existen otras causas menos frecuentes que pueden producirlo, dando lugar a la categoría de infarto de causa inhabitual o bien cuando el infarto cerebrovascular es producido por algunas causas que no pueden ser asignadas a ninguna de las categorías de enfermedades cerebrovasculares anteriormente descritas, se clasifica como infarto de origen indeterminado. (Díez-Tejedor, et. al. 2001; 33(5), 455-464)

3.2.4. Arteriopatía periférica

La arteriopatía periférica es una enfermedad que afecta sobre todo a las arterias de las extremidades inferiores y está producida por la dificultad de la circulación de la sangre a través de estas arterias. De la misma forma que la arterioesclerosis produce una cardiopatía isquémica cuando afecta a las arterias coronarias, o una enfermedad cerebrovascular cuando afecta a las arterias que irrigan el cerebro, en este caso la estrechez de las arterias se localiza en las extremidades inferiores, la

sangre arterial llega con dificultad a las extremidades generalmente a las piernas.(Creager, M., Beckman, y otros. 2005, 506-508)

Al principio puede no haber ningún síntoma y sólo el médico puede detectar la enfermedad al notar una ausencia de los pulsos de los pies cuando explora rutinariamente a su enfermo. (Creager, M., Beckman, y otros. 2005, 506-508)

Efectivamente, cuando la demanda de oxígeno aumenta, las arterias deterioradas no van a ser capaces de aportar la suficiente sangre oxigenada. Esto ocurre al realizar cualquier esfuerzo. El enfermo nota que cuando lleva un rato caminando un intenso dolor en las pantorrillas o a veces en una sola, le obliga a pararse y descansar. Curiosamente puede precisar exactamente cuántos metros le permite caminar su pierna sin tenerse que parar 500, 300, 200 metros, el umbral cada vez es menor a medida que progresa la enfermedad. Es lo que se denomina claudicación intermitente. Finalmente el dolor puede aparecer en reposo, las arterias han llegado a un grado extremo de deterioro, pueden aparecer trastornos en la vitalidad de la extremidad, caída del vello, frialdad, trastornos de la piel, heridas que no curan y en la última fase úlceras importantes que pueden llegar a la gangrena. Afortunadamente la mayor parte de los enfermos no llegan a estos dramáticos extremos sobre todo si adoptan las sencillas medidas de tratamiento que pueden detener el avance de esta, de otro modo, penosa enfermedad. (Creager, M., Beckman, y otros. 2005, 506-508)

3.2.5 Cardiopatiacongènita

Se define como una anomalía en la estructura y/o función del corazón en el recién nacido, establecida durante la gestación. En general, las cardiopatías congénitas corresponden a malformaciones del corazón resultantes de un desarrollo embrionario alterado. (Heusser, Urcelay, y otros. 1997)

Las cardiopatías congénitas se presentan en el 1% de los recién nacidos vivos. Estas cardiopatías son algo más frecuentes en hombres, aunque existen algunas malformaciones específicas como la comunicación interauricular o el ductus arterioso persistente que son más frecuentes en mujeres. La mayor parte de las

cardiopatías congénitas tienen una etiología multifactorial, con una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. Aproximadamente el 5% de los niños que presentan cardiopatía congénita, son portadores de una anomalía cromosómica, existiendo también numerosos síndromes genéticos con herencia autosómica recesiva o dominante. (Heusser, Urcelay, y otros. 1997)

Por otra parte existen condiciones ambientales conocidas y exposiciones a drogas que se asocian a una mayor incidencia de cardiopatías congénitas, por ejemplo fetos expuestos a alcohol y otras drogas como talidomina, difenilhidantoína y litio. La exposición fetal a algunas infecciones virales, particularmente durante el primer trimestre de la gestación también se asocia a una mayor incidencia de cardiopatías congénitas, como está claramente demostrado para el virus de la Rubèola. Finalmente, la exposición fetal a algunas enfermedades maternas como Diabetes, Lupus Eritematoso, también se asocian a una mayor incidencia de cardiopatías. (Heusser, Urcelay, y otros. 1997)

Existen numerosas cardiopatías congénitas y también diversas formas de clasificarlas tanto de acuerdo a su fisiopatología como a su presentación clínica. La clasificación más básica es dividir las en cianóticas y en acianóticas. Las cardiopatías cianóticas corresponden a todas aquellas en que su condición fisiopatológica dominante es la presencia de cortocircuito intracardiaco de derecha a izquierda y por lo tanto su característica clínica más importante es la presencia de cianosis. Las cardiopatías acianóticas son las más frecuentes y también las más diversas, ya que su única característica común que las define es la ausencia de cianosis en su presentación clínica. Dentro de las cardiopatías acianóticas están las cardiopatías con cortocircuito de izquierda a derecho, que constituyen algo más del 50% del total de las cardiopatías congénitas, las cardiopatías obstructivas del corazón izquierdo y otras menos frecuentes como las insuficiencias valvulares y las cardiopatías obstructivas derechos no cianóticas. (Heusser, Urcelay, y otros. 1997)

3.2.6 Trombosis venosa profunda (TVP)

El cuadro clínico es consecuencia de la obstrucción del flujo venoso y es generalmente inespecífico, aunque el cuadro clínico también dependerá de la localización del vaso afectado, así como del grado de obstrucción. Las manifestaciones clínicas de la trombosis venosa profunda (TVP), pueden pasar inadvertidas en un porcentaje considerable de los casos; sin embargo, ante la presencia de un enfermo con factores de riesgo cardiovascular que desarrolle de manera súbita o progresiva aumento de volumen, generalmente debajo de la obstrucción de uno de los miembros pélvicos es sugestivo de esta entidad, máxime si este aumento por edema se acompaña de elevación de la temperatura y del dolor, aunque se reitera que hasta en 50% de los casos las manifestaciones pueden ser silenciosas y pasar inadvertidas. Se pueden asociar además a fiebre del signo de Homan. (Moser, Fedullo, y otros. 1994; 271: 223-225)

La presencia de edema masivo súbito y doloroso, con coloración violácea y flictenas, aunado con frecuencia a la disminución de pulsos, es altamente sugestivo de TVP masiva que incluye el segmento iliofemoral y debe catalogarse como una urgencia médica. El diagnóstico deberá sospecharse y tratarse de forma inmediata, ya que casi el 40% de los casos de TVP se asocian a Trombosis Embólica Pulmonar (TEP), demostrada esta última, mediante gammagrafía pulmonar. (Moser, Fedullo, y otros. 1994; 271: 223-225)

3.2.7 Embolia pulmonar

Se denomina embolia pulmonar al cuadro clínico que resulta de la obstrucción del tronco de la arteria pulmonar o de una o varias de sus ramas, determinado por un coágulo sanguíneo y mucho menos frecuente por un émbolo de grasa, aire, líquido amniótico y parásitos o sus huevos. Es un proceso relativamente frecuente que puede pasar inadvertido, ocasionando infarto pulmonar agudo o muerte súbita. (Moser, Fedullo, y otros. 1994; 271: 240-250)

Los gases arteriales no son de gran ayuda diagnóstica, ya que un porcentaje considerable de enfermos cursar con normoxemia, tal vez la anormalidad más común en esta enfermedad es la alcalosis respiratoria. (Villagómez, Hernández, et. al. 2005, 3(1): 33-36)

La determinación del dímero D es útil para el diagnóstico de embolia pulmonar, dado que un valor negativo (dímero D < 500 ng/mL) tiene un valor predictivo negativo del 90%, aunque tomando en cuenta que su especificidad es de 45% por lo cual no es útil para excluir la enfermedad, viceversa un valor positivo tendrá poco valor diagnóstico. (Villagómez, Hernández, et. al. 2005, 3(1): 33-36)

3.3. INFLAMACIÓN

3.3.1 Definición

La inflamación es la respuesta, del sistema inmunológico de un organismo, al daño causado a sus células y tejidos vascularizados por patógenos bacterianos y cualquier otro agresor de naturaleza biológica, química, física o mecánica. Aunque dolorosa, la inflamación es, normalmente, una respuesta reparadora; un proceso que implica enorme gasto de energía metabólica. En ocasiones, transcurre hacia una situación crónica que suele dar lugar a una enfermedad degenerativa como lo es la aterosclerosis. (Sigal, L. 1994)

3.4. INFLAMACION Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

3.4.1 Generalidades

La respuesta inflamatoria está formada por plasma, células circulantes, vasos sanguíneos y constituyentes celulares y extracelulares del tejido conectivo. Entre las células circulantes se incluyen los neutrófilos, monocitos, eosinófilos, linfocitos, basófilos y plaquetas. Las células del tejido conectivo son los mastocitos, que rodean los vasos sanguíneos y los fibroblastos. La matriz extracelular consiste en proteínas fibrosas estructurales (colágeno, elastina), glicoproteínas adherentes (fibronectina, laminina, entactina, tenascina y otras; y proteoglicanos. La membrana basal es un componente especializado de la matriz extracelular que

consiste en glicoproteínas adhesivas y proteoglicanos. Los cinco signos cardinales de la inflamación descritos por Paracelso(30 AC al 38 DC) y Galeno son: rubor (hiperemia), tumor (edema), calor, dolor y pérdida de la función. (Sigal, L. 1994)

3.4.2 Tipos de inflamación

La inflamación según su duración se divide en aguda y crónica. La inflamación aguda es de duración relativamente corta (minutos, horas o unos pocos días), se inicia muy rápidamente y se caracteriza por el exudado de fluidos plasmáticos y la migración de leucocitos predominantemente neutrófilos. La inflamación crónica dura semanas, meses o incluso años y se caracteriza histológicamente por el infiltrado de linfocitos y macrófagos con la proliferación de vasos sanguíneos y tejido conectivo.(Sigal, L. 1994)

3.4.2.1 Inflamación aguda:

Los cambios que se producen tras la lesión tisular se deben a tres procesos:

- Cambios en el flujo y calibre vascular, que hacen que aumente el flujo sanguíneo.
- Cambios estructurales en los vasos sanguíneos que aumentan la permeabilidad vascular e inducen la formación de exudado inflamatorio.
- Paso de los leucocitos del espacio vascular al extravascular alcanzando así el foco de las lesiones.(Sigal, L. 1994)

El resultado de todo ello es un acúmulo de un fluido rico en proteínas, fibrina y leucocitos. En los primeros 10-15 minutos se produce una hiperemia por dilatación de arteriolas y vénulas y apertura de los vasos de pequeño calibre. Tras esta fase aumenta la viscosidad de la sangre, lo que reduce la velocidad del flujo sanguíneo. Al disminuir la presión hidrostática en los capilares, la presión osmótica del plasma aumenta, y en consecuencia un líquido rico en proteínas sale de los vasos sanguíneos originando el exudado inflamatorio. (Sigal, L. 1994)

3.4.2.2 Inflamación crónica: Si la inflamación dura semanas o meses se considera crónica, y tiene dos características importantes:

- El infiltrado celular está compuesto sobre todo por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas.
- La reacción inflamatoria es más productiva que exudativa, es decir, que la formación de tejido fibroso prevalece sobre el exudado de líquidos. (Uribe, J. Aragango, A, y otros. 1994.)

La inflamación crónica puede producirse por diversas causas: a) progresión de una inflamación aguda; b) episodios recurrentes de inflamación aguda o c) inflamación crónica desde el comienzo asociada frecuentemente a infecciones intracelulares (tuberculosis, lepra, etc). (Uribe, J. Aragango, A, y otros. 1994.)

Microscópicamente la inflamación crónica se caracteriza por la presencia de macrófagos y sus derivados (células epitelioides y gigantes), linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos y fibroblastos.(Uribe, J. Aragango, A, y otros. 1994.)

3.4.2.3 Inflamación granulomatosa:

Algunas formas de inflamación crónica tienen una histología peculiar que consiste en el acúmulo de macrófagos modificados llamados epitelioides formando unos agregados nodulares llamados granulomas. Las células epitelioides reciben ese nombre porque se asemejan a células epiteliales. Tienen un núcleo vesicular y abundante citoplasma eosinófilo y segregan el enzima convertidor de angiotensina (Kininasa II), la fosfatasa ácida y mucopolisacáridos. Además, los macrófagos pueden fusionarse por efecto del γ -IFN y formar células gigantes que contienen hasta 100 núcleos.(Fernández, 2007, 15-33). (Uribe, J. Aragango, A, y otros. 1994.)

3.4.3 Fases de inflamación

De forma esquemática podemos dividir la inflamación en cinco etapas:

- Liberación de mediadores: Son moléculas, la mayor parte de ellas, de la estructura elemental que son liberadas o sintetizadas por el mastocito bajo la actuación de determinados estímulos.
- Efecto de los mediadores: Una vez liberadas, estas moléculas producen alteraciones vasculares y efectos quimiotácticos que favorecen la llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio.
- Llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio: Proceden en su mayor parte de la sangre, pero también de las zonas circundantes al foco.
- Regulación del proceso inflamatorio: Como la mayor parte de las respuestas inmunes, el fenómeno inflamatorio también integra una serie de mecanismos inhibidores tendentes a finalizar o equilibrar el proceso.
- Reparación: Fase constituida por fenómenos que van a determinar la reparación total o parcial de los tejidos dañados por el agente agresor o por la propia respuesta inflamatoria. (Bodes, R., Martínez, m. y otros. 2001)

3.4.4 Mecanismos que intervienen en la inflamación

3.4.4.1 Migración leucocitaria

Inicialmente, en la inflamación aguda se acumulan predominantemente leucocitos neutrófilos polimorfonucleares y en las fases tardías, monocitos y macrófagos. Hay tres fases para el reclutamiento de las células en la región dañada, es decir, la extravasación o salida de las células desde la luz del vaso al espacio intersticial. (García, 2008. 102: 93-97)

Normalmente las células ocupan la parte central del torrente sanguíneo teniendo muy poco contacto con el endotelio. Al aumentar la permeabilidad vascular, el flujo sanguíneo disminuye su velocidad, lo que permite a los leucocitos acercarse al

endotelio vascular. Este proceso se denomina marginación y se debe a los cambios hemodinámicos producidos en la inflamación. (García, 2008. 102: 93-97)

Los leucocitos escapan del torrente circulatorio mediante un movimiento ameboide activo. Cuando los leucocitos entran en contacto con la célula endotelial, proyectan pseudópodos y migran por la superficie hasta que detectan una unión celular inter-endotelial. Durante su paso desde la luz vascular al tejido extravascular, el leucocito rompe las uniones inter-endoteliales y la membrana basal probablemente a través de la secreción de colagenasa. (García, 2008. 102: 93-97)

El tipo de leucocito que migra depende mucho del tiempo que dura la inflamación y del tipo de estímulo. En la mayoría de los casos, en la inflamación aguda los neutrófilos son las células predominantes durante las primeras 24 horas. Estas células empiezan a acumularse en los primeros minutos tras la lesión, mientras que los monocitos y macrófagos se acumulan más tarde, tras 24 horas. Después de la extravasación, los leucocitos migran en los tejidos a los lugares donde se ha producido la lesión mediante el proceso de quimiotaxis. (García, 2008; 102:91-93)

3.4.4.2 Células que intervienen en la inflamación

En la inflamación intervienen multitud de células pero entre ellas destacan los granulocitos neutrófilos y los fagocitos mononucleares. La vida de los neutrófilos es muy corta, sólo de 3 a 4 días. Algunos de los productos de los gránulos son bactericidas, mientras que otros son capaces de degradar la matriz proteica extracelular. Muchos de los neutrófilos mueren en los lugares de inflamación liberando los enzimas que pueden dañar las células o las proteínas de la matriz extracelular. (Sigal, L. 1994)

Los fagocitos mononucleares se diferencian en prácticamente todos los tejidos del organismo de distinta manera según el tejido que ocupan, dando lugar a macrófagos. Los macrófagos tienen una producción autocrina de factores de

crecimiento que hacen que proliferen localmente en los tejidos. Para llevar a cabo sus funciones, los macrófagos necesitan ser activados por el γ -IFN. (Sigal, L. 1994)

3.4.4.3 Moléculas que intervienen en la inflamación

Además de las células directamente implicadas en la inflamación, como son neutrófilos, macrófagos y linfocitos; las células basófilas, mastocitos, plaquetas y células endoteliales también producen mediadores químicos que participan en la inflamación. Existen dos tipos de mediadores de la inflamación: mediadores tisulares y mediadores plasmáticos. (Uribe, J., Arango, A. y otros. 1994)

3.4.4.3.1 Mediadores tisulares de la inflamación

La activación de los mastocitos, basófilos y plaquetas estimula el metabolismo del ácido araquidónico con la consiguiente síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. (Uribe, J., Arango, A. y otros. 1994)

La histamina y la serotonina, segregadas por mastocitos, basófilos y plaquetas, producen vasodilatación y aumentan la permeabilidad vascular. El Factor de Agregación Plaquetaria (PAF), es un complejo lisofosfolípido-acetilado que induce la agregación plaquetaria y la degranulación. Además, aumenta la permeabilidad vascular, induce la adhesión leucocitaria y estimula la síntesis de derivados del ácido araquidónico. Estos derivados incluyen las prostaglandinas y los leucotrienos. (Uribe, J., Arango, A. y otros. 1994)

El ácido araquidónico es un ácido graso derivado del ácido linoleico que se encuentra en la membrana celular y bajo estimulación puede ser liberado al exterior de la célula por una fosfolipasa. El óxido nítrico se produce por las células endoteliales, macrófagos y neuronas del cerebro. (Uribe, J., Arango, A. y otros. 1994)

3.4.4.3.2 Mediadores plasmáticos de la inflamación

El factor XII de la coagulación (Factor Hageman) se activa por superficies extrañas cargadas negativamente, tales como la membrana basal, enzimas proteolíticos o lipopolisacáridos. Una vez activado, el factor XII puede activar el sistema de la coagulación, el de la fibrinólisis y el de las cininas-caliceína. (Uribe, J., Arango, A. y otros. 1994)

3.4.5 Manifestaciones sistémicas de la inflamación

Las manifestaciones sistémicas se conocen de forma colectiva como respuesta de la fase aguda. Al llegar un agente que produzca una lesión hay un ajuste rápido en la composición de las proteínas plasmáticas y la concentración de algunas aumenta, mientras que la de otras disminuye. Una de las que aumenta es la proteína C reactiva, que funciona como opsonina de bacterias, la α -2-macroglobulina y otras antiproteinasas, el fibrinógeno del sistema de la coagulación y el amiloide sérico A, cuya función se desconoce. La albúmina y la transferrina disminuyen. La mayoría de estos cambios se producen por alteraciones en la síntesis de estas proteínas por los hepatocitos. (Bordes, R. 2001)

La inflamación produce fiebre a través de pirógenos externos (endotoxina generalmente) que estimulan la producción de pirógenos endógenos como la Interleucina 1 (IL1), o el Factor de Necrosis Tumoral (TNF). Estas citocinas actúan sobre el hipotálamo anterior, donde se encuentra el termostato central del organismo e inducen la producción de prostaglandinas E2 (PEG2), que hace aumentar la temperatura corporal. Además, en la sangre periférica se puede observar una leucocitosis, es decir, un aumento del número de leucocitos (dos o tres veces). Este aumento se debe sobre todo a los neutrófilos, entre los que aparecen algunas formas inmaduras (cayados). (Bordes, R. 2001)

3.4.6 Reparación de la inflamación

En la inflamación se produce una destrucción de las células del parénquima y de las del estroma. El tejido lesionado se repara mediante tejido conectivo que va a producir la fibrosis y la escarificación. En este proceso intervienen los componentes siguientes:

- Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis)
- Migración y proliferación de fibroblastos
- Depósito de matriz extracelular
- Maduración y organización del tejido fibroso (remodelación)

El proceso de reparación empieza a las 24 horas tras la lesión. Los fibroblastos y las células del endotelio vascular comienzan a proliferar formando el tejido de granulación en el cual se forman nuevos vasos (angiogénesis). (Sigal, Yacov, 1994, 320-334)

3.4.7 Formación de la placa aterosclerótica

La disfunción endotelial se considera el episodio inicial de la aterosclerosis. El endotelio produce óxido nítrico que se encarga de producir efectos antiproliferativos y antitrombóticos además de controlar la permeabilidad de los vasos sanguíneos. El factor clave de la disfunción endotelial es la reducción de la disponibilidad de óxido nítrico, potencialmente debida tanto a un descenso en su síntesis como a un aumento en su degradación. (Tuñon, 2000, 75-86)

Las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (oxLDL) reducen la expresión de la óxido nítrico sintetasa III, la enzima que sintetiza constitutivamente óxido nítrico en las células endoteliales. Este efecto puede estar mediado en parte por un aumento de la dimetil-L-arginina asimétrica (ADMA), un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintetasa, cuyos niveles aumentan en la hipercolesterolemia. (Fernández, T. 2007. 12:15-33)

En condiciones fisiológicas, las lipoproteínas que penetran en el espacio subendotelial se devuelven a la sangre circulante por un mecanismo de transporte inverso del colesterol, en el cual pueden participar las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Cuando se produce disfunción endotelial, el aumento de la permeabilidad de la pared de los vasos origina un aumento en la penetración de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la pared vascular, que excede la posibilidad del sistema de transporte inverso del colesterol para devolverlo al torrente sanguíneo. Unido a esto, algunos factores de riesgo como la diabetes y el hábito de fumar reducen la cantidad de HDL, disminuyendo aún más la eliminación de LDL. Por último, el proceso puede exacerbarse en pacientes con diabetes, donde la glicosilación de las LDL reduce el reconocimiento de estas lipoproteínas por los receptores de LDL, disminuyendo su eliminación. (Fernández, T. 2007. 12:15-33)

Todos los hechos, descritos anteriormente, originan que aumente el período en que permanecen las lipoproteínas dentro del espacio subendotelial, donde se someten a una oxidación leve, principalmente por las células endoteliales, lo que produce unas LDL mínimamente modificadas (MM-LDL). Estas MM-LDL, así como el estrés oxidativo presente en el ambiente, la presencia de angiotensina II y la reducción de la fuerza de cizallamiento en las zonas con propensión a la aterosclerosis son capaces de activar el factor nuclear kappa-B (NF-kB). (Fernández, T. 2007. 12:15-33)

El factor nuclear kappa-B (NF-kB), factor de transcripción, aumenta la expresión de las moléculas que participan en los dos pasos de captación de monocitos: 1) las moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, selectina E), responsables del movimiento y de la adhesión de esas células a la pared de los vasos, y 2) las moléculas quimioafines (MCP-1, IL-8) que provocan la entrada de los monocitos en la pared de los vasos. Una vez en el espacio subíntimo, los monocitos se transforman en macrófagos, los cuales oxidan a las MM-LDL, produciendo oxLDL. (Tuñón, 2000, 75-86)

Este proceso se ve favorecido por la angiotensina II y por la glicosilación previa de las LDL en la diabetes, que aumenta la susceptibilidad de estas lipoproteínas al proceso de oxidación. Los macrófagos captarán a estas LDL en sus receptores destructores, proceso que está mediado por el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), y aumentado por angiotensina II. Los macrófagos, así activados, pueden estimular la expresión celular de enzima convertidora de la angiotensina y la síntesis de angiotensina II, lo que lleva a un ciclo de retroalimentación positiva. Además, debido a que no existe ningún mecanismo de saturación en los macrófagos, estas células seguirán captando lípidos y se someterán a una sobrecarga que producirá una degeneración en ellas hasta convertirse en células "esponjosas". Estas células, finalmente morirán y liberarán los lípidos, que formarán el núcleo ateromatoso, junto con sustancias tóxicas, como enzimas, radicales libres y aniones superóxido. (Tuñón, 2000, 75-86)

Los productos tóxicos liberados, lesionarán el endotelio, que pasa de presentar una disfunción sin anomalías morfológicas hasta ser un endotelio dañado, que en algunas zonas puede, incluso, ser destruido y desaparecer. La exposición a la sangre del colágeno subyacente y el estado protrombótico del endotelio no funcional estimulan la adhesión de las plaquetas a la pared vascular. (Fernández, T. 2007. 12:15-33)

Las plaquetas, así como los macrófagos, segregan factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que estimularán la proliferación y migración de las células del músculo liso de la media. Esta fase proliferativa aumenta con el descenso de la molécula antiproliferativa óxido nítrico, y con el incremento de angiotensina II. (Fernández, T. 2007. 12:15-33)

Las células del músculo liso también secretan factores de crecimiento y, además, cubren el núcleo ateromatoso y producen proteínas de matriz (colágeno, elastina y proteoglicanos), que formarán la cubierta fibrosa (Tuñón. 2000, 75-86).

3.4.8 Papel de la inflamación – inmunidad

La inflamación es un proceso que involucra una serie de pasos que inicia con la liberación de mediadores, estos mediadores son moléculas, la mayor parte de ellas, de estructura elemental que son liberadas o sintetizadas por el mastocito bajo la actuación de determinados estímulos. Seguidamente se da el efecto de estos mediadores, los cuales producen alteraciones vasculares y efectos quimiotácticos que favorecen la llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio, las cuales proceden en su mayor parte de la sangre, pero también de las zonas circundantes al foco. En todo este proceso también se da una fase de regulación, pues como en la mayor parte de las respuestas inmunes, el fenómeno inflamatorio también integra una serie de mecanismos inhibidores que finalizan o equilibran el proceso. (Fragoso-Lona, 2009, 54-62)

Por último se da la fase de reparación, fase constituida por fenómenos que van a determinar la reparación total o parcial de los tejidos dañados por el agente agresor o por la propia respuesta inflamatoria. (Fragoso-Lona, 2009, 54-62)

Como consecuencia de la presencia subendotelial de los monocitos convertidos en macrófagos por la presencia en el medio de sustancias activadoras, factor estimulador de macrófagos (M-CSF), y por otras moléculas estimuladoras de la transcripción (NF- κ B) de genes implicados en la producción de sustancias proinflamatorias, se producen potentes citoquinas en las paredes arteriales. (Fragoso-Lona, 2009, 54-62)

Entre ellas está la interleucina 1b (IL-1b) y el factor de necrosis tumoral α (TNF α), que amplifican los fenómenos inflamatorios locales, activando a otras células, como linfocitos, que participan en la cascada inflamatoria con otras muchas interleucinas como la IL-6. El efecto conjunto es la estimulación de la respuesta inmune local y la manifestación de efectos a distancia, como la producción de proteínas de fase aguda en el hígado. El TNF α , además, es un potente inductor de NF- κ B (también lo son la IL-6 y la IL-1b, con lo que cierra un círculo de lesión inflamatoria automantenida. (Fragoso-Lona, 2009, 54-62)

Entre otras sustancias importantes que tienen relación con estos sucesos biológicos se encuentra el factor transformante del crecimiento beta ($TGF\beta$), con importantes implicaciones en la génesis de la fibrosis que acompaña a la inflamación vascular y de los órganos diana del proceso patológico cardiovascular. Pero hay que tener en cuenta otros factores de crecimiento secretados por células activadas, como el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF), o el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), con acciones también sobre la proliferación de las células musculares lisas, que es inhibida por otras citocinas linfocitarias como el interferón gamma ($IFN\gamma$). (Fragoso-Lona, 2009, 54-62)

Los macrófagos activados producen además una serie de enzimas conocidas como metaloproteinasas (MMP), que destruyen la matriz extracelular del tejido conectivo y, al disminuir la cantidad de colágeno, hacen a la placa de ateroma más frágil, por lo que la inflamación arterial, además, facilita la rotura de la placa y, consiguientemente, la aparición de clínica isquémica (Ventura, 2009, 677-688).

3.5 PRINCIPALES MARCADORES INDICADORES DE RIESGO

Se ha comentado anteriormente que la placa aterosclerótica desencadena una serie de procesos que termina en la activación de la inflamación. Debido a que la placa es el inicio de procesos desencadenantes de patologías cardiovasculares como el infarto agudo al miocardio, angina de pecho o un síndrome coronario agudo; resulta importante enfocarse en que algunas de las sustancias producidas y derivadas del proceso de la aterogénesis y la inflamación son esenciales en el diagnóstico del riesgo de padecer estas patologías. A continuación se hablará de cada una de ellas. (Ventura, 2009, 677-688)

3.5.1 Interleucina 1

La IL-1 es una de las primeras citocinas proinflamatorias en producirse durante el proceso aterogénico. Esta citocina presenta dos formas biológicamente activas: la IL-1 α y la IL-1 β . En humanos, la IL-1 β se encuentra predominantemente en circulación y la IL-1 α es un regulador de eventos intracelulares y mediador de

inflamación local. La IL-1 α y la IL-1 β se pueden unir a los mismos receptores en la superficie de las células blanco. Existen dos tipos de receptores de IL-1 (IL-1R), el tipo I (IL1-RI) y el tipo II (IL-1RII). La IL-1 se puede unir a el IL-1RI y transducir señales; además, puede formar un complejo de baja afinidad con proteínas accesorias, pero cuando se une al IL-1RII no transduce señales. (García, 2000, 120-140)

Los principales tipos celulares que sintetizan IL-1 son los monocitos, los macrófagos y los macrófagos derivados de células espumosas; sin embargo, hay otras células, como las endoteliales, que también pueden producirla. La IL-1 está involucrada en la inflamación que ocurre en la pared vascular durante la aterogénesis mediante la activación de monocitos y la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, además de otras citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento que estimulan la proliferación de células del músculo liso. De esta manera, la IL-1 puede participar en la aterogénesis mediante la proliferación de células del músculo liso y la actividad procoagulante de las células endoteliales. También se ha observado que puede afectar al metabolismo de los lípidos (García, 2000, 120-140).

3.5.2 Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

Es una citocinaproyectante con múltiples actividades biológicas y con un potente efecto inotrópico negativo. Entre las funciones biológicas descritas para el TNF- α se encuentran la producción de citocinas, proteínas de fase aguda, aumento en la expresión de moléculas de adhesión, activación de neutrófilos y coestimulador de activación de células T. (Gordon, 2008, 976-983)

Se ha documentado que el TNF- α influye en la patogénesis de la aterosclerosis debido a que está involucrado en la síntesis de proteínas de fase aguda, como la PCR, y de otras citocinas, como la IL-1 y la IL-6, que actúan como factores de riesgo en enfermedades cardiovasculares. Los valores elevados de TNF- α y de sus receptores solubles en plasma se han asociado con la insuficiencia cardíaca,

el infarto agudo de miocardio (IAM) y la Enfermedad Arterial Coronaria (García, 2000, 120-140).

3.5.3 Interleucina 6

La IL-6 es una citocinaproinflamatoria secundaria, con múltiples funciones biológicas, como la regulación de la respuesta inmunitaria, inflamación, hematopoyesis y regulación de la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado. La IL-6 es producida por diversos tipos celulares, como las células del endotelio, del músculo liso, los linfocitos y los macrófagos, y uno de sus principales papeles es la regulación de la respuesta inmunitaria humoral, que afecta a la producción de inmunoglobulinas en las células B, y de tipo celular al regular la actividad citotóxica de la célula T. Evidencias experimentales indican que esta molécula tiene un papel medular en muchas afecciones crónicas inflamatorias y en el daño tisular. Varios estudios muestran que la IL-6 no sólo actúa como una de las principales citocinas inductoras de proteínas de fase aguda, sino también de citocinas y factores de crecimiento, activación de plaquetas, regulación de procesos procoagulantes y de la actividad mitogénica de las células de músculo liso. En las placas ateroscleróticas humanas se han encontrado valores elevados de la IL-6 y varios estudios han reportado una asociación directa entre la IL-6 y el desarrollo de la Enfermedad Arterial Coronaria y de Síndrome Coronario Agudo. La IL-6 es un marcador independiente de otras proteínas como la PCR para futuros eventos de IAM (García, 2000, 120-140).

3.5.4 Quimiocinas

Las quimiocinas se producen en respuesta a una serie de citocinasproinflamatorias primarias, tales como la IL-1 β y el TNF- α en los sitios donde ocurre daño. Una de estas quimiocinas es la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1), que es producida por macrófagos, células del músculo liso y células endoteliales. (García, 2000, 120-140)

Otra de estas quimiocinas, la IL-8, se produce principalmente por macrófagos en lesiones humanas, como las placas ateromatosas. La MCP-1 y la IL-8 son importantes en la aterogénesis, debido a que ambas moléculas inducen la atracción de monocitos y células T activadas. Se ha descrito que la MCP-1 y la IL-8 están involucradas en la inducción de los procesos de adhesión de los monocitos a la superficie endotelial. La función de la IL-8 comprende: actividad angiogénica, inducción de la migración y proliferación de células de músculo liso, inducción de una respuesta inmunitaria local y reclutamiento de células T y macrófagos en placas aterogénicas tempranas. (García, 2000, 120-140)

De esta manera, una vez que las células T activadas están en las placas, pueden sintetizar citocinas inflamatorias que inducen la expresión de metaloproteasas en macrófagos, contribuyendo al desarrollo de una placa aterosclerótica inestable.(García, 2000, 120-140)

3.5.5 Moléculas de adhesión

Entre sus principales funciones se encuentran la regulación de la migración de los leucocitos de la sangre a la pared de los vasos. La L-selectina, la E-selectina y la P-selectina son algunas de las moléculas de adhesión que pertenecen a la familia de las selectinas. Estas proteínas median la adhesión de leucocitos a la superficie endotelial, así como el paso de la superficie endotelial a la pared vascular. Por otro lado, miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas, como la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), participan en el arresto y la migración de leucocitos hacia la pared vascular. La expresión de estas proteínas en la superficie endotelial depende de la respuesta de la IL-1 β y del TNF- α . Algunas moléculas de adhesión unidas a la membrana pueden presentar una rotura proteolítica y producir formas solubles. Tales proteínas sirven como marcadores de activación de células endoteliales e inflamación vascular. Estudios previos han reportado valores elevados de moléculas de adhesión asociados con angina estable, angina inestable e IAM (García, 2000, 120-140).

3.5.6 Proteína C reactiva (PCR)

La PCR fue la primera proteína de fase aguda descrita y se ha empleado como un marcador sistémico muy sensible en enfermedades inflamatorias e infecciosas.(Luepker, 2010, 1280-1282)

Su síntesis ocurre principalmente en el hígado, bajo el estímulo de varias citocinas, primordialmente la IL-6, aunque otras, como la IL-1 o el TNF- α , pueden inducir su producción. La PCR es un marcador de inflamación generalizada y de daño tisular; de hecho, sus valores pueden aumentar hasta 1,000 veces durante un proceso de inflamación aguda. El papel directo de la PCR en la aterosclerosis se observa cuando, en presencia de esta proteína, la ingesta de lipoproteínas de baja densidad por macrófagos se incrementa y contribuye a la formación de células espumosas. Además, puede activar al complemento en la placa aterosclerótica, llevándola a su inestabilidad, e induce la producción de moléculas de adhesión en células endoteliales humanas y se ha asociado también con disfunción endotelial, lo cual facilita la activación, la migración y el alojamiento de leucocitos que contribuyen a la formación de lesiones vasculares. Finalmente, también tiene propiedades proinflamatorias que pueden potenciar la patogénesis y la progresión de la placa aterosclerótica.(Luepker, 2010, 1280-1282)

La PCR tiene un papel interesante en la biología y la patología de las afecciones cardiovasculares, no sólo porque se une selectivamente a lipoproteínas de baja densidad (LDL) en su forma oxidada en las placas ateromatosas, sino también porque se deposita en la mayoría de ellas.(Ridker, 2007, 2007-2011)

Existen diversos estudios que han demostrado el valor pronóstico de la PCR en el síndrome coronario agudo y su valor como predictor independiente de otros marcadores que están relacionados con futuros eventos cardiovasculares en individuos aparentemente sanos y en pacientes con infarto agudo al miocardio (IAM) y enfermedad coronaria aguda(EAC). En resumen, la PCR es de gran utilidad en el pronóstico en pacientes con EAC y es un fuerte predictor

independiente de futuros eventos coronarios en individuos aparentemente sanos.(García, 2000, 120-140)

3.5.7 Amiloide sérico (SAA)

El SAA es una de las principales proteínas reactantes de fase aguda, con un aumento en su concentración de más de 1,000 veces durante procesos inflamatorios. Durante la inflamación, el SAA puede asociarse principalmente con la tercera porción de lipoproteína de alta densidad (HDL3), remplazando a la apolipoproteína A-1 (apolipoproteína predominante de esta molécula). El SAA se sintetiza principalmente en el hígado; sin embargo, también puede haber síntesis extrahepática, ya sea en tejidos normales o afectados, dependiendo de estímulos sinérgicos entre las citocinas IL-1 e IL-6. En humanos, se ha encontrado SAA en todos los tipos celulares presentes en las lesiones ateroscleróticas, aunque no se sabe cuál es el papel de esta proteína en la aterogénesis(García, 2000, 120-140).

3.5.8 Fibrinógeno

El fibrinógeno es una proteína clave del sistema de la coagulación y es el precursor de la fibrina; en plasma, esta proteína es un reactante de fase aguda. Varios estudios han encontrado que el fibrinógeno es importante en procesos fisiopatológicos como la inflamación, la aterogénesis y la trombogénesis. Se ha sugerido que el fibrinógeno está involucrado en mecanismos como el aumento en la agregación plaquetaria y la formación de trombos. (García, 2000, 120-140)

En estadios tempranos de enfermedad coronaria, el fibrinógeno se ha involucrado en la formación de placas que se integran a la pared de las arterias y que pueden convertirse en fibrina y en productos de degradación del fibrinógeno; también puede unirse a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y secuestrar más fibrinógeno. Tanto el fibrinógeno como sus productos degradados pueden mediar la adhesión de macrófagos a la superficie endotelial y su migración a la capa íntima. Se ha demostrado que concentraciones elevadas de fibrinógeno se asocian con el riesgo de padecer un evento cardiovascular. El fibrinógeno se ha asociado a una

variedad de factores clásicos de riesgo en la aterosclerosis, como la edad, el tabaquismo, colesterol unido a LDL (cLDL), inactividad física y presión sanguínea, que incluyen en el desarrollo de enfermedad arterial coronaria (EAC). Se ha sugerido que el fibrinógeno es por sí solo un factor independiente predictor de mortalidad, después de un infarto agudo al miocardio (IAM).(García, 2000, 120-140)

3.5.9 Interleucina 10

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria que tiene varios efectos biológicos, incluidas la inhibición de TNF- α , IL-18 y la metaloproteinasa de matriz 9. Entre sus principales funciones biológicas están la limitación y el “apagado” final de la reacción inflamatoria de un huésped en respuesta a un patógeno. Su efecto sobre los macrófagos no está limitado sólo a la regulación de citocinas, sino también a su papel en la inhibición de la expresión de moléculas de adhesión, de antígenos leucocitarios humanos (HLA) clase II, la presentación de antígenos y activación de linfocitos. De hecho, en suero de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) se han encontrado valores bajos de IL-10. Estas evidencias experimentales sugieren que valores reducidos de IL-10 en plasma pueden favorecer la inestabilidad de la placa y el desarrollo del síndrome coronario agudo (SCA). Por otro lado, valores altos de IL-10 en plasma se han asociado a una mejoría vasorreactiva endotelial sistémica en pacientes con valores elevados de PCR. Esto concuerda con lo reportado en algunos estudios en donde se ha observado que valores elevados de IL-10 en suero en pacientes con enfermedades cardiovasculares no sólo predicen un mejor resultado clínico después de un síndrome coronario agudo (SCA), sino que también eliminan el riesgo asociado a valores elevados de PCR en suero. (García, 2000, 120-140)

La IL-10 ha mostrado tener un efecto protector en la función endotelial después de un estímulo inflamatorio agudo, ya que limita la generación de superóxido dentro de la pared vascular. Estudios in vitro sugieren que la IL-10 tiene un efecto antiaterogénico debido a que inhibe la adhesión de monocitos a células

endoteliales, que es el primer paso para la invasión a la pared celular. Otra función de la IL-10 consiste en inhibir la síntesis de metaloproteasa 9 (MMP9), mediante la producción de inhibidores fisiológicos e inhibidores de las metaloproteinasas de matriz. (García, 2000, 120-140).

3.5.10 Factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1)

El TGF- β 1 puede tener un papel protector en la aterogénesis mediante la inhibición de la migración y la proliferación de células del músculo liso y macrófagos y ejerciendo un efecto protector en la función endotelial. Se ha observado que el TGF- β 1 disminuye la adhesividad de las células endoteliales a los leucocitos y linfocitos. Este efecto protector se debe a la inhibición en la expresión de VCAM-1, que es regulada por el TGF- β 1. (García, 2000, 120-140)

Los marcadores inflamatorios son predictivos de síndrome coronario agudo, enfermedad arterial coronaria e infarto agudo al miocardio como las patologías más significativas derivadas de una lesión aterosclerótica. (García, 2000, 120-140)

La medición de algunos marcadores inflamatorios en pacientes aparentemente sanos, indicaría el riesgo de padecer un evento de enfermedad cardiovascular en un futuro, aunado a sus actividades físicas y hábitos alimenticios. El diagnóstico puede extenderse más allá indicando también la posibilidad de una trombosis o una embolia que ocasionan accidentes cerebrovasculares. (Apple, 2005, 814-824)

Actualmente los protocolos de atención a pacientes con enfermedades cardiovasculares no incluyen la determinación de estos marcadores de primera línea para establecer el riesgo. (Fragoso-Lona, 2009, 54-62)

3.6 ÚLTIMOS AVANCES

Uno de los mayores retos de la medicina cardiovascular actual es encontrar la manera de predecir el riesgo de una persona de sufrir un evento trombótico agudo, por lo que durante la última década, se ha visto aumentada la búsqueda de biomarcadores diagnósticos y pronósticos que puedan ser identificados, ya que son de valiosa importancia luego de establecer que los mismos son predictores importantes de daño. Entre los anteriores la Proteína C reactiva (PCR), es la más conocida, siendo considerada al momento el estándar de mayor utilidad, mientras que otros tal como el ligando de CD40 soluble y la Interleucina 6, puede predecir eventos cardiovasculares, fundamentalmente de infarto agudo al miocardio. (Fleta, 2007, 66-76)

Se requiere de la búsqueda de un marcador que sea ideal, dentro del cual se puedan encontrar las siguientes características:

- Estable en suero y plasma
- Capacidad de estandarización
- Reproducibilidad en inmunoensayos (Fleta, 2007, 66-76)

Sin embargo, hasta estos momentos no se ha aceptado en la práctica clínica un biomarcador específico. Actualmente, existen diversas técnicas de alto rendimiento que permiten la detección de múltiples biomarcadores potenciales. Éstas pueden identificar en un futuro próximo nuevos biomarcadores que, junto con las técnicas de imagen, pueden ayudar a mejorar la predicción de eventos vasculares agudos. (Montonño, 2007)

En los últimos años, estudios realizados han dado indicios del mejoramiento de la detección de estos marcadores, así como el establecimiento de los mismos como relevantes en el diagnóstico. Este tipo de estudios han estado dirigidos a una gran diversidad de marcadores como lo son la mieloperoxidasa, metaloproteinasa de matriz 9, colina y glucógeno fosforilasa BB. (Arroyo, 2004. 375-378),

La mayoría de los marcadores inflamatorios, descritos anteriormente, conservan una asociación positiva frente a las enfermedades de origen cardiovascular, principalmente en enfermedades arteriales coronarias y síndromes coronarios agudos. (Apple, 2005, 814-824)

4. JUSTIFICACION

El campo de investigación, en cuanto a enfermedades cardiovasculares, busca actualmente definir nuevas variables que ayuden al diagnóstico certero y al tratamiento rápido de los pacientes en riesgo, a través de la predicción temprana de complicaciones que lleven a los pacientes a sufrir accidentes cardiovasculares.

Las enfermedades cardiovasculares afectan a todas las poblaciones y en Guatemala representan una de las principales causas de muerte en el país, siendo la más común de ellas la hipertensión arterial. Los datos de mortalidad son cada vez más preocupantes, especialmente porque se da en personas que inician a edad bastante temprana con problemas de obesidad y que empeoran al llegar a la edad comprendida entre los 45 y 50 años.

Se ha demostrado que la inflamación participa en todas las etapas de evolución de la aterosclerosis por lo que el presente trabajo pretende analizar el riesgo de accidentes cardiovasculares asociado a la concentración de dos marcadores de inflamación de fase aguda tales como la Proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) y la interleucina 6 (IL-6).

Este trabajo buscó describir cómo se comportan dichos marcadores de inflamación como predictores de accidentes cardiovasculares cuando un proceso de dislipidemia se encuentra presente, que puede ser la base para el desarrollo de aterosclerosis. Los datos obtenidos serán de utilidad para brindar al paciente una mejor atención médica al demostrar tempranamente el riesgo de padecer un accidente cardiovascular mediante un monitoreo adecuado y seguimiento de los indicadores.

5. OBJETIVOS

5.1 General:

Determinar la concentración de PCR ultrasensible e Interleucina 6 en pacientes con enfermedad cardiovascular y dislipidemia que asisten a la Liga Guatemalteca del corazón.

5.2 Específicos:

- 5.2.1** Identificar a los pacientes dislipidémicos a través de la medición de sus niveles séricos de triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y LDL que asisten a la Liga Guatemalteca del Corazón.
- 5.2.1** Determinar la concentración sérica de interleucina 6 (IL-6) y PCR ultrasensible de los pacientes estudiados y establecer si existe relación entre dichos marcadores.
- 5.2.3** Establecer si existe relación entre los niveles de IL-6 y PCR ultrasensible con los valores del perfil lipídico de los pacientes.

6. HIPOTESIS

Los pacientes con enfermedad cardiovascular que asisten a la Liga Guatemalteca del Corazón con dislipidemia presentan valores anormales de PCR ultrasensible e interleucina 6.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 Población y muestra

7.1.1 Universo

Personas con diagnóstico de enfermedad cardiovascular que asistieron a la sede central de la Liga Guatemalteca del Corazón.

7.1.2 Muestra

90 personas con enfermedades cardiovasculares atendidos en la sede central de la Liga Guatemalteca del Corazón de la ciudad de Guatemala. El muestreo fue por conveniencia.

7.2 Recursos

7.2.1 Humanos

Br. Andrea Carolina Gómez	Seminarista
Br. Rosa Margarita Salguero Díaz	Seminarista
Br. Evelyn Denise Portillo	Seminarista
Licda. Margarita Paz	Asesora
Licda. Ana María Taracena	Jefe de laboratorio de la sede central de la LGC.
Dr. Edmundo Velásquez	Director de Investigación LGC.
Dr. Franklin Hase	Director de la LGC.

7.2.2 Institucionales

LIGA GUATEMALTECA DEL CORAZON (LGC)

7.2.3 Materiales y Reactivos

Tubos Vacutainer para pruebas inmunológicas
Jeringas de 5cc para extracción de sangre
Alcohol al 70%

Algodón
Tubos eppendorf
Tips
Agua destilada
Kit de determinación de IL-6 automatizado
Kit de determinación de PCRus automatizado
Kit de determinación de perfil lipídico automatizado
Pipeta automática de volúmenes variados.
Tubos eppendorf.

7.2.4 Equipo

Analizador automatizado Cobas Integra 400 Plus, para determinación de perfil lipídico.

Analizador automatizado Cobas e411 para determinación de IL6 y PCRus.

7.3 Selección del paciente

Todos los pacientes incluidos fueron mayores de 18 años de edad y aceptaron la participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

Dicho documento incluyó el objetivo del estudio, riesgos, beneficios y el consentimiento expreso para la obtención de una muestra sanguínea. (anexos)

Fueron incluidos pacientes con enfermedad cardiovascular que asistieron a un control regular y periódico de su estado en la institución a los cuales se les asoció la dislipidemia por su padecimiento cardiovascular.

Fueron excluidos pacientes que asistieron por primera vez ya que la conclusión de sus análisis de rutina no brinda el diagnóstico de enfermedad cardiovascular en la primera cita. Así mismo fueron excluidos todos aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular que no llevaron un control adecuado de la misma en la sede central de la Liga Guatemalteca del Corazón, menores de 18 años y pacientes que no aceptaron participar negando su consentimiento.

7.4 Toma de Muestra

Los pacientes se presentaron al laboratorio con un ayuno de 12 a 14 horas. Se obtuvieron 5 mL de sangre por punción venosa, luego el tubo de extracción se dejó reposar por 15 minutos o hasta que el coágulo de sangre fue formado. Dicha muestra fue centrifugada a 1500 rpm para obtener la separación completa del suero. Estos sueros fueron almacenados en tubos eppendorf, debidamente identificados y posteriormente congelados a 4 grados Celsius, hasta el día en el que fueron analizadas.

7.5 Procesamiento de la Muestra

7.5.1 Determinación de Perfil Lipídico.

7.5.1.1 Determinación de Colesterol HDL.

7.5.1.1.1 Principio

Test colorimétrico, enzimático homogéneo. La concentración de colesterol HDL, se determina enzimáticamente mediante la colesterol estearasa, y colesterol oxidasa, acopladas con polietilenglicol. (Roche diagnostics, 2008. HDL_C: ACN 058)

7.5.1.1.2 Procedimiento

Agregar 50 µL de suero a una cubeta de reacción, introducir la cubeta en el carrusel del equipo automatizado Cobas Integra 400 Plus. Cobas Integra 400 Plus, realizó el análisis de concentración de colesterol HDL, pipeteando los reactivos requeridos. El análisis se realizó en una reacción de enzimática de dos puntos finales, realizando el equipo los cálculos necesarios para obtener el resultado en las dimensionales de mg/dL.(Roche diagnostics, 2008. HDL_C: ACN 058)

7.5.1.2 Determinación de Colesterol LDL.

7.5.1.2.1 Principio

Test colorimétrico, enzimático homogéneo de segunda generación. Los ésteres de colesterol LDL son desdoblados en colesterol libre y ácidos grasos por la colesterol estearasa. Posteriormente en presencia de oxígeno, el colesterol es oxidado por la colesterol oxidasa a Δ^4 -colestonona y peróxido de hidrogeno. En presencia de peroxidasa y peróxido de hidrogeno formado reacciona con 4-aminoantipirina y HSDA para formar un colorante purpureo azul. La intensidad de la coloración es directamente proporcional a la concentración de colesterol que se mide fotométricamente. (Roche diagnostics, 2008. LDL_C: ACN 059)

7.5.1.2.2 Procedimiento

Agregar 50 μ L de suero a una cubeta de reacción, introducir la cubeta en el carrusel del equipo automatizado Cobas Integra 400 Plus. Cobas Integra 400 Plus, realizó el análisis de concentración de colesterol LDL, pipeteando los reactivos requeridos. El análisis se realizó en una reacción de enzimática de dos puntos finales, realizando el equipo los cálculos necesarios para obtener el resultado en las dimensionales de mg/dL. (Roche diagnostics, 2008. LDL_C: ACN 059)

7.5.1.3 Determinación de Colesterol Total.

7.5.1.3.1. Principio

Método de análisis enzimático colorimétrico, segunda generación. La determinación de colesterol se basa en la hidrólisis enzimática y la oxidación. El indicador utilizado es la quineimina, formada por la combinación del peróxido de hidrógeno y 4-aminoanipirina en presencia de fenol y peroxidasa. Es una prueba enzimática de punto final. (Roche diagnostics, 2008. CHO_C: ACN 057)

7.5.1.3.2 Procedimiento

Agregar 50 µL de suero a una cubeta de reacción, introducir la cubeta en el carrusel del equipo automatizado Cobas Integra 400 Plus. Cobas Integra 400 Plus, realizó el análisis de concentración de colesterol total, pipeteando los reactivos requeridos. El análisis se realizó en una reacción de enzimática de punto final, realizando el equipo los cálculos necesarios para obtener el resultado en las dimensionales de mg/dL. (Roche diagnostics, 2008. CHO_C: ACN 057)

7.5.1.4 Determinación de Triglicéridos.

7.5.1.4.1 Principio

La determinación de los triglicéridos se basa en la hidrólisis enzimática con lipasas, usando como indicador la quinoimina, formada a partir de la combinación de peróxido de hidrógeno, 4-aminoantipirina y 4-clorofenol bajo la influencia catalítica de peroxidasa. Es una prueba enzimática colorimétrica de punto final. (Roche diagnostics, 2008. TGC_C: ACN 060)

7.5.1.4.2 Procedimiento

Agregar 50 µL de suero a una cubeta de reacción, introducir la cubeta en el carrusel del equipo automatizado Cobas Integra 400 Plus. Cobas Integra 400 Plus, realizó el análisis de concentración de triglicéridos, pipeteando los reactivos requeridos. El análisis se realizó en una reacción de enzimática de punto final, realizando el equipo los cálculos necesarios para obtener el resultado en las dimensionales de mg/dL. (Roche diagnostics, 2008. TGC_C: ACN 060)

7.5.2 Determinación de Proteína C Reactiva ultra sensible (PCR us).

7.5.2.1 Principio

La cuantificación de Proteína C reactiva, ultra sensible (PCRus) se realizó por medio de un ensayo de inmunonefelometría hipersensible con partículas de latex en el equipo Cobas e411. Valor de referencia descrito por el inserto 02-07 mg/L. (Roche diagnostics. 2010. PCRus 471)

7.5.1.4.2 Procedimiento

Las muestras fueron analizadas en el equipo automatizado Cobas e411, agregando 50 µL de suero a una cubeta de reacción, que fue introducida en el equipo para la determinación de PCRus obteniendo el resultado en mg/L.(Roche diagnostics. 2010. PCRus 471)

7.5.3 Determinación de Interleucina 6 (IL 6).

7.5.3.1 Principio

Ensayo inmunométricoquimioluminiscente marcado enzimáticamente en fase sólida, siendo los valores de referencia reportados en el inserto del reactivo para este método de 5 a 9.1 pg/ml. (Roche diagnostics. 2010. IL6 1008)

7.5.3.1 Procedimiento

Las muestras fueron analizadas en el equipo automatizado Cobas e411, agregando 50 µL de suero a una cubeta de reacción, que fue introducida en el equipo para la determinación de interleucina 6, obteniendo el resultado en pg/ml.(Roche diagnostics. 2010. IL6 1008)

7.6 Diseño de la Investigación.

El diseño de la investigación fue un estudio de corte transversal de tipo descriptivo de correlación de variables, el tamaño de la muestra fue establecido a conveniencia.

7.6.1 Análisis de Resultados

Se determinaron los niveles séricos de IL-6 y PCR us en una muestra de 90 pacientes con enfermedad cardiovascular, obtenida por un muestreo a conveniencia, debido al costo y la cantidad de reactivo disponible para realizar la investigación.

Los resultados de las concentraciones séricas en mg/dL para el colesterol total y en pg/mL para los niveles de IL-6 y PCR us, están presentados en tablas así como todos los resultados de los análisis estadísticos que se realizaron, (anexos).

Se comprobó la normalidad de los datos por medio de análisis exploratorio de datos y de la prueba de hipótesis de Kolmogorov-Smirnow. Se realizó el análisis de correlación de Spearman ya que las variables no siguieron una distribución normal. La correlación fué evaluada estadísticamente para establecer si era significativa, a un nivel $\alpha = 0.05$.

También se presentó la frecuencia y el porcentaje de otras variables tales como género, edad y tiempo de padecimiento enfermedad cardiovascular.

7.6.2 Aspectos éticos de la investigación

Se desarrolló una boleta de consentimiento del paciente para ser sometido al estudio, donde se le explicó la metodología de toma de muestra, la importancia de realizar el estudio tanto para él, por la situación de riesgo que presentaba, como para la población guatemalteca en general por los resultados que de la investigación se obtuvieron.

A los pacientes que se sometieron al estudio se les entregó los resultados obtenidos en su cita de control rutinario con su médico tratante para la interpretación de los mismos y las medidas que éste consideró pertinentes según cada caso en particular.

8. RESULTADOS

Se realizó el estudio con la participación de 90 pacientes que asistieron a la sede central de la Liga Guatemalteca del Corazón, quienes aceptaron de forma voluntaria participar en el estudio, firmando el consentimiento de participación que fue diseñado para esta investigación.

En el cuadro No. 1 se presenta la distribución en cuanto al género de los pacientes participantes así como la enfermedad cardiovascular de los mismos, indicado en porcentaje y frecuencia.

Cuadro No. 1 Distribución de pacientes por género y enfermedad cardiovascular de base.

	Género/ Enfermedad Cardiovascular	Frecuencia	Porcentaje (%)
Genero	Femenino	73	81
	Masculino	17	19
	Total	90	100.00
Enfermedad Cardiovascular de Base	Angina de Pecho	1	1.11
	Arritmia Cardiaca	3	3.33
	Hipertensión Arterial	84	93.34
	Infarto Agudo al Miocardio	1	1.11
	Taponamiento Venoso	1	1.11
	Total	90	100.00

Fuente: Datos experimentales

En el cuadro No. 2 se presenta la distribución de pacientes por edad y tiempo de padecer la enfermedad cardiovascular de base presentándolo con varias medidas de tendencia central (media, moda y desviación estándar).

Cuadro No.2 Distribución de pacientes por edad y tiempo de padecer enfermedad cardiovascular de base.

	Años	Frecuencia	Porcentaje (%)
Edad (años)	≤30	2	2.22
	31-40	2	2.22
	41-50	12	13.33
	51-60	33	36.67
	61-70	30	33.33
	71-80	8	8.89
	≥ 81	3	3.3
	Total	90	100.00
Tiempo de padecer enfermedad cardiovascular (años)	0-4	29	32.2
	5-10	39	43.4
	11-15	11	12.2
	>15	11	12.2
	Total	90	100.00

Fuente: Datos experimentales

Media de edad: 59 años \pm 11.30

Moda para tiempo de padecer la enfermedad: 10 años

Con respecto al uso de medicamentos para su condición cardiovascular y al recurrir a la clínica regularmente para su control, se encontraron los siguientes datos:

Cuadro No. 3. Distribución de pacientes por uso de tratamiento médico para enfermedad cardiovascular de base y control de la misma.

		Frecuencia	Porcentaje (%)
Uso de tratamiento para enfermedad de base	Si	84	93.34
	No	6	6.66
	Total	90	100.00
Control médico regular	Si	67	74.44
	No	23	25.56
	Total	90	100.00

Fuente: Datos experimentales

A todos los pacientes se les determinaron concentraciones de colesterol LDL, HDL, VLDL, colesterol total, triglicéridos y lípidos totales como parte del panel de perfil que permitiera definir el estado de lipidemia de los pacientes en estudio. (Cuadro No.4).

Cuadro No.4 Distribución de pacientes según concentración determinada en pruebas de perfil lipídico.

Pruebas de Perfil de Lípidos		Frecuencia	% de Pacientes
Niveles Séricos			
Colesterol HDL	Concentración Baja	40	44
	Concentración Normal	45	50
	Concentración Alta	5	6
Colesterol LDL	Concentración Normal	61	68
	Concentración Alta	29	32
Colesterol VLDL	Concentración Normal	25	28
	Concentración Alta	65	72
Colesterol Total	Concentración Normal	45	50
	Concentración Alta	45	50
Triglicéridos	Concentración Normal	25	28
	Concentración Alta	65	72
Lípidos totales	Concentración Normal	64	71
	Concentración Alta	26	29

Fuente: Datos experimentales

Valores normales para cada parámetro:

Colesterol HDL: 45-70mg/dL

Colesterol LDL: 0-150mg/dL

Colesterol VLDL: 5.0-30.0mg/dL

Colesterol total: 0-200mg/dL

Triglicéridos: 50-150mg/dL

Lípidos totales: 400-1000mg/dL

Fueron determinados para cada uno de los pacientes en estudio, los niveles séricos de Interleucina 6 IL-6 y PCR ultra sensible PCR-us como marcadores inflamatorios. En el cuadro No. 5 se presenta la frecuencia de pacientes de acuerdo al nivel de los marcadores inflamatorios habiendo establecido previamente los puntos de corte que identifican a los pacientes con niveles dentro de un rango normal y aquellos con niveles alterados de IL-6 y PCR-us.

Cuadro No. 5. Distribución de pacientes por nivel sérico de marcadores inflamatorios PCR-us e IL-6

Marcador Inflamatorio	Rango	Frecuencia	% de Pacientes
PCRus	Concentración Baja	35	39
	Concentración Normal	43	48
	Concentración Alta	12	13
IL-6	Concentración baja	77	86
	Concentración Normal	10	11
	Concentración Alta	3	3

Fuente: Datos experimentales

Valores normales para cada parámetro:

PCRus: 2-7mg/dL

IL-6: 5-9.1pg/dL

Se relacionaron los parámetros lipídicos y los marcadores que se encontraron alterados. Se presentan el número de pacientes para cada categoría indicando así mismo la patología de base en relación. Se encontró a 1 paciente con arritmia en la categoría de 1 a 3 parámetros con 2 marcadores alterados, 2 pacientes con arritmia en la siguiente categoría de 4 a 6 parámetros así como 1 con taponamiento venoso y 1 paciente con angina de pecho en la categoría de 1 a 3 parámetros. Así mismo en la categoría de 1 a 3 parámetros alterados y 2 marcadores alterados aparecen 3 pacientes con los valores para los marcadores elevados. La alteración se refiere a fuera de su valor de referencia normal.

Cuadro No. 6 Distribución de pacientes de acuerdo a alteración en parámetros tanto del perfil lipídico, marcadores inflamatorios y patología de base presentada.

Parámetros Alterados del Perfil Lipídico	Marcadores Alterados	No. Pacientes	Patología de Base Presentada
0	1	5	HTA ¹
	2	4	HTA
1 - 3	1	15	HTA, Angina de Pecho
	2	29	HTA, Arritmia
4 - 6	1	21	HTA, Arritmia, TV ¹
	2	9	HTA
6	Ninguno	6	HTA
Ninguno		1	HTA

¹HTA = Hipertensión Arterial y TV = Taponamiento Venoso

Fuente: Datos experimentales.

Se realizó el análisis estadístico de correlación por medio del coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman, el cual se utilizó debido a que las dos principales variables (IL-6 y PCR) no presentan una distribución normal, se presenta en una tabla o matriz de correlaciones (cuadro No. 7) que permite realizar la visualización de correlación más las variables significativas. La tabla completa se presenta en anexos. La correlación significativa se da cuando el dato obtenido luego de las prueba de Spearman toma un valor cercano a 1. El cuadro muestra los valores obtenidos con las variables que correlacionan positivamente, es decir que existe una relación significativa entre dichos valores. La tabla completa se presenta en anexos.

Cuadro No. 7 Correlación de Spearman de perfil lipídico y marcadores inflamatorios

Correlación estadística de variables significativa						
	LDL	VLDL	Triglicéridos	Lípidos totales	IL- 6	PCR-us
Colesterol total	0,913			0,827		
LDL				0,633		
VLDL				0,679		
Triglicéridos				0,682		
IL- 6						0,480
PCR-us					0,480	

Fuente: Datos experimentales.

9. DISCUSION

Los padecimientos cardiovasculares son en la actualidad una de las causas de mortalidad común en las poblaciones de distintos países incluyendo Guatemala.

La hipertensión arterial, clasificada como un padecimiento desencadenante de otras complicaciones a nivel cardiovascular, toma relevancia ya que se encuentra entre sus causas desencadenantes la obesidad, valores alterados en el perfil de lípidos y un estilo de vida desordenado, acompañado de estrés y ausencia de actividad física (México, Secretaría de Salud, 2001).

En el manejo clínico de las enfermedades cardiovasculares, las tendencias en investigación se han inclinado en la búsqueda de mejores formas para predecir un evento cardiovascular, por lo que se investiga el papel de diversas moléculas tales como la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina 6 (IL-6), entre otras. (Galvis, Gómez, 2009, 37)

Se estudiaron noventa pacientes cuya distribución por edad se observó que está alrededor de los 59 años, coincidiendo con la estimación general reportada en la literatura para estas afecciones. Sin embargo, actualmente los factores desencadenantes como la dieta, actividad física, consumo de alcohol y tabaquismo están siendo más frecuentes en edades jóvenes. (España, Estratificación y valoración del riesgo cardiovascular, 2005). El estudio mostró en efecto, la existencia de pacientes más jóvenes (menores de 40 años). Si bien se muestra que existen padecimientos a otras edades, se hacen más comunes entre 40 a 70 años.

En la muestra estudiada se encontró mayor número de personas de sexo femenino lo cual contrasta con estudios que muestran a las personas del sexo masculino padeciendo más este tipo de enfermedades. Según estudios realizados por García-Ortiz se observó la equidad en cuanto a prevalencia de padecimientos cardiovasculares con el género masculino, cuando las féminas se encuentran en edad menopáusica alrededor de los 45 años de edad. (García-Ortiz, 2006,111)

El hecho de encontrar esta distribución puede deberse a la mayor preocupación de las féminas por su estado de salud en contraste con los hombres que asisten a la institución, así como al tiempo disponible con que cada género cuenta para acudir a la institución, permisos laborales requeridos que generalmente deben ser dados a los varones y menor preocupación por el estado de salud de los mismos.

En cuanto al padecimiento cardiovascular de base, se aprecia una clara tendencia sobre la hipertensión arterial seguida por la arritmia cardíaca. La hipertensión arterial está clasificada como una patología desencadenante de accidentes cardiovasculares futuros cuando no existe el adecuado control de la misma. Aunado a esto, está el hecho de que el tiempo de padecer la enfermedad combinado con un control inadecuado y escasa medicación, da lugar a elevar el riesgo de un accidente cardiovascular o cerebrovascular.

El tiempo de padecimiento de la enfermedad más frecuente dentro de los pacientes en estudio fue de 5 y 10 años. Si se acepta que generalmente los padecimientos cardiovasculares se sitúan entre los 45 y los 70 años de edad, las personas con mayor edad reflejarán entonces un tiempo mayor.

La mayoría de los pacientes de este estudio son tratados por la enfermedad de base además de asistir a control periódico en una clínica especializada, lo que concuerda con la teoría de que el riesgo de estos pacientes es menor en relación a quienes no consultan y permanecen sin diagnóstico y control. Algunos de los factores que pueden estar relacionados con la falla terapéutica son el entorno familiar, situación económica no favorable, tiempo para asistir al control periódico, entre otros.

Los valores correspondientes al perfil lipídico fueron estratificados tomando los valores de referencia, y los pacientes fueron clasificados como dislipidémicos con valores alterados de colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL y triglicéridos. Más de 30% de los pacientes del estudio presentaron valores alterados. Los pacientes dislipidémicos tienen mayor predisposición a sufrir accidentes cardiovasculares que los pacientes cuyo perfil es normal. Se encontró que valores

elevados de HDL correlacionan con un mejor estado de salud y menor riesgo de accidentes. La hipertensión arterial no controlada adecuadamente y dislipidemia aumenta considerablemente el riesgo de un accidente cardiovascular (Matesanz, et. al. 2006; National Academy of Clinical Biochemistry, 2010)

Con respecto a la medición de marcadores inflamatorios, PCR us e IL-6, 12 pacientes presentaron niveles elevados para PCR-us y 3 pacientes presentaron elevados los valores de IL-6. La PCR es un marcador de fase aguda que tal como se menciona en los antecedentes, se eleva en procesos de carácter inflamatorio e infeccioso, así mismo según estudios realizados puede darse la liberación de PCR al ser estimulada por otras moléculas como lo puede ser la IL-6.

La IL-6 es una molécula favorecida por un entorno inflamatorio que favorece la creación de otras moléculas como el factor atrayente de monocitos (MCP-1) que induce el aumento de dichas células. Los monocitos participan en el proceso de la creación de la placa ateromatosa en los vasos sanguíneos favoreciendo la creación de células espumosas, donde las partículas de LDL son oxidadas. (Goyenechea, Parra, Martinez)

Relacionando los valores encontrados para cada parámetro del perfil lipídico y los marcadores inflamatorios en estudio junto con la patología presentada, se puede observar en el Cuadro No. 6 que la mayor parte de los pacientes presentan hipertensión arterial en todos los casos para las distintas combinaciones. Los casos de arritmia, angina de pecho y taponamiento venoso pueden verse en menor proporción. Se encontraron a 3 pacientes que presentaron ambos marcadores elevados con 3 parámetros del perfil alterados. Para estos casos en especial se encontró que sus edades corresponden a los 66, 55 y 78 años; tiempo de padecimiento de la enfermedad de 6, 13 y 8 años así como que de los 3 pacientes; uno no se medica adecuadamente mientras que los demás lo hacen, y todos se controlan periódicamente.

Como se mencionó anteriormente, pacientes dislipidémicos tienen mayor predisposición a sufrir accidentes cardiovasculares, sin embargo, el adecuado

control y toma de medicamentos conllevan a un estado de salud controlado en relación a la dislipidemia y en relación a un padecimiento cardiovascular de base. La relación en estos casos de elevación de ambos marcadores puede deberse a un estado de recurrencia de un evento cardiovascular importante anterior al tiempo de realizada la medición, como se discute más adelante.

Al realizar el análisis estadístico de las variables planteadas en el presente estudio se encontró que los valores de PCR e IL-6, no muestran correlación alguna con respecto a los valores del perfil lipídico (Cuadro No. 7) (anexos). Se encontró que los valores de los parámetros medidos en el perfil lipídico muestran correlación estadística significativa entre sí, lo mismo que los marcadores mencionados entre sí (anexos); mas no entre ambas mediciones por lo que deben de considerarse de manera independiente. Esto significa que aún si existiera un perfil lipídico alterado en conjunto con valores de marcadores altos o bajos y viceversa, no es significativo a la hora de establecer un riesgo de padecer un accidente cardiovascular ni se relaciona con la patología de base del paciente.

Diversos estudios demuestran que los valores de PCR y de IL-6 son dependientes uno de otro, y en algunos casos se ha relacionado la variación del valor de la PCR en concordancia con la hipertensión arterial, indicando que el control de la misma podría influir en la elevación o disminución de dicho marcador. (Borrayo, et. al., 2010) Así mismo la dislipidemia se relaciona pobremente con los valores de PCR, aún siendo la dislipidemia un factor predisponente a un accidente cardiovascular dado los valores elevados del colesterol total y LDL principalmente. Estos valores no condicionan la liberación de la molécula de PCR ni de sus precedentes como la IL-6; estando así en oposición a lo encontrado en la literatura actual sobre la medición del perfil lipídico junto con marcadores inflamatorios como predictores futuros de posibles enfermedades cardiovasculares y la utilidad de los mismos para tomar decisiones con respecto al inicio de tratamiento en pacientes con riesgo moderado. (García-Moll, Kaski, 1999, 990)

Los valores de PCR e IL-6 parecen elevarse en conjunto cuando existen eventos cardiovasculares recurrentes luego de un accidente previo, es decir que cuando

un paciente ha sufrido un infarto sus valores de PCR pueden aumentar con el tiempo según la gravedad del mismo y disminuir de acuerdo al control médico que el paciente posea. (López, et. al., 2010, 50) Así mismo, de acuerdo con otros estudios los valores de PCR pueden ser estratificados entre pacientes sanos y pacientes con un tipo de enfermedad cardiovascular en relación a su estabilidad, por lo que se acepta un riesgo de evento cardiovascular en pacientes con valores <1.0mg/L tienen riesgo bajo, de 1.0 a 3.0mg/L riesgo medio y >3.0mg/L riesgo elevado. (Domingo, Patiño, 2008, 456) (Piñón, Kaski, 2006, 247)

Es de particular importancia mencionar que las variables dentro del perfil de lípidos aunque correlacionan estadísticamente entre sí, hay algunas de ellas que muestran una relación bastante más significativa que otras, es decir que la elevación de uno de los valores conlleva a la elevación de otro de los valores en mayor proporción. Por ejemplo, los triglicéridos tienen una correlación estadística significativa con los valores de VLDL, los valores de LDL muestran una correlación significativa con el colesterol total, teniendo esto bastante apego a lo señalado en la bibliografía que menciona que los valores de LDL junto con valores elevados de colesterol total por un período largo puede tener cierta incidencia con patologías cardíacas.

Se encontró en los pacientes del estudio algunos cuyos valores de PCR se elevaron mientras que los correspondientes a la IL-6 permanecieron normales. Es importante mencionar que los valores de PCR pueden verse elevados por la presencia de procesos de índole infecciosa e inflamatoria por lo que dicha elevación puede corresponder a esos casos. Sin embargo, no se conoce la situación de los pacientes con respecto a otras patologías en el estudio por no ser de interés para el mismo.

La medición de los valores del perfil lipídico en pacientes con enfermedad cardiovascular es un control que debe realizarse periódicamente dado el impacto que tiene la formación de la placa ateromatosa en las arterias de dichos pacientes y la consecuencia de un accidente cardiovascular como un infarto o accidente cerebrovascular. (Benozzi, Coniglio, 2010, 317) La medición adicional de otros

marcadores tales como la PCR ultrasensible y la IL-6 son una ayuda cuando se trata de estimar el riesgo futuro en pacientes con una enfermedad de base o accidente previo, siempre y cuando se conozca del todo la situación del paciente para evitar correlacionar negativamente los valores de dichas pruebas (Carrillo, et. al., 2007, 379). Además es importante mencionar que dentro de este estudio también se muestran casos donde los pacientes no muestran alteración alguna de su perfil de lípidos, sin embargo, desarrollan enfermedades como la hipertensión arterial con un tiempo de padecimiento de más de 10 años. Esto significa que dichos pacientes pueden mejorar su calidad de vida si controlan adecuadamente la enfermedad evitando que llegue a un infarto.

Se comprueba de esta manera que los valores de PCR e IL-6 son independientes del perfil lipídico en el grupo de pacientes con enfermedad cardiovascular de la Liga Guatemalteca del Corazón que fueron incluidos en el presente estudio.

10. CONCLUSIONES

10.1 La mitad de los pacientes estudiados presentó valores séricos elevados de pruebas lipémicas realizadas.

10.2 Se encontró elevación anormal del valor de PCR us en 13% de los pacientes estudiados.

10.3 Una concentración anormalmente elevada de IL-6 fue encontrado en 3% de los pacientes.

10.4 Estadísticamente, existe correlación significativa entre los parámetros del perfil lipídico y en los marcadores inflamatorios entre sí, mas no entre ambos por lo que deben de considerarse independientemente, así correlacionarlo con la enfermedad de base y predecir un accidente cardiovascular para el grupo de pacientes estudiado.

11.RECOMENDACIONES

11.1 Evaluar otros posibles marcadores que contribuyan a la predicción de un accidente cardiovascular para la aplicación de tratamiento preventivo.

11.2 Realizar un estudio posterior longitudinal donde se tome una muestra con un menor número de pacientes que permita un seguimiento con un tiempo de estudio mayor.

12. REFERENCIAS

- Acevedo, M. (2007). *Elementos de Patología Clínica*.(3ra Ed.). Guatemala.
- American College of Emergency Physicians (ACEP) Clinical Policies Committee. (2004) *Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected lower-extremity deep venous thrombosis*.Annals of Emergency Medicine, 42(1).124-135.
- Apple, Fred., et.al. (2005). *Future Biomarkers for Detection of Ischemia and Risk Stratification in Acute Coronary Syndrome*.[Versión Electrónica] ClinicalChemistry, 51(5), 814-824. Retribuido de <http://www.clinchem.org/cgi/reprint/51/5/810>.
- Arroyo-Espliguero, R., et.al. (2004). “*Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La utilidad de Proteína C Reactiva en la identificación de la placa vulnerable y de pacientes vulnerables*”. [Versión Electrónica]. Revista Española de Cardiología 57(5), 375-378.
- Ball, C.M., Phillips, R.S. (2001). *Pulmonary Embolism in Acute Medicine: evidence-based on call*. London: Churchill-Livingstone; 2001: 511-526
- Benozzi, S., Coniglio, R. (2010). *Aterosclerosis: biomarcadores plasmáticos emergentes*. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. 44(3), 317-328. Retribuido de <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v44n3/v44n3a03.pdf>
- Biología Cardiovascular* [Manual Merck para Información médica para el hogar].(n.d.). Retribuido Enero 26, 2011, de http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_03/seccion_03_014.html.
- Bodes, R., Martínez, M., et.al. (2001). *Proceso Inflamatorio*. Retribuido Febrero 5, 2001 de <http://www.uclm.es/ab/enfermeria/revista/numero%204/pinflamatorio4.htm>.
- Borrayo, G., et. al. (2010). *Valor pronóstico de los niveles de interleucina-6 en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST*. Cirugía y Cirujanos. 78, 25-30. Retribuido de <http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2010/cc101d.pdf>
- Blakenber, S., & Yusuf, S. (2006). *The inflammatoryhypoteis: Any target in risk stratification and therapeutic targets*. Circulation [Versión Electrónica] Journal of the

American Heart Association. 114(5), 1540-1557. Retribuido de: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/114/15/1557>.

Carrillo, J., et. al. (2007). *Correlación entre microalbuminuria, grado de estenosis y ateromatosis coronaria en el infarto*. Revista Medicina Interna México. 23(5), 379-384. Retribuido de <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2007/mim075d.pdf>

Creager, M., Beckman, J., et.al. (2005). *Diagnóstico clínico cardiovascular por imagen: Complemento al tratado de cardiología de Braunwald*. (2da ed.). Madrid: Editorial ELSEVIER.

Chen, M., & Zieye, D. (2007). *Cardiopatía Coronaria*. Retribuido Enero 18, 2011 de <http://www.clinicadam.com/salud/5/007115.html>.

Díaz, E., Del Brutto, O., Alvarez., et.al. (2001). *Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares*. [Versión electrónica] Revista de neurología 33(5). Retribuido Enero 20, 2011 de http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-ologo/clasificacion_ave.pdf.

Domínguez, O. Patiño, D. (2008). *Proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) como marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular*. Medicina & Laboratorio. 14(9-10), 456-476. Retribuido de <http://www.edimeco.com/ws/publicados/item/84-medicina-a-laboratorio--volumen-14-no9-10-2008>

España. *Estratificación y valoración del riesgo cardiovascular*. (2005). Guía española de hipertensión arterial. 22(2), 9-15. Retribuido de http://www.seh-lilha.org/pdf/guia05_3.pdf

Fagan, T., & Sunthareswaran, R. (2003). *Lo esencial en sistema cardiovascular* (2da ed.) Madrid: Editorial ELSEVIER.

Fernández, T. (2007). *La Inflamación como factor Causal Emergente de la Enfermedad Cardiovascular*. Universidad de Colombia, 12(1), 15-33. Retribuido de <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=49901202>.

Field, D., Palastanga, N., & Soames, R. (2000). *Anatomía y Movimiento Humano: Estructura y Funcionamiento* (1ra. Ed.) Barcelona: Editorial Paidotribo.

Fleta, J., et. al. (2007). *Proteína C reactiva: de marcador inflamatorio a factor de riesgo cardiovascular. Importancia en pediatría.* [Versión electrónica]. Boletín Pediátrico Aragón Rioja, 37(3), 66-76.

Fragoso-Lona, J.M., et.al. (2009). *Marcadores Pro y Antiinflamatorios en la enfermedad Arterial Coronaria y el Síndrome Isquémico Coronario Agudo.* Archivos de Cardiología de México. 79(1), 54-62. Retribuido de http://www.inmegen.gob.mx/images/stories/publicaciones/articulos_cientificos/pdf/marcadores_inflama_09.pdf.

Galvis, J., Gómez, C., Sepúlveda, Y. (2009). *Correlación entre niveles séricos de PCR ultrasensible y riesgo cardiovascular en una cohorte de mujeres adultas* (Tesis de Postgrado). Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia. Recuperado de <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/10336/1361/3/72006972.pdf>

García, P. (2008). *Inflamación.* [Versión Electrónica] Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas y Físicas Naturales, 102(1). 93-97. Retribuido Enero 29 de 2011 de <http://www.rac.es/ficheros/doc/00681.pdf>.

García, X., & Kaski, C. (2000). *Cardiopatía Isquémica: Marcadores De Inflamación Y Riesgo Cardiovascular.* [Versión Electrónica] Revista Cubana Médica, 39(2), 120-140, Retribuido de http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol39_2_00/med07200.pdf.

García-Moll, X., Kaski, J. (1999). *Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular.* Revista española de cardiología. 52(11), 990-1003. Retribuido de <http://www.revespcardiol.org/sites/default/files/elsevier/pdf/25/C521108.PDF>

García-Ortiz, L., et. al. (2006). *Framingham-Grundy, REGICOR y SCORE en la estimación del riesgo cardiovascular del paciente hipertenso. Concordancias y discrepancias (CICLO-RISK).* Revista de Hipertensión. 23(4), 111-117. Retribuido de <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/67/67v23n04a13090453pdf001.pdf>

González, J., Alegría, J., et.al. (2001). *Impacto de la Hipertensión en las Cardiopatías en España: Estudio Cardiotens.*[Versión Electrónica] Revista Española de Cardiología 54. Retribuido Febrero 5, de 2011, de http://www.revespcardiol.org/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13503&pident_usuario=0&pident_revista=25&fichero=25v54n02a04930pdf001.pdf&ty=165&accion=L&origen=cardio&web=www.revespcardiol.org&lan=es.

Gordon, L., et.al. (2008). *C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Soluble Adhesion Molecules as Predictors of Progressive Peripheral Atherosclerosis in the General Population: Edinburgh Artery Study*. *Circulation [VersiónElectrónica] Journal Of the American Heart Asociacion*, 112(8), 976-983. Retribuido de <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/112/7/976>.

Goyenechea, E., Parra, M., Martínez, J. (s.f.) *Implicación de la IL-6 y su polimorfismo -174G>C en el control del peso corporal y en las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad*. 28(3). Retribuido de <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol28/n3/revis1a.html>

Guyton, A., & Hall, J. (2001). *Tratado de fisiología médica*. (10ma Ed.) México: Editorial McGraw-Hill.

Heusser, F. (n.f.). *Problemas Frecuentes en Cardiología Pediátrica*. Retribuido Febrero 3, 2011 de <http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/manualped/cardiocong.html>.

López, L., et. al. (2006). *Las concentraciones séricas de interleucina-6 y proteína C reactiva se incrementan a medida que la enfermedad de Chagas evoluciona hacia el deterioro de la función cardíaca*. *Revista española de cardiología*. 59(1), 50-56. Retribuido de <http://www.revespcardiol.org/pt/node/2043459>

Luepker, R., & Berger, A. (2010). *¿Is Acute Myocardial Infraction Disappearing?* *Circulation [VersiónElectrónica] Journal Of the American Heart Asociacion*, 121(10), 1280-1282. Retribuido de <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/121/11/1280>.

Matesanz, C., et al. (2006). *Descripción del valor de la proteína C reactiva según dislipemia e historia de tabaquismo*. *Prevención del tabaquismo*. 8(1). Retribuido de <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd61/matesanz.pdf>

Meco, J., Pintó, X. (2002) *Cálculo del riesgo cardiovascular*. *Clínica Investigación Arteriosclerótica*. 12(4), 198-208. Retribuido de <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/15/15v14n04a13035567pdf001.pdf>

México. Secretaría de Salud (2001). *Programa de acción: Enfermedades Cardiovasculares e Hipertensión Arterial*. (1ra Ed.). Recuperado de

http://www.salud.gob.mx/docprog/estrategia_3/enfermedades_cardiovasculares.pdf

Montaño, F. (2007). *Inflamación y aterosclerosis. ¿Son útiles los marcadores de inflamación?*. Avances de Cardiología. Volumen 27. Número 1. 2007.

Moser K, Fedullo P, LitleJohn J, et.al. (1994). *Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis.*[VersiónElectrónica] Journal of American Medical Association, 271, 223-225.

Piñón, P., Kaski, J. (2006). *Inflamación, aterosclerosis y riesgo cardiovascular: PAPP-A, Lp-PLA2 y cistatina C. ¿Nuevas aportaciones o información redundante?* Revista española de cardiología. 59(3), 247-258. Retribuido de <http://www.revespcardiol.org/sites/default/files/elsevier/pdf/25/25v59n03a13086082.pdf001.pdf>

Ridker, P., et.al. (2007). *C-Reactive Protein Adds to the Predictive Value of Total and HDL Cholesterol in Determining Risk of First Myocardial Infarction.* Circulation [VersiónElectrónica] Journal Of the American Heart Asociation, 97(1), 2007-2011. Retribuido de <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/97/20/2007>.

Roche Diagnostics. (2010). *Inserto de reactivo: Colesterol HDL.*HDL_C: ACN 058.

Roche Diagnostics. (2010). *Inserto de reactivo: Colesterol LDL.* LDL_C: ACN 059

Roche Diagnostics. (2010). *Inserto de reactivo: Colesterol Total.*CHO_C: ACN 057.

Roche Diagnostics. (2010). *Inserto de reactivo: Interleucina 6.* IL6 1008.

Roche Diagnostics. (2010). *Inserto de reactivo: PCRus.* PCRus 471.

Roche Diagnostics. (2010). *Inserto de reactivo: Triglicéridos.* TGC_C: ACN 060.

Sigal,L., &Yacov, R. (1994). *Inmunology and inflammation: Basic mechanisms and clinical consequences*, Editorial McGraw-Hill.

Tórtora,G.,&Anagnostakos, N., (1984). *Principios de Anatomía y Fisiología.* (3ra. Ed.) México: Editorial Harla.

Tuñón, J., et.al. (2000). *Aterogenesis y complicación de la placa.* Cardiovascular RiskFactors, 9(2), 75-89. Retribuido de <http://www.crf.medynet.com/contenido/2000/2/75-89.pdf>.

The National Academy of Clinical Biochemistry.(2010). *Biomarcadores emergentes para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y el accidente cerebrovascular*. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. 44(1), 75-100. Retribuido de <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v44n1/v44n1a11.pdf>

Uribe, J. Arango, A., et.al. (1994). *Inmunología. Una ciencia activa*. (2da Ed.). Colombia. Editorial Universidad de Antioquía.

Ventura, J., y otros. (2009). *Biomarcadores en la Medicina Cardiovascular*. [Versión Electrónica] Revista Española de Cardiología, 62(6), 677-88. Retribuido de http://www.elsevier.es/cardio/ctl_servlet? f=60&ident=13137603.

Villagómez, A., Hernández, S., Aldana, M., & Sánchez, A. (2005). *Tromboembolia pulmonar*. Acta Médica: Grupo Los Ángeles,3(1), 33-36. Retribuido Febrero 3, 2011 de <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2005/am051e.pdf>.

13. ANEXOS

13.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Objetivo: Determinación de los marcadores inflamatorios Interleucina 6 y PCR ultrasensible, como indicativos de un proceso de riesgo de un choque cardiovascular.

Yo libremente accedo a participar en el proyecto titulado **INTERLEUCINA 6 Y PCR ULTRA SENSIBLE COMO MARCADORES INFLAMATORIOS EN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DISLIPIDEMIA QUE ASISTEN A LA SEDE CENTRAL DE LA LIGA GUATEMALTECA DEL CORAZÓN**. Este estudio es avalado por la Facultad de Ciencias Químicas Y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Se me realizaran las pruebas de PCR ultrasensible e interleucina 6, y otras mediciones que el medico me indique, debo acceder a sacarme una muestra de sangre y responder una serie de preguntas sobre mis datos personales y enfermedades que padezco.

Riesgos: Este estudio **NO** presenta ningún peligro para mi salud.

Beneficios: Yo entiendo que por participar en este estudio no recibiré ningún pago en efectivo por mi participación. Sin embargo, tendré más información sobre los riesgos de padecer algún evento cardiovascular.

Yo entiendo que tengo derecho a no participar en este proyecto sin ningún riesgo de consecuencias negativas.

Tengo el derecho de hacer preguntas acerca del protocolo y que se respondan a mi satisfacción. Entiendo que la participación en este proyecto es completamente voluntaria.

Confidencialidad: Toda la información obtenida será considerada secreta. Mi nombre será cambiado por un número y toda mi información será manejada por ese código.

Yo, _____ con número de cédula _____, extendida en _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado de los riesgos y beneficios. Entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. También se me ha asegurado que puedo negarme a participar en este estudio. He decidido participar voluntariamente.

Nombre/ Firma del participante

Fecha

He explicado y definido en detalle el procedimiento del estudio en el cual el sujeto ha accedido a participar.

Nombre/firma del investigador

13.2 ENTREVISTA PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

“INTERLEUCINA 6 Y PCR ULTRA SENSIBLE COMO MARCADORES INFLAMATORIOS EN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DISLIPIDEMIA QUE ASISTEN A LA SEDE CENTRAL DE LA LIGA GUATEMALTECA DEL CORAZÓN”

Investigadores: Andrea Gómez, Rosa Margarita Salguero, Evelyn Portillo.
Asesores: Licenciada Margarita Paz

Edad: _____ años.

Sexo: Femenino _____ Masculino _____

¿Qué enfermedad cardiovascular padece?

¿Qué tiempo tiene de padecer la enfermedad?

¿Toma algún medicamento?

SI _____ NO _____

¿Es usted un paciente controlado? (no ha tenido recaídas o alteraciones constantes)

SI _____ NO _____

13.3 Correlación de Spearman de Perfil Lipídico y Marcadores Inflamatorios

		Colesterol total	HDL	LDL	VLDL	Triglicéridos	Lípidos totales	IL- 6	PCR-us
Colesterol total	Coeficiente de Correlación	1,000	,343**	,913**	,239*	,242*	,827**	-,245*	-,045
	Sig. (2-tailed)	.	,001	,000	,024	,021	,000	,020	,672
	N	90	90	90	90	90	90	90	90
HDL	Coeficiente de Correlación	,343**	1,000	,263*	-,369**	-,370**	,040	-,048	-,030
	Sig. (2-tailed)	,001	.	,012	,000	,000	,712	,653	,781
	N	90	90	90	90	90	90	90	90
LDL	Coeficiente de Correlación	,913**	,263*	1,000	,062	,066	,633**	-,227*	-,101
	Sig. (2-tailed)	,000	,012	.	,563	,534	,000	,032	,344
	N	90	90	90	90	90	90	90	90
VLDL	Coeficiente de Correlación	,239*	-,369**	,062	1,000	1,000**	,679**	-,188	-,047
	Sig. (2-tailed)	,024	,000	,563	.	,000	,000	,076	,657
	N	90	90	90	90	90	90	90	90
Triglicéridos	Coeficiente de Correlación	,242*	-,370**	,066	1,000**	1,000	,682**	-,187	-,044
	Sig. (2-tailed)	,021	,000	,534	,000	.	,000	,078	,683
	N	90	90	90	90	90	90	90	90
Lípidos totales	Coeficiente de Correlación	,827**	,040	,633**	,679**	,682**	1,000	-,292**	,001
	Sig. (2-tailed)	,000	,712	,000	,000	,000	.	,005	,995
	N	90	90	90	90	90	90	90	90
IL- 6	Coeficiente de Correlación	-,245*	-,048	-,227*	-,188	-,187	-,292**	1,000	,480**
	Sig. (2-tailed)	,020	,653	,032	,076	,078	,005	.	,000
	N	90	90	90	90	90	90	90	90
PCR-us	Coeficiente de Correlación	-,045	-,030	-,101	-,047	-,044	,001	,480**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,672	,781	,344	,657	,683	,995	,000	.
	N	90	90	90	90	90	90	90	90

** Correlación es significativa al nivel 0.01 (2-cola)

*Correlación es significativa a el nivel 0.05 (2-cola)

Fuente: Datos experimentales