



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

COMPLEJO REGIONAL SUR

FACULTAD DE MEDICINA

# **TESIS**

## **INDICE DE ADIPOSIDAD VISCERAL Y PRODUCTOS DE ACUMULACIÓN LÍPIDICA Y SU RELACIÓN CON MIELOPEROXIDASA SÉRICA PARA VALORAR SUJETOS EN RIESGO CARDIOVASCULAR**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MEDICO CIRUJANO Y PARTERO

**PRESENTA**

SANDRA PAULINA CULEBRO ESPINOZA

**DIRECTOR EXPERTO**

D.C. ADRIANA NIEVA VÁZQUEZ

**DIRECTOR METODOLÓGICO**

D.C. IRMA DEL CARMEN ZAMORA GINEZ

TEHUACÁN, PUEBLA

OCTUBRE 2020



## SEDE DEL PROYECTO

- Laboratorio Clínico, Hospital Universitario de Puebla.
- Clínica *“Dale un minuto a tu vida”* asignado para el CA-319 *Metabologenómica*.
- Laboratorio de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

“En algún lugar, algo increíble está esperando ser conocido”

**Carl Sagan**



## VOTO APROBATORIO

**MTRA. ERNESTINA TORRES GÓMEZ  
COORDINADOR DE TITULACIÓN Y EGRESO  
COMPLEJO REGIONAL SUR  
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

### PRESENTE

Por medio de la presente le envío un cordial saludo y al mismo tiempo informo que la tesis de la alumna SANDRA PAULINA CULEBRO ESPINOZA: “**ÍNDICE DE ADIPOSIDAD VISCERAL Y PRODUCTOS DE ACUMULACIÓN LÍPIDICA Y SU RELACIÓN CON MIELOPEROXIDASA SÉRICA PARA VALORAR SUJETOS EN RIESGO**

**CARDIOVASCULAR**” ha pasado por el proceso de revisión conforme al reglamento realizándose las correcciones pertinentes, por lo que se da por concluida para que la alumna continúe con su proceso de titulación.

Agradeciendo la atención prestada a la presente quedo de usted como su atenta servidora.

### ATENTAMENTE

“PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR”

Tehuacán Puebla, a 29 de Octubre de 2020

---

DRA. EN C. ADRIANA NIEVA VÁZQUEZ  
DIRECTOR DE TESIS  
PROFESOR INVESTIGADOR CRS

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por permitirme culminar esta etapa de mi vida profesional y personal, por acompañarme y guiarme durante toda mi vida.

Agradezco a mis Padres Mario de Jesús Culebro Ceballos y Silvia Espinoza Hernández por apoyarme en todas las decisiones, por la educación y valores que me han inculcado, por ser ejemplo en todos los ámbitos de mi vida tanto en lo profesional como en lo personal, por cada uno de los consejos, el amor e impulsarme a volar para alcanzar mis metas.

Agradezco a mi familia abuelos, tíos y primos por todo el respaldo y el cariño hacia mi persona, por ser siempre estar aun en la distancia.

A mis tíos, Ramón Enoch Culebro Ceballos, Mario Fu Hernández, Eva Ravanales Portillo y Patricia Montoya Salazar por mostrarme panoramas de la carrera de Medicina y compartir conmigo sus experiencias y consejos.

Agradezco a la Dra. Adriana Nieva Vázquez por acompañarme y guiarme durante este proyecto, por la dedicación y los consejos durante estos meses.

Agradezco a la Dra. Irma del Carmen Zamora Ginez por su asesoría metodológica

Al Hospital Universitario de Puebla por permitir hacer uso de sus instalaciones para llevar a cabo este proyecto.

Al laboratorio del cuerpo Académico Metabologenómica, de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por darnos la facilidad de realizar todos los procedimientos técnicos.

A la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado por el recurso otorgado para los insumos y reactivos para la determinación de mieloperoxidasa.

Agradezco a mis maestros que han sido parte fundamental de mi formación como profesionista, por compartir conmigo sus conocimientos y experiencia.

Agradezco a mis amigos por todo lo que he aprendido de ustedes, por el apoyo durante los años que viví en Tehuacán y Aguascalientes por los buenos momentos y todas las experiencias vividas durante la carrera.

## DEDICATORIA

A mis padres Mario de Jesús Culebro Ceballos y Silvia Espinoza Hernández que me han tomado de la mano para guiarme durante toda mi vida.

A mis abuelos Enoch Culebro García, Hermilo Espinoza Escobar, Dina Luz Ceballos Figueroa y Hermila Hernández Cruz son los pilares de mi vida, han sido ejemplos de vida; agradezco el cariño, el amor los consejos y todo el apoyo brindado durante mi vida.

A mi hermano Mario Culebro Espinoza eres motivo para querer superarme cada día y que encuentres en mí un soporte en tu vida.

A mi familia Culebro Ceballos y Espinoza Hernández y a todos los que las conforman, tengan la certeza que contarán conmigo de la forma en la que he contado con ustedes.

A mi primo Juan Manuel Pérez Espinosa por acompañarme aún en la distancia y enseñarme que vivir con valentía es la manera más honorable de vivir.

# INDICE

## CAPÍTULO I

<b>1. ANTECEDENTES GENERALES</b>	2
1.1 Enfermedad cardiovascular	2
1.2 Epidemiología	2
1.3 Riesgo cardiovascular	6
1.4 Sistema de puntuación de Framingham	10
1.5 Índice de Castelli	11
1.6 Endotelio	12
1.7 Disfunción Endotelial	14
1.8 Proceso de Aterosclerosis	16
1.9 Placa vulnerable	18
1.9.1 Implicación de la inflamación en la placa vulnerable.	19
1.10 Placa complicada	21
<b>2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS</b>	22
2.1 Mieloperoxidasa	22
2.1.1 Mecanismos de acción de Mieloperoxidasa	23
2.1.2 Biosíntesis de Mieloperoxidasa	25
2.1.3 Relación de mieloperoxidasa y factores de riesgo cardiovascular	26
2.2 Obesidad	31
2.2.1 Fisiopatología de la obesidad	32
2.2.2 Obesidad e Inflamación	33
2.3 Productos de acumulación lipídica y su asociación a riesgo cardiovascular.	35
2.4 Índice de adiposidad visceral	39

## CAPÍTULO II

<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	44
<b>4. OBJETIVOS</b>	44
4.1 Objetivo general	44
4.2 Objetivos específicos	44

### **CAPÍTULO III**

<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>47</b>
5.1 Diseño y tipo de estudio	47
5.2 Ubicación espacio-temporal	47
5.3 Universo de Trabajo	47
5.3.1 Método de muestreo y tamaño de muestra	47
5.4 Criterios de selección	47
5.4.1 Criterios de inclusión	47
5.4.2 Criterios de exclusión	48
5.4.3 Criterios de eliminación	48
5.5 Definición de variables y escalas de medición	48
5.6 Técnicas y procedimientos	49
5.6.1 Estrategia de trabajo	49
5.6.2 Método de recolección de datos	50
5.6.3 Técnicas	51
5.7 Análisis Estadístico	51
5.8 Diagrama de flujo	52
5.9 Logística	53
5.9.1 Recursos Humanos	53
5.9.2 Recursos Materiales y Financieros	54
<b>6. Consideraciones éticas</b>	<b>54</b>

### **CAPÍTULO IV**

<b>7. Resultados</b>	<b>57</b>
<b>8. Discusión</b>	<b>70</b>
<b>9. Conclusiones</b>	<b>78</b>
<b>10. Perspectivas</b>	<b>80</b>

### **CAPÍTULO V**

<b>11. Anexos</b>	<b>82</b>
11.1 Consentimiento informado para participar en un estudio clínico de investigación	82
11.2 Historia Clínica	84

11.3 Test de identificación de trastorno debidos al consumo de alcohol	85
11.4 Cuestionario clasificación consumidores de cigarrillo	87
11.5 Cuestionario de trastornos de la conducta alimentaria	88
11.6 Calculo de poder estadístico	89
11.7 Técnica antropométrica y toma de tensión arterial	91
11.8 Caracterización Bioquímica	96
11.9 Técnica de ELISA para determinación de mieloperoxidasa	98
11.10 Escala de Framingham	103
11.11 Variables y escalas de medición	105
11.12 Definición conceptual y operacional de variables	106
<b>12. Bibliografía</b>	<b>108</b>

## RESUMEN

**Introducción:** Enfermedades cardiovasculares tienen un gran impacto sobre la morbimortalidad alrededor del mundo y su desarrollo es promovido por factores de riesgo cardiovascular. Se sabe que la grasa visceral está más fuertemente correlacionada con factores de RCV, enfermedad metabólica que la grasa subcutánea. El riesgo cardiovascular (RCV) puede ser estimado mediante escalas como el Índice de Castelli o la escala de Framingham. Se han propuesto nuevos marcadores que permiten estimar el RCV como el índice de adiposidad visceral (VAI) y los productos de acumulación lipídica (LAP). Así mismo se reconoce la participación de la enzima Mieloperoxidasa (MPO) como un biomarcador de riesgo RCV, inflamación y disfunción endotelial. Sin embargo no se conoce como se relaciona MPO con marcadores de adiposidad visceral.

**Objetivo:** Evaluar la relación del Índice de Adiposidad Visceral y Productos de Acumulación Lipídica con Mieloperoxidasa sérica en sujetos en riesgo cardiovascular.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, comparativo, transversal y prospectivo en 132 sujetos; personal académico y administrativo de la BUAP, Puebla, que aceptaron participar en el estudio y que cumplieron con los criterios de selección. Se realizó una caracterización clínica, antropométrica (IMC, PC), bioquímica (GA, CT, TG, HDL-c). De acuerdo al índice de Castelli (CT/HDL-c), con un corte de  $>3.5$  se conformaron 2 grupos de estudio: 1) sujetos sin RCV, 2) sujetos con RCV. Así mismo mediante la interpretación de la escala de Framingham se clasificaron en sujetos en riesgo bajo y riesgo moderado.

**Resultados:** VAI y LAP fueron significativamente mayores en el grupo con RCV en comparación con el grupo sin RCV, mismo comportamiento se observa en el grupo de RCV moderado comparado con los sujetos con RCV leve. Los niveles séricos de MPO fueron significativamente más altos para el grupo con RCV en comparación con el grupo sin RCV. MPO correlacionó significativamente con el índice de Castelli (CT/HDL-c), VAI y LAP.

**Conclusión:** VAI y LAP se correlacionó significativamente con los niveles séricos de MPO lo que se sugiere implementar los marcadores de adiposidad en la práctica clínica desde el primer hasta el tercer nivel de atención para valorar RCV en sujetos que no presentan enfermedad cardiovascular clínica. Lo cual nos permitirá un diagnóstico temprano y así impactar en la calidad de vida y en la disminución de comorbilidades y mortalidad de la población Mexicana.

**Palabras claves:** Mieloperoxidasa, índice de adiposidad visceral, productos de acumulación lipídica, riesgo cardiovascular.

## ***Abreviaturas***

---

<b>AHA</b>	American Heart Association / Asociación Americana del Corazón
<b>ASSIGN</b>	Assessing cardiovascular risk using Sign
<b>ApoA</b>	Apolipoproteína A
<b>ApoB</b>	Apolipoproteína B
<b>ATP III</b>	Adult Treatment Panel III
<b>AUC</b>	Area Under the Curve
<b>BAI</b>	Body Adiposity Index / Índice de Adiposidad Corporal
<b>BFGF</b>	Basic Fibroblast Growth Factor / Factor de Crecimiento Fibroblástico Básico
<b>CAD</b>	Coronary Artery Disease
<b>CAM</b>	Cell Adhesion Molecule / Molécula de adhesión celular.
<b>CE</b>	Células endoteliales
<b>CET</b>	Consumo Energético Total
<b>c-HDL</b>	Cholesterol High Density Lipoprotein / Lipoproteína de Alta Densidad
<b>c-LDL</b>	Cholesterol Low Density Lipoprotein / Lipoproteína de Baja Densidad
<b>CML</b>	Células Musculares Lisas
<b>CV</b>	Cardiovascular
<b>DM2</b>	Diabetes Mellitus Tipo 2
<b>DO</b>	Daño Orgánico
<b>ECA</b>	Enzima Convertidora de Angiotensina
<b>ECV</b>	Enfermedad Cardiovascular
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay / Ensayo por Inmunoabsorción ligado a Enzimas
<b>ENSAUT</b>	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
<b>EWETS</b>	Enlarged Waist Elevated Triglycerides Syndrome / Síndrome de Cintura Alargada y Triglicéridos Elevados

---

<b>FABP-aP2</b>	Fatty Acid Binding Protein, Adipocyte / Proteína transportadoras de Ácidos Grasos
<b>FFA</b>	Free Fatty Acids / Acidos Grasos Libres
<b>FRCV</b>	Factores Riesgo Cardiovascular
<b>GBTM</b>	Modelo de Trayectoria Grupal / Group Based Trejectory Modeling
<b>GLUT-4</b>	Glucose Transporter Type 4 / Proteína Transportadora de Glucosa 4
<b>GM- CSF</b>	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor / Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos y Granulocitos
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peróxido de Hidrogeno
<b>HAS</b>	Hipertensión Arterial Sistémica
<b>HC</b>	Hips Circunference / Circunferencia de Cadera
<b>HDL</b>	High Density Lipoprotein /Lipoproteina de Alta Dnesidad
<b>HGF</b>	Hepatic Growth Factor / Factor de Crecimiento Hepatocito
<b>HOMA-IR</b>	Homeostasis Model Assessmenty Of Insulin Resistence
<b>HT</b>	Hipertensión
<b>IC</b>	Índice de Castelli
<b>ICAM</b>	Intercellular Adhesion Molecule / Moléculas de adhesión endoteliales
<b>ICAM-1</b>	Intercellular Adhesion Molecule -1 / Molécula de Adhesión Intercelular-1
<b>ICAM-2</b>	Intercellular Adhesion Molecule -2 / Molécula de Adhesión Intercelular-2
<b>IDF</b>	International Diabetes Federation / Federación Internacional de Diabetes
<b>IE</b>	Índice Energético
<b>IKK</b>	Ikappa Beta kinase / I Kappa Beta Cinasa
<b>IL-1</b>	Interleukin -1 / Interleucina 1
<b>IL18</b>	Interleukine 18 / Interleucina 18
<b>IL1-β</b>	Interleukine 1 β / Interleucina 1 β
<b>IL-6</b>	Interleukine 6 / Interleucina 6

---

<b>IL-8</b>	Interleukine 8 / Interleucina 8
<b>IM</b>	Infarto a Miocardio
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>IRN</b>	Indicador de Rendimiento Neto
<b>IRS-1</b>	Insuline Receptor Substrate-1 / Substrato Receptor de Insulina 1
<b>JNK</b>	Jun N-terminal kinases / Cinasa N-terminal c-Jun
<b>LAP</b>	Lipid Accumulation Product / Producto de Acumulación Lipídica
<b>LDL</b>	Low Density Lipoprotein / Lipoproteína de baja densidad
<b>m RNA</b>	RNA mensajero
<b>MCP-1</b>	Monocyte Chemoattractant Protein-1 / Proteína Quimioatrayente de monocitos 1
<b>M-CSF</b>	Macrophage Colony Stimulating Factor / Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos
<b>MM-LDL</b>	Minimally Modified Low Density Lipoprotein
<b>MOAD</b>	Modelo de Distribución de Adiposidad / Model Of Adipose Distribution
<b>MPO</b>	Mieloperoxidasa
<b>MS-IDF</b>	Metabolic Syndrome – International Diabetes Federation
<b>MS-NCEP</b>	National Cholesterol Education Program Metabolic Syndrome
<b>NCEP</b>	National Cholesterol Education Program / Programa Nacional de Educación sobre Colesterol
<b>NCEP/ATP III</b>	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
<b>NF <math>\kappa</math>-<math>\beta</math></b>	Nuclear factor Kappa Beta Factor Nuclear Kappa Beta
<b>NHANES III</b>	The Third National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NHLBI</b>	National Hearth, Lung and Blood Institute / Instituto Nacional del Corazón los Pulmones y la Sangre
<b>NO</b>	Nitric Oxide / Óxido Nitrico
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud

---

<b>ox-LDL</b>	Oxized Low Density Lipoprotein / Lipoproteína de baja densidad baja Oxidada
<b>PAD</b>	Presión Arterial Diastólica
<b>PAF</b>	Platelet-Activating Factor / Factor Activador de Plaquetas
<b>PAI-1</b>	Plasminogen Activator Inhibitor-1 / Inhibidor del Activador de Plasminógeno
<b>PAS</b>	Presión Arterial Sistólica
<b>PC</b>	Perímetro de Cintura
<b>PDGF</b>	Platelet-Derived Growth Factor / Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas
<b>PECAM- 1</b>	Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 / Molécula de Adhesión Endotelial Plaquetaria-1
<b>Pos RE</b>	Pos Retículo Endoplasmatico
<b>PREDT2</b>	Prediabetes tipo 2
<b>PreCIS</b>	Preventive Cardiology Information System
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma / Receptor Gamma Activado por Proliferadores de Peroxisomas
<b>Pro MPO</b>	Pro Mieloperoxidasa
<b>PROCAM</b>	Prospective Cardiovascular Münster Study
<b>ROC</b>	Receiver Operating Characteristic / Característica Operativa del Receptor
<b>RSH</b>	Residuo
<b>RVC</b>	Riesgo Cardiovascular
<b>SCA</b>	Síndrome Coronario Agudo
<b>SCORE</b>	Systematic Coronary Risk Evaluation / Evaluación Sistemática del Riesgo Coronario
<b>SHBG</b>	Sex Hormone Binding Globulin / Globulina Fijadora de Hormonas Sexuales
<b>SICA</b>	Síndrome Coronario Agudo
<b>SM</b>	Síndrome Metabólico
<b>sOB-R</b>	Receptores Solubles de Leptina / Soluble Leptin Receptor

---

<b>SOP</b>	Síndrome de Ovario Poliquístico
<b>TAS</b>	Tensión Arterial Sistólica
<b>TAD</b>	Tensión Arterial Diastólica
<b>TAV/TAS</b>	Tejido Adiposo Visceral / Tejido Adiposo Subcutáneo
<b>TCMD</b>	Tomografía Computarizada Multidetector
<b>TG</b>	Triglicéridos
<b>TLR's</b>	Toll-like Receptors / Receptor de Tipo Toll
<b>TNF</b>	Tumoral Necrosis Factor / Factor de Necrosis Tumoral
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumoral Necrosis Factor alpha / Factor de Necrosis Tumoral alfa
<b>US PCR</b>	Proteína C Reactiva Ultra sensible
<b>V WF</b>	Von Willebrand Factor / Factor de Von Willebrand
<b>VAI</b>	Visceral Adposity Index / Índice de Adiposidad Visceral
<b>VCAM</b>	Vascular Cell Adhesion Molecule / Moléculas de Adhesión Celular Vascular
<b>VCAM -1</b>	Vascular Cell Adhesion Molecule 1 / Moléculas de Adhesión Celular Vascular 1
<b>VEGF</b>	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular / Vascular Endothelial Growth Factor
<b>WC</b>	Waist Circunference / Circunferencia de Cintura
<b>WHR</b>	Waist Hips Relation / Relación Cintura Cadera

## **Figuras**

---

- Figura 1.** Mapa mundial de distribución de tasas de mortalidad por ECV en hombres.
- Figura 2.** Mapa mundial de distribución de tasas de mortalidad por ECV en hombres.
- Figura 3.** Inicio de eventos en el desarrollo de una lesión de estría grasa.
- Figura 4.** Progresión de la lesión.
- Figura 5.** Ruptura de placa y trombosis.
- Figura 6.** Mecanismo de acción de mieloperoxidasa.
- Figura 7.** Función oxidasa de la mieloperoxidasa.
- Figura 8.** Formación de MPO a partir del gen 17q12-24.
- Figura 9.** Mecanismo propuesto para la biosíntesis de mieloperoxidasa.
- Figura 10.** Mecanismos moleculares involucrados en la aterosclerosis.
- Figura 11.** Báscula OMRON Hbf-514 c Sensor Full Body.
- Figura 12.** Postura correcta para la medición de peso.
- Figura 13.** Posición del paciente para toma de talla.
- Figura 14.** Posición para la toma de perímetro de cintura.
- Figura 15.** Determinación de MPO humana por método de ELISA.
- Figura 16.** Sistema de puntuación de Framingham para género masculino.
- Figura 17.** Sistema de puntuación de Framingham para género femenino.

## **Cuadros**

---

- Cuadro 1.** Factores de Riesgo Cardiovascular
- Cuadro 2.** Clasificación de estado nutricional por IMC
- Cuadro 3.** Características demográficas, antropométricas y bioquímicas de los grupos de estudio para escala de Framingham.
- Cuadro 4.** Características demográficas, antropométricas y bioquímicas de los grupos de estudios para índice de Castelli.
- Cuadro 5.** Análisis de correlación
- Cuadro 6.** Material Suministrado en Kit ELISA MPO
- Cuadro 7.** Preparación de estándar para técnica ELISA MPO
- Cuadro 8.** Variables y escalas de medición
- Cuadro 9.** Definición conceptual y operacional de las variables

## Gráficas

---

- Gráfico 1.** Mortalidad prematura por enfermedades cardiovasculares. Hombres de 30 a 69 años.
- Gráfico 2.** Mortalidad prematura por enfermedades cardiovasculares. Mujeres de 30 a 69 años.
- Gráfico 3.** Riesgo cardiovascular global por Índice de Castelli.
- Gráfico 4.** Riesgo cardiovascular global por Escala de Framingham.
- Gráfico 5.** Niveles de VAI de los dos grupos de estudio del Índice de Castelli.
- Gráfico 6.** Niveles de VAI de los dos grupos de estudio de la Escala de Framingham.
- Gráfico 7.** Niveles de LAP de los dos grupos de estudio del Índice de Castelli.
- Gráfico 8.** Niveles de LAP de los dos grupos de estudio de la Escala de Framingham.
- Gráfico 9.** Niveles de MPO de los dos grupos de estudio del Índice de Castelli.
- Gráfico 10.** Niveles de MPO de los dos grupos de estudio de la Escala de Framingham.
- Gráfico 11.** Niveles de VAI de los dos grupos de estudio del Índice de Castelli por género.
- Gráfico 12.** Niveles de VAI de los dos grupos de estudio de la Escala de Framingham por género.
- Gráfico 13.** Niveles de LAP de los dos grupos de estudio del Índice de Castelli por género.
- Gráfico 14.** Niveles de LAP de los dos grupos de estudio de la Escala de Framingham por género.
- Gráfico 15.** Niveles de MPO de los dos grupos de estudio del Índice de Castelli por género.

**Gráfico 16.** Niveles de MPO de los dos grupos de estudio de la Escala de Framingham por género.

**Gráfico 17.** Análisis de correlación bivariada entre el índice de Castelli con la concentración de MPO.

**Gráfico 18.** Análisis de correlación bivariada entre VAI con la concentración de MPO.

**Gráfico 19.** Análisis de correlación bivariada entre LAP con la concentración de MPO

# CAPÍTULO I

## **1. ANTECEDENTES GENERALES**

### **1.1 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

Las enfermedades cardiovasculares son causadas por los trastornos del corazón y vasos sanguíneos. Se incluye dentro de este grupo a la cardiopatía coronaria (ataques cardíacos), enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular), hipertensión (presión arterial elevada), arteriopatía periférica, cardiopatía reumática, cardiopatía congénita e insuficiencia cardíaca. (OPS/OMS, 2014)

Enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales causas de muerte, morbilidad y gasto sanitario en los países industrializados, así como en muchas áreas en desarrollo. La detección y control de los factores de riesgo cardiovascular es una estrategia preventiva esencial. (Valdés et al., 2014)

El problema subyacente a la enfermedad cardiovascular es la aterosclerosis, que progresa a lo largo de los años, los síntomas aparecen generalmente a mediana edad, cuando el proceso de aterosclerosis suele estar en una fase avanzada. Los episodios coronarios (infarto de miocardio) y cerebrovasculares (ataque apoplético) agudos se producen de forma repentina y conducen a menudo a la muerte antes de que pueda otorgarse la atención médica requerida. La modificación de los factores de riesgo puede reducir los episodios cardiovasculares y la muerte prematura tanto en las personas con enfermedad cardiovascular establecida como en aquellas con alto riesgo cardiovascular debido a uno o más factores de riesgo. (OMS, 2008)

### **1.2 EPIDEMIOLOGÍA**

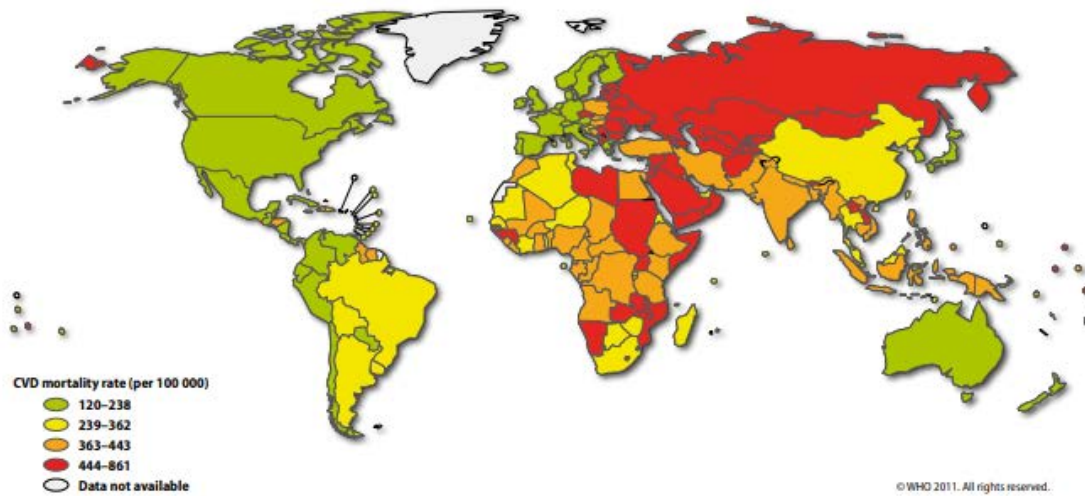
Las enfermedades cardiovasculares (ECV), son la causa número 1 de muerte en todo el mundo. Un 30% de todas las muertes que se producen en el mundo cada año son atribuibles a las enfermedades cardiovasculares. Se estima que en 2010 fallecieron por estas causas 18,1 millones de personas, de las cuales el 80% vivía en países de ingresos bajos y medianos (Figura 1 y 2). (OPS, 2011)

En 2008, se estima que 17,3 millones de personas fallecieron por causa de una enfermedad cardiovascular, los ataques cardíacos fueron responsables de 7.3 millones de muertes y accidentes cerebrovasculares fueron responsables de 6.2 millones de muertes. (OPS, 2011)

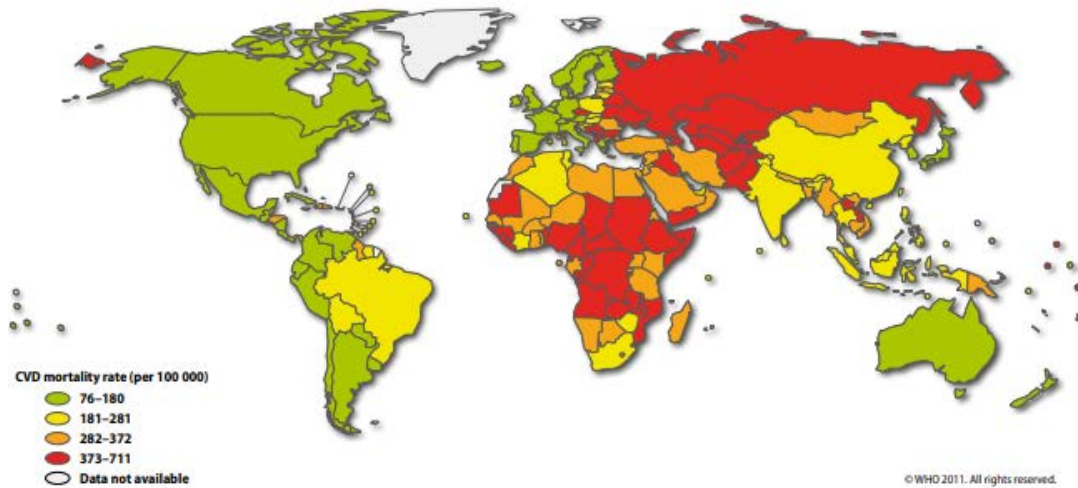
El envejecimiento de la población, el tabaquismo, la dieta hipercalórico con alto contenido de grasas saturadas y la inactividad física, principalmente, en el contexto de la globalización y el crecimiento urbano muchas veces no planificado, explican las altas prevalencias de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes y obesidad. En 2007 en la región de las Américas 1.5 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares (30% de los fallecidos por todas las causas), de los cuales 662.011 tuvieron una cardiopatía isquémica (299.415 mujeres y 362.596 hombres) y 336.809, una enfermedad cerebrovascular (183.689 mujeres y 153.120 hombres). Situación compleja en América Latina, porque alrededor de 40% de las muertes se producen prematuramente, justo en el momento de mayor productividad de la vida, cuando el impacto económico y social es más sustantivo, y porque la tasa de discapacidad resultante es una carga demasiado pesada para los individuos, las familias y los sistemas de salud. (OPS, 2011)

La hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y el tabaquismo, vistos en conjunto, explican más del 80% de las enfermedades cardiovasculares, pero la hipertensión es el factor de riesgo con más peso y se asocia con el 62% de los accidentes cerebrovasculares y al 49% de la cardiopatía isquémica. (OPS, 2011)

La epidemia de obesidad, que muchas veces comienza edad temprana; en la infancia, ha aumentado en todo el mundo. En el año 2008, 1,500 millones de adultos tenían exceso de peso. Dentro de este grupo más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres eran obesos. (OPS, 2011)



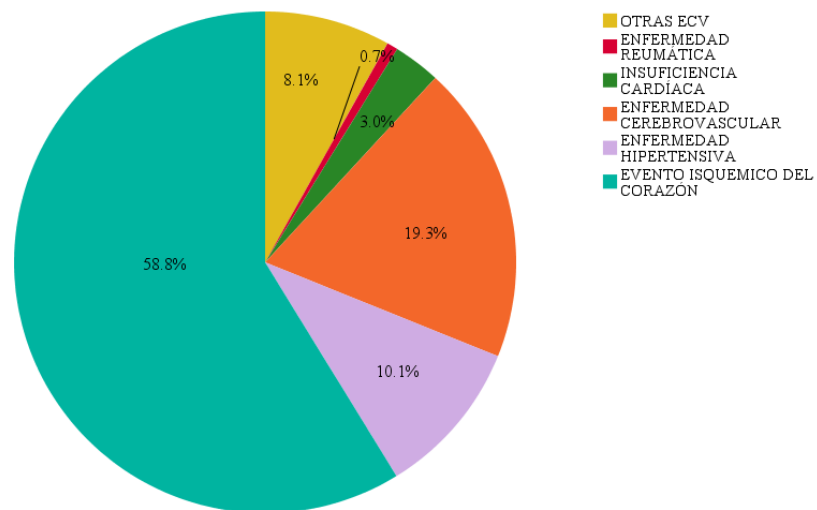
**Figura 1.** Mapa mundial de distribución de tasas de mortalidad por ECV en hombres (Edad estandarizada por 1000,000) Fuente: WHO Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control, 2011.



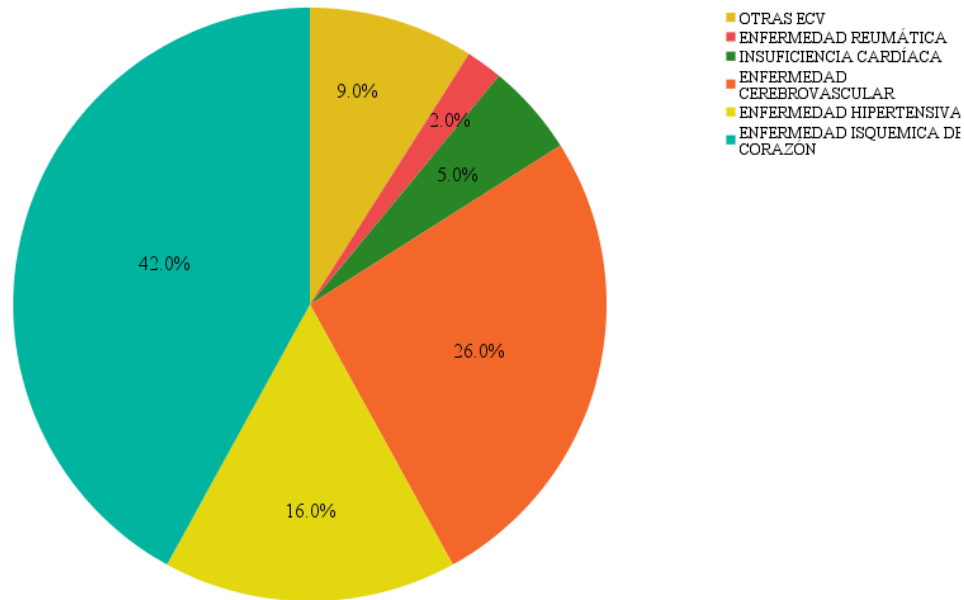
**Figura 2.** Mapa mundial de distribución de tasas de mortalidad por ECV en mujeres (Edad estandarizada por 1000,000) Fuente: WHO Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control, 2011.

En México se estima que las enfermedades cardiovasculares, representan el 77% del total de muertes de adultos. Las ECV representaron casi una cuarta parte (24%) de estos decesos en el año 2011, algunos de los factores de riesgo, relacionados con las enfermedades cardiovasculares en adultos en México, se describen a continuación: 17% de la población es fumadora, se consume 7.2 litros de alcohol por persona, 22.8% tienen hipertensión, que puede aumentar el riesgo de ataque o insuficiencia cardíaca, enfermedad renal o derrame cerebral, más de 1 de cada 3 adultos (32.1%) adultos en México son obesos, en el año 2014 casi un tercio de las mujeres (32.7%) fueron clasificadas como obesas; por lo que la obesidad es el factor de riesgo cardiovascular más común entre las mujeres. (OMS, 2011)

En el año 2011 se determinó que las enfermedades cardiovasculares representaban un 19% de las muertes prematuras en hombres y mujeres. Entre la mortalidad prematura representada por enfermedad cardiovascular, la enfermedad isquémica de corazón representa el 58% de mortalidad en hombres y 42% de mortalidad en mujeres. En la gráfica 1 y 2 se representan las causas de mortalidad prematura por enfermedad cardiovascular. (OMS, 2011)



**Gráfico 1.** Mortalidad prematura por enfermedades cardiovasculares. Hombres de 30 a 69 años México 2011. ECV: Enfermedad Cardiovascular Fuente Adaptado: OPS/OMS Sistema de información regional de mortalidad, 2014.



**Gráfico 2.** Mortalidad prematura por enfermedades cardiovasculares. Mujeres de 30 a 69 años México 2011. ECV: Enfermedad Cardiovascular. Adaptado de: OPS/OMS Sistema de información regional de mortalidad, 2014.

### 1.3. RIESGO CARDIOVASCULAR

Se define al riesgo cardiovascular como la probabilidad de padecer un evento cardiovascular en un determinado período, que habitualmente se establece en 5 ó 10 años. (Vega et al., 2011)

La enfermedad cardiovascular está caracterizada por múltiples causas, confluentes e interrelacionadas, la evaluación de todos los factores de riesgo cardiovascular conocidos proporciona un perfil del riesgo de cada paciente, lo que permite asegurar un tratamiento apropiado de cada factor de riesgo dentro de ese contexto multifactorial. (Vega et al., 2011)

Los factores de riesgo son aquellos signos biológicos o hábitos adquiridos que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con una enfermedad concreta. La enfermedad cardiovascular tiene origen multifactorial, y un factor de riesgo debe ser considerado dentro del contexto de los otros. (Vega et al., 2011)

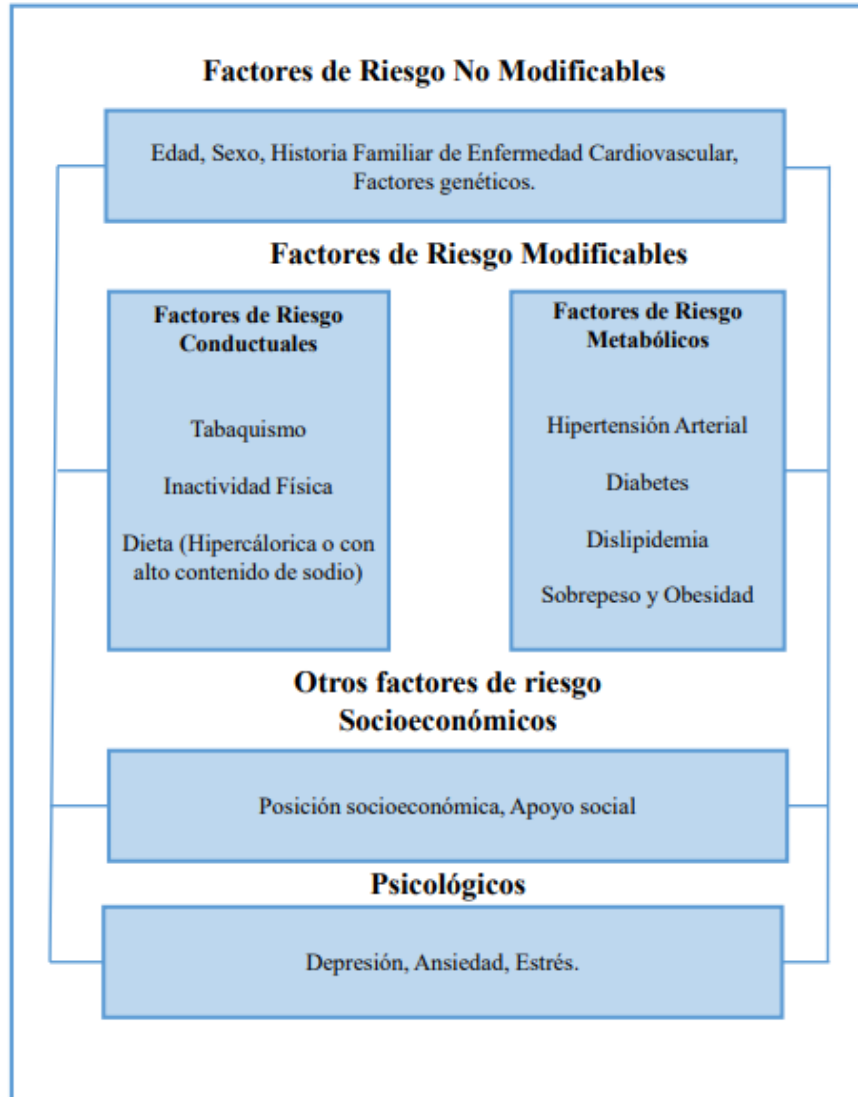
El concepto de factores de riesgo cardiovascular fue introducido por primera vez por el Dr Kannel en el contexto del Estudio de Framingham de 1967. La hipertensión, diabetes, dislipidemia y tabaco fueron las primeras condiciones que se establecieron como riesgo cardiovascular. En las últimas décadas, nuevos factores de riesgo se han relacionado a procesos inflamatorios y a enfermedad cardiovascular, así como también se ha considerado a comportamientos, condiciones psicológicas y socioeconómicas. (Mejía et al., 2015)

Los factores de riesgo cardiovascular, clásicos o tradicionales, se dividen en 2 grandes grupos: no modificables (edad, sexo, historia familiar de riesgo cardiovascular y factores genéticos), y modificables (dislipidemia, tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial, dietas hipercalóricas, con alto contenido de sodio, sobrepeso, obesidad e inactividad física) (Cuadro 1). . (Vega et al., 2011)

Los factores de riesgo modificables son el resultado del comportamiento humano y el estilo de vida por lo tanto podrían prevenirse. (Mejía et al., 2015) Aunque el impacto de factores de riesgo individuales como la hipertensión arterial, la dislipidemia, el tabaquismo y la diabetes, entre otros, está bien establecido y mejora la predicción del riesgo cardiovascular, en décadas pasadas se ha apreciado que el tratamiento del riesgo cardiovascular global tiene mayor impacto, el cual requiere la evaluación y el tratamiento de múltiples factores de riesgo, ya que estudios epidemiológicos a gran escala han evidenciado que los factores de riesgo tienen un efecto sinérgico, más que aditivo, sobre el riesgo cardiovascular total. (Vega et al., 2011)

Existen 2 métodos de cálculo del riesgo cardiovascular: cualitativos y cuantitativos. Los cualitativos se basan en la suma de factores de riesgo o la medición de su nivel y clasifican al individuo en: riesgo leve, moderado, alto y muy alto; los cuantitativos, por su parte, están basados en ecuaciones de predicción de riesgo que nos dan un número que es la probabilidad de presentar un evento cardiovascular en un determinado tiempo, y la forma de cálculo es a través de programas informáticos o de las llamadas tablas de riesgo cardiovascular, que son unas herramientas de enorme utilidad para la toma de decisiones en la práctica clínica habitual. (Vega et al., 2011)

**Cuadro 1.** Factores de riesgo cardiovascular



Fuente: Mejía et al., 2015

El objetivo fundamental de calcular el riesgo cardiovascular es clasificar a los pacientes e intervenir con tratamiento farmacológico y no farmacológico en individuos de alto riesgo, que se definen según criterio de las distintas sociedades y organismos de las distintas regiones del mundo. La valoración global del riesgo mediante modelos multifactoriales, predice el riesgo global individual de forma más exacta. En la actualidad los algoritmos para predecir el riesgo cardiovascular se basan en las tablas de riesgo cardiovascular, y las más utilizadas están basadas en la ecuación de riesgo del estudio de Framingham, que estima el riesgo global para eventos cardíacos como infarto del miocardio, muerte súbita de origen cardíaco, e insuficiencia coronaria para un período de 10 años, y según los resultados, menos de 10 % se considera riesgo bajo, entre el 10 y 20 % riesgo moderado y más de 20 % alto riesgo. Las tablas de riesgo cardiovascular fueron diseñadas de acuerdo a las tasas de mortalidad, riesgo coronario y cardiovascular de las distintas poblaciones alrededor del mundo. (Vega et al., 2011)

En el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, la mayoría de las sociedades científicas de varios países coinciden en la evaluación del riesgo cardiovascular, considerando todos los factores de riesgo relevantes y expresando el riesgo en términos absolutos, generalmente en bajo, moderado y alto riesgo, lo cual conlleva al uso de modificaciones en el estilo de vida o tratamiento farmacológico, y la intensidad del tratamiento que estará basada en la magnitud del riesgo absoluto. (Vega et al., 2011)

Los factores de riesgo son las características que posee el individuo (en general variables continuas) que se asocian de forma estadística con la prevalencia de enfermedad cardiovascular, o con la tasa de acontecimientos de la misma. Mientras que el riesgo atribuible a un factor de riesgo se refiere a la diferencia absoluta entre la tasa de acontecimientos o la prevalencia de enfermedad entre los sujetos que tienen dicho factor y los que no lo tienen (Factores de riesgo modificables). El riesgo absoluto se define como probabilidad numérica que tiene un individuo de desarrollar enfermedad cardiovascular dentro de un periodo de tiempo dado expresado como un porcentaje. (Camacho P., 2019)

Todas las guías actuales sobre prevención de ECV en la práctica clínica recomiendan la evaluación del riesgo de ECV total, ya que la aterosclerosis suele ser el resultado de un conjunto de factores de riesgo. La prevención de la ECV en una persona

debe adaptarse a su riesgo cardiovascular total; cuanto mayor el riesgo, más intensamente debe aplicarse la estrategia de tratamiento y prevención de complicaciones. (Piepoli et al., 2016)

#### **1.4 SISTEMA DE PUNTUACIÓN DE FRAMINGHAM**

Existen muchos sistemas de evaluación del riesgo cardiovascular disponibles para su uso en personas aparentemente sanas, incluidos los sistemas de puntuación de Framingham, Evaluación Sistemática de Riesgo Coronario (SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation), Evaluación del Riesgo Cardiovascular mediante Signos (ASSIGN: Assesing Cardiovascular Risk Using SIGN), Q-Risk, el sistema de evaluación PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) y el proyecto CUORE, ecuaciones de Cohortes Agrupadas y Globorisk. En la práctica, la mayoría de los sistemas de cálculo de riesgo funcionan de modo parecido cuando se aplica a poblaciones comparables a aquellas de las que se derivaron los sistemas de cálculo de riesgo. (Piepoli et al., 2016)

En México las escalas establecidas para clasificar el riesgo cardiovascular son la estratificación de riesgo cardiovascular de acuerdo a la presión arterial, la estratificación del riesgo cardiovascular de acuerdo a LDL-c, el sistema de puntuación de Framingham, y SCORE. (Camacho P., 2019)

El primer intento de crear una función de riesgo multivariante para la enfermedad coronaria en el estudio de Framingham fue publicado por Truett, Cornfield y Kannel en 1967. (Mahmood et al., 2014)

Con el fin de adaptar la ecuación de riesgo de Framingham a las recomendaciones del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI: National Heart Lung and Blood Institute) y al Programa Nacional de Educación sobre Colesterol (NCEP: National Cholesterol Education Program), las tablas para calcular riesgo cardiovascular han sufrido variaciones en sus variables para adaptarse a las recomendaciones de las guías de manejo de enfermedad cardiovascular a través de los años, con objetivo es predecir eventos cardiovasculares en etapas más tempranas y disminuir la mortalidad por eventos cardiovasculares. (Mahmood et al., 2014)

Cabe mencionar que la mayoría de las estimaciones de RCV a 5 y 10 años se basan en ecuaciones de regresión multivariable derivadas de la cohorte de Framingham en la cuales a los niveles de los factores de riesgo clásicos (edad, colesterol total, HDL-c, tensión arterial sistólica, tabaquismo) se les asigna una puntuación para estimar el riesgo de enfermedad cardiovascular de forma separada en hombres y mujeres. La puntuación de riesgo calculada se traduce en una probabilidad absoluta de desarrollar enfermedad cardiovascular en ese periodo de tiempo. Así, un paciente con una estimación de riesgo a 10 años del 8%, se debe de interpretar como que de 100 personas similares a él, podemos esperar que 8 sufrirán un evento en los próximos 10 años. (Piepoli et al., 2016)

## 1.5 INDICE DE CASTELLI

Por su parte en 1985, en un análisis preliminar del estudio Framingham, el Dr. William Castelli refirió que la razón colesterol total/colesterol de lipoproteínas de alta densidad (CT/HDL-c) o índice de Castelli era un excelente predictor de riesgo coronario y sugirió una meta < 4,5 para su población de estudio e indicó tratamiento hipolipemiente ante valores mayores. (Siniawski et al., 2011)

El índice de Castelli tiene una alta capacidad de predicción discriminatoria para la enfermedad coronaria por lo que es un buen indicador de riesgo vascular, teniendo un valor predictivo mayor que los parámetros de lipoproteínas aisladas. Un aumento en la concentración de colesterol total, y específicamente el colesterol LDL-c, indica aterogenicidad, mientras que la concentración reducida de colesterol HDL-c se correlaciona con numerosos factores de riesgo, incluidos los componentes del síndrome metabólico y es considerado un factor de riesgo independiente. (Bartimaeus et al., 2017)

La importancia de índice de Castelli reside en que incluye en su fórmula a colesterol total que refleja la carga total del colesterol transportado en las lipoproteínas aterogénicas y está estrechamente asociado con la progresión de la placa aterosclerótica. El colesterol total comprende el colesterol transportado por todas las partículas potencialmente aterogénicas incluyendo LDL-c y HDL-c. Varios metaanálisis encontraron que el HDL-c se

correlacionó más estrechamente con el riesgo cardiovascular que el LDL-c, tanto al inicio como durante el tratamiento. (Barbalho et al., 2019)

Siniawski et al., 2010 en un estudio realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires con 283 sujetos cuyo objetivo fue identificar el punto de corte óptimo de índice de Castelli que discrimine entre sujetos con una  $rApoB/ApoA \leq 0.43$  y  $> 0.43$  y propone una meta actualizada del índice de Castelli a  $< 3.25$ . (Siniawski et al., 2011)

Bartimeus et al., 2017 en un estudio realizado 300 hombres (56.3%) y mujeres (43.7%) jóvenes aparentemente sanos dentro del rango de edad de 18-45 años que residían en Port Harcourt reportó que no se encontraron diferencias significativas ( $p > 0.05$ , 1.601) en el valor de índice de Castelli 1 entre los sujetos masculinos y femeninos estudiados. (Bartimeus et al., 2017) Por otra parte, Bhardwaj et al., 2013 realizó un estudio en 120 sujetos en un rango de edad de 35-60 años, conformaron 2 grupos de estudio, grupo control aparentemente sanos ( $n=60$  pacientes) y grupos con pacientes con enfermedad coronaria confirmados mediante angiografía ( $n=60$ ). Encontraron que los pacientes con enfermedad coronaria tuvieron un aumento estadísticamente significativo ( $p = 0.005$ ) en TG y una disminución estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ) en HDL-c. No se encontró diferencia significativa en los niveles de colesterol total y LDL-c entre los grupos de estudio, sin embargo; el índice de Castelli fue significativamente elevado en los casos en comparación con los controles ( $p<0.001$ ). Al mismo tiempo en otras investigaciones se refuerza el índice CT/HDL-c como un objetivo secundario de la terapia, considerando que es un índice de riesgo cardiovascular más sensible y específico que el colesterol total, particularmente en individuos con  $TG>300$ mg/dl. (Bhardwaj et al., 2013)

## 1.6 ENDOTELIO

El endotelio es una monocapa de células que recubre la pared luminal de los vasos sanguíneos, regula la interacción de proteínas y células circulantes con las células residentes en la pared vascular, ejerciendo un papel central como sensor y transmisor de señales con funciones fisiológicas anticoagulantes, procoagulantes, fibrinólisis y de tono vascular. El endotelio contribuye a la homeostasis vascular a través del control continuo de

estímulos que recibe y la adaptación de su estado funcional de este modo protege a la pared arterial frente al desarrollo de lesiones. Las células endoteliales (CE), mediante un programa de expresión génica, síntesis y procesamiento de proteínas altamente regulable, son capaces de detectar los cambios tanto químicos (liberación de moléculas en su entorno) y físicos (estrés mecánico y hemodinámico) y transformarlos en respuestas funcionales adaptativas. (Ramírez Guerrero, 2019)

El endotelio controla la actividad de las células musculares lisas (CML) de la capa media (tono vascular/ proliferación) tiene funciones antitrombóticas (inhibe la adhesión plaquetaria y la coagulación, y regula el sistema fibrinolítico), y modula el tránsito de macromoléculas, como las lipoproteínas, y la adhesión de leucocitos (monocitos/linfocitos T) a la pared arterial a través de glicocálix una capa fina y frágil (compuesta de glicoproteínas, glicoaminoglicanos y proteoglicanos). Las glicoproteínas interactúan con los sistemas de coagulación, fibrinólisis y hemostático, actúan como moléculas de adhesión y se dividen en selectina E; activada por interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ : Tumoral Necrosis Factor alpha) y lipopolisacaridos; selectina P estimulada por histamina y trombina; integrinas cuya función es mediar la interacción de células endoteliales con plaquetas e inmunoglobulinas molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM 1: Intercellular Adhesion Molecule 1), molécula de adhesión intercelular 2 (ICAM-2: Intercellular Adhesion Molecule 2) y molécula de adhesión de células endoteliales de plaquetas 1 (PECAM-1: Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1) que median la adhesión de leucocitos y plaquetas al endotelio favoreciendo la diapédesis. De su parte el glicocálix repele moléculas con carga negativa mayores a 70kDa, eritrocitos, leucocitos y plaquetas. La destrucción del glicocálix provoca un incremento de permeabilidad capilar y un mayor contacto de leucocitos y plaquetas con las células endoteliales. (Ramírez Guerrero, 2019)

La restricción de tráfico de macromoléculas entre la sangre y la pared vascular se realiza mediante un complejo sistema microvesicular compuesto por caveolas y un glicocálix en su superficie apical rico en glucosaminoglicanos que permiten la absorción de macromoléculas. La pérdida de esta función permite un mayor depósito de moléculas circulantes como fibrinógeno, LDL-c principalmente, dando paso al inicio del proceso de disfunción endotelial. (Ramírez Guerrero, 2019)

## 1.7 DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La disfunción endotelial se define como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular, y que puede facilitar el desarrollo de aterosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis. Provocado por la presencia e interacción de factores de riesgo coronario bien conocidos (el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión y otros factores emergentes (radicales libres de oxígeno, homocisteína, infecciones, déficit estrogénico, etc) que conllevan a un proceso de disfunción endotelial. (Badimón & Martínez-González, 2006)

Concentraciones aterogénicas de LDL-c y LDL oxidadas (oxLDL) regulan negativamente la síntesis de proteoglicanos e incrementan la degradación de proteoglicanos del heparán sulfato que son componentes de la matriz extracelular del espacio subendotelial, a través de una inducción de la secreción endotelial de *heparinasa*, lo que favorece la permeabilidad vascular. Además las LDL-c regulan a la baja los valores de expresión de *lisil-oxidasa-endotelial*, una enzima que regula la maduración de la matriz extracelular y la permeabilidad endotelial y favorece la transformación patológica de la matriz subendotelial. (Badimón & Martínez-González, 2006)

La activación del endotelio conlleva la expresión/secreción de citocinas, como la interleucina 1 (IL-1), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF: Platelet-Derived Growth Factor), factor de crecimiento de fibroblastos (BFGF: Basic Fibroblast Growth) y proteína quimioatrayente de monocitos1 (MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1) y la exposición de proteínas de superficie que actúan como moléculas de adhesión para receptores específicos de leucocitos circulantes. Por otra parte las concentraciones aterogénicas de LDL-c (>160 mg/dl) incrementan la expresión de moléculas de adhesión inducidas por citocinas e incrementan la adhesión de monocitos. El proceso de adhesión comienza con el deslizamiento de los leucocitos sobre la superficie endotelial, la posterior adhesión y finalmente su transmigración a través del endotelio. El proceso inicia en la fase de rodamiento y adhesión que resulta de la interacción específica

entre los leucocitos y las moléculas de adhesión expresadas por el endotelio. El rodamiento representa la interacción entre los leucocitos y las selectinas, con la consiguiente adhesión en la que participan otras moléculas de adhesión celular (CAM: Cell Adhesion Molecule) de la familia de las inmunoglobulinas, como moléculas de adhesión intercelular (ICAM: Intercellular Adhesion Molecule) y la molécula de adhesión vascular (VCAM: Vascular Cell Adhesion Molecule). El endotelio activado por agentes proinflamatorios y aterogénicos (citocinas, oxLDL, etc) expresa CAM que no se hallan presentes en el endotelio normal, como VCAM-1 y sobreexpresa otras, como ICAM-1. (Badimón & Martínez-González, 2006)

El óxido nítrico (NO: Nitric Oxide) que es una molécula sintetizada por el endotelio, que regula el mayor número de procesos homeostáticos locales, con funciones ateroprotectoras de origen endotelial: vasodilatador, antiagregante plaquetario, inhibidor de la proliferación de las (CML), antioxidante e inhibidor de la expresión de CAM y de la adhesión de monocitos. Durante el proceso inflamatorio sus funciones se ven alteradas y se perturba profundamente la homeostasis vascular potenciando el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. (Badimón & Martínez-González, 2006)

El mecanismo de acción del NO en situaciones de disfunción secreta factor activador de plaquetas (PAF: Platelet-Activating Factor), moléculas de adhesión para las plaquetas como el factor V de la coagulación, factor de Von Willebrand (VWF: Von Willebrand Factor), trombospondina y fibronectina; asimismo, en respuesta a distintos factores fisiopatológicos expresa factor tisular. Además factores proaterogénicos, como las oxLDL, citocinas proinflamatorias, angiotensina II y las especies reactivas de oxígeno, inducen apoptosis de las CE. La pérdida del endotelio vascular activa la inmediata adhesión/agregación plaquetaria local, que liberan localmente sustancias vasoactivas y factores de crecimiento, que contribuyen al desarrollo de las lesiones en las placas ateroscleróticas; asimismo la exposición del componente lipídico dispara la trombosis a través de la vía factor tisular-trombina entre otras vías. (Badimón & Martínez-González, 2006)

## 1.8 PROCESO DE ATEROESCLEROSIS

El proceso inflamatorio de la aterosclerosis tiene un papel fundamental. La rotura de la placa aterosclerótica conlleva a la exposición de la luz vascular a sustancias protrombóticas que desencadenan la activación y agregación plaquetaria asimismo aumenta el estado proinflamatorio local y la disfunción endotelial, por otra parte se activan la vía extrínseca de la coagulación y la generación de fibrina. (Martínez M., 2014)

La aterosclerosis humana es un proceso patológico de origen multifactorial, con participación multisistémica y de excepcional complejidad, comportándose como un desorden inflamatorio crónico que involucra el sistema endocrino metabólico, vascular e inmunológico y que termina en manifestaciones locales y sistémicas. (Martínez M., 2014) En esencia, la aterosclerosis se compone de dos fenómenos interrelacionados:

- **Aterosis:** Se refiere a la acumulación local de lípidos intracelulares y extracelulares, formación de células espumosas y reacción inflamatoria. (Martínez M., 2014)
- **Esclerosis:** Se refiere al endurecimiento cicatrizal de la pared arterial, que se caracteriza por el aumento del número de miocitos, aumento de producción de fibras de colágeno, distrofia de la matriz extracelular y su posterior calcificación, necrobiosis y mayor infiltración inflamatoria. (Martínez M., 2014)

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 participan HDL-c. (Martínez M., 2014)

Con la disfunción endotelial aumenta la permeabilidad de lipoproteínas al endotelio vascular dando lugar a un aumento en la penetración de LDL-c en la pared vascular, que excede la posibilidad del sistema de transporte inverso del colesterol para devolverlo al torrente sanguíneo. Asimismo algunos factores de riesgo como la diabetes y el tabaquismo reducen la cantidad de HDL-c y disminuyen aún más la eliminación de LDL-c. La glucosilación de las LDL-c reduce el reconocimiento de estas lipoproteínas por los receptores de LDL-c disminuyendo su eliminación. Todos estos eventos aumentan el

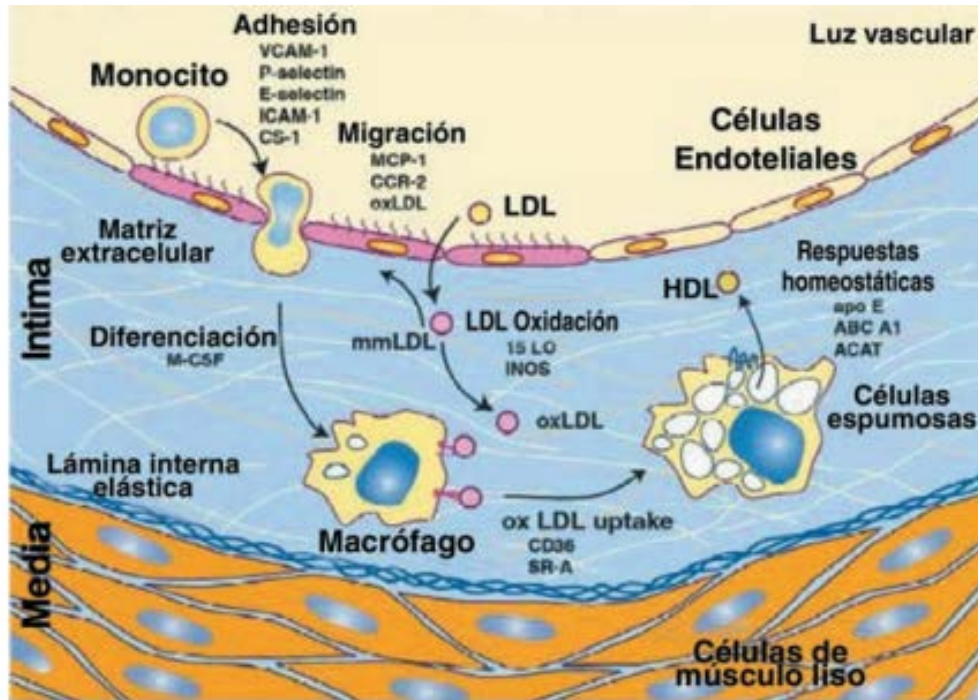
periodo en que permanecen las lipoproteínas dentro del espacio subendotelial, en donde se someten a una oxidación leve, sobre todo por las células endoteliales, lo que produce LDL-c mínimamente modificadas (MM-LDL) que, junto con la presencia de angiotensina II, el estrés oxidativo y la reducción de la fuerza de cizallamiento en las zonas con propensión a la aterosclerosis, son capaces de activar el factor nuclear kappa-B (NF- $\kappa$ B: Nuclear Factor  $\kappa$ B), factor de transcripción que aumenta la expresión de moléculas que participan en los pasos de captación de monocitos (Figura 3). (Martínez M., 2014) Dichas moléculas se pueden dividir en los siguientes dos grupos:

- Moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, selectina E): responsables del movimiento y de la adhesión de monocitos a la pared de los vasos.
- Moléculas quimioafines (MCP-I, IL-8): que provocan la entrada de monocitos en la pared de los vasos.

Una vez en el espacio subíntimo, los monocitos se transforman en macrófagos, los cuales oxidan las MM-LDL y producen oxLDL. Este proceso se ve favorecido por la angiotensina II y por la glucosilación previa de las LDL. Los macrófagos captarán estas LDL oxidadas, estimulado por angiotensina II y mediado por el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF; Macrophage Colony Stimulating Factor) (Figura 3). Los macrófagos así activados pueden estimular la expresión celular de enzima *convertidora de angiotensina* (ECA) y la síntesis de angiotensina II, produciéndose un ciclo de retroalimentación positiva. Además, al no existir algún mecanismo de saturación en los macrófagos, se seguirá captando lípidos y se someterán a una sobrecarga que producirá una degeneración en ellas hasta transformarse en las denominadas células espumosas, que finalmente al sufrir apoptosis liberarán los lípidos que formarán el núcleo lipídico, junto con sustancias tóxicas; como radicales libres, enzimas y aniones superóxido. (Martínez M., 2014)

Los productos tóxicos lesionan el endotelio y en algunas zonas incluso desaparecen. Los macrófagos y algunas plaquetas activadas segregan factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF Platelet-Derived Growth Factor); que estimulan la proliferación y migración de las células musculares lisas de la media (Figura 3). En esta fase proliferativa disminuye la expresión NO molécula antiproliferativa y aumenta la activación angiotensina II. Las células del músculo liso también secretan factores de

crecimiento que cubren el núcleo ateromatoso y producen proteínas de matriz (colágeno, elastina y proteoglicanos) que forman parte de la cubierta fibrosa. Una vez formadas, las placas ateroscleróticas progresan de forma crónica creciendo con lentitud si se mantiene el proceso aterogénico o bien aguda al complicarse de forma brusca. (Martínez M., 2014)



**Figura 3.** Inicio de eventos en el desarrollo de una lesión de estría grasa. mmLDL: LDL mínimamente modificadas; oxLDL: LDL oxidadas; apo E: apolipoproteína E; VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular 1; ICAM: molécula de adhesión intercelular 1; INOS: óxido nítrico sintasa; M-CSF: factor estimulante de colonias de monocitos; ACAT: acil-coenzima A colesterol aciltransferasa. CCR-2: quimioquina Receptor tipo 2; SR-A: receptor Carroñero tipo A. Fuente Almodóvar et al., 2009.

### 1.9 PLACA VULNERABLE

La presentación y evolución de un síndrome coronario agudo está determinada por tres factores principales:

La placa vulnerable, sangre vulnerable (estado de la sangre) y miocardio vulnerable (estado del miocardio). La placa vulnerable es aquella que por sus características está propensa a una rotura/fisura o a una rápida progresión que obstruya de forma parcial o total el flujo coronario, originando así un síndrome coronario agudo. La complicación de una

placa vulnerable es, por tanto, el sustrato fisiopatológico común de los Síndrome Coronario Agudo. Una placa vulnerable no es necesariamente una placa blanda, no calcificada, no estenótica o una placa tipo IV de la Asociación Americana del Corazón (AHA: American Heart Association). El término vulnerabilidad engloba a todos aquellos aspectos que puedan provocar que una placa se complique, en donde aunque el tamaño de la placa tiene cierto valor se ha evidenciado que el principal determinante de su vulnerabilidad es su composición, lo que se ha demostrado mediante revisiones extensas y metaanálisis. Éstos estudios han señalado que alrededor de 68% de los infartos ocurre en lesiones con estenosis menores de 50%; 18% en lesiones entre 50 y 70%, y sólo 14% en lesiones mayores de 70%, por lo que, en general, el síndrome coronario agudo (SCA) son más dependientes de la formación del trombo que del tamaño de la placa. (Martínez M., 2014)

El tamaño del trombo determina el compromiso parcial o total del flujo al miocardio, lo que explica el beneficio de los agentes trombolíticos. La aparente paradoja del predominio de lesiones no estenóticas se explica, en esencia, por dos aspectos:

1.-Número y estabilidad. Las lesiones no estenóticas son mucho más numerosas y menos estables que las estenóticas

2.-Teoría de Glagov: A finales de la década de los años ochenta, Glagov propuso que el crecimiento de la lesión aterosclerótica se acompañaba de remodelado adaptativo “positivo” de la arteria lesionada, de forma que al inicio la lesión crecía hacia el exterior. Muchos estudios han sugerido que el remodelado “positivo” puede ser un marcador de vulnerabilidad de la placa. (Martínez M., 2014)

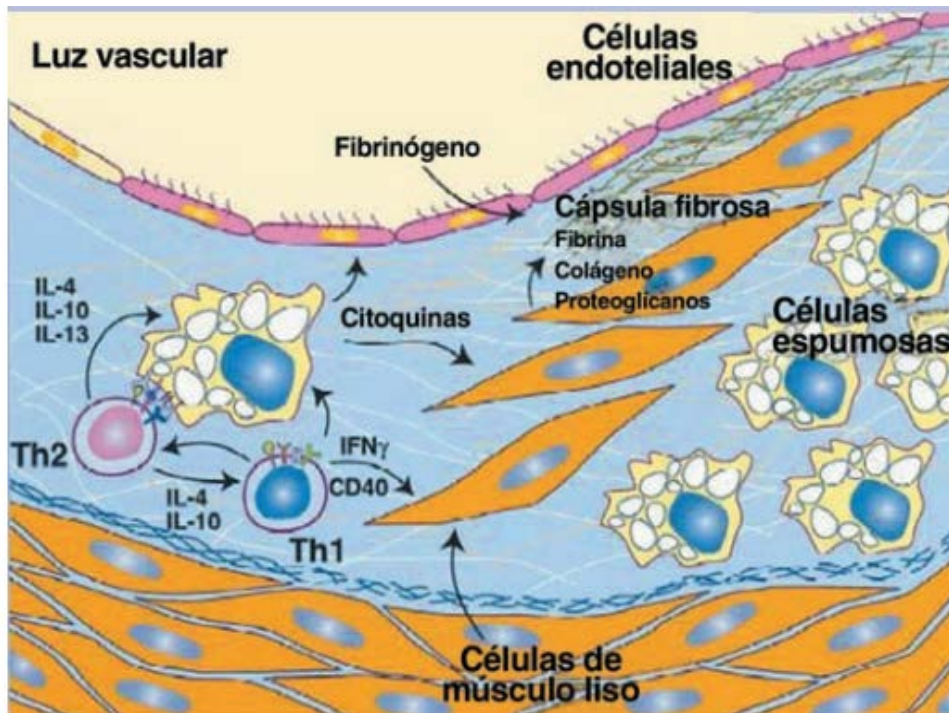
### **1.9.1 IMPLICACIÓN DE LA INFLAMACIÓN EN LA PLACA VULNERABLE**

Se ha propuesto que la inflamación es el principal contribuyente en los mecanismos que debilitan la cobertura fibrosa de la placa y como consecuencia regulan la trombogenicidad de las lesiones ateroscleróticas. La rotura de una placa depende del equilibrio entre la síntesis y la degradación del tejido conectivo, que puede estar en una zona de bajo o de alto riesgo, dependiendo de la inclinación hacia alguno de estos mecanismos. La evidencia del proceso inflamatorio en la placa vulnerable viene dada por

el alto contenido de macrófagos y linfocitos activados (células espumosas) (Figura 4). Los linfocitos expresan citocinas como el interferón gamma, el cual interfiere con la síntesis del colágeno en la capa o en la matriz de la capa, debilitando su estructura. A su vez, el interferón gamma activa macrófagos, capaces de producir *proteinasas*, del tipo de las *metaloproteinasas* (*colagenasas*, *gelatinasas* y *estromelisin*), que degradan la placa aterosclerótica y contribuyen a la rotura de ésta. La inflamación también desempeña un papel importante en la disminución de las células musculares lisas. Las citocinas proinflamatorias, Factor Nuclear  $\alpha$  (NF- $\alpha$ : Nuclear Factor alpha), el interferón alfa (IFN $\alpha$ ), il-1, estimulan la apoptosis. (Martínez M., 2014)

La presencia de una mayor cantidad de monocitos en la sangre circulante desempeña un papel importante en la actividad proinflamatoria y procoagulante al contribuir a debilitar la placa ateromatosa, iniciar la apoptosis y la formación de un coagulo sin que se haya roto. Es posible que los mecanismos fisiopatológicos que dan inicio a la enfermedad cardiovascular estén relacionados a 3 eventos principales (Martínez M., 2014)

1. Rotura de la placa: desencadenada por la elevación brusca de la frecuencia del pulso, la contracción cardiaca, el flujo sanguíneo coronario y la presión intravascular, pudiendo producirse de forma espontánea. (Martínez M., 2014)
2. Trombosis: que puede ser espontánea si existe tendencia trombótica sistémica, ya sea por condiciones de hipercoagulabilidad, activación plaquetaria y/o el deterioro de la fibrinólisis (sangre vulnerable) o secundaria a activación de la coagulación por una rotura previa de la placa.
3. Vasoconstricción: que representa un obstáculo funcional, generalizado o de carácter local alrededor de una placa coronaria, secundario a la disfunción endotelial. Una cuarta parte de las trombosis coronarias se deben a la erosión superficial de la capa endotelial sin rotura de la capa. Quizá los mismos procesos de proteólisis y muerte celular o apoptosis que causan la rotura de la capa fibrosa puedan contribuir también a la erosión superficial. De esta forma, la inflamación puede promover, tanto la erosión superficial como la rotura de la placa y la trombosis. (Figura 5), lo cual aumenta la degradación local de los constituyentes de la matriz extracelular y la muerte celular.



**Figura 4.** Progresión de la lesión. IL-4: interleucina 4; IL-10: interleucina 10; IL-13: interleucina 13; IFN  $\gamma$ : interferón gamma. Fuente Almodóvar et al., 2009.

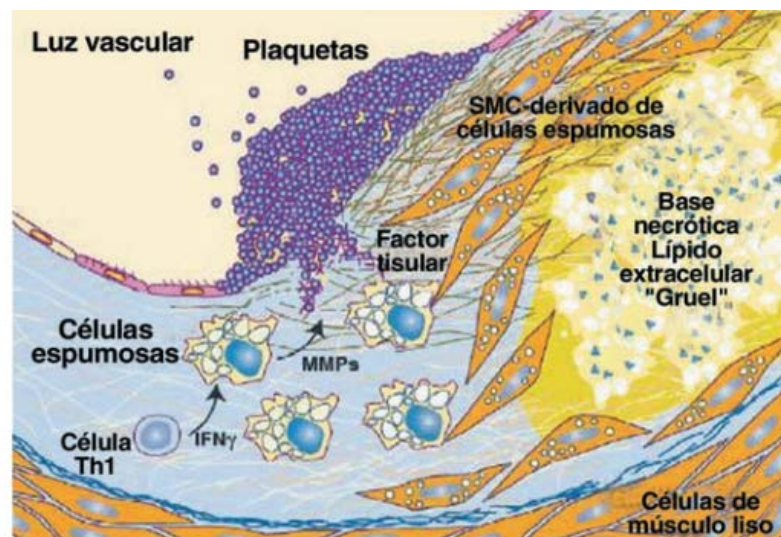
### 1.10 PLACA COMPLICADA

Al lesionarse una placa vulnerable, se exponen componentes altamente trombogénicos; entre los que destacan el factor hístico y los activadores plaquetarios de los macrófagos; sin embargo, una hipercoagulabilidad sistémica puede incluso iniciar la trombogénesis sin lesión significativa de la placa; o bien, en el extremo contrario, no formarse un trombo con presencia de una lesión de una placa por un sistema fibrinolítico muy activo (Figura 5). (Martínez M., 2014)

El sistema de coagulación es fundamental en la evolución de una placa complicada, esta trombogenicidad de la sangre de algunos pacientes está dada por diversos factores como la presencia de enfermedades crónico degenerativas como diabetes mellitus, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, los polimorfismos genéticos, los niveles de fibrinógeno, las concentraciones y las características de los factores V y VII, el inhibidor del activador de

plasminógeno, déficit de antitrombina III, déficit de proteína C o S, factor V y síndrome antifosfolipídico y otras coagulopatias, entre otros. (Martínez M., 2014)

El otro aspecto es la proinflamación, cuya relación con el SICA (Síndrome Coronario Agudo) se ha demostrado mediante el uso de marcadores sanguíneos que pueden predecir el riesgo de un paciente a padecer de un síndrome coronario agudo. La interacción de la placa con la sangre (ya sea iniciada por la lesión de la placa o por trombofilia) da como resultado la formación de un trombo mediante un proceso que se puede dividir en tres estadios: adhesión, activación y agregación plaquetaria, activación de los factores de la coagulación, propagación y organización del trombo.



**Figura 5.** Ruptura de placa y trombosis. IFN $\gamma$ : interferon gamma; MMPs: metalopeptidasas. Fuente: Almodóvar et al., 2009.

## 2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

### 2.1 MIELOPEROXIDASA

La enzima *mieloperoxidasa* (MPO) es una enzima *oxidoreductasa* que está almacenada en los leucocitos (neutrófilos y monocitos) y los macrófagos principalmente ha sido aislada en los gránulos azurófilos de neutrófilos polimorfonucleares, se libera durante la degranulación de los últimos, en presencia de un proceso inflamatorio, y alcanza concentraciones plasmáticas de  $\approx 1$  nm. (Sumarroca Trouboul et al., 2018)

### 2.1.1 MECANISMOS DE ACCIÓN DE MIELOPEROXIDASA

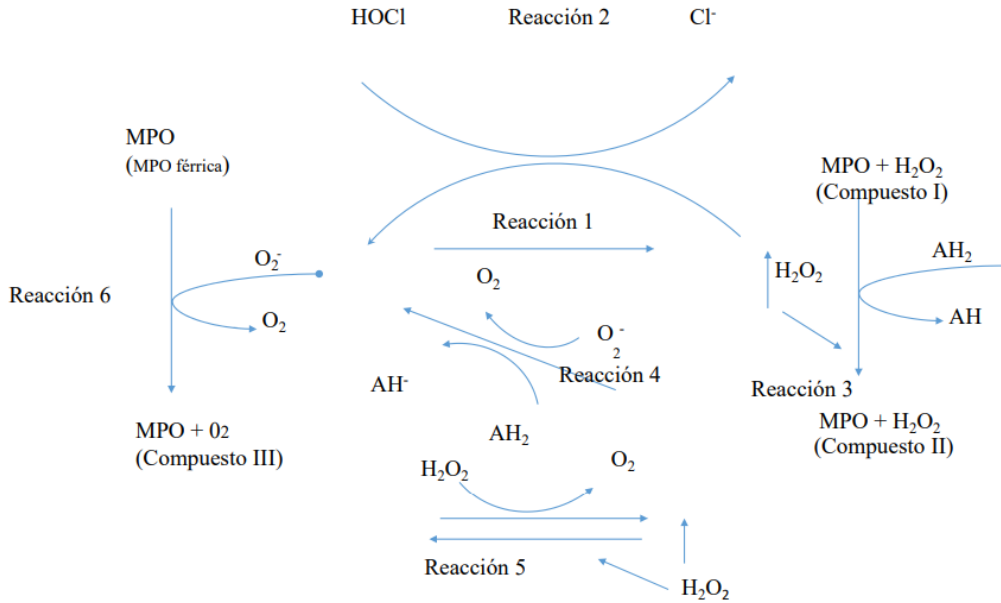
La *mieloperoxidasa* es una hemoproteína fuertemente catiónica con un punto isoeléctrico mayor de 10 y su pH óptimo es de 6, con una masa molecular de 144kDa, que contiene dos monómeros idénticos, cada uno de 72kDa, ligados por un puente de disulfuro. (Sumarroca. A, 2018) Es una glicoproteína tetramérica constituida por 4 subunidades que forman dos homodímeros. Cada uno contiene una subunidad alfa (pesada) de aproximadamente 59 kDa y una subunidad beta (ligera) de aproximadamente 14kDa. Las unidades pesadas se unen a través de un enlace bisulfuro simple y cada uno de ellas se une covalentemente a un grupo prostético hemo. Estas subunidades son las únicas glicosiladas y contienen entre 2-54% de carbohidratos. (García et al., 1998)

Los neutrófilos contienen 4 formas de MPO, las cuales se denominan compuesto I, compuesto II, compuesto III, y MPO nativa o férrica. El sistema MPO peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) haluro ha sido un sistema bien estudiado. La MPO reacciona con peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) proveniente de las células fagocitarias como macrófagos que se activan al contacto con partículas extrañas, formando un complejo enzima sustrato con una fuerte capacidad oxidativa (reacción 1). Este complejo se combina con haluro, generalmente cloruro, que al oxidarse forma ácido hipocloroso (reacción 2). El compuesto I puede ser reducido a compuesto II por exceso de  $H_2O_2$ . Este compuesto II, a pesar de ser bastante estable puede reducirse a MPO férrica en presencia de un agente reductor o del radical superóxido ( $O_2^-$ ) reacción 4 o también oxidarse a compuesto III bajo concentraciones elevadas de peróxido de hidrógeno (reacción 5). Por otra parte la MPO nativa puede ser oxidada por el oxígeno a MPO compuesto III (reacción 6) (Figura 6). (García et al., 1998)

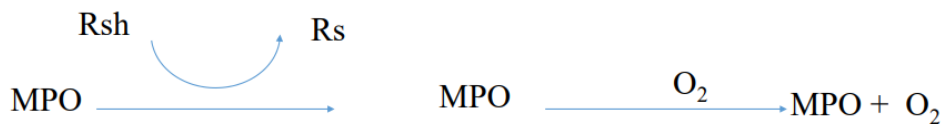
Además MPO puede funcionar como genuina *oxidasa* de tal forma que va a depender del oxígeno y no de  $H_2O_2$  como cosustrato para la oxidación de compuestos. En presencia de un agente reductor (Rsh), la enzima se reduce a la forma ferro, que se oxida en presencia de oxígeno que da lugar a compuesto III que tiene capacidad oxidante (Figura 7). (García et al., 1998)

El ácido hipocloroso (reacción 2) es un potente agente oxidante que si bien contribuye al mecanismo de defensa contra los agentes infecciosos, contribuye de forma negativa en las células del hospedero estimulando la inactivación de la  $\alpha$ -*proteínasa*,

entrecruzamiento de proteínas y reacción con ácidos grasos insaturados para formar clorhidrina, las cuales pueden desestabilizar las membranas celulares. Por ello se considera que el ácido hipocloroso es un candidato a causar mucho del daño mediado por neutrófilos en enfermedades inflamatorias. (García et al., 1998)



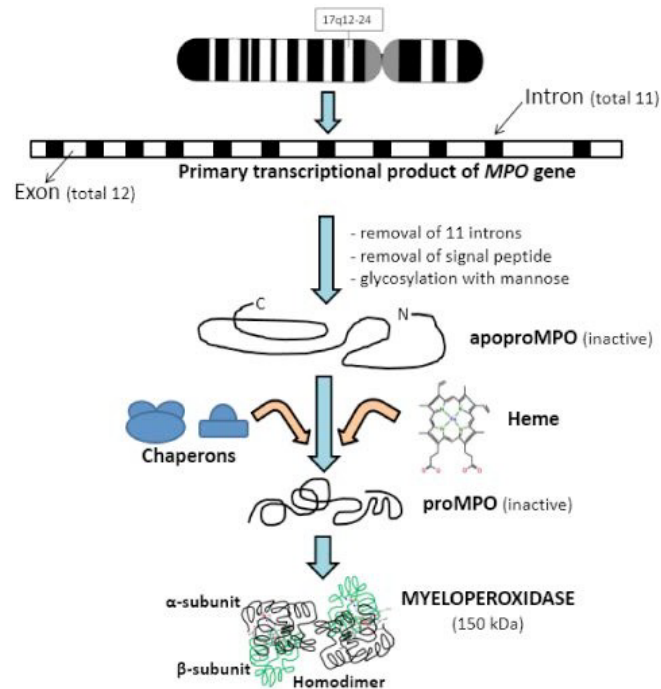
**Figura 6.** Mecanismo de acción de *Mieloperoxidasa*.  $O_2^-$ : oxígeno;  $H_2O_2$ : peróxido de Hidrogeno; MPO: mieloperoxidasa;  $Cl^-$ : cloro;  $AH$ : ácido;  $HOCl$ : ácido Hipocloroso. Fuente García et al., 1998.



**Figura 7.** Función oxidasa de la *mieloperoxidasa*. MPO: *mieloperoxidasa*, Rs: residuos,  $O_2$ : oxígeno. Fuente García et al., 1998.

## 2.1.2 BIOSÍNTESIS DE MIELOPEROXIDASA

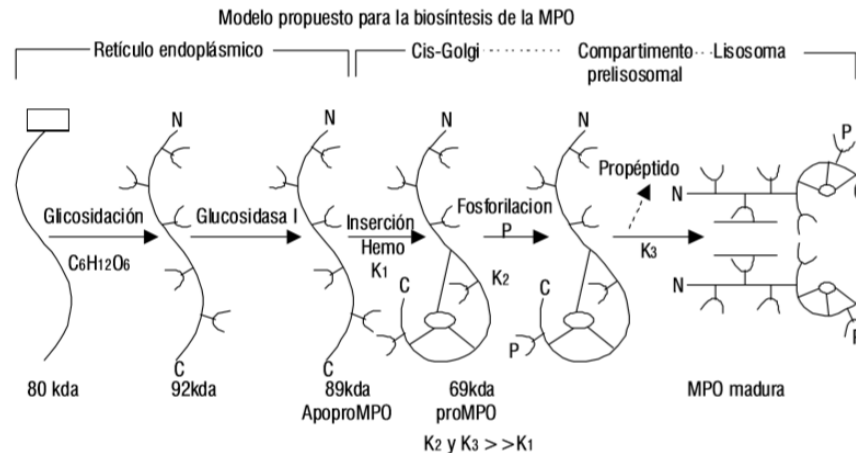
La síntesis de la MPO se inicia en los lisosomas en el estadio promielocito y termina en el inicio del estadio de mielocito. Los gránulos contenedores de MPO en el neutrófilo maduro son heterogéneos por morfología y densidad. Producida por un solo gen, localizado en el segmento q12-24 del cromosoma 17 (Figura 8). (Sumarroca Trouboul et al., 2018)



**Figura 8.** Formación de *Mieloperoxidasa* a partir del gel 17 q12-24. Fuente: Sumarroca Trouboul., 2018.

El producto primario de la traducción del mRNA de la MPO es un péptido simple de 80 kDa que sufre ruptura cotraduccional del péptido señal se glicosila en 5 sitios (residuos de asparagina), resultando en una especie de 92 kDa que rápidamente se fragmenta por acción de una *glucosidasa I*, para generar la apoproteína de 89 kDa. Esta especie se localiza en el retículo endoplásmico y es extremadamente estable (Figura 9). (García et al., 1998) Se convierte en proMPO con la incorporación de una hemoproteína en la hendidura profunda un puente disulfuro evento que sucede en el retículo endoplásmico. (Sumarroca

Trouboul et al., 2018) Posteriormente la pro-MPO es fosforilada en un compartimento posRE y pre Golgi. La pro MPO fosforilada tiene un tiempo de vida muy corto y es proteolíticamente procesada a MPO madura en un compartimento pre lisosomal, liberándose el pro-peptido de la MPO intraceclular (Figura 9). (García et al., 1998)



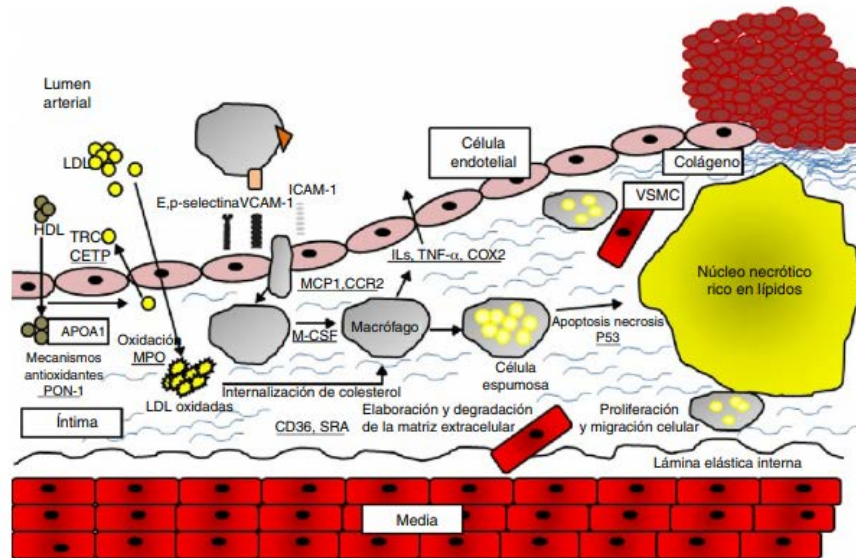
**Figura 9.** Mecanismo propuesto para la biosíntesis de *Mieloperoxidasa*. Fuente: García et al., 1998.

La MPO madura está constituida por dos monómeros que están compuestos de una cadena ligera y una pesada que se glicosilan y que contienen el hemo alojado en la hendidura profunda el cual se encuentra en estado férrico. (Sumarroca Trouboul et al., 2018)

### 2.1.3 RELACIÓN DE MIELOPEROXIDASA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La MPO está vinculada tanto al estrés oxidativo como a la inflamación por su ubicación en los leucocitos y su papel en la catalización de la formación de agentes oxidantes. El estrés oxidativo relacionado a MPO participa en todas las etapas de la enfermedad cardiovascular, desde la modificación de las lipoproteínas hasta la ruptura de la placa. (Portilla et al., 2014)

La MPO oxida las LDL-c y conduce al aumento de su absorción y degradación por los macrófagos, lo que resulta en depósitos de colesterol y la formación de células espumosas (Figura 10). Estimula las metaloproteínas que degradan la cápsula fibrosa, facilita la rotura de la placa, exhibe propiedades prooxidantes e inhibe al óxido nítrico y reduce sus acciones vasodilatadoras, antiagregantes y antiinflamatorias, a la vez que facilita la expresión de diversos factores protrombóticos y antifibrinolíticos. (Portilla et al., 2014)



**Figura 10.** Mecanismos moleculares involucrados en la aterosclerosis. La disfunción del endotelio arterial, la producción de especies reactivas de oxígeno, la oxidación de moléculas de LDL-c y la inflamación son procesos tempranos de la patogénesis de la aterosclerosis. La proliferación y migración de las células del músculo liso vascular, forman la capa fibrosa de la placa. La acumulación progresiva de lípidos, el incremento en la respuesta inflamatoria y la apoptosis y necrosis celular contribuyen a la formación y ruptura de la placa (13). APOA1: apoproteína A1, CCR2: receptor de quimiocina, CD36: grupo de diferenciación 36, COX2: ciclo-oxigenasa 2, HDL-c: lipoproteína de alta densidad, ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1, ILs: interleuquinas, LDL-c: lipoproteína de baja densidad, MCP1: proteína quimioatrayente de monocitos 1, M-CSF: factor estimulante de colonia de macrófagos, MPO: mieloperoxidasa, PON1: paraoxanasa-1, SRA: receptor «scavenger» tipo A, TNF-: factor de necrosis tumoral-, TRC: transporte reverso del colesterol, VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular-1, VSMC: células del músculo liso vascular. Fuente Portilla et al., 2014.

Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes en la sangre, residen inmediatamente adyacentes al endotelio vascular, la MPO en plasma es altamente catiónica y puede asociarse con la superficie de la membrana plasmática aniónica de la célula endotelial y causar daño oxidativo al oxidar NO y neutralizar la carga de superficie aniónica de las CE permitiendo fijación de neutrófilos al endotelio al generar agentes oxidantes (por ejemplo, ácido hipocloroso). Las CE también internalizan a MPO consolidada en asociación con albúmina o citoqueratina-1. MPO parece cruzar la CE en vesículas caveolae y unirse integrinas en la superficie anti-luminal; esto puede provocar migración de macrófagos hacia la pared del vaso. (Chai et al., 2019) Además en la reacción entre ácido hipocloroso y MPO se ha demostrado la reducción de generación de NO y su biodisponibilidad conduce a la alteración de la relajación vascular dependiente del endotelio in vitro. (Chai et al, 2019)

Se sabe que la MPO juega un papel crucial en aterogénesis y está relacionado con daño endotelial en etapas incipientes del proceso y se han encontrado que las placas de ateroma tienen altas concentraciones de esta enzima. Por otra parte se reconoce que la MPO puede favorecer la disfunción endotelial precoz al unirse a la proteína citoqueratina-1 en su superficie, reduciendo la liberación de bradiquinina y, por lo tanto, interfiriendo con la vascularización. MPO también actúa en la formación de la placa de ateroma promoviendo la oxidación de LDL-c y haciendo a HDL-c disfuncional. (Schoeps et al., 2019)

Gómez y cols et al., 2015 realizaron un estudio transversal de casos y controles en un periodo de Enero a Septiembre del 2013 en 84 sujetos para valorar la asociación de MPO con insulinoresistencia e inflamación en sujetos con sobrepeso en donde las características clínicas y bioquímicas de los dos grupos como la edad, la presión arterial, el IMC, la circunferencia de la cintura y el porcentaje de grasa corporal fueron similares en ambos grupos. Así mismo, glucosa ( $p=0.001$ ) e insulina ( $p=0.0001$ ) fueron estadísticamente diferentes en ambos grupos. Por lo que a partir de lo obtenido concluyen que existe una correlación positiva de MPO con resistencia a la insulina e inflamación en los sujetos con sobrepeso con familiares de primer grado con diagnóstico de DM2. (Gómez et al., 2015)

Otro estudio realizado por Schoeps et al., 2019 propusieron que la producción de ácido hipocloroso por MPO podría desencadenar la activación de *metaloproteasas* que

conducen a la degradación de la matriz extracelular y proteínas, dañando las células  $\beta$  pancreáticas dando como resultado a la resistencia a la insulina. (Schoeps et al., 2019)

Además, Heinecke y Goldberg et al., 2014 proponen que los tumores con deficiencia de MPO no cursan por obesidad inducida por la dieta así como resistencia a la insulina. (Heinecke & Goldberg, 2014) Así mismo se ha reportado que la actividad de la MPO leucocitaria y plasmática se relaciona con cardiopatía isquémica, demostrada angiográficamente, y este aumento demuestra ser independiente de otros factores de riesgo. Por lo que la incidencia de muerte y de infarto miocárdico aumenta marcadamente en pacientes con valores de MPO  $>350\mu\text{g/l}$ . (Schoeps et al., 2019)

Diversos estudios indican concentraciones plasmáticas marcadamente elevadas de MPO dentro de las primeras 2 horas del inicio de los síntomas en pacientes con infarto de miocardio o en pacientes con Síndrome Coronario Agudo que se presentan dentro de las 3 a 12 horas de su último episodio de dolor torácico. (Calmarza et al., 2018)

Varias líneas de evidencia sugieren fuertemente la existencia de un vínculo entre MPO y Síndrome Coronario Agudo. Estudios genéticos de sujetos con deficiencia de MPO total o subtotal o de sujetos con expresión reducida de MPO debido a un polimorfismo promotor, parecen ser menos propensos a desarrollar arteriopatía coronaria (CAD: Coronary Artery Disease) o sus manifestaciones clínicas como infarto de miocardio no mortal o muerte cardíaca. (Calmarza et al., 2018)

También se ha demostrado que MPO aumenta progresivamente con el aumento de la gravedad clínica de la enfermedad coronaria aguda desde la angina estable e inestable hasta el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. La mayor concentración de MPO encontrada en pacientes con síndrome coronario agudo inestable en comparación con pacientes con angina estable puede estar relacionada con la inestabilidad de la placa y la activación de neutrófilos que han sido demostrados por algunos estudios. (Calmarza et al., 2018) Por lo anterior, MPO puede ser considerada como un marcador de inestabilidad de la placa y un buen predictor temprano de riesgo, así como de la posterior incidencia de procesos cardiovasculares en pacientes con SICA, incluso en aquellos sujetos sin evidencia de necrosis cardíaca. Por lo tanto, la MPO podría ser un marcador que se relacione con el estrés oxidativo, la inflamación, la disfunción endotelial y el riesgo trombogénico a la vez

que confirma la importancia de los neutrófilos en la fisiopatología de la aterosclerosis. (González A., 2018) Así mismo se sabe que MPO es un importante factor de riesgo cardiovascular al generar un aumento en la respuesta inflamatoria capaz de potenciar los efectos oxidativos de su cosustrato peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), con un rol principal en el daño e inflamación endotelial. (Garagiola et al., 2016)

En el 2018, Kimak et al., buscaron determinar si la concentración creciente de MPO y marcadores inflamatorios inducen progresión e incidencia de SICA en pacientes con enfermedad cardiovascular estable. Por lo que realizaron un estudio en 67 pacientes, 38 mujeres y 29 hombres en un rango de edad entre 56-70 años, en los que se incluían pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, los cuales fueron agrupados en tres grupos de acuerdo a la concentración de MPO; grupo 1, MPO <200 ng/mL, grupo 2, MPO 200-300 ng/ml y grupo 3, >300 ng/ml. La división de pacientes en grupos de acuerdo a las concentraciones de MPO causó la selección de pacientes con deterioro de marcadores inflamatorios acompañada de deterioro de dislipidemia y dislipoproteinemia. En todos los grupos los niveles de HDL-c, niveles de apoA1 y la razón HDL-c/apoA1 estaban significativamente reducidos comparados con los controles. En contraste las concentraciones de triglicéridos, apoB, marcadores inflamatorios (MPO, hsCRP, TNF- $\alpha$ , y las razones de TG/HDL-c, apo B/apo A1, MPO/apo A1 y MPO/HDL-c estaban significativamente incrementadas. Por otra parte en el grupo de MPO <200 ng/ml las concentraciones de TG, apoB, MPO y marcadores inflamatorios (MPO, hsCRP, TNF- $\alpha$ , IL-6) y las razones TG / HDL-c, apoB / apoAI, MPO/apoAI y MPO / HDL-c aumentaron significativamente. Mientras que en el grupo 2 con concentraciones de MPO 200-300 ng/ml se encontró una disminución significativa de HDL-c y apoAI de la razón HDL-c/apoAI y un significativo aumento de la concentración de TG, apoB, marcadores inflamatorios (MPO, hsCRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 y las razones TG/HDL-c, apoB/apoAI, MPO/apoAI, MPO/HDL-c. En el grupo de MPO >300 ng/ml las concentraciones de TG, apoB, MPO y marcadores inflamatorios (MPO, hsCRP, TNF- $\alpha$ , IL-6) y las razones TG/HDL-c, apoB/apoAI, MPO/apoAI y MPO/HDL-c estaban significativamente elevada comparadas con el grupo control. Los resultados sugieren que la dislipidemia moderada y la dislipoproteinemia que profundizan la inflamación inducen lentamente un aumento de la concentración de MPO que disminuye el nivel apoAI y HDL-c y altera la función HDL-c. Por lo que concluyen que

el incremento de los niveles de MPO y las razones MPO/HDL-c y MPO/apoAI pueden diferenciar entre pacientes con enfermedad cardiovascular estable y pacientes con riesgo de enfermedad coronaria aguda. (Kimak et al., 2018)

## 2.2 OBESIDAD

La obesidad se caracteriza por un exceso de grasa corporal generalmente se define como el índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup> (Cuadro 2). (OMS., 2017)

**Cuadro 2.** Clasificación de estado nutricional por IMC

Insuficiencia ponderal	<18.5
Intervalo normal	18.5-24.9
Sobrepeso	>25.0
Preobesidad	25.0-29.9
Obesidad	>30
Obesidad clase I	30.0-34.9
Obesidad clase II	35.0-39.9
Obesidad clase III	40-49.9
Súper Obesidad	50-59.9
Súper súper Obesidad	>60

Adaptado de OMS, 2017, <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>.

El tejido adiposo abdominal puede clasificarse como subcutáneo o visceral (depositado intraabdominalmente). Tejido adiposo visceral está asociado con un riesgo elevado de diabetes mellitus, hipertensión y síndrome metabólico. (Blancas-Flores et al., 2010)

La obesidad es un padecimiento complejo crónico de etiología multifactorial que se desarrolla por un desequilibrio positivo entre aumento de la ingesta energética y/o la disminución del gasto energético en relación entre sí; desequilibrio a largo plazo probablemente influenciado por una variedad de factores, incluidos: factores conductuales,

socioculturales, ambientales, genéticos, epigenéticos y fisiológicos. (Blancas-Flores et al., 2010)

El exceso de energía se almacena en los adipocitos células altamente diferenciadas, los cuales aumentan en tamaño y/o en número. Lo anterior se traduce en un incremento en el peso corporal, que es diferente para cada persona y grupo social. (González et al., 2012)

Entre los factores genéticos, en todos los cromosomas excepto en el cromosoma Y, hay genes con una potencial implicación en la aparición y desarrollo de la obesidad. Existen 71 genes que se relacionan como inductores en la aparición de la obesidad. Si tomamos en cuenta las regiones cromosómicas, el número ascendería a más de 200. De forma específica 15 genes se asocian de manera íntima con el volumen de grasa corporal. El gen FTO se ha relacionado de manera potencial al desarrollo de obesidad en etapas tempranas este gen tiene mayor expresión en las áreas hipotalámicas implicadas en el proceso de alimentación. Asimismo los cambios en el patrón de la alimentación, en el cual la globalización ha permitido la accesibilidad casi ilimitada a los alimentos en gran parte de la población mundial ha generado una serie de modificaciones en la dieta habitual de los sujetos aunado al aumento de la inactividad física. (González et al., 2012)

### **2.2.1 FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD**

Todo exceso de energía introducida cambia la energía interna del organismo y se transforma en energía química, y como principal almacén está el tejido graso. El ingreso energético (IE) mayor al consumo energético total (CET), de manera inevitable causa un aumento del tejido adiposo, que se asocia al incremento de la masa magra, así como también del peso corporal. (González et al., 2012)

En la regulación del gasto energético y de la ingesta participan el sistema digestivo con órganos como el hígado y el páncreas, adipocito y el sistema nervioso. El adipocito es una célula con 3 funciones principales: almacén, liberación de energía y función endocrino metabólica. Puede aumentar su volumen mil veces y su diámetro 20 veces y es capaz de almacenar en su interior un volumen máximo de 1.2 microgramos de triglicéridos. (González et al., 2012)

## 2.2.2 OBESIDAD E INFLAMACIÓN

Con la aparición de la obesidad se presentan alteraciones en la respuesta inmunitaria relacionada a proceso de inflamación crónica que asimismo se relaciona con la generación de resistencia a la insulina. (Blancas-Flores et al., 2010)

El proceso inflamatorio relacionado a obesidad es promovido por los receptores tipo Toll (TLR's: Toll-like Receptors) a través de la producción de citocinas como interleucina-6 (IL-6), e interleucina-1 beta (IL1- $\beta$ ), factor de necrosis tumoral tipo alfa (TNF- $\alpha$ ), los TLR's se expresan en su mayoría en células del linaje hematopoyético, un creciente número de estudios reporta su expresión en el tejido adiposo, y en particular, en los adipocitos. En pacientes con obesidad y DM2, la activación de citocinas proinflamatorias se correlaciona estrechamente con el NF- $\kappa$ B. Los depósitos de grasa se relacionan de forma importante a mantener un estado inflamatorio crónico mediante la síntesis y elaboración de citocinas a través de los TLR's; el origen de esta activación de citocinas puede estar relacionado con los mecanismos propios de la disfunción cardiometabólica. (Blancas-Flores et al., 2010)

Otra teoría que explica la estimulación antigénica constante a través del sistema inmune innato, en la obesidad, es que, debido al estado de hiperinsulinemia que presentan estos pacientes, existe una disminución en la capacidad inmunocompetente de las células de Kupffer para realizar el aclaramiento de lipoproteínas, los cuales llegan a través del tracto gastrointestinal. Que genera la activación de un mecanismo de retroalimentación positiva que comienza con la resistencia a la insulina, elevada síntesis y secreción de la misma y la subsecuente inflamación. (Blancas-Flores et al., 2010)

Las adipocinas; son citocinas sintetizadas en el tejido adiposo que intervienen en la inflamación y sus niveles se elevan en la obesidad. Existe una asociación íntima, altamente coordinada, entre las vías metabólicas e inflamatorias, que se hace evidente al observar las funciones de los macrófagos y los adipocitos en la obesidad. La expresión genética de ambas células es similar; los adipocitos pueden expresar muchas proteínas proinflamatorias mientras que los macrófagos expresan la mayoría de los productos proteicos del adipocito, como las proteínas transportadoras de ácidos grasos (FABP-aP2) y el receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR $\gamma$ : Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma). (Blancas et al., 2009) Asimismo la infiltración de

monocitos circulantes a los tejidos es un fenómeno complejo que incluye la activación del endotelio capilar, el aumento en la expresión de las moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule -1), la adhesión y trans migración de monocitos circulantes a través del endotelio, y su diferenciación en macrófagos. Los adipocitos humanos estimulan la diapédesis de los monocitos sanguíneos a través de factores solubles. Dicha diapédesis se relaciona con la activación de las células endoteliales capilares derivadas del tejido adiposo y con incremento en la expresión de ICAM-1 y molécula de adhesión endotelial plaquetaria-1 (PECAM-1: Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1). Los individuos con sobrepeso y obesidad presentan concentraciones elevadas en plasma de VCAM-1, E-selectina, ICAM-1 y el factor de von Willebrand (VWF). (Blancas-Flores et al., 2010)

La obesidad genera condiciones que aumentan la demanda en el retículo endoplásmico y sobrecargan su capacidad funcional. Esto es particularmente importante en el caso del tejido adiposo, el cual experimenta cambios severos en su arquitectura, perturbando los nutrientes intracelulares y el flujo de energía e incrementando la síntesis de proteínas y de lípidos, el retículo endoplásmico conduce a la activación del inhibidor de la cinasa del NF- $\kappa$ B o IKK y la cinasa N-terminal c-Jun (JNK: Jun N-terminal kinases) que a su vez, activan al NF- $\kappa$ B. Este último, es un factor de transcripción inducible que participa en la respuesta inmune y aumenta la respuesta inflamatoria, al activar a una gran cantidad de citocinas proinflamatorias y suprimiendo otras, como adiponectina y también los transportadores de glucosa tipo 4 (GLUT-4). (Blancas-Flores et al., 2010)

El estrés oxidativo causa un incremento en la captura de glucosa por las células endoteliales del tejido adiposo, en condiciones de hiperglucemia causa un exceso de especies reactivas de oxígeno en las mitocondrias, lo cual condiciona a la activación de señales de inflamación dentro de la célula endotelial y al consecuente daño oxidativo. El daño endotelial en el tejido adiposo causa quimiotaxis de macrófagos y aumenta aún más la inflamación local. La hiperglucemia también estimula la generación de especies reactivas de oxígeno en los adipocitos. (Blancas-Flores et al., 2010)

El TNF- $\alpha$  y los ácidos grasos libres (FFA: Free Fatty Acids) inhiben la fosforilación del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1: Insuline Receptor Substrate-1) en los

residuos de serina, alterando la acción de la insulina en el postreceptor. (Blancas-Flores et al., 2010)

## **2.3 PRODUCTOS DE ACUMULACIÓN LIPÍDICA Y RIESGO CARDIOVASCULAR**

La obesidad central está asociada a una mayor alteración del perfil metabólico en comparación con la obesidad mórbida. La grasa abdominal está compuesta por tejido visceral y tejido adiposo subcutáneo; siendo la grasa visceral la que está más fuertemente correlacionada con factores de riesgo cardiovascular, enfermedad metabólica que la grasa subcutánea. (Zhang et al., 2019)

El exceso lipídico de un individuo aparece eventualmente como un abdomen agrandado y triglicéridos elevados, lo que indica que los lípidos disponibles han excedido la capacidad del individuo para amortiguar y almacenar de manera segura esta forma principal de energía adquirida. (Zhang et al., 2019) Por lo que la sobreacumulación de lípidos ectópicos o grasa hepática causan consecuencias metabólicas complejas como la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la resistencia a la insulina, que finalmente promoverán el desarrollo de diabetes. (Yan et al., 2019)

Khan et al., 2005 propusieron un nuevo marcador, el Producto de Acumulación de Lípidos (LAP: Lipid Products Accumulation), que refleja la acumulación total de lípidos en el cuerpo, para predecir síndrome metabólico en adultos. (Kahn., 2005)

La definición y cuantificación de la acumulación de lípidos en un entorno específico puede representar ciertos riesgos fisiológicos y puede ayudar a los investigadores a comprender mejor el papel del tejido adiposo en la fisiopatología de las enfermedades y su valor para predecir el riesgo de aparición de la enfermedad cardiovascular. (Zhang et al., 2019)

LAP combina medidas de circunferencia de cintura y niveles de triglicéridos en ayunas (TG) dos medidas seguras y económicas, que tienden a aumentar con la edad, lo que refleja los cambios anatómicos y fisiológicos asociados con la sobreacumulación de lípidos. (Yan et al., 2019)

LAP se calcula mediante las siguientes formulas (Vieira et al., 2015):

Hombres [(circunferencia de cintura (cm) -65) x TG (mg/dl)]

Mujeres [Circunferencia en (cm) -58] x TG (mg/dl).

Se sabe que la circunferencia de cintura, es una medida simple de grasa troncal que refleja principalmente tejido adiposo subcutáneo y abdominal y el tejido adiposo visceral. Es un predictor robusto para el riesgo cardiometabólico y representa el componente principal de la enfermedad metabólica. Sin embargo, se ha reportado que LAP es un mejor predictor de síndrome metabólico ya que nos permite valorar una cintura agrandada, triglicéridos elevados y TG/HDL-c y resistencia a la insulina. De hecho, se sugirió que la detección precisa de condiciones metabólicas discretas como prediabetes y la diabetes requieren modelos compuestos por factores de riesgo continuos en lugar de dicotómicos. Por consiguiente, LAP es un continuo notable índice de sobreacumulación de lípidos. (Taverna et al., 2011)

Por otra parte, ya que la resistencia a la insulina y la adiposidad visceral son la base del síndrome metabólico, LAP es el parámetro con la precisión diagnóstica más alta reportada hasta ahora para MS-NCEP / ATP III (National Cholesterol Education Program Metabolic Syndrome / Adult Treatment Panel III) y MS-IDF (Metabolic Syndrome – International Diabetes Federation). Por lo que concluyen que LAP es un índice de acumulación central de lípidos novedoso simple, económico y fácil de calcular, que podría ser un estimador de obesidad útil donde la altura y / o el peso pueden ser difíciles de evaluar como ejemplo sujetos con dificultad para la bipedestación que se ha asociado con riesgo de enfermedad cardiovascular y DM2. (Taverna et al., 2011)

Así mismo, se sabe que los valores de LAP están fuertemente correlacionados con la grasa visceral y esta a su vez fuertemente asociado a síndrome metabólico, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Además, el índice LAP se ha evaluado en la población general, y en individuos con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular como son las mujeres con síndrome de ovario poliquístico y en individuos con Diabetes mellitus tipo 2 (DM2). (Vieira et al., 2015) Además, Yan et al., 2019 sugieren que LAP es mejor predictor que el IMC para enfermedades relacionadas con riesgo cardiovascular. (Yan et al., 2019)

Así mismo, LAP se ha asociado recientemente con todas las causas mortalidad en pacientes no diabéticos con alto riesgo cardiovascular y con esteatosis hepática, demostrando que LAP podría estar asociado a un tejido adiposo disfuncional y altamente lipolítico que es una anomalía central del síndrome metabólico. (Taverna et al., 2011)

Por otra parte Vieira B et al., 2015 realizaron un estudio transversal en 90 pacientes entre 18 y 80 años sin enfermedad cardiovascular admitidos en un hospital de Porto Alegre, Brasil. Cuyo objetivo fue evaluar las asociaciones entre el índice LAP y el perfil metabólico. Obteniendo como resultado que LAP es el mejor índice para predecir el peor perfil metabólico, riesgo cardiovascular y está asociado significativamente con HDL-c ( $p < 0.001$ ), glucosa en ayunas ( $p = 0.02$ ) y presión arterial ( $p < 0.03$ ) sin embargo, no hubo asociación entre LAP y el colesterol total después del ajuste por edad, sexo y actividad física ( $p < 0.07$ ). (Vieira et al., 2015)

Estudios recientes se han centrado en valorar en pacientes con diabetes, la correlación con los cambios longitudinales en múltiples índices que reflejan la obesidad y el metabolismo de los lípidos, como el IMC, el índice de adiposidad visceral y los lípidos. Así un estudio de cohorte realizado por Yan et al., 2019 en 5004 sujetos de una población china se analizó la asociación de LAP con la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 a 5 años, utilizando el modelo de regresión lineal. En el estudio se determinó LAP en un periodo del 2011 a 2016 y se identificaron como tres comportamientos: baja ( $n = 3639$ ), moderada ( $n = 800$ ) y alta ( $n = 69$ ), obteniendo como resultados que el mayor índice LAP se asoció con un mayor riesgo de diabetes y con altas concentraciones de glucosa, triglicéridos, colesterol total, creatinina, ácido úrico y concentraciones menores de HDL-c. (Yan et al., 2019)

Así mismo Taverna et al., 2011 realizaron un estudio transversal en una población de sujetos con síndrome metabólico de la provincia de Segovia España, demostrando una correlación positiva entre LAP y síndrome metabólico. LAP muestra eficiencia para identificar pacientes con síndrome metabólico independientemente de los criterios que se utilicen para su diagnóstico. Por otra parte, utilizando datos basados en la población obtenido del NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey III), se demuestra que LAP es superior que el IMC para identificar el riesgo cardiovascular y diabetes. Además, la efectividad de LAP para la identificación de síndrome metabólico no

fue afectada entre individuos con hipertrigliceridemia mayor, estado posmenopáusico u obesidad central. (Taverna et al., 2011)

En un estudio de cohorte realizado por Ioachimescu et al., 2010 en una población de 5924 sujetos evaluados a través de la base de datos del sistema de información de cardiología preventiva de Cleveland, se determinó la utilidad de LAP e IMC como predictores de mortalidad en pacientes con alto riesgo cardiovascular, valorado mediante cuartiles. En el cual se encontró que en ambos géneros la prevalencia de hipertensión, DM2, síndrome metabólico y falla cardíaca aumentaba proporcionalmente al aumentar LAP ( $p < 0.001$ ). La presión arterial sistólica y diastólica, glucosa en ayunas, colesterol total, apolipoproteína B, ácido úrico, proteína C reactiva, y la razón albumina/creatinina aumentaba conforme aumentaba los cuartiles de LAP, mientras que HDL-c, apolipoproteína A1, disminuían para cada variable. Únicamente en mujeres la prevalencia de infarto al miocardio, revascularización coronaria percutánea y enfermedad cerebrovascular incremento al momento que incrementaron las determinaciones de LAP a través de los cuartiles de LAP ( $p < 0.05$ ). LAP fue asociado con un incremento de riesgo de mortalidad 1.4 veces (LAP 1.40, 95% IC: 95% 1.24 -1.58  $p < 0.001$ ). Después de realizar un ajuste para edad, género tabaquismo, presencia de diabetes, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, HDL-c, LDL-c. LAP se mantuvo como un predictor independiente de mortalidad  $p < 0.001$ . Por lo que se concluye que LAP es un mejor predictor de mortalidad en mujeres  $> 50$  años y en hombres jóvenes. Así mismo se propone a LAP como una alternativa, fácil de usar para evaluar el riesgo en población obesa en alto riesgo de enfermedad cardiovascular. LAP es un buen predictor de mortalidad en el subgrupo población integrado por pacientes con riesgo cardiovascular sin DM2. (Ioachimescu et al., 2010)

Matura y cols., 2011 realizaron un estudio transversal con una población de 49 mujeres posmenopáusicas cuyo objetivo fue investigar si LAP está relacionado con niveles de andrógenos y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG Sex Hormone Binding Globulin) y con el riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas sin evidencia de establecer enfermedad cardiovascular utilizando coeficientes de variación intraensayo de 1.8% e interensayo de 3.3% en el cual se diferencia LAP  $\leq 34.5$  para el grupo control y LAP  $\geq 34.5$  para pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Los resultados obtenidos mostraron que el grupo con valor mayor de LAP o igual a 34.5 tenían mayor circunferencia

de cintura, IMC; mayor concentración de glucosa sérica, colesterol sérico, triglicéridos séricos y bajas concentraciones de colesterol HDL-c. (Maturana et al., 2011)

Los niveles de presión arterial y colesterol LDL-c fueron similares. LAP se correlaciona positivamente con la presión sistólica y diastólica, colesterol total, glucosa en ayunas, nivel de andrógenos y proteína C reactiva ultra sensible (US-CRP) y se correlacionó negativamente con colesterol HDL-c y SHBG. Por lo que se demuestra que las mujeres menopáusicas que presentan mayor LAP tienen niveles de andrógenos endógenos más altos y un efecto adverso en el perfil metabólico. Así mismo LAP está asociada como una variable continua para riesgo cardiovascular y síndrome metabólico. (Maturana et al., 2011)

## **2.4 ÍNDICE DE ADIPOSIDAD VISCERAL**

Es conocido que la obesidad no es necesariamente una expresión de riesgo cardiovascular dado que existe la obesidad metabólicamente saludable en la cual la distribución genóide en particular no confiere un riesgo cardiometabólico. (Amato & Giordano, 2014)

La adiposidad visceral se asocia con ECV incidente después de un ajuste clínico de factores de riesgo y adiposidad generalizada o central. Estos hallazgos apoyan el crecimiento en la apreciación del papel patogénico de los depósitos de grasa ectópicos. También se sabe que adiposidad visceral está asociado con el aumento de la producción de adipocinas, actividad proinflamatoria, deterioro a la resistencia a la insulina y el incremento en el desarrollo de diabetes. Por tal razón, se han diseñado alternativas para la valoración indirecta de la adiposidad como el Índice de Adiposidad Visceral (VAI, Index adiposity Visceral). (Britton et al., 2013)

VAI es un modelo matemático empírico, específico de género, basado en parámetros antropométricos como el IMC y PC y parámetros funcionales como los niveles de triglicéridos y HDL-c. Por lo que VAI es indicativo de la distribución y función de la grasa. Se propuso a través de un Modelo de Distribución Adiposa (MOAD: Model Of Adipose Distribution) creado en base a una ecuación lineal que muestra una fuerte correlación con la masa grasa visceral determinada por resonancia magnética. Posteriormente, se corrigió

MOAD para TG y HDL-c, determinando el VAI con la siguiente fórmula para género masculino  $(PC / 39.68 + (1.88 \times IMC) \times (TG/1.03) \times (1.31 / HDL-c)$  y para género femenino  $(PC / 36.58 + (1.89 \times IMC) \times (TG/0.81) \times (1.31 / HDL-c)$ . (Amato & Giordano, 2014)

VAI incluye parámetros físicos y metabólicos que quizás reflejen indirectamente otros factores no clásicos como la producción de adipocinas, el incremento de lipólisis, ácidos grasos libres, que no son demostrados por el índice de masa corporal, la circunferencia de cadera, triglicéridos o c-HDL de forma separada. (Amato et al., 2010)

VAI ha demostrado una fuerte correlación positiva con la utilización de glucosa periférica durante la pinza hiperinsulinémica euglicémica y demuestra estar independientemente asociada con eventos cardiovasculares y cerebro vasculares. Al respecto existen más de 30 publicaciones en donde se demuestra la capacidad de VAI para expresar una disfunción de tejido adiposo en la población general como un marcador de riesgo cardiometabólico. (Amato & Giordano, 2014)

El principal objetivo de este campo de búsqueda de VAI ha sido identificar a un simple marcador clínico de disfunción de tejido adiposo antes que se desarrolle abiertamente el síndrome metabólico y complicaciones cardiovasculares. Así mismo, se ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad de VAI, comparado con los componentes individuales como son circunferencia de cintura, IMC, HDL-c y niveles de triglicéridos, con respecto a eventos cerebrovasculares y cardiovasculares.

Por otra parte se ha reportado que VAI es un indicador temprano de riesgo cardiovascular, por lo que podría ayudarnos en diversas situaciones clínicas para evaluar el complejo fenómeno de "disfunción del tejido adiposo" especialmente en ausencia de un síndrome metabólico manifiesto. (Amato & Giordano, 2014)

Amato et al., 2010 realizaron un estudio transversal observacional en donde se seleccionaron 315 sujetos con IMC entre 20-30 kg/m<sup>2</sup> para calcular el MOAD a través de un análisis estadístico de correlación para determinar eventos cardiovasculares y cerebro vasculares, infarto al miocardio en comparación con circunferencia de cadera, IMC y el índice TG/HDL-c. (Amato et al 2010) El MOAD mostró una correlación significativa con el tejido adiposo visceral de acuerdo a área ( $r=0.437$ ,  $P=0.025$ ) y volumen ( $r=0.744$   $P<0.001$ )

del tejido adiposo, pero no con tejido adiposo subcutánea. Por lo que el modelo de regresión logística binaria demostró que VAI es un indicador de disfunción de obesidad visceral independientemente asociado a enfermedad coronaria, infarto agudo al miocardio y accidente cerebro vascular isquémico. Entre todas las variables examinadas únicamente VAI y la edad del evento cardiovascular, se relacionaron independientemente con eventos cardiovasculares (Amato et al 2010). Así mismo hubo una relación inversamente proporcional entre resistencia a la insulina y VAI  $r=-0.721$   $p<0.001$ , lo cual no se detecta con circunferencia de cadera o IMC de manera aislada. A partir de los hallazgos se concluye que el tejido adiposo visceral tiene un rol decisivo en la génesis de secuelas cardiovasculares y se confirma que la reducción de sensibilidad a la insulina no solo se incrementa con la adiposidad visceral pero si es influenciada por factores funcionales indirectamente expresados por triglicéridos, HDL-c y la alteración del radio tejido adiposo visceral/ tejido adiposo subcutáneo. Así también se confirma que VAI puede por lo tanto ser una herramienta clínica útil para evaluar el riesgo cardiovascular asociado con obesidad visceral. (Amato et al., 2010)

El tejido adiposo visceral ha sido transversalmente asociado a enfermedad cardiovascular correlacionada a pequeños depósitos ectópicos de grasa. Britton et al., 2013 realizaron un estudio cuyo objetivo fue examinar las mediciones de grasa por imagen con la incidencia de enfermedad cardiovascular. Los participantes extraídos del estudio de Framingham se sometieron a tomografía computarizada multidetector (MDCT) en el periodo de 2002 a 2005. Los resultados obtenidos demuestran que en el ajuste de modelos multivariados, el tejido adiposo visceral fue asociado con incidentes cardiovasculares (HR: 1.44;  $p= 0.014$ ) independientemente del ajuste que se realizó con la circunferencia de cintura para la población. Por lo que la adiposidad visceral fue asociada con la incidencia de enfermedad cardiovascular por encima de IMC o la circunferencia de cadera.

Se reconoce que las adipocinas son moléculas biológicamente activas secretadas por el tejido adiposo como citocinas inflamatorias, factores angiogénicos, metabolitos lipídicos y componentes de la matriz extracelular. La secreción de adipocinas parece diferir entre los depósitos específicos de grasa con el tejido adiposo visceral que demuestra una mayor expresión de citocinas proinflamatorias y genes proangiogénicos en comparación con el tejido adiposo subcutáneo. Además, las arteriolas dentro del tejido adiposo visceral

en comparación con el tejido adiposo subcutáneo tienen más probabilidad de presentar disfunción endotelial, lo que sugiere un posible efecto tóxico de las citocinas proinflamatorias en el tejido adiposo visceral sobre la vasculatura. (Britton et al., 2013)

En un estudio realizado en 1518 adultos peruanos con síndrome metabólico en donde se evaluaron varias medidas de adiposidad, concluyendo que VAI, circunferencia de cintura e índice cintura talla, fueron los mejores predictores de los componentes individuales de síndrome metabólico. En particular VAI tiene un poder predictivo respecto adiposidad visceral relacionada con riesgo de DM2 e hipertensión. (Amato & Giordano, 2014)

# CAPÍTULO II

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte alrededor del mundo. El desarrollo de las enfermedades cardiovasculares es promovido por factores de riesgo como obesidad, diabetes, hipertensión arterial, y dislipidemia; estos factores de riesgo cardiovascular suelen potenciarse entre sí y se presentan frecuentemente asociados.

Se sabe que la grasa abdominal está compuesta por tejido adiposo subcutáneo y visceral; siendo la grasa visceral la que está fuertemente correlacionada con factores de riesgo cardiovascular y enfermedad metabólica. Recientemente para valoración de esa grasa visceral se han propuesto marcadores cardiometabólicos como el Producto de Acumulación de Lípidos (LAP), que combina medidas de cintura y niveles de triglicéridos y refleja la combinación anatómica y fisiológica de cambios asociados con la sobreacumulación de lípidos en adultos. Por otra parte también se ha considerado el uso de otro marcador denominado Índice de Adiposidad Visceral (VAI) el cual incluye parámetros físicos y metabólicos que pueden reflejar indirectamente otros factores no clásicos como la producción de adipocinas, el incremento de lipólisis, ácidos grasos libres, que no son demostrados por parámetros antropométricos clásicos como el índice de masa corporal, la circunferencia de cadera o parámetros lipídicos como triglicéridos y HDL-c de forma aislada. Por lo que se considera que es un marcador clínico idóneo para evaluar el proceso de disfunción del tejido adiposo antes que se desarrolle abiertamente el síndrome metabólico y complicaciones cardiovasculares.

Así mismo se ha estudiado marcadores moleculares como enzima mieloperoxidasa (MPO) la cual esta almacenada en los leucocitos (neutrófilos y monocitos) y los macrófagos. Se ha reportado que altas concentraciones de MPO predicen de manera temprana un evento de riesgo cardiovascular. Sin embargo no se conoce como MPO se relaciona con los marcadores cardiometabólicos VAI y LAP, por lo que su relación nos permitiría

implementar a nivel hospital como marcadores por su capacidad de predicción de ECV, además de ser de bajo costo y práctico. Por lo que el presente estudio aborda la siguiente pregunta de investigación. **Cuál es la relación del índice de adiposidad visceral y productos de acumulación lipídica con mieloperoxidasa sérica para valorar sujetos en riesgo cardiovascular?**

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la relación de VAI y LAP con MPO sérica en sujetos en riesgo cardiovascular.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar el índice de Castelli en la población de estudio.
- Determinar la Escala de Framingham en la población en estudio.
- Determinar VAI y LAP en la población de estudio
- Conformar los grupos de estudio de acuerdo al índice de Castelli y a la escala de Framingham.
- Determinar los niveles séricos de MPO en los sujetos con y sin riesgo cardiovascular determinado por el índice de Castelli y la escala de Framingham.

# CAPÍTULO III

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **5.1 DISEÑO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio observacional, comparativo, transversal y prospectivo.

### **5.2 UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL**

El estudio se llevó a cabo en las instalaciones del Hospital Universitario de Puebla en la clínica *Dale un minuto a tu vida*, Facultad de Medicina y en la Facultad de Contaduría y Arquitectura de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla dentro de un periodo comprendido entre Mayo 2019 a Enero 2020.

### **5.3 UNIVERSO DE TRABAJO**

La población de estudio se conformó por personal académico y administrativo de la facultad de Arquitectura y Contaduría que son derechohabientes del Hospital Universitario de Puebla y que acudieron a la Clínica *Dale un minuto a tu vida*; y que cumplieron con los criterios de selección. El muestreo fue probabilístico, con un tamaño de muestra a conveniencia.

#### **5.3.1. MÉTODO DE MUESTREO Y TAMAÑO DE MUESTRA**

El muestreo fue probabilístico, con un tamaño de muestra a conveniencia. Se calculó el poder estadístico del tamaño de muestra para tener un intervalo de confianza del 95%, obteniéndose una población de 132 sujetos, para 2 grupos de estudio a través del programa estadístico G\*Power 3.1.9.7. (Anexo 11.6)

### **5.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **5.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Ambos géneros
- Edad de 25 años a 65 años de edad

- Sujetos sin diagnóstico de diabetes
- Que firmen la carta de consentimiento informado

#### **5.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Mujeres embarazadas o lactando
- Sujetos con antecedentes personales patológicos de: anemia, enfermedades con procesos inflamatorios como gastritis, colitis, enfermedad de Crohn; enfermedades crónico-degenerativas como cáncer, hipotiroidismo, hipertiroidismo.
- Sujetos con alcoholismo perjudicial o dependiente de acuerdo al Test de Identificación de los Trastornos Debidos al consumo de Alcohol (AUDIT)
- Sujetos con tabaquismo dependiente de acuerdo al cuestionario C4.
- Sujetos que presenten trastornos de la conducta alimenticia como anorexia, bulimia, vigorexia.

#### **5.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Sujetos que acepten participar pero que no concluyan con la investigación.
- Sujetos que se diagnostiquen durante el estudio con diabetes mellitus.

#### **5.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN**

- Variables demográficas: edad y género.
- Variables antropométricas: estatura, peso, IMC y PC.
- Variables bioquímicas: colesterol total, triglicéridos, HDL-c.
- Variables para medición de riesgo cardiovascular: Índice de Castelli y escala de Framingham.
- Variables de estudio: LAP, VAI y MPO.

## 5.6 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

### 5.6.1 ESTRATEGIA DE TRABAJO

El proyecto se dividió en 5 etapas:

#### **Etapas 1. Invitación para participar en el proyecto:**

Se invitó a participar al personal académico y administrativo de la Facultad de Contaduría y Arquitectura a la Clínica *Dale un minuto a tu vida* del HUP de la BUAP. Mediante una plática grupal, se les explicó en qué consistiría el proyecto, los objetivos y los beneficios que obtendrían mediante plática grupal de sensibilización. Posteriormente se les invitó a acudir de forma individual con cita previa a la caracterización clínica, bioquímica y antropométrica. A los sujetos que acudieron a su cita individual se les proporcionó la carta de consentimiento informado para participación en el proyecto de investigación clínica. Los que estuvieron de acuerdo y cumplieron con los criterios de inclusión, firmaron el consentimiento (Anexo 11.1).

#### **Etapas 2. Caracterización clínica y antropométrica:**

A la población de estudio se le realizó la historia clínica para obtener los datos demográficos; toma de medidas antropométricas que incluían: estatura y peso; para calcular el IMC (Anexo 11.2) (Anexo 11.7). Asimismo, se aplicaron Test de Identificación de los Trastornos Debidos al consumo de Alcohol (AUDIT) (Anexo 11.3), Cuestionario para la clasificación de consumidores de cigarrillo (C4) (Anexo 11.4) y trastorno de la conducta alimentaria (Anexo 11.5).

#### **Etapas 3. Caracterización bioquímica:**

Se les proporcionó una cita escrita para presentarse en el laboratorio clínico del HUP de la BUAP, con la indicación de presentarse a ésta con un ayuno de 8 a 12 hrs. Una vez en el laboratorio se procedió a la toma de muestra de sangre mediante punción venosa de la vena media cefálica, bajo medidas de antisepsia estrictas, en cantidad suficiente para las determinaciones de CT y HDL-c se realizaron según procedimientos y técnicas del

laboratorio clínico, así como personal del mismo; para la determinación de riesgo cardiovascular mediante VAI y LAP (Anexo 11.8).

Los sujetos de estudio se dividieron en dos grupos: grupo sin RCV y grupo con RCV de acuerdo al Índice de Castelli y con riesgo cardiovascular leve y moderado mediante la escala de Framingham.

#### **Etapa 4. Determinación de Mieloperoxidasa por la técnica de ELISA:**

Posteriormente mediante la técnica de ELISA tipo sándwich cuyo fundamento se centra en la presencia de antígeno (MPO) en la muestra de suero de un individuo a un anticuerpo específico y un anticuerpo detector para formar un complejo enzima anticuerpo-objeto y producir una señal colorimétrica medible. El procesamiento de muestras se realizó de acuerdo a los procedimientos y técnicas del laboratorio clínico como se describen en el Anexo 11.9.

La metodología realizada en este proyecto se desarrolló de acuerdo con la logística y bioética especificados en el Anexo 11.1.

#### **Etapa 5. Análisis estadístico, discusión y conclusión**

Se realizó la comparación de los niveles séricos de MPO entre los grupos con y sin RCV, además de realizar el análisis de relación entre LAP y VAI y los niveles séricos de MPO. Se utilizó una significancia estadística  $p \leq 0.05$ . Los datos fueron procesados mediante el programa estadístico SPSS versión 27.0. (Anexo 11.6)

### **5.6.2 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

1. Historia clínica completa con medidas antropométricas (Anexo 11.2)
2. Test de Identificación de los Trastornos Debidos al consumo de Alcohol (AUDIT) (Anexo 11.3)
3. Cuestionario para la clasificación de consumidores de cigarrillo (C4) (Anexo 11.4)
4. Cuestionario de Trastorno de la Conducta Alimentaria (TCA) (Anexo 11.5)

### 5.6.3 TÉCNICAS

**Cálculo del IMC:** el IMC es un criterio diagnóstico que se obtiene dividiendo el peso en kilogramos entre la talla en metros elevada al cuadrado (Anexo 11.7).

**Determinación del Riesgo Cardiovascular:** El riesgo cardiovascular se determinó mediante LAP y VAI mediante el índice de Castelli y la escala de Framingham (Anexo 11.10).

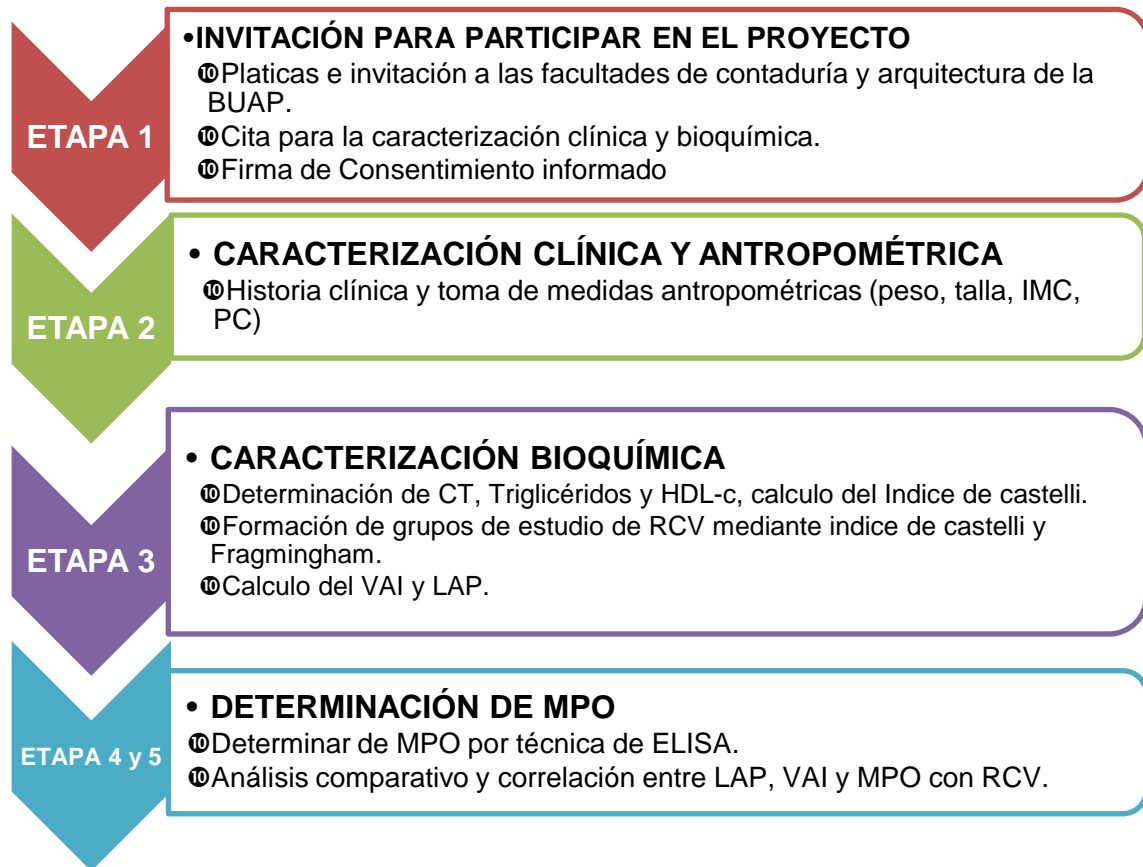
**Determinación del CT y HDL-c:** Se realizó a través de la técnica de variación de intra e inter-ensayo 1.1% VITROS®5.1 FS chemistry system (Anexo 11.8).

**Determinación de los niveles séricos de MPO:** se realizó a través de la técnica de ELISA tipo "sándwich", mediante *Myeloperoxidase (MPO) Human Elisa Kit* (ab119605) (Anexo 11.9).

### 5.7 ANÁLISIS Y MÉTODO ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo el análisis descriptivo de la caracterización clínica y bioquímica. Posteriormente se determinó si los datos cumplen con la normalidad a través del test de *Kolmogorov Smirnov* y posteriormente se realizó un análisis paramétrico mediante la prueba de *t-student* o no paramétrico mediante la prueba de *U de Mann Whitney* para comparar los niveles de MPO entre los grupos de estudio. Para los estudios de correlación entre variables LAP y VAI con MPO se realizó una *prueba de Spearman*. Los datos fueron procesados mediante el programa estadístico SPSS versión 27.0 Se tomó en cuenta una significancia estadística  $p \leq 0.05$ .

## 5.8 DIAGRAMA DE FLUJO



## 5.9 LOGÍSTICA

### 5.9.1 RECURSOS HUMANOS

Dra. Adriana Nieva Vázquez

- Tutora de la investigación presente, experta en Genética y Bióloga Molecular y Celular, certificada en Ciantroantropometría. Asesor en el adiestramiento y capacitación para la obtención, procesamiento y almacenamiento de las muestras de plasma y suero de cada paciente, así como para la estandarización y ejecución de la técnica de ELISA para determinar los niveles de *Mieloperoxidasa* en suero. Así como el procesamiento y análisis de datos para las determinaciones moleculares.

Dra. Irma del Carmen Zamora Ginez

- Tutora metodológica de la presente investigación, Químico Farmacobiólogo, Médico y coordinadora del posgrado en Ciencias Médicas e Investigación, participó en la capacitación y adiestramiento para la captura, valoración y diagnóstico de los sujetos de estudio.

MPSS. Sandra Paulina Culebro Espinoza

- Pasante de la Licenciatura en Medicina, Complejo Regional Sur, encargada de la búsqueda de bibliográfica, elaboración del protocolo, de valoración de los sujetos del estudio, participó en el desarrollo de la técnica de ELISA, captura de datos, análisis de los resultados y de la elaboración del documento final.

LNC. Claudia Valeria Flores Blanco, LNC. Pilar Cano

- Egresada de la licenciatura en Nutrición Clínica de la BUAP, Puebla, certificadas en Cineantropometría ISAK nivel I, apoyaron en la estandarización y mediciones de antropometría de cada paciente.

### 5.9.2 RECURSOS MATERIALES Y FINANCIEROS

Para la realización del proyecto se contó con la infraestructura propia del Laboratorio de Investigación del Cuerpo Académico Metabologenómica en colaboración con el Laboratorio de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina, BUAP y el laboratorio del Hospital Universitario de Puebla.

Los recursos materiales estuvieron sustentados por los fondos del Cuerpo Académico y por la Vicerrectoría de Investigación y estudios de Posgrado.

La realización de los historiales clínicos, pruebas bioquímicas, antropométricas y moleculares fueron gratuitas para los sujetos que participaron en el estudio.

## 6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en el Título Segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, capítulo I, artículo 17, el presente trabajo de investigación se clasifica en la categoría: Categoría II Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios.

Las personas que colaboraron en la investigación tendrán garantía de respeto a los principios de autonomía, beneficencia y justicia, ya que se solicitó personalmente la participación consiente e informada de la población invitada. Se formalizó la inclusión de los pacientes al estudio, mediante la firma de la *carta de consentimiento informado* (Anexo 11.1) en el entendido de que podrán retirarse del estudio si sus intereses así lo convienen y cuando ellos lo deseen. Además, se mantendrá con los participantes, un clima de respeto y cordialidad durante el

desarrollo del estudio, se mantendrán en el anonimato la identidad de dichos participantes y se pondrán a la disposición de estos últimos los resultados y datos obtenidos.

El estudio cumplió con:

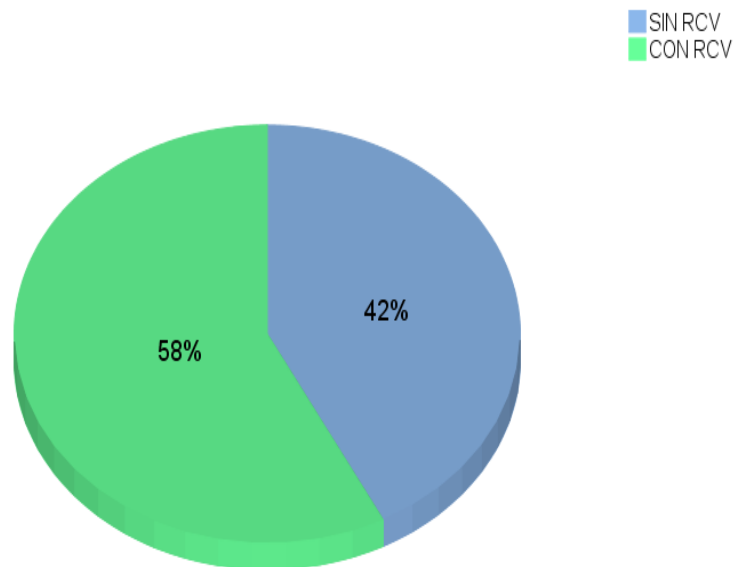
- Reglamento de la Ley General en Salud en Materia de Investigación es una investigación de riesgo mínimo.
- Los lineamientos de la Declaración de Helsinki.
- Las normativas del Código de Nuremberg.
- El Instructivo para la operación de la Comisión de Investigación Científica
- Fue sometido al Comité locales de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina.

# CAPÍTULO IV

## 7. RESULTADOS

En el presente estudio participaron 133 sujetos de las cuales 132 cumplieron los criterios de inclusión. Un sujeto fue excluido al no contar con datos de tensión arterial sistólica y tensión arterial diastólica. De la población en estudio, 61% (n=80) fueron de género femenino y el 39% (n=52) de género masculino.

De acuerdo al Índice de Castelli para calcular riesgo cardiovascular la población se dividió en dos grupos de estudio: Grupo 1, sin RCV (n=55, 42%) y el Grupo 2, con RCV (n=77, 58%) (Gráfica 3), con una media de edad de 44.40 y 46.90 años respectivamente para cada grupo.



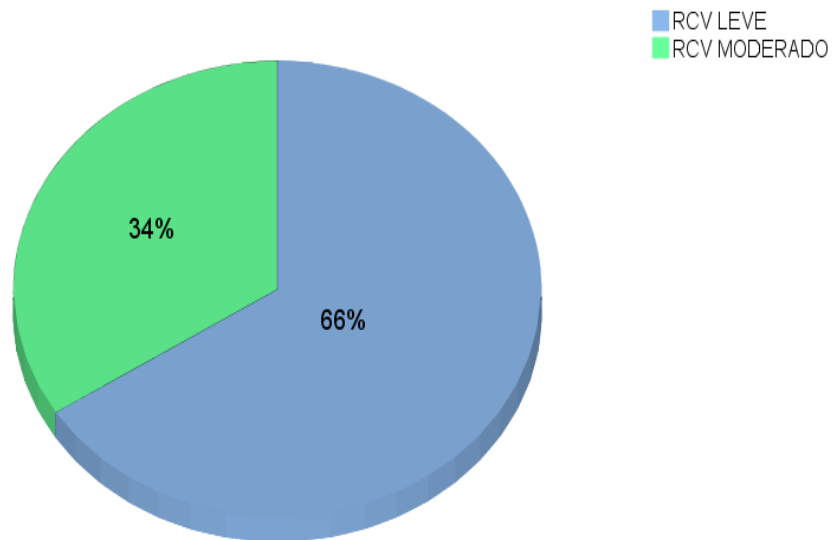
**Gráfico 3.** Riesgo cardiovascular global por Índice de Castelli. Se muestran los valores en porcentajes de cada grupo. Población global de estudio n=132 pacientes.

En el cuadro 3, se presentan las variables demográficas, antropométricas y metabólicas de los grupos de estudio en donde se aprecian diferencias significativas para todas las variables con un valor de  $p < 0.05$  excepto para los valores obtenidos para edad ( $p = 0.200$ ), IMC ( $p = 0.240$ ), PC ( $p = 0.200$ ), colesterol total ( $p = 0.200$ ), c-HDL ( $p = 0.200$ ) y glucosa en ayunas ( $p = 0.200$ ).

<b>Cuadro 3. Características Demográficas, antropométricas y bioquímicas de los grupos de estudios determinado por Índice de Castelli.</b>			
<b>Variables</b>	<b>Sin RCV n=55</b>	<b>Con RCV n=77</b>	<b>P</b>
<b>Género</b>			
<b>Femenino %, n</b>	45.67% (37)	54.32% (44)	<b>0.000*</b>
<b>Masculino %, n</b>	35.29% (18)	64.70% (33)	
<b>Edad (años)</b>	44.52± 11.59	46.65± 9.90	0.200
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.70 ± 4.01	28.48 ± 4.05	0.240
<b>PC (cm)</b>	85.61± 11.95	92.89± 11.68	0.200
<b>TAS (mmHg)</b>	114.05± 12.25	116.23 ± 12.95	<b>0.012*</b>
<b>TAD (mmHg)</b>	75.00 ± 10.01	76.92± 9.51	<b>0.002*</b>
<b>GA (mg/dL)</b>	89.64± 8.10	98.85± 13.58	0.200
<b>TG (mg/dL)</b>	102.38 ± 39.71	194.11±105.121	<b>0.010*</b>
<b>HDL-c (mg/dL)</b>	60.83± 15.26	44.13±8.20	0.200
<b>CT (mg/dL)</b>	173.13 ± 32.72	201.06± 36.58	0.200
<b>LAP</b>	32.64± 20.61	75.36± 43.38	<b>0.005*</b>
<b>VAI</b>	2.19 ± 1.07	5.84± 3.55	<b>0.000*</b>
<b>MPO (pg/mL)</b>	6915.01 ± 8992.23	8903.15 ± 6618.90	<b>0.000*</b>

RCV: Riesgo cardiovascular. IMC: Índice de Masa Corporal. TAS: Tensión Arterial Sistémica, TAD: Tensión Arterial Diastólica, GA: Glucosa en Ayunas, TG: Triglicéridos, HDL-c: Lipoproteína de alta densidad – colesterol. CT: Colesterol total. MPO: Mieloperoxidasa. LAP: Lipid Product Accumulation VAI: Visceral Adiposity Index Los datos se expresan como media ± DE. Comparación con RCV vs. Sin RCV, significancia \* $p \leq 0.05$ , prueba de *U de Mann Wenney*.

De acuerdo a la escala de Framingham para calcular riesgo cardiovascular la población se dividió en dos grupos de estudio: Grupo 1, RCV leve (n=87, 66%) y Grupo 2, RCV moderado (n=45, 34%) (Gráfica 4) con una media de edad de 40.07 y 57.04 años respectivamente en cada grupo.

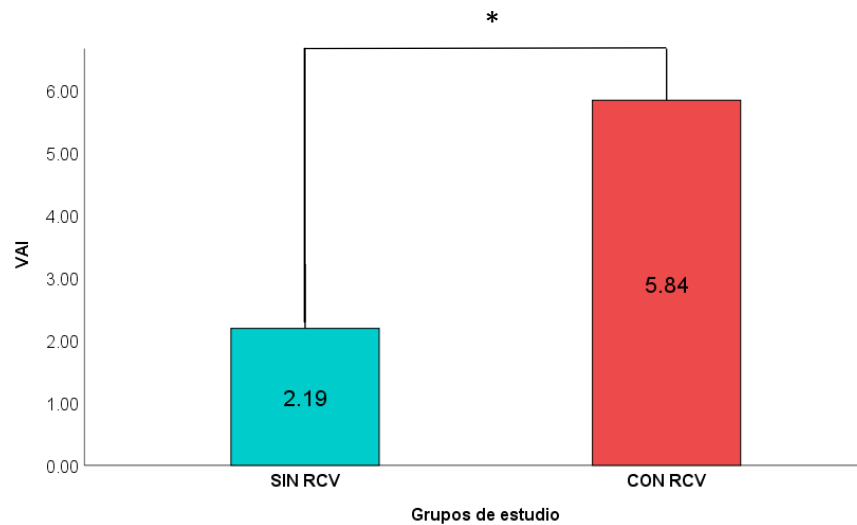


**Gráfico 4.** Riesgo cardiovascular global por Escala de Framingham. Se muestran los valores en porcentajes de cada grupo. Población global n=132 pacientes.

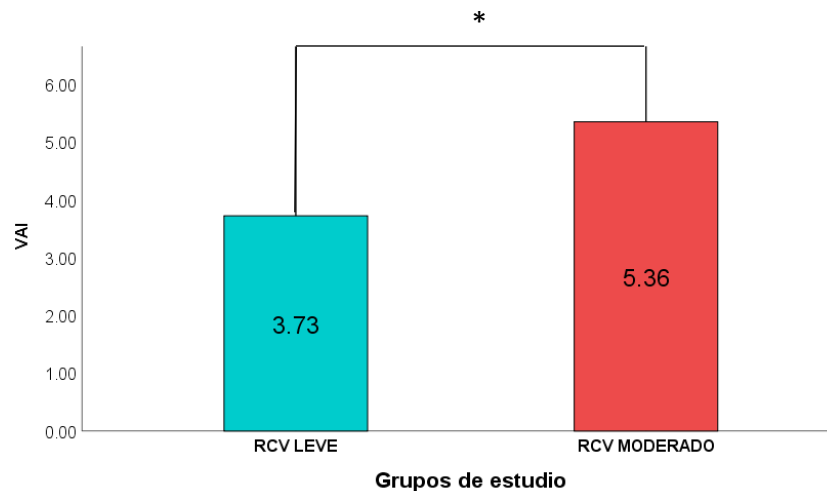
En el cuadro 4, se presentan las variables demográficas, antropométricas y metabólicas de los grupos de estudio en donde se aprecian diferencias significativas para todas las variables con un valor de  $p < 0.05$  excepto para los valores obtenidos para Edad ( $p = 0.200$ ), Glucosa en ayunas ( $p = 0.200$ ) y colesterol total ( $p = 0.200$ )

<b>Cuadro 4. Características Demográficas, antropométricas y bioquímicas de los grupos de estudios con riesgo cardiovascular determinado por escala de Framingham.</b>			
<b>Variab</b> les	<b>RCV LEVE</b> n=87	<b>RCV MODERADO</b> n=45	<b>P</b>
<b>Género</b>			
<b>Femenino %, n</b>	74.07% (60)	25.92% (21)	<b>0.000*</b>
<b>Masculino %, n</b>	52.94% (27)	29.62% (24)	
<b>Edad (años)</b>	40.07 ± 7.82	56.95 ± 5.30	0.200
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.04 ± 4.30	27.80 ± 4.15	<b>0.000*</b>
<b>PC (cm)</b>	88.57 ± 13.47	92.16 ± 9.23	<b>0.004*</b>
<b>TAS (mmHg)</b>	113.21 ± 11.79	119.43 ± 13.41	<b>0.000*</b>
<b>TAD (mmHg)</b>	74.52 ± 9.71	79.23 ± 9.11	<b>0.000*</b>
<b>GA (mg/dL)</b>	91.20 ± 8.78	102.27 ± 15.06	0.200
<b>TG (mg/dL)</b>	139.77 ± 91.10	184.80 ± 96.60	<b>0.000*</b>
<b>HDL-c (mg/dL)</b>	51.79 ± 13.66	50.24 ± 15.71	<b>0.000*</b>
<b>CT (mg/dL)</b>	182.25 ± 34.19	202.71 ± 40.39	0.200
<b>LAP</b>	49.97 ± 40.44	71.19 ± 39.56	<b>0.000*</b>
<b>VAI</b>	3.73 ± 2.97	5.36 ± 3.68	<b>0.000*</b>
<b>MPO (pg/mL)</b>	7894.18 ± 8204.89	8367.80 ± 6853.75	<b>0.000*</b>
<p>RCV: Riesgo cardiovascular. IMC: Índice de Masa Corporal. TAS: Tensión Arterial Sistólica, TAD: Tensión Arterial Diastólica, GA: Glucosa en Ayunas, TG: Triglicéridos, HDL-c: Lipoproteína de alta densidad – colesterol. CT: Colesterol total. MPO: Mieloperoxidasa. LAP: Lipid Product Accumulation VAI: Visceral Adiposity Index. Los datos se expresan como media ± DE. Comparación de RCV moderado vs. RCV leve, significancia *<math>p \leq 0.05</math>, prueba de <i>U de Mann Wenney</i>.</p>			

Se evaluaron y compararon VAI, LAP y MPO de acuerdo a la escala de Framingham y al Índice de Castelli. El promedio de VAI fue significativamente mayor para el grupo con RCV en comparación con el grupo sin RCV ( $p=0.000$ ) (Gráfica 5), observándose lo mismo en sujetos con RCV moderado comparado con los sujetos con RCV leve ( $p=0.000$ ) (Gráfica 6).

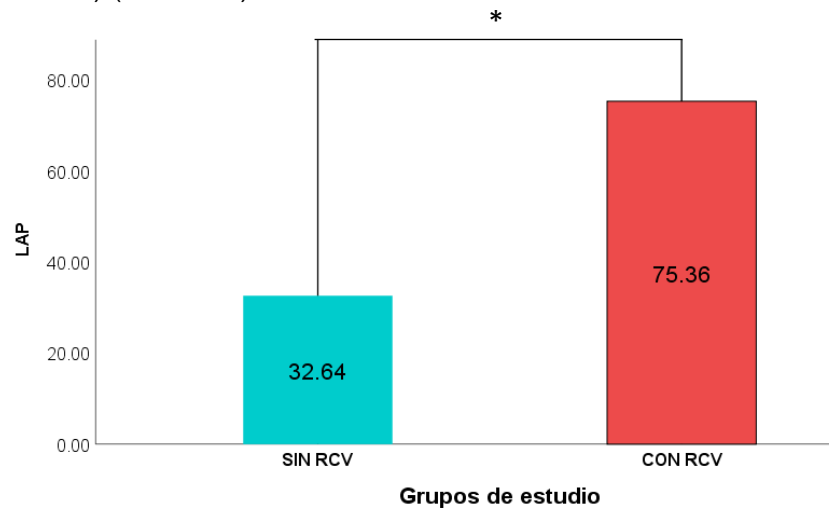


**Gráfico 5.** Índice de Adiposidad Visceral (VAI) en sujetos con y sin RCV valorados por el índice de Castelli. Se muestran los valores de la media y DE. El grupo con RCV presentan mayor índice de VAI vs. el grupo sin RCV con una significancia  $*p<0.05$  por la prueba de *U de Mann Whitney*, 95% IC.

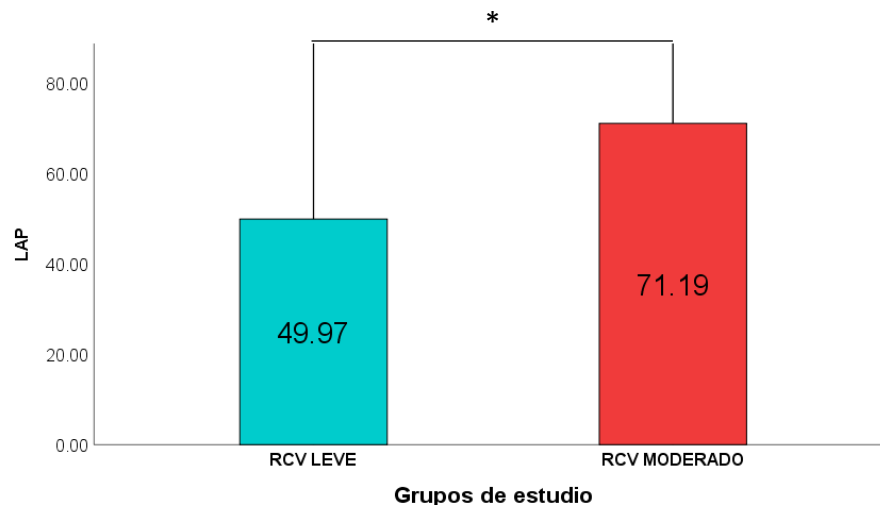


**Gráfico 6.** Índice de Adiposidad Visceral (VAI) en sujetos con RCV leve y RCV moderado valorados por escala de Framingham. Se muestran los valores de la media y DE. El grupo con RCV moderado presentan mayor índice de VAI vs. el grupo con RCV leve con una significancia  $*p<0.05$  por la prueba de *U de Mann Whitney*, 95% IC.

El promedio de LAP fue significativamente mayor para el grupo con RCV en comparación con el grupo sin RCV ( $p=0.005$ ) (Gráfica 7), observándose el mismo comportamiento con LAP en sujetos con RCV moderado comparado con los sujetos con RCV leve ( $p=0.000$ ) (Gráfica 8).

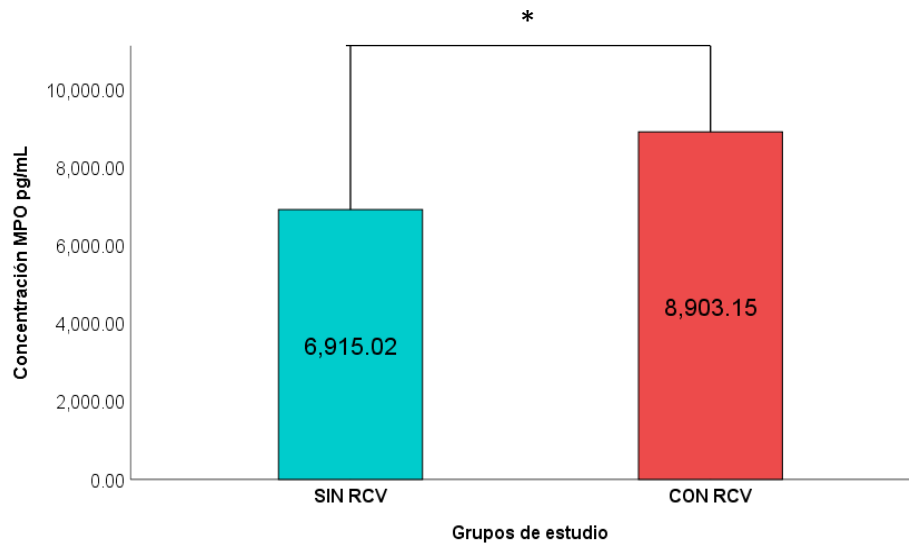


**Gráfico 7.** Productos de Acumulación Lipídica (LAP) en sujetos con y sin RCV valorados por el índice de Castelli. Se muestran los valores de la media y DE. El grupo con RCV presentan mayor índice de VAI vs. el grupo sin RCV con una significancia  $*p<0.05$  por la prueba de *U de Mann Whitney*, 95% IC.

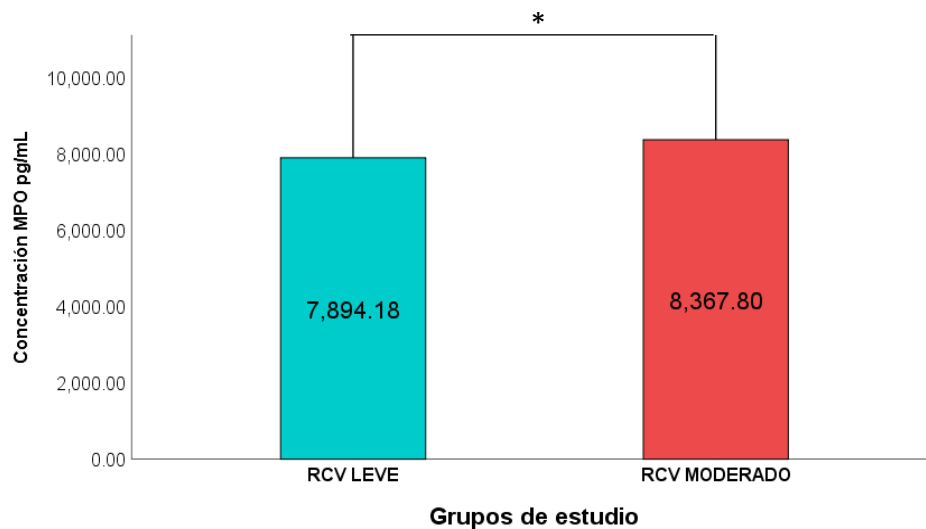


**Gráfico 8.** Productos de Acumulación Lipídica (LAP) en sujetos con RCV leve y RCV moderado valorados por escala de Framingham. Se muestran los valores de la media y DE. El grupo con RCV moderado presentan mayor índice de VAI vs. el grupo con RCV leve con una significancia  $*p<0.05$  por la prueba de *U de Mann Whitney*, 95% IC.

El promedio de MPO fue significativamente mayor para el grupo con RCV en comparación con el grupo sin RCV ( $p=0.000$ ) (Gráfica 9), observándose el mismo comportamiento de MPO en sujetos con RCV moderado comparado con los sujetos con RCV leve ( $p=0.000$ ) (Gráfica 10).

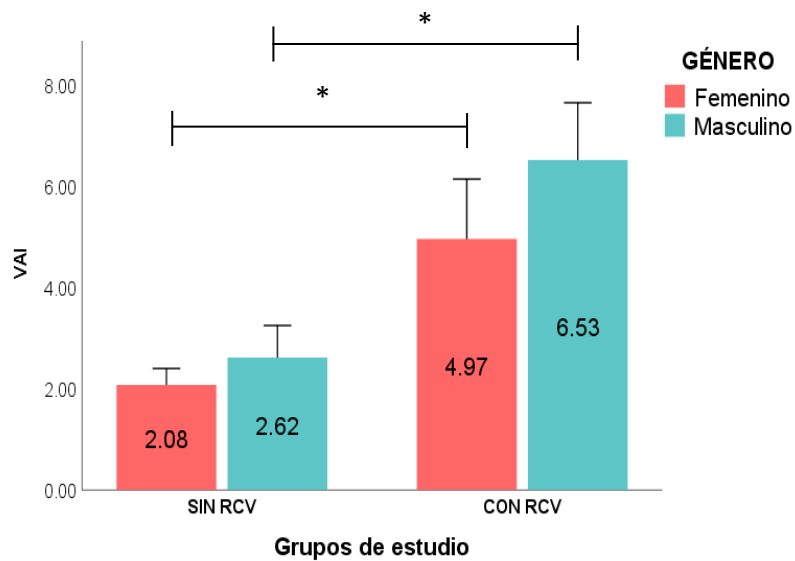


**Gráfico 9.** Mieloperoxidasa (MPO) en sujetos con RCV leve y RCV moderado valorados por índice de Castelli. Se muestran los valores de la media y DE; con una significancia  $*p<0.05$  por la prueba de U de Mann Whitney, 95% IC.

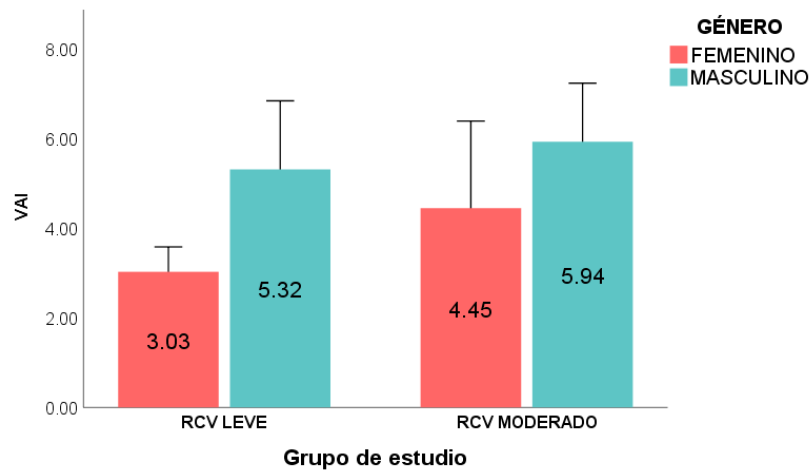


**Gráfico 10.** Mieloperoxidasa (MPO) en sujetos con y sin RCV valorados por Escala de Framingham. Se muestran los valores de la media y DE; con una significancia  $*p<0.05$  por la prueba de U de Mann Whitney, 95% IC.

De acuerdo la escala de Framingham y al Índice de Castelli se evaluó VAI, LAP y MPO con respecto al género. No hubo diferencias significativas en VAI con respecto al género. Sin embargo se observó que el promedio de VAI es significativamente mayor en el género masculino con RCV comparado con los del grupo sin riesgo RCV ( $p=0.002$ ), observándose este mismo comportamiento para el género femenino ( $p=0.020$ ) (Gráfica 11). Con respecto a la escala de Framingham no se observó diferencias significativas de VAI entre hombres y mujeres del grupo con RCV leve y RCV moderado ( $p=0.320$ ), ni entre el mismo grupo ( $p=0.240$ ) (Gráfica 12).

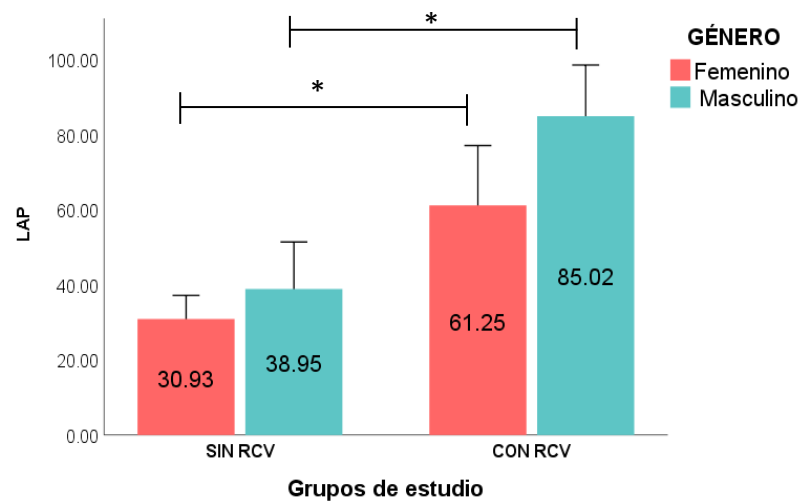


**Gráfico 11.** Índice de Adiposidad Visceral (VAI) de acuerdo al género en sujetos con y sin RCV valorados por el índice de Castelli. Se muestran los valores de la media y DE; El género femenino y masculino del grupo con RCV presentan mayor índice de VAI vs. el grupo sin RCV con una significancia  $*p<0.05$  por la prueba de *U de Mann Whitney*, 95% IC.

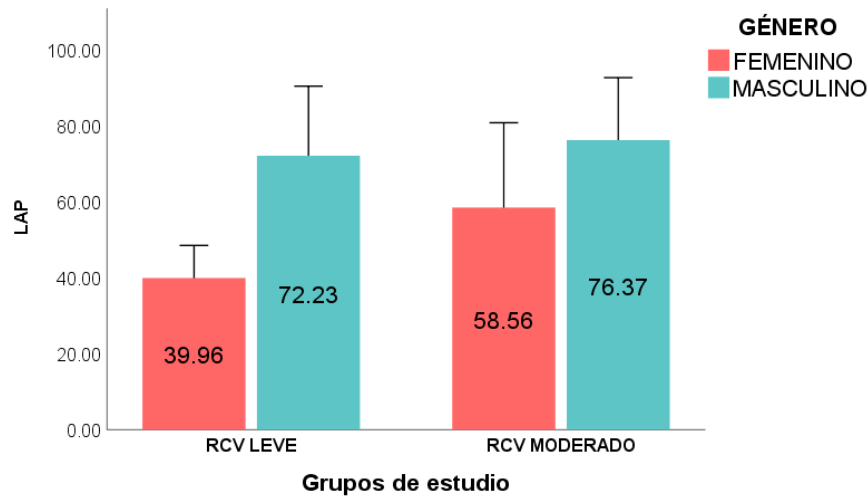


**Gráfico 12.** Índice de Adiposidad Visceral (VAI) de acuerdo al género en sujetos con RCV leve y moderado valorados por la escala de Framingham. Se muestran los valores de la media y DE; Se observa que el género femenino y masculino del grupo con RCV moderado presentan mayor índice de VAI vs. el grupo RCV leve respectivamente, aunque no hubo diferencia significativa;  $p > 0.05$  por la prueba de *U de Mann Whetney*, 95% IC.

No hubo diferencias significativas en LAP con respecto al género. Sin embargo se observó que el promedio de LAP es significativamente mayor en el género masculino con RCV comparado con los del grupo sin riesgo RCV ( $p=0.020$ ), observándose este mismo comportamiento para el género femenino ( $p=0.040$ ) (Gráfica 13). Con respecto a la escala de Framingham no se observó diferencias significativas de LAP entre hombres y mujeres del grupo con RCV leve y RCV moderado ( $p= 0.080$ ), ni entre el mismo grupo ( $p=0.240$ ), (Gráfica 14).

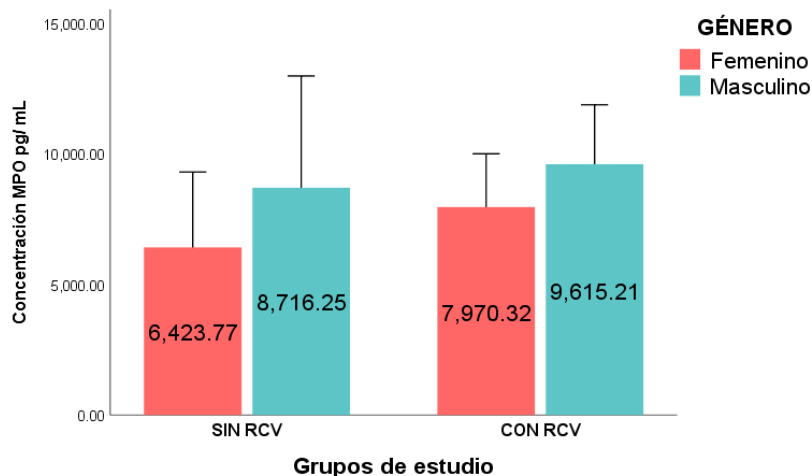


**Gráfico 13.** Productos de Acumulación Lipídica (LAP) de acuerdo al género en sujetos con y sin RCV valorados por el índice de Castelli. Se muestran los valores de la media y DE; Se observa que el género femenino y masculino del grupo con RCV presentan mayor índice de LAP vs. el grupo sin RCV con una significancia  $*p < 0.05$  por la prueba de U de Mann Wenney, 95% IC.

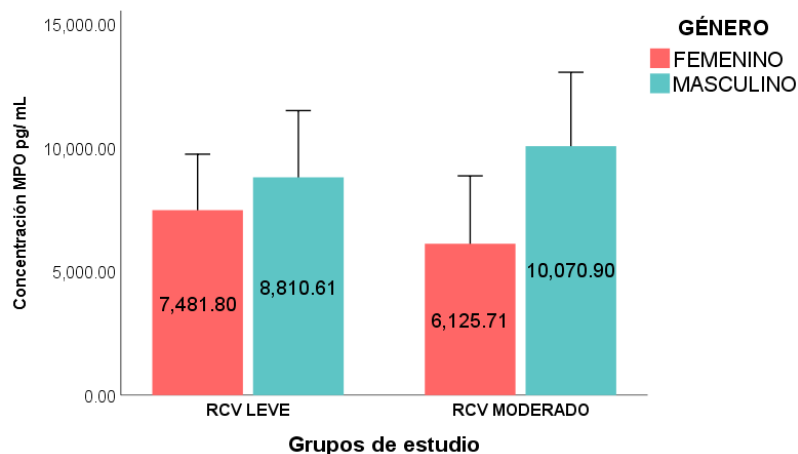


**Gráfico 14.** Productos de Acumulación Lipídica (LAP) de acuerdo al género en sujetos con y sin RCV valorados por escala de Framingham. Se muestran los valores de la media y DE; Se observa que el género femenino y masculino del grupo con RCV moderado presentan mayor índice de LAP vs. el grupo RCV leve respectivamente, aunque no hubo diferencia significativa;  $p > 0.05$  por la prueba de U de Mann Wenney, 95% IC.

Con respecto al Índice de Castelli, no hubo diferencias significativas en la concentración de MPO sérica con respecto al género entre grupos con y sin RCV, ni entre el mismo grupo ( $p=0.200$ ), (Gráfica 15). Observándose este mismo comportamiento con la escala de Framingham ( $p= 0.080$ ), ni entre el mismo grupo ( $p=0.300$ ) (Gráfica 16).

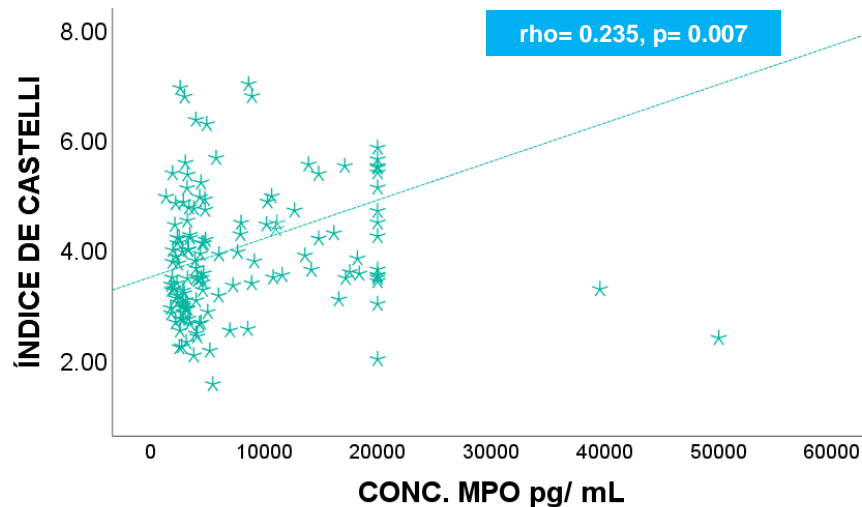


**Gráfico 15.** Niveles de *Mieloperoxidasa* (MPO) en suero de acuerdo al género en sujetos con y sin RCV valorados por el índice de Castelli. Se muestran los valores de la media y DE; Se observa que el género femenino y masculino del grupo con RCV presentan mayor índice de LAP vs. el grupo RCV leve respectivamente, aunque no hubo diferencia significativa;  $p>0.05$  por la prueba de *U de Mann Wenney*, 95% IC.

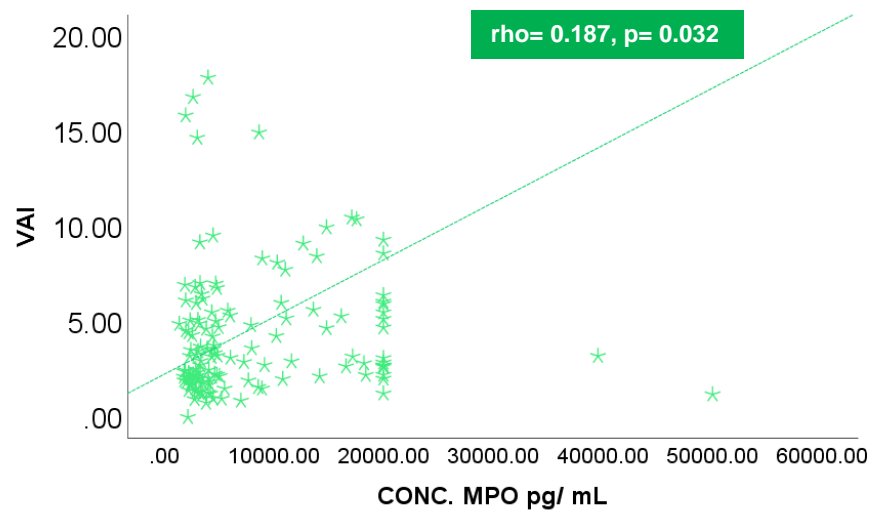


**Gráfico 16.** Niveles de *Mieloperoxidasa* (MPO) en suero de acuerdo al género en sujetos con RCV leve y moderado valorados por la escala de Framingham. Se muestran los valores de la media y DE; no hubo diferencia significativa en género respectivamente en cada grupo;  $p>0.05$  por la prueba de *U de Mann Wenney*, 95% IC.

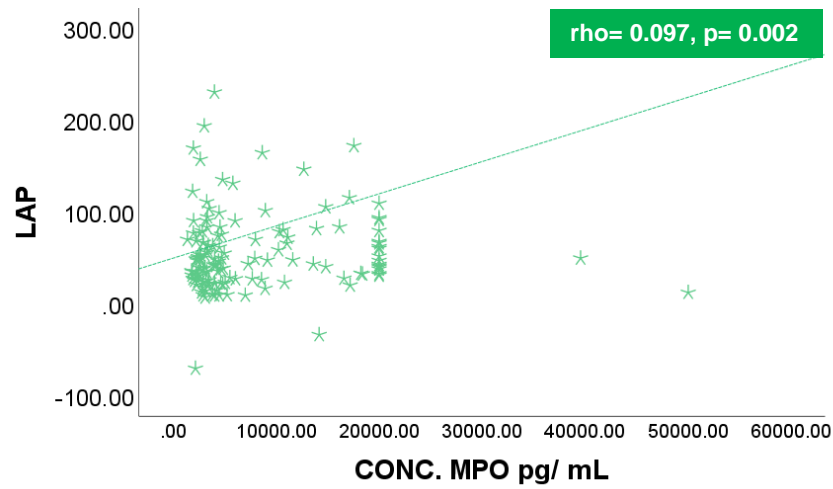
La concentración de MPO sérica se correlacionó positivamente con el índice CT/HDL-c ( $\rho=0.235$ ;  $p=0.007$ ) (Gráfica 17), VAI ( $\rho=0.187$ ;  $p=0.032$ ) (Gráfica 18) y LAP ( $\rho=0.097$ ;  $p=0.002$ ) (Gráfica 19).



**Gráfica 17.** Análisis de correlación bivariada entre el índice de Castelli (CT/HDL-c) con la concentración de *Mieloperoxidasa* sérica. Prueba de correlación de *Spearman*, Significancia considerada  $p<0.05$ .



**Gráfica 18.** Análisis de correlación bivariada entre VAI con la concentración de *Mieloperoxidasa* sérica. Prueba de correlación de *Spearman*, Significancia considerada  $p<0.05$ .



**Gráfica 19.** Análisis de *correlación* bivariada entre LAP con la concentración de Mieloperoxidasa sérica. Prueba de correlación de *Spearman*. Significancia considerada  $p < 0.05$ .

## 8. DISCUSIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) causada por la tromboarteriosclerosis es la primera causa global de muerte prematura y discapacidad, y afecta por igual a los países desarrollados como a aquellos en vías de desarrollo. La hipertensión arterial, la Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), y las dislipidemias son otros factores de riesgo de ECV. Estas entidades pueden afectar directamente el endotelio arterial, y acelerar la progresión de la aterosclerosis.

A través del tiempo se han creado escalas para valorar el riesgo cardiovascular como la escala de Framingham basadas en los niveles de información individual sobre factores no modificables (como edad, género, factores étnicos e historia familiar) y factores modificables (como tabaquismo y presión arterial) para predecir el riesgo absoluto individual de un evento adverso durante un período a largo plazo (10 años) y es aplicado en sujetos sin enfermedad cardiovascular establecida y sin diagnóstico de DMT2 o Hipertensión arterial sistémica. Al mismo tiempo se han propuesto índices lipoproteicos como el índice de Castelli, el cual es un indicador del balance entre las lipoproteínas proaterogénicas y antiaterogénicas y nos permite valorar un RCV a corto plazo.

Los resultados de nuestro estudio muestran que el 58% (76 sujetos) de la población presentó un RCV al ser evaluados mediante el Índice de Castelli, mientras que con la escala de Framingham, el 100% de la población presentó RCV, de los cuales se obtuvo que el 66% presenta riesgo leve (87 sujetos) y 34% riesgo moderado (45 sujetos). Lo anterior demuestra que la suma de más factores de riesgo define que la población tiene un mayor riesgo a un evento cardiovascular a largo plazo. Al respecto, un estudio realizado por Croda Todd et al., 2014, en una población mexicana de estudiantes, que incluyó 98 hombres y 240 mujeres de entre 18 y 26 años, reportaron una prevalencia del 4% de RCV valorado por índice de Castelli y una prevalencia del 6% valorado por escala de Framingham, lo anterior demuestra una prevalencia menor a la de nuestro estudio. La diferencia de prevalencia es explicada debido a la edad y características de nuestra población, ya que nuestro estudio incluyó académicos y administrativos de la universidad, quienes se

desarrollan en un ambiente de estrés y al mismo tiempo presentan varios factores de riesgo aunado a una mala alimentación y un estilo de vida sedentario.

Con respecto a la edad, el uso de la escala de Framingham, demostró una mayor prevalencia de RCV en las mujeres, lo que nos indica que la mujer tiene una mayor probabilidad de un evento cardiovascular a largo plazo, mientras que los hombres presentaron un RCV a corto plazo determinado por el índice de Castelli. Estos resultados son consistentes con lo reportado por Croda Todd et al., 2014, donde reportan que la prevalencia de RCV en hombres a corto plazo fue del 61.53%, sin embargo, el estudio realizado por Croda Todd no evaluaron el RCV mediante la escala de Framingham.

Se reconoce que la edad es un factor no modificable que se relaciona con RCV. Al respecto, Belalcazar et al., 2019 realizaron un estudio en una población colombiana de 2126 sujetos, en el que se reportó que la media de edad de los sujetos con RCV fue de 56 años, en comparación con nuestro estudio en la que la media de edad fue de 46 años. Por lo que en el presente estudio se incluyó una población adulta joven y algunos estudios demuestran que en poblaciones con niveles socio económicos bajos y medios, el RCV es mayor, lo cual podría explicar el resultado obtenido.

Otros de los factores de riesgo que se sabe que se relaciona con RCV son el sobrepeso y obesidad, la cual hace referencia a que la ganancia de masa grasa y estados de hipertrofia e hiperplasia del adipocito conducen a un estado de inflamación crónico de baja intensidad, que puede conducir a un proceso de aterosclerosis. En un estudio realizado por Bhardwaj et al., 2013, demostraron que el estado de sobrepeso y obesidad fueron los factores de riesgo más significativos en pacientes con enfermedad cardiovascular. Por otra parte el perímetro de cintura (PC) ha sido calificado como una herramienta útil para evaluar el riesgo al ser una medida antropométrica útil para la identificación de la obesidad abdominal. El aumento de tejido abdominal en los depósitos, específicamente en el área visceral, tiene un fuerte impacto con riesgo metabólico y cardiovascular, debido a su asociación con dislipidemias, hipertensión arterial, resistencia a la insulina y DMT2. Además de que su distribución se relaciona principalmente con concentraciones elevadas de triglicéridos y disminución de c-HDL.

En un estudio realizado por Velásquez et al., 2015, en el que evaluaron la relación del PC con el perfil de lípidos y el RCV en 413 adolescentes, encontraron que los adolescentes con PC >90 cms tenían un RCV mayor IC (índice de Castelli) al del grupo con PC<90cms ( $p<0.030$ ) y a su vez presentaban niveles más elevados de CT ( $p<0.042$ ), c-LDL ( $p<0.146$ ), TG ( $p<0.001$ ) y niveles más bajos de c-HDL ( $p<0.124$ ). Estos resultados son consistentes con nuestro estudio encontrando que los sujetos con RCV el 79% (61 sujetos) presentó sobrepeso y obesidad comparados con el grupo sin RCV, destacándose que 80.5% (62 sujetos) presentó obesidad abdominal.

Es reconocido que el aumento en los niveles de glucosa se asocia a un mayor RCV, sin embargo; en nuestro estudio no se incluyeron pacientes con DT2, aunque el 40.2% (31 sujetos) de los sujetos con RCV que participaron en este estudio, se les diagnóstico Prediabetes. Además los niveles de glucosa del grupo con RCV no presentaron diferencias significativas comparadas con el grupo sin RCV, al ser evaluadas por el índice de Castelli, obteniendo los mismos resultados al evaluarlos a través de la escala de Framingham. Nuestros resultados son sustentados por lo reportado por Belalcazar et al., 2019, quienes observaron que el 78% (1654 sujetos) de los sujetos, presentaron niveles de glucosa por debajo de 100 mg/dl sugiriendo que debido a las características de nuestra población de estudio, los niveles de glucosa en ayunas no se relaciona de forma significativa con RCV. Sin embargo no se descarta su participación ya que se sabe que las disglucemias como en pacientes con prediabetes, aumenta el riesgo de desarrollar diabetes y aunado a la misma enfermedad se asocia a un mayor estrés oxidativo e inflamación que son componentes que se han reportado ser asociados a RCV.

La hipertensión arterial sistémica es un factor de riesgo significativo para determinar mortalidad a nivel mundial. En México el 49.2% de los adultos en condición de vulnerabilidad socioeconómica, tienen Hipertensión arterial sistémica. Se estima que el RCV a 30 años entre personas hipertensas es del 46.1% comparado con personas sin hipertensión que es del 17.2%. Se sabe que el riesgo de mortalidad por ECV ocasionado por el aumento de la presión arterial se duplica con un incremento de 20 mmHg en la TAS y 10 mmHg en la TAD. Estos hallazgos son sustentado por el estudio realizado por Almonacid et al 2016, el cual en una población colombiana de edad entre 16 a 29 años, reportaron a la hipertensión arterial como un principal factor de RCV. La evaluación de la

Hipertensión se realizó de acuerdo al séptimo informe del Comité Nacional Conjunto de los Estados Unidos de América sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial, encontrando que al evaluarse la TAS, el 2.6% de la población presentó hipertensión, donde el 1.7% fue de grado 1 y el 0.9% grado 2, mientras que al evaluar la TAD el 4.6% de la población presentó hipertensión, donde el 3.4% fue de grado I y el 1.2% con grado 2. Estos resultados son consistente con los hallazgos de nuestro estudio, donde el 15.1% presentó hipertensión de acuerdo a la TAS con un 8.3% con grado I y 6.8% con grado II, sin embargo; al tomar en cuenta ambos rangos TAS/TAD el 13.6% presentó hipertensión con 7.6% grado I y 6.0% grado II. Aunque es importante mencionar que también se han encontrado inconsistencias en los resultados de la relación de HAS con RCV, debido a reportes como el de Olamoyegun et al., 2016, quienes no encontraron una diferencia significativa en TAS ( $p < 0.938$ ), TAD ( $p < 0.847$ ) y RCV. Por lo que sugerimos que en nuestro estudio logramos observar esa diferencia debido a que la población fue categorizada con y sin RCV.

Los lípidos séricos han sido objeto de atención constante desde que apareció el Informe Framingham que los vinculaba a morbimortalidad por infarto del miocardio.

Olamoyegun et al., 2016 correlacionó índices aterogénicos como índice aterogénico del plasma, coeficiente aterogénico, índice de colesterol e índice de Castelli, dislipidemias y razón de lípidos para evaluar el riesgo cardiovascular entre habitantes semiurbanos de Nigeria. El índice de Castelli demostró ser el mejor predictor de riesgo cardiovascular (47.8%); por lo que podemos sugerir que el índice de Castelli demuestra ser ideal para identificar perfiles lipídicos anormales relacionados a mayor riesgo cardiovascular en comparación a la evaluación del perfil lipídico de manera aislada. Diversos estudios experimentales, epidemiológicos, genéticos y clínicos indican que los niveles de HDL-c se correlacionan en forma independiente e inversamente con la presencia de enfermedad cardiovascular, además la presencia de niveles reducidos de HDL-c es la anomalía lipídica más prevalente en sujetos con enfermedad coronaria precoz. (Belalcazar et al., 2019) Así mismo, es bien conocido el efecto antiaterogénico de las HDL-c que incluye mecanismos como el transporte reverso el colesterol y la acción protectora cardiovascular antioxidante, antiagregante plaquetaria, antiapoptótica e inflamatoria no relacionadas necesariamente con la homeostasis del colesterol, sugerimos que esta evidencia apoya los

resultados obtenidos en nuestro estudio en el que los niveles de TG son significativamente mayores en los sujetos con RCV comparados con los sujetos sin RCV, acompañado de una disminución significativa en los niveles de HDL-c evaluados por la escala de Framingham.

La grasa abdominal está compuesta por tejido adiposo subcutáneo y visceral; sin embargo, la grasa visceral está más fuertemente correlacionada con factores de riesgo cardiovascular, enfermedad metabólica que la grasa subcutánea. (Zhang et al., 2019)

Así mismo el exceso lipídico de un individuo aparece eventualmente como un abdomen agrandado o u triglicéridos elevados, lo que indica que los lípidos disponibles han excedido la capacidad del individuo para amortiguar y almacenar de manera segura esta forma principal de energía adquirida. (Zhang et al., 2019) Por lo que la sobreacumulación de lípidos ectópicos o grasa hepática causan consecuencias metabólicas complejas como la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la resistencia a la insulina, que finalmente promoverán el desarrollo de diabetes. (Yan et al., 2019) Al respecto se han propuesto nuevos marcadores de adiposidad como los Productos de Acumulación Lipídica (LAP), el cual combinan medidas de cintura y niveles de TG, dos medidas seguras y económicas, que tienden a aumentar con la edad, lo que refleja los cambios anatómicos y fisiológicos asociados con la sobreacumulación de lípidos. Estudios han relacionado a LAP para predecir alteraciones metabólicas como disglucemias y alteración en los niveles de HDL-c en pacientes no diabéticos con síndrome metabólico.

Estudio como el realizado por Vieira B. et al., 2015 reportaron que en una población brasileña con un rango de edad de 18 a 80 años, se correlaciono significativamente LAP con alteraciones metabólicas como CT ( $p < 0.02$ ), HDL-c ( $p < 0.001$ ), GA ( $p < 0.02$ ), TAS ( $p < 0.03$ ) y con RCV ajustado por edad, sexo y actividad física. En nuestro estudio encontramos una concentración de LAP significativamente mayor en sujetos con RCV comparados con sujetos sin RCV, y al mismo tiempo LAP se correlacionó significativamente con TAS ( $p = 0.012$ ), TAD ( $p = 0.002$ ) y TG ( $p = 0.010$ ). Estos mismos resultados son consistente con lo reportado por el estudio de Guanyu Y et al., 2019, en sujetos con DMT2 de la provincia de Hunan China. Así mismo se encontró en sujetos sanos de Segovia España una relación de LAP como un poderoso marcador de síndrome metabólico. (Taverna et al., 2011)

El Índice de Adiposidad Visceral (VAI) se asocia a los depósitos de grasa corporal ectópica en sujetos con obesidad visceral y el riesgo de enfermedad cardiovascular. VAI utiliza para su medición parámetros antropométricos y está relacionado con la producción de adipocinas, actividad proinflamatoria, el incremento de lipólisis y ácidos grasos. Por lo que puede identificarse como un marcador clínico de disfunción de tejido adiposo con una alta sensibilidad y especificidad. Cuya utilidad diagnóstica identifica riesgo cardiovascular en sujetos con obesidad metabólicamente sanos o sujetos cuyo síndrome metabólico manifiesto no está presente.

Es importante mencionar que IMC es utilizado con mucha frecuencia para estimar riesgo cardiovascular, con una nula estimación de la adiposidad visceral relacionado con el riesgo cardiovascular esto se hace aún más evidente al observar que IMC no aparece en ninguna versión del algoritmo de Framingham; una de las herramientas más importantes para definir riesgo coronario y cardiovascular. Al respecto, Amato y cols 2010 han relacionado VAI en sujetos con obesidad y lo correlacionan con la incidencia de eventos cardiovasculares. En un estudio realizado por Amato et al 2010 en una población de 1498 pacientes caucásicos de atención primaria se demostró que VAI tiene una asociación independiente fuertemente asociada a eventos cardiovasculares (Odds ratio (95% CI) 2.45 (1.52-2-50)). Así mismo demostró mediante curvas de ROC, que VAI posee la mejor sensibilidad y especificidad para detectar riesgo cardiovascular comparado con elementos individuales como PC, IMC, HDL-c y TG. Este estudio fue posteriormente confirmado en una población peruana en el que se determina que VAI es el mejor predictor para síndrome metabólico, asociándolo a su vez a resistencia a la insulina y el desarrollo de Diabetes. Posteriormente en una población de China (1764 pacientes) se identifica que la disfunción de tejido adiposo está relacionada con disfunción endotelial y riesgo cardiovascular. En relación con nuestro estudio se observó que VAI se incrementa de manera significativa en sujetos con RCV comparado con los sujetos sin RCV, por lo que nos permite predecir riesgo cardiovascular a corto ( $p=0.013$ ) y a largo plazo ( $p=0.000$ ) en población latina.

Asimismo en un estudio Framingham Heart Study realizado por Britton et al., 2013 correlaciona al tejido adiposo visceral con la incidencia de enfermedad cardiovascular ( $p<0.017$ ) y esta correlación se mantuvo cuando el modelo fue ajustado para circunferencia

de cintura (HR: 1.47; 95% IC: 1.09 a 1.98  $p < 0.012$ ), lo cual fue consistente con nuestro estudio.

La actividad *mieloperoxidasa* (MPO) plasmática y leucocitaria se relaciona con cardiopatía isquémica demostrada angiográficamente, además de demostrarse el aumento progresivo con la gravedad clínica de la enfermedad coronaria aguda, probablemente relacionada con la inestabilidad de la placa aterosclerótica. A partir de esos hallazgos, MPO es considerado como un marcador de inestabilidad de placa y un buen predictor temprano de riesgo cardiovascular, así como predictor de la incidencia de procesos cardiovasculares en pacientes con Síndrome coronario agudo.

Se reporta que MPO oxida las LDL-c y conduce al aumento de su absorción y degradación por los macrófagos, lo que resulta en depósitos de colesterol y la formación de células espumosas. Estimula las metaloproteínas que degradan la cápsula fibrosa, facilita la rotura de la placa, exhibe propiedades prooxidantes e inhibe al óxido nítrico y reduce sus acciones vasodilatadoras, antiagregantes y antiinflamatorias, a la vez que facilita la expresión de diversos factores protrombóticos y antifibrinolíticos. También existe evidencia científica que está relacionada clínicamente con la resistencia a la insulina, el sobrepeso y en las etapas incipientes de daño endotelial.

En nuestro estudio se encontró un incremento significativo en las concentraciones de MPO en sujetos con RCV comparado con los sujetos sin RCV, observándose ese mismo incremento en los sujetos con RCV moderado comparados con RCV leve, lo cual confirma un evento de riesgo cardiovascular a corto y largo plazo. Al respecto hay varios estudios que confirman este hallazgo, un estudio realizado por Schoeps et al., 2019, determinaron que a concentraciones altas de MPO ( $>350\mu\text{g/l}$ ) hay una mayor incidencia de muerte y de infarto miocárdico. Por otra parte González et al., 2018, reportaron que en una población de estudiantes en Cuba ( $n= 90$ ), MPO se asoció significativamente con la actividad de la enzima MPO con factores de riesgo cardiovascular en sujetos sedentarios ( $p < 0.018$ ), sujetos con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica ( $p < 0.000$ ) y con diagnóstico de DMT2 ( $p < 0.020$ ).

En nuestro MPO se correlacionó con el índice de Castelli y con VAI en la población de estudio, así como una correlación positiva con LDL-c y una correlación negativa con

HDL-c. Al respecto se sabe que MPO actúa en la formación de la placa de ateroma promoviendo la oxidación de LDL-c y haciendo a HDL-c disfuncional (Schoeps et al., 2019), lo cual aporta evidencia de la participación de MPO en el desbalance de lipoproteínas. Por otra parte la relación de MPO con VAI y LAP indica que VAI es un indicador de RCV más idóneo por evaluar la adiposidad visceral y productos de acumulación lipídica a nivel abdominal, que reflejan en conjunto un estado proinflamatorio, por lo que a través de estos marcadores nos permitiría predecir a corto y largo plazo un evento cardiovascular en sujetos asintomáticos. Con respecto a MPO, en la práctica clínica diaria es limitado debido al costo elevado, la poca inversión a los marcadores de predicción de riesgo cardiovascular y la escasa interpretación de los resultados y el no existir un consenso de un punto de corte a nivel nacional e internacional de la concentración de marcadores como MPO en población latina para valorar riesgo cardiovascular. Por lo que el asociarse VAI con un marcador de inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial nos permite implementar a VAI como un marcador clínico esencial para valorar de manera temprana la disfunción de tejido adiposo, el cual es un evento importante en la predicción del RCV.

## 9. CONCLUSIONES

El índice de Castelli y la escala de Framingham, son una herramienta muy útil para predecir un evento cardiovascular en sujetos asintomáticos a corto y largo plazo por considerar tanto factores modificables como no modificables.

La prevalencia de riesgo cardiovascular valorado mediante índice de Castelli fue del 58% para la población general, sin embargo es importante también valorar a la población a través de escalas como la de Framingham para categorizarlas y predecir riesgo cardiovascular a largo plazo.

En los sujetos con riesgo cardiovascular valorados mediante el índice de Castelli y con la escala de Framingham muestran factores que significativamente contribuyen en la enfermedad cardiovascular como son el índice de masa corporal, perímetro de cintura, tensión arterial, niveles de triglicéridos Y HDL-c.

El Índice de Adiposidad Visceral y los Productos de Acumulación Lipídica se incrementaron significativamente en los sujetos con riesgo cardiovascular por lo que se sugiere que los pacientes con riesgo tienen un incremento en los depósitos de grasa ectópica dado por una obesidad visceral y por un incremento en los procesos de disfunción de tejido adiposo, el cual son eventos importante para predecir un evento cardiovascular.

*Mieloperoxidasa* sérica se incrementó en los sujetos en riesgo cardiovascular y se correlacionó con el riesgo cardiovascular, sugiriendo su participación en estados de inflamación, estrés oxidativo el cuál es mediado por el proceso de disfunción del adipocito.

El Índice de Adiposidad Visceral y los Productos de Acumulación Lipídica se relacionaron positivamente con los niveles de *Mieloperoxidasa* sérica, por lo que se sugiere implementar los índices en la práctica clínica para valorar disfunción de tejido adiposo y procesos no clásicos como estados inflamatorios, lipólisis, disfunción endotelial antes de que se desarrolle el síndrome metabólico y complicaciones cardiovasculares en sujetos aparentemente sanos. Al mismo tiempo nos permita caracterizar y estimar mejor un evento

cardiovascular comparados a los parámetros clásicos como índice de masa corporal, perímetro de cintura, HDL-c y triglicéridos, lo cuales son utilizados de forma aislada.

Por lo que el presente estudio fundamenta la importancia de biomarcadores moleculares como *Mieloperoxidasa* y su relación con parámetros bioquímicos, para que puedan ser propuestos en la práctica clínica desde el primer hasta el tercer nivel de atención y valorar y diagnosticar de manera temprana y oportuna un evento cardiovascular en sujetos que no presentan enfermedad cardiovascular clínica o patologías asociadas a ella como lo son Diabetes e hipertensión arterial sistémica establecida. Lo cual nos permitirá impactar en la calidad de vida y en la disminución de comorbilidades y mortalidad de la población Mexicana.

## 10. PERSPECTIVAS

- Aumentar el tamaño de la muestra para confirmar los hallazgos encontrados en la población de estudio.
- Determinar proteína C reactiva para evidenciar proceso inflamatorio en los sujetos de estudio.
- Determinar HbA<sub>1c</sub> para realizar diagnóstico de Diabetes mellitus tipo II y diferenciar entre población con y sin diagnóstico.
- Realizar percentiles de VAI y LAP para proponer puntos de corte para valorar riesgo cardiovascular en la población mexicana.

# CAPÍTULO V

## 11. ANEXOS

### 11.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO CLÍNICO DE INVESTIGACIÓN



BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COMPLEJO REGIONAL SUR



Nombre:

No. de Folio:      Fecha: / /

Usted está siendo invitado a participar en un estudio clínico. Las autoridades de salud correspondientes requieren que usted sea informado de la manera más completa posible sobre la naturaleza, propósito y riesgos que implica el desarrollo del presente estudio. Es importante que usted lea completamente este documento, y aclare con el responsable todas las preguntas que tenga, antes de aceptar participar en el estudio.

**OBJETIVO GENERAL:** Evaluar la relación de índice de adiposidad visceral y productos de acumulación lipídica con mieloperoxidasa sérica en sujetos en riesgo cardiovascular.

**PARTICIPACIÓN:** Se me ha explicado que mi participación es para poder evaluar mi estado clínico, nutricional para determinar si poseo algún factor de riesgo cardiovascular, por lo que implicará el responder a varias encuestas, seré sometido a toma de signos vitales, mediciones antropométricas y determinación bioquímica sérica de glucosa colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad- colesterol y concentración sérica de mieloperoxidasa, para lo cual me presentaré en tiempo y forma a todas las citas establecidas y en las condiciones indicadas para cada procedimiento. Además de lo anterior, estoy consciente de que los estudios de laboratorio clínicos que se requieren para mi evaluación metabólica tienen un costo que serán asumidos por el participante mismo que lo hace de forma voluntaria para aportar más información a mi valoración clínica, teniendo como beneficio consulta clínica, asesoramiento, antropometría. Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: el tiempo necesario para ser sometido a las encuestas nutricias, mediciones antropométricas, determinaciones bioquímicas. Me comprometo a contestar con veracidad todas y cada una de las preguntas relacionada con el protocolo de investigación. Entiendo que de no concluir el protocolo, o de establecerse algún criterio de eliminación durante mi participación, seré eliminado del protocolo. El responsable del proyecto me ha explicado que de existir algún criterio de eliminación, que ponga en peligro mi salud, se me dará a conocer, de manera verbal, individual y en total confidencialidad; se me explicará la posible causa y se me orientará para la búsqueda de ayuda profesional. Con lo cual se dará por finalizada mi relación con el proyecto de investigación. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en

cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte mi estancia en la facultad. El coordinador del proyecto me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

**CONFIDENCIALIDAD:** Se garantiza a los encuestados la confidencialidad de la información que proporcionen; que los datos obtenidos de ellos, no podrán comunicarse, en ningún caso en forma nominativa o individualizada, pudiendo ser divulgados de esta manera en eventos científicos y en publicaciones.

**CONSENTIMIENTO:**

Yo, \_\_\_\_\_, he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Nombre y Firma del participante

Nombre y Firma del testigo

He explicado al sujeto de investigación la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar la presente investigación y me apego a ella.

---

D.C. Adriana Nieva Vázquez

Investigador responsable

**11.2. HISTORIA CLÍNICA**

Nombre: \_\_\_\_\_

No. de Folio: \_\_\_\_\_

Fecha: / /20

**1. Datos generales**

Edad: \_\_\_\_\_ años      Género: M / F

**2. Datos antropométricos**IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>**3. Antecedentes personales patológicos y actuales**

<b>Padecimiento</b>	<b>Diagnóstico previo (Tiempo de evolución)</b>	<b>Padecimiento actual (3 meses mínimo)</b>	<b>Tratamiento actual (3 meses mínimo)</b>
IAM			
EVC			
Obesidad			
Hipertensión arterial			
Resistencia a la insulina			
Diabetes			
Dislipidemia			

### 11.3 TEST DE IDENTIFICACIÓN DE TRASTORNOS DEBIDOS AL CONSUMO DE ALCOHOL

Esta encuesta es para determinar su consumo de alcohol. Su participación en esta encuesta es voluntaria. La información que se requiere es de un día normal. Esta encuesta no influirá en su estancia en la universidad. Por favor contesta con veracidad

Preguntas	0	1	2	3	4	Puntos
1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica? Por ej: Cerveza, Vino u otras.	Nunca Pase a la no.9	Una o menos veces al mes	De 2 a 4 veces al mes	De 2 a 3 más Veces a la semana	4 o más veces a la semana	
2. ¿Cuántas unidades estándar de bebidas alcohólicas suele beber en un día de consumo normal?	1 o 2	3 o 4	5 o 6	De 7 a 9	10 o más	
3. ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario	
4. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario	
5. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que esperaba de usted porque había bebido?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario	
6. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario	

beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?						
7. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimiento de culpa después de haber bebido?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario	
8. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año, no ha podido recordar lo que sucedió la anterior porque había bebido?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario	
9. ¿Usted o alguna otra persona ha resultado herido porque usted había bebido?	No		Sí, pero no en el curso del último año		Sí, el último año	
10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le ha sugerido que deje de beber?			Sí, pero no en el curso del último año		Sí, el último año	

Tomado de Babor T, Higgins-Biddle J, Saunders J, Monteiro M. Cuestionario de identificación de los trastornos debidos al consumo de alcohol. Pautas para su utilización en atención primaria-Organización Mundial de la Salud. 2001

## 11.4. CUESTIONARIO CLASIFICACIÓN CONSUMIDORES DE CIGARRILLO

Esta encuesta es para determinar su consumo de cigarrillos. Su participación en esta encuesta es voluntaria. La información que se requiere es de un día normal. Esta encuesta no influirá en su estancia en la universidad. Por favor contesta con veracidad

**1. ¿Actualmente fuma?**

- a. SÍ b. NO

**2. ¿Ha fumado por más de seis meses alguna vez en su vida?**

- a. SÍ b. NO

**3. ¿Hace cuánto tiempo empezó a fumar?**

- a. Menos de un año  
b. Un año  
c. Más de un año  
d. Entre 3 y 5 e. Más de 5 años  
f. Más de 10 años

**4. ¿Cuántos cigarrillos fuma en un día normal de consumo?**

- a. 10 o menos  
b. 11 a 20 cigarrillos  
c. 21 a 30 cigarrillos  
d. 31 o más

**5. ¿Cuánto tarda, después de despertarse en fumar su primer cigarrillo?**

- a. Menos de 5 minutos  
b. Entre 6 y 10 minutos.  
c. Entre 31 minutos y 1 hora  
d. Más de una hora

**6. ¿Cómo fuma los cigarrillos?**

- a. Traga el humo  
b. Tiene el humo en la boca

**7. ¿Desearía dejar de fumar?**

- a. SÍ b. NO

**8. ¿Ha intentado dejar de fumar?**

- a. SÍ b. NO

**9. ¿Fumar le ha acarreado problemas de salud?**

- a. SÍ b. NO

**10. Cuando deja de fumar un cigarrillo habitual, experimenta: (puede marcar el número de opciones que crea necesario)**

- a. Irritabilidad o ira

- b. Impaciencia  
c. Dificultad para concentrarse  
d. Dolor de cabeza  
e. Tensión o ansiedad

- f. Somnolencia

**11. ¿Alguien de su familia le ha pedido que deje de fumar?**

- a. SÍ b. NO

**12. ¿Algún profesional de la salud le ha sugerido que deje de fumar?**

- a. SÍ b. NO

**13. ¿Encuentra difícil dejar de fumar en sitios donde está prohibido?**

- a. SI b. NO

**14 ¿Encuentra difícil dejar de fumar aun cuando está enfermo?**

- a. SI b. NO

**15. ¿A qué cigarrillo odiaría más renunciar?**

- a. Al primero de la mañana  
b. Al que acompaña un trago  
c. Al de antes de un parcial  
d. Al de después del almuerzo  
e. Al último de la noche

**¿Considera usted que es fumador pasivo?**

- a. Si b. No

**¿Cuánto tiempo lleva siendo fumador pasivo?**

**¿Cerca de quien se encuentra para ser considerado fumador pasivo?**

*Tomado de Londoño Pérez C, Rodríguez Rodríguez I, Gantiva Díaz CA. Cuestionario para la clasificación de consumidores de cigarrillo (C4) para jóvenes. Revista Diversitas - Perspectivas en Psicología. 2011; 7(2): 281-291.*

## 11.5. CUESTIONARIO DE TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA (TCA)

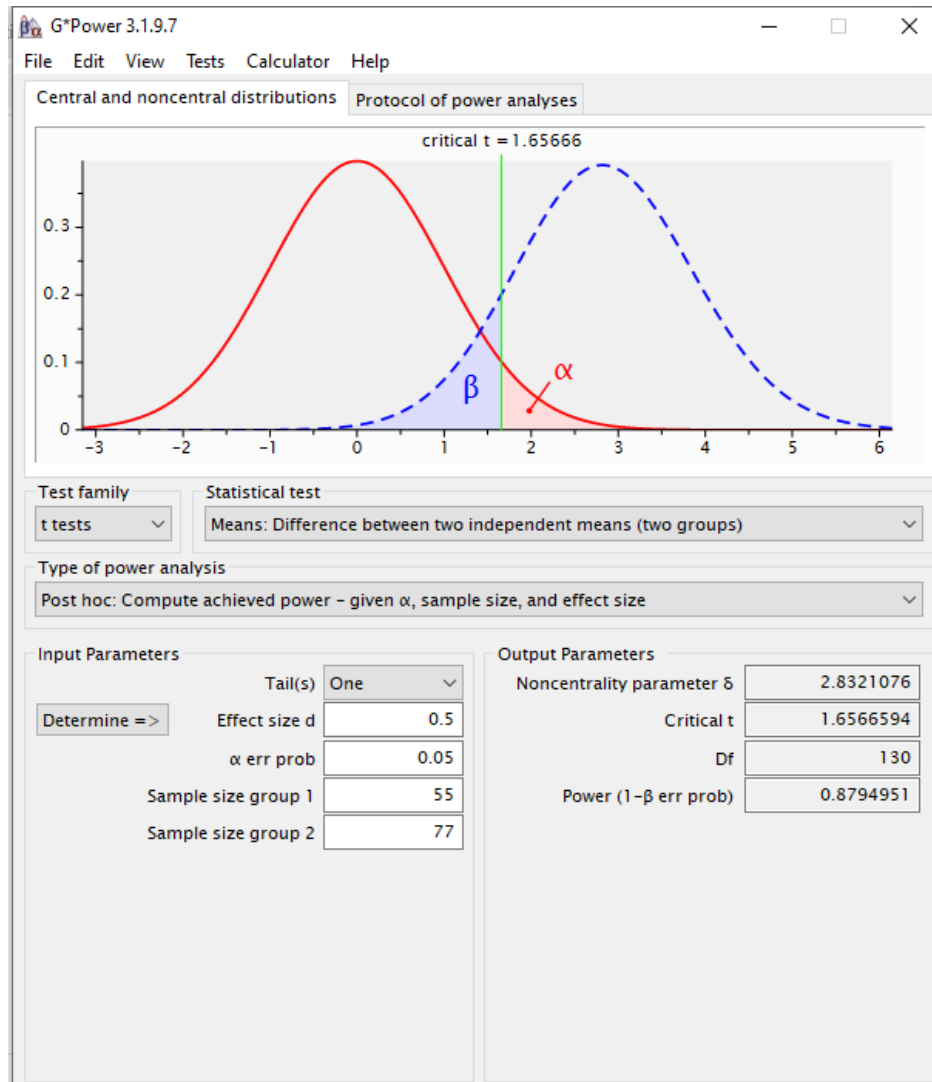
Su participación en estas encuestas es voluntaria. Estas encuestas no influirán en su estancia en la universidad. Por favor contesta con veracidad.

En los últimos tres meses (marca una opción para cada inciso)

		Nunca o casi nunca	A veces	Con frecuencia Dos veces en una semana	Con mucha frecuencia Más de dos veces en una semana
1	<i>Me ha preocupado engordar</i>				
2	<i>En ocasiones he comido demasiado, me he atascado de comida</i>				
3	<i>He perdido el control sobre lo que como (tengo la sensación de no poder parar de comer)</i>				
4	<i>He vomitado después de comer, para tratar de bajar de peso</i>				
5	<i>He hecho ayunos (dejar de comer por 12 horas o más) para tratar de bajar de peso</i>				
6	<i>He hecho dietas para tratar de bajar de peso</i>				
7	<i>He hecho ejercicio para tratar de bajar de peso</i>				
8	<i>He usado pastillas para tratar de bajar de peso Especifica cuál(es)</i>				
9	<i>He tomado diuréticos (sustancia para perder agua) para tratar de bajar de peso Especifica cuál(es)</i>				
10	<i>He tomado laxantes (sustancia para facilitar la evacuación) para tratar de bajar de peso Especifica cuál(es)</i>				

Fuente: Unikel C., Bojórquez L., Carreño S. (2004) Validación de un cuestionario breve para medir conductas alimentarias de riesgo. *Salud Pública de México*, noviembre-diciembre, 46:6, 509-515

## 11.6 CÁLCULO DEL PODER ESTADÍSTICO PARA EL TAMAÑO DE MUESTRA PARA LA VARIABLE MIELOPEROXIDASA



G\*Power 3.1.9.7

File Edit View Tests Calculator Help

Central and noncentral distributions Protocol of power analyses

[1] -- Sunday, August 16, 2020 -- 01:17:39

**t tests** – Means: Difference between two independent means (two groups)

**Analysis:** Post hoc: Compute achieved power

**Input:**

Tail(s)	=	One
Effect size d	=	0.5
$\alpha$ err prob	=	0.05
Sample size group 1	=	55
Sample size group 2	=	77

**Output:**

Noncentrality parameter $\delta$	=	2.8321076
Critical t	=	1.6566594
Df	=	130
Power (1- $\beta$ err prob)	=	0.8794951

Clear Save Print

Test family: t tests

Statistical test: Means: Difference between two independent means (two groups)

Type of power analysis: Post hoc: Compute achieved power – given  $\alpha$ , sample size, and effect size

**Input Parameters**

Determine =>

Tail(s)	One
Effect size d	0.5
$\alpha$ err prob	0.05
Sample size group 1	55
Sample size group 2	77

**Output Parameters**

Noncentrality parameter $\delta$	2.8321076
Critical t	1.6566594
Df	130
Power (1- $\beta$ err prob)	0.8794951

X-Y plot for a range of values Calculate

## 11.7 TÉCNICA DE ANTROPOMETRÍA Y TOMA DE TENSIÓN ARTERIAL

### PESO

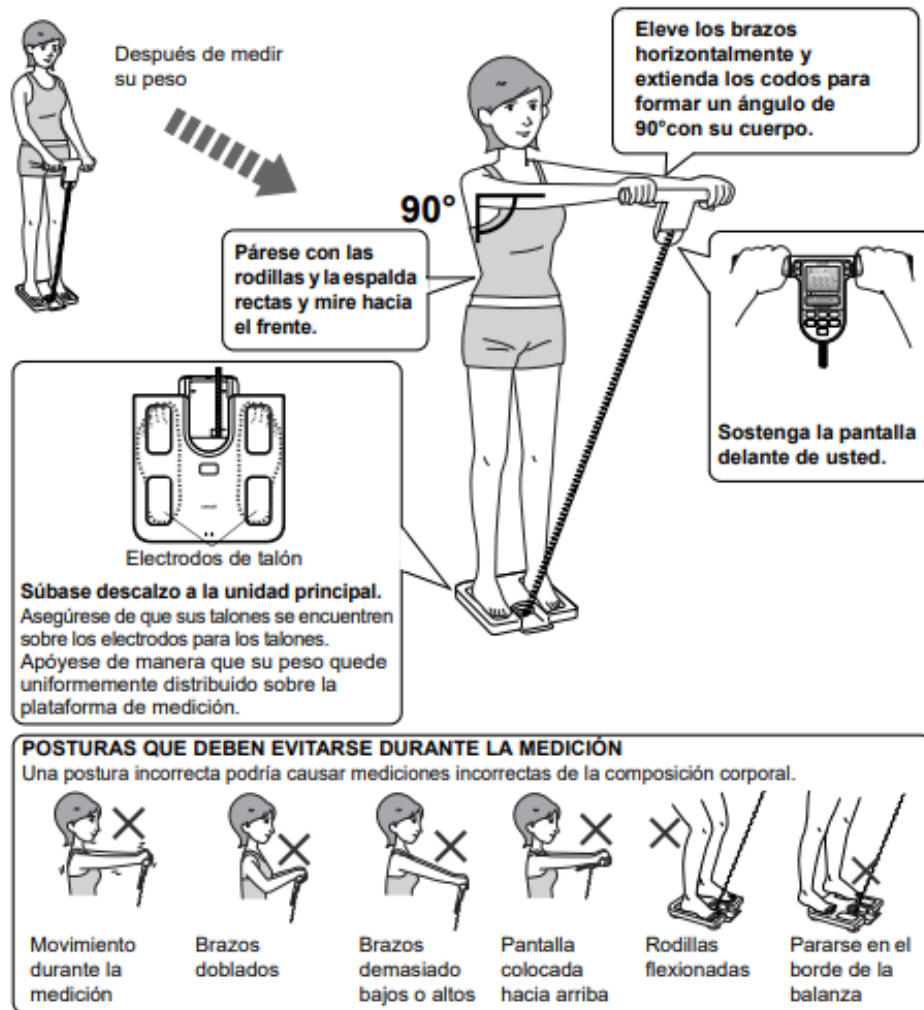
Se obtuvo con el paciente con ropa ligera, descalzo, en una báscula OMRON Hbf-514 c Sensor Full Body (Figura 11) y se expresó en kilogramos.

Técnica: Se le pidió al sujeto que subiera a la báscula de frente al examinador colocando los pies paralelos en el centro de manera que el peso quede distribuido uniformemente sobre la plataforma de medición. Debe estar erguido, con la vista hacia el frente, sin moverse extendiendo los brazos que sostienen la barra de los electrodos hasta que queden rectos y formen un ángulo de 90° con respecto al cuerpo, los electrodos nos permitirán realizar el cálculo de IMC que se proyectara en la pantalla (Figura 12).



**Figura 11.** Báscula OMRON Hbf-514 c Sensor Full Body Fuente: Manual de Instrucciones. Balanza de control corporal OMRON Hbf-514 c

La balanza de control corporal OMRON se utiliza para individuos sanos en el rango de edad de 18 a 80 años para el porcentaje de músculo esquelético, el metabolismo en reposo y el nivel de grasa visceral. Se ajustara edad, sexo y altura acorde al paciente, posteriormente se colocaran sobre los contactos metálicos con los pies descalzos en un lapso menor a 30 segundos desde que aparece "0.0" en la pantalla de la báscula, sosteniendo la barra de electrodos de mano, teniendo contacto completo con estos, brazos y codos completamente estirados. (Figura 12).



**Figura 12.** Postura correcta para la medición de peso. Fuente: Manual de instrucciones, balanza de control corporal modelo hbf-514c, omron healthcare, inc. © 2017 omron healthcare, inc.

## ESTATURA

Se determinó mediante el uso de un estadiómetro marca SECA213 y se expresó en metros.

Procedimiento:

- Se informó al paciente de la actividad que se iba a realizar.
- Se le indicó al sujeto que se quite el calzado, gorras, adornos y se suelte el cabello de ser necesario.

- Se colocó a la persona debajo del estadiómetro, de espaldas a la pared con la mirada al frente, sobre una línea imaginaria vertical que divide su cuerpo en dos hemisferios.
- En posición de bipedestación erecta (sin calzado), con los miembros superiores a ambos lados del cuerpo, las palmas y dedos de las manos rectos y extendidos hacia abajo, mirando hacia el frente, con el peso distribuido equitativamente con piernas y rodillas juntas y pies con talones juntos y puntas separadas (Figura 13).
- Se aseguró que la cabeza, espalda glúteos estén en contacto con la pared y sus brazos caigan naturalmente a lo largo del cuerpo.
- Se acomodó la cabeza en posición recta coloque la palma de la mano izquierda abierta sobre el mentón
- Se trazó una línea imaginaria (Plano de Frankfort) que va d l orificio del oído a la base de la órbita del ojo. Esta Línea debe ser paralela a la base del estadiómetro y formar un ángulo recto con respecto a la pared. Al hacer la lectura se aseguró que los ojos del observador y la escala del equipo, estén a la misma altura.



**Figura 13.** Posición del paciente para toma de talla.

## PERÍMETRO DE CINTURA

Se obtuvo con una cinta métrica plástica, flexible e inelástica marca Lufkin midiendo el perímetro en un punto medio entre la costilla costal inferior y la cresta ilíaca en un plano perpendicular, con el paciente de pie en ambos pies y con ambos brazos colgando libremente (Figura 14).



**Figura 14.** Posición para la toma de perímetro de cintura. Fuente: Medición de Panículos adiposos del muslo y pantorrilla y circunferencia de cintura, cadera y abdominal. Irecta et al; 2013.

## TÉCNICA TOMA DE TENSIÓN ARTERIAL

Aspectos generales:

- La medición se efectuó después de cinco minutos en reposo.
- El paciente se abstendrá de fumar, tomar café, productos cafeinados y refrescos de cola, por lo menos 30 minutos antes de la medición.
- No deberá tener necesidad de orinar o defecar.
- Estará tranquilo y en un ambiente apropiado.

Posición del paciente:

La tensión arterial se registrará en posición de sentado con un buen soporte para la espalda, y con el brazo descubierto y flexionado a la altura del corazón.

En la revisión clínica más detallada y en la primera evaluación del paciente con HAS, la tensión debe ser medida en ambos brazos y, ocasionalmente, en el muslo. La toma se le hará en posición sentado, supina o de pie con la intención de identificar cambios posturales significativos.

Equipo y características: Se utilizará el esfigmomanómetro aneroide recientemente calibrado marca Homecare y estetoscopio marca Littman clásico. El ancho del brazalete deberá cubrir alrededor del 40% de la longitud del brazo y la cámara de aire del interior del brazalete deberá tener una longitud que permita abarcar por lo menos 80% de la circunferencia del mismo. Para la mayor parte de los adultos el ancho del brazalete será entre 13 y 15 cm y, el largo, de 24 cm.

Técnica:

- Se asegurará que el menisco del esfigmomanómetro coincida con el cero de la escala, antes de empezar a inflar.
- Se colocará el brazalete, situando el manguito sobre la arteria humeral y colocando el borde inferior del mismo 2 cm por encima del pliegue del codo.
- Mientras se palpa la arteria humeral, se inflará rápidamente el manguito hasta que el pulso desaparezca, a fin de determinar por palpación el nivel de la presión sistólica.
- Se desinflará nuevamente el manguito y se colocará la cápsula del estetoscopio sobre la arteria humeral.
- Se inflará rápidamente el manguito hasta 30 o 40 mm de Hg por arriba del nivel palpatorio de la presión sistólica y se desinflará a una velocidad de aproximadamente 2 mm de Hg/seg.
- La aparición del primer ruido de Korotkoff marca el nivel de la presión sistólica y, el quinto, la presión diastólica.
- Los valores se expresarán en números pares.
- Si las dos lecturas difieren por más de cinco mm de Hg, se realizarán otras dos mediciones y se obtendrá su promedio.

## 11.8. CARACTERIZACIÓN BIOQUÍMICA

Toma de muestra venosa: Se seleccionó la vena cefálica se colocará un torniquete alrededor del brazo, se desinfecta el área de la piel con alcohol metilado y se realiza la punción a 1 cm de la piel con jeringa de 10 ml y aguja de 21G para extraer sangre de la vena cefálica. Colocar la muestra obtenida aproximadamente 4 ml en un tubo sin aditivo y 4 ml en tubo con EDTA. Etiquetar el tubo correctamente con datos del paciente.

Centrifugación de la muestra: La muestra obtenida se deja a temperatura ambiente en posición vertical hasta que se coagule y se inicie la retracción del coágulo (30-40 minutos después de obtener la muestra). Posteriormente se centrifuga el tubo a 2500-3000 rpm (5-10 min) para separar el suero del coágulo.

### TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS

#### COLESTEROL TOTAL:

Se utilizó método enzimático mediante técnica de variación de intra e inter-ensayo 1.1% VITROS®5.1 FS chemistry system para determinar colesterol total en suero.

Fundamento: La *enzima colesterol esterasa* (CHE) hidroliza los ésteres de colesterol en colesterol libre y ácidos grasos libres. La *enzima colesterol oxidasa* (CHOD) oxida el colesterol en colesteno y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno reacciona con una mezcla de 4-aminoantipirina fenol como genógeno en presencia de *peroxidasa* formando una quinonimina cuya coloración encarnada es proporcional a la concentración de colesterol presente en la muestra cuando se mide a absorbancia de 546 nm.

#### HDL-c:

Se utilizó método enzimático mediante técnica de variación de intra e inter-ensayo 1.1% VITROS®5.1 FS chemistry system para determinar c-HDL en suero.

Fundamento: En la primera etapa de la reacción, se solubiliza y consume el colesterol libre o unido a proteínas distintas de la HDL en una reacción que involucra a *colesterol oxidasa* (CHO), *peroxidasa* (POD) y N-etil-N-(2-hidroxi-3-sulfopropil)-3-toluidina disódica (TOOS) dando lugar a un producto incoloro. En una segunda etapa, un detergente solubiliza específicamente las HDL. El HDL-c es liberado para reaccionar con *colesterol esterasa* (CHE), *colesterol oxidasa* y TOOS, dando un lugar a un complejo de color. La

absorbancia del complejo se mide a 546 nm y es proporcional a la concentración de HDL-c de la muestra.

## TRIGLICÉRIDOS

Se utilizó el método enzimático de mediante técnica de variación de intra e inter-ensayo 1.1% *VITROS®5.1 FS chemistry system* para determinación de triglicéridos en suero.

Fundamento: La lipasa hidroliza los triglicéridos secuencialmente a di y monoglicéridos y finalmente a glicerol. La *glicerol quinasa* (GK) que utiliza ATP como fuente de fosfato convierte el glicerol liberado en *glicerol-3-fosfato* (G-3-fosfato). La *glicerol-3-fosfato oxidasa* (GPO) oxida el glicerol-3-fosfato y forma dihidroxiacetona fosfato y peróxido de hidrógeno. La *peroxidasa* (POD) utiliza el peróxido de hidrógeno formado para oxidar la 4-aminoantipirina y TOOS (N-etil-N-sulfohidroxipropil-m-toluidina) a un complejo de color púrpura. La absorbancia del complejo coloreado se mide a 546 nm y es proporcional a la concentración de triglicéridos en la muestra.

## GLUCOSA EN AYUNAS

Se utilizó el método enzimático de mediante técnica de variación de intra e inter-ensayo 1.1% *VITROS®5.1 FS chemistry system* para determinación de glucosa en suero.

Fundamento: La glucosa es transformada por la glucosa oxidasa (GOD) en ácido glucónico y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), el cual en presencia de *peroxidasa* (POD) oxidada el cromógeno 4-aminoantipirina / fenol convirtiéndolo en un compuesto de color rojo que absorbe entre 496 y 550 nm.

## 11.9. TÉCNICA DE ELISA PARA DETERMINACIÓN DE MIELOPEROXIDASA

Es una prueba de ELISA (Enzyme-Liked ImmunoSorbent Assay Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas) que funciona a través de un lector colorimétrico de microplaca. Con un rango de ensayo que detecta concentraciones de 156-10,000 pg/ml de mieloperoxidasa humana y una sensibilidad analítica de 26 pg/ml.

El ELISA sándwich de fase sólida de MPO humana es un ensayo inmunoadsorbente ligado a enzimas, que está diseñado para medir la cantidad de blanco ligado a un par de anticuerpos emparejados. La técnica consiste en recubrir previamente con un anticuerpo específico del blanco los pocillos de la microplaca suministrada (Cuadro 6). A continuación, se añaden muestras, estándares o controles a estos pocillos y se unen al anticuerpo inmovilizado (captura). El sándwich se forma mediante la adición del segundo anticuerpo (detector), se agrega una solución de sustrato que reacciona con el complejo enzima-anticuerpo-objetivo para producir una señal medible. La intensidad de esta señal es directamente proporcional a la concentración del objetivo presente en la muestra original.

Coeficiente de variación intrensayo: 9.5 % y un coeficiente de variación intraensayo de 6.2%. El método de ELISA para determinación de mieloperoxidasa humana (Hu MPO) cuantifica Hu MPO en suero humano, plasma, solución tamponada o medio de cultivo celular. El ensayo reconoce exclusivamente Hu MPO tanto natural como recombinante.

Cuadro. 6 Material suministrado en Kit ELISA MPO		
Material y reactivos	Cantidad	Almacenamiento
<b>Microplaca de Anticuerpo Mieloperoxidasa Anti-humana</b>	96 placas	-20°C
<b>Estándar liofilizado de mieloperoxidasa recombinante Humana</b>	2x20 ng	-20°C
<b>Anticuerpo biotinilado Anti-mieloperoxidasa Humana</b>	130µL	-20°C
<b>Complejo Avidina Biotina Peroxidasa (ABC)</b>	130µL	-20°C
<b>Tampón diluyente de muestras</b>	130ml	-20°C
<b>Tampón Diluyente de Anticuerpos</b>	12 ml	-20°C
<b>Tampón Diluyente ABC</b>	12 ml	-20°C
<b>Agente revelador de color TMB</b>	10ml	-20°C
<b>Solución de parada TMB</b>	10ml	-20°C
<b>Sello de placa</b>	4 unidades	-20°C

**Material requerido no suministrado**

1. Lector de microplacas estándar
2. Lavadora de placas automatizada (opcional).
3. Pipetas y puntas de pipeta ajustables. Las pipetas multicanal son recomendadas cuando se analizan grandes conjuntos de muestras.
4. Probetas graduadas de 100 mL y 1 litro.
5. Tubos Eppendorf.
6. Tampón de lavado, ya sea PBS neutro o TBS

Técnica

**Preparación de Estándar**

1. Preparar siempre un nuevo conjunto de estándares para cada ensayo.
2. Desechar las diluciones de estándar después de su uso.
3. La reconstitución del estándar de mieloperoxidasa debe estar preparado a menos de dos horas del ensayo.
4. Prepara el estándar de forma duplicada
5. La siguiente sección describe la preparación de una curva de estándar para medidas duplicadas.
6. Preparar un estándar no.1 de 20 ng/ml reconstituyendo el estándar de mieloperoxidasa añadiendo 1 ml de diluyente Buffer. Mantener a temperatura ambiente durante 10 minutos. Estos 20ng/ml de estándar no. 1 deben almacenarse a 4°C por hasta 12 horas o en 20°C hasta 48 hrs. Evitar los ciclos repetidos de congelación y descongelación-
7. Etiquetar siete tubos con # 2-8.
8. Añadir 300 µL de tampón diluyente de muestras en los tubos 2 a 8.
9. Preparar el estándar n. ° 2 transfiriendo 300 µl del estándar n. ° 1 al tubo #2. Mezclar a fondo y con suavidad.
10. Preparar el estándar n. ° 3 transfiriendo 300 µl del estándar n. ° 2 a tubo # 3. Mezclar a fondo y suavemente.
11. Preparar el estándar n. ° 4 transfiriendo 300 µl del estándar n. ° 3 al tubo #4. Mezclar a fondo y con suavidad.
12. Utilizar la siguiente tabla como guía, repita para los tubos # 5 a # 7. Realizar diluciones conforme a cuadro 7.
13. El estándar n. ° 8 no contiene proteínas y es el control en blanco.

Cuadro 7. Preparación de estándar para técnica ELISA MPO				
Estándar	Volumen a diluir	Volumen de diluyente	Concentración de inicio (pg/ml)	Concentración Final (pg/ml)
1	paso 1			20,000
2	300 µL estándar #1	300	20,000	10,000
3	300 µL estándar #2	300	10,000	5000
4	300 µL estándar #3	300	5,000	2500
5	300 µL estándar #4	300	2,500	1250
6	300 µL estándar #5	300	1,250	625
7	300 µL estándar #6	300	625	312
8	N/A	300		0

### Preparación de muestra

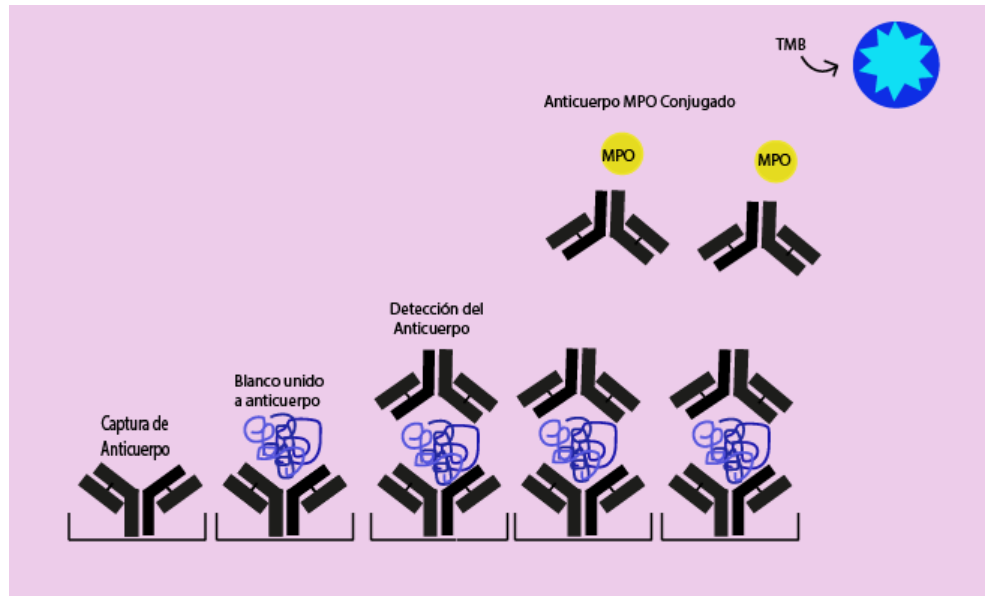
Plasma:

1. Recolectar plasma usando heparina o EDTA como anticoagulante.
2. Centrifugar durante 15 min a 1500 x g dentro de los 30 min de la recolección.
3. Ensayar inmediatamente o tomar alícuotas y almacenar las muestras a -20 ° C.

### Preparación del ensayo

1. Equilibrar todos los materiales y reactivos preparados a temperatura de la habitación antes de su uso.
2. Analizar todos los estándares, controles y muestras en duplicado.
3. Preparar todos los reactivos, estándares de trabajo y muestras como se indica.
4. Añadir 100 µL de estándares preparados y muestras diluidas a los pozos apropiados.
5. Sellar la placa con un nuevo sello de placa e incubar a 37 ° C durante 90 minutos.
6. Retirar la tapa, desechar el contenido de cada pocillo y secar colocando sobre toallas de papel u otro material absorbente. No dejar que los pozos se sequen completamente.

7. Añadir 100  $\mu$ L de anticuerpos anti-mieloperoxidasa humana biotinilada 1X en cada pocillo, selle con un nuevo sello de placa e incubar placa a 37 ° C durante 60 minutos.
8. Lavar la placa tres veces con 300  $\mu$ L de TBS 0,01 M o PBS 0,01 M, y cada vez dejar que el tampón de lavado permanezca en los pocillos durante un minuto.
9. Desechar el tampón de lavado y secar la placa sobre toallas de papel u otro material absorbente
10. Nota: Para el lavado automático, aspire todos los pocillos y lave tres veces con tampón PBS o TBS, sobrellenando los pocillos con cada lavado.
11. Secar la placa sobre toallas de papel u otro material absorbente.
12. Agregar 100  $\mu$ L de Solución de trabajo Complejo 1X Avidin-Biotin-Peroxidasa en cada pocillo, sellar con un nuevo sello de placa e incubar la placa a 37 ° C durante 30 minutos.
13. Lavar la placa cinco veces con TBS 0,01 M o PBS 0,01 M, y cada vez dejar que el tampón de lavado permanezca en los pocillos durante 1 a 2 minutos. Desechar el tampón de lavado y secar la placa sobre toallas de papel u otro material absorbente.
14. Añadir 90  $\mu$ L de agente revelador de color TMB en cada la placa se llar la placa con un nuevo sello de placa e incubar a 37 ° C en la oscuridad durante 25 a 30 minutos
15. Nota: El tiempo de incubación óptimo debe determinarse mediante usuario final. Los tonos de azul deben verse con las cuatro soluciones más concentradas del estándar de mieloperoxidasa humana, los otros pocillos no mostraran un color evidente.
16. Añadir 100  $\mu$ L de solución de parada TMB preparada en cada pocillo. El color cambia a amarillo inmediatamente.
17. Lea el O.D. a una absorbancia de 450 nm en un lector de microplacas dentro de los 30 minutos posteriores a la adición de la solución de parada



**Figura 15.** Fundamento del Método de ELISA para la determinación de Mieloperoxidasa humana por método de ELISA tipo Sandwich. Adaptado y diseñado de <https://www.lsbio.com/products/elisakits/traditional>

## 11.10. ESCALA DE FRAMINGHAM

Figura 16. Sistema de puntuación de Framingham para género masculino

Edad (años)	Puntos	Puntos Edad					
		CT (mg/dL)	20-39 Años	40-49 Años	50-59 Años	60-69 Años	70-79 Años
20-34	-9	<160	0	0	0	0	0
35-39	-4	160-199	4	3	2	1	0
40-44	0	200-239	7	5	3	1	0
45-49	3	240-279	9	6	4	2	1
50-54	6	≥280	11	8	5	3	1
55-59	8						
60-64	10						
65-69	11						
70-74	12						
75-79	13						

c-HDL (mg/dL)	Puntos	Puntos		
		PAS (mmHg)	Sin tratamiento	Con tratamiento
≥60	-1	<120	0	0
50-59	0	120-129	0	1
40-49	1	130-139	1	2
<40	2	140-159	1	2
		≥160	2	3

Tabaquismo	Puntos Edad				
	20-39 Años	40-49 Años	50-59 Años	60-69 Años	70-79 Años
No	0	0	0	1	0
SI	8	5	3		1

Puntuación Total	<0	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	≥17
Riesgo a los 10 años (%)	<1	1	1	1	1	1	2	2	3	4	5	6	8	10	12	16	20	25	≥30

Riesgo Cardiovascular		
<10	10-20	>20
Leve	Moderado	Severo

CT: Colesterol Total, HDL-c: Lipoproteína de alta densidad Colesterol, PAS: Presión Arterial Sistólica Fuente: Adaptado de Almodóvar et al., 2009.

Figura 17. Sistema de puntuación de Framingham para género femenino

Edad (años)	Puntos	Puntos Edad					
		CT (mg/dL)	20-39 Años	40-49 Años	50-59 Años	60-69 Años	70-79 Años
20-34	-7						
35-39	-3						
40-44	0	<160	0	0	0	0	0
45-49	3	160-199	4	3	2	1	1
50-54	6	200-239	8	6	4	2	1
55-59	8	240-279	11	8	5	3	2
60-64	10	≥280	13	10	7	4	2
65-69	12						
70-74	14						
75-79	14						

c-HDL (mg/dL)	Puntos	Puntos		
		PAS (mmHg)	Sin tratamiento	Con tratamiento
≥60	-1	<120	0	0
50-59	0	120-129	1	3
40-49	1	130-139	2	4
<40	2	140-159	3	5
		≥160	4	6

Tabaquismo	Puntos Edad				
	20-39 Años	40-49 Años	50-59 Años	60-69 Años	70-79 Años
No	0	0	0	0	0
SI	9	7	4	2	1

Puntuación Total	<0	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	>25
Riesgo a los 10 años (%)	<1	1	1	1	1	2	2	3	4	5	6	8	10	12	16	20	25	>30

Riesgo Cardiovascular		
<10	10-20	>20
Leve	Moderado	Severo

CT: Colesterol Total, HDL-c: Lipoproteína de alta densidad Colesterol, PAS: Presión Arterial Sistólica Fuente: Adaptado de Almodóvar et al., 2009.

## 11.11. VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

<b>Cuadro 8.</b> Variables y escalas de medición				
	<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Valor /Rango</b>
<b>Demográficas</b>	Genero	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Femenino/Masculino
	Edad	Cuantitativa	Dimensional	Años cumplidos
<b>Antropométricas</b>	Estatura	Cuantitativa	Dimensional	Centímetro/Metros
	Peso	Cuantitativa	Dimensional	Kilogramos
	IMC	Cuantitativa	Ordinal	Normal <24.9//Alterada >24.9
	PC	Cuantitativa	Dicotómica	Normal <80cm F / < 90cm M Alterada >80 cm F/ >90 cm M
	VAI	Cuantitativa	Ordinal	
	LAP	Cuantitativa	Ordinal	
<b>Bioquímicas</b>	Glucosa sérica	Cuantitativa	Ordinal	Normal <126 mg/dl
	Colesterol total	Cuantitativa	Ordinal	Normal <200 mg/dl //Alterada >200 mg/dl
	Triglicéridos	Cuantitativa	Ordinal	Normal <150 mg/dl //Alterada >150 mg/dl
	HDL-c	Cuantitativa	Ordinal //Dicotomica	Normal <150 mg/dl //Alterada >150 mg/dl
	Mieloperoxidasa	Cuantitativa	Ordinal	
<b>Criterios RCV</b>	Framingham	Cualitativa	Nominal	Leve Moderado Severo
	Índice de Castelli	Cualitativa	Ordinal	Sin RCV <3.5 Con RCV >3.5

## 11.12. DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES.

Cuadro 9. Definición conceptual y operacional de las variables.			
	Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional
Demográficas	Genero	El género se refiere a los roles, las características y oportunidades definidos por la sociedad que se consideran apropiados para los hombres, las mujeres, los niños, las niñas y las personas con identidades no binarias.	Masculino, Femenino.
	Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Fecha de la entrevista menos fecha de nacimiento, reportada en años
Antropométricas	Estatura	Distancia que existe entre el vértex y el plano de sustentación.	Estatura en centímetros, sin zapatos, en posición recta y la cabeza en plano de Frankfork.
	Peso	Magnitud física de la cantidad de materia que contiene un cuerpo	Obtenido en kilogramos
	IMC	Indicador antropométrico utilizado frecuentemente para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos.	El peso en kilogramos entre la estatura en metros elevada al cuadrado (IMC = kg/m <sup>2</sup> )
	PC	Circunferencia de la cintura en cm medida de pie en el punto medio entre la última costilla y el borde superior de la cresta iliaca	Circunferencia de cintura expresada en centímetros
	VAI	Estimación directa del porcentaje de grasa corporal calculado con estatura y el perímetro de la cintura.	Masculino (PC / 39.68 + (1.88 x IMC) x (TG/1.03) x (1.31 /HDL). Femenino (PC / 36.58 + (1.89 x IMC) x (TG/0.81) x (1.31 /HDL-c)
	LAP	Índice de acumulación central de lípidos basada en una combinación de circunferencia de la cintura y triglicéridos séricos (TG).	Masculino [(circunferencia de cintura (cm) -65) x TG (mg/dl)] Femenino [Circunferencia en (cm) -58) x TG (mg/dl)]

<b>Bioquímicas</b>	Glucosa en ayunas	Substrato hidrosoluble que constituye el principal alimento energético de las células. Absorbida en su mayoría en forma de polisacáridos o de disacáridos. Estas sustancias se degradan por amilasas salivar y pancreática, hidrólisis ácida y amilasa pancreática en intestino, pasando a la circulación para distribuirse al sistema sanguíneo linfático, intestinal y tisular.	Técnica de variación de intra e inter-ensayo 1.1% VITROS®5.1 FS chemistry system
	Colesterol total	[1 mg/dL = 0,0259 mmol/L] Lípido correspondiente a la entidad molecular colesterol, precursor de diversas hormonas y de los ácidos biliares, que forma parte de la membrana celular y que se sintetiza principalmente en el hígado.	Técnica de variación de intra e inter-ensayo 1.1% VITROS®5.1 FS chemistry system
	Triglicéridos	[1 mg/dL = 0,0114 mmol/L] Lípido producido en el hígado o en el intestino durante el período posprandial a causa de la esterificación de una molécula de glicerol y tres de ácido graso y que, almacenado en los adipocitos, sirve de reserva energética.	Técnica de variación de intra e inter-ensayo 1.1% VITROS®5.1 FS chemistry system
	HDL-c	Colesterol transportado en el plasma por las lipoproteínas de densidad alta	Técnica de variación de intra e inter-ensayo 1.1% VITROS®5.1 FS chemistry system
	Mieloperoxidasa	Enzima relacionada con la inflamación marcador de estrés oxidativo, disfunción endotelial y el riesgo trombogénico.	Técnica MPO ELISA, Kit ab1199605
<b>Criterios RCV</b>	Escala Framingham	Método de puntuación en base a variables para estimar riesgo cardiovascular a 10 años.	
	Índice de Castelli	Método de puntuación con punto de corte establecido para la población latina de 3.5 basado en la división de la concentración de Colesterol total entre la concentración de HDL-c	

## 12. BIBLIOGRAFÍA

- Abcam. (2017) ab119605 Myeloperoxidase (MPO) Human ELISA Kit. Cambridge, Reino Unido. Sitio web: <https://www.abcam.com/human-myeloperoxidase-elisa-kit-mpo-ab119605.html>
- Almodóvar, F. et al. (2009) Prevención Primaria de la Aterosclerosis, Madrid, España Agencia Laín Entralgo.
- Almonacid, C. et al. (2016) Evaluación de factores de riesgo asociados a enfermedad cardiovascular en jóvenes universitarios de la Localidad Santafé en Bogotá, Colombia, Revista Nova, 14(25), 9-17 sitio web [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S179424702016000100004&script=sci\\_abstract&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S179424702016000100004&script=sci_abstract&tlng=es).
- Amato, Marco C., Giordano, C., Galia, M., Criscimanna, A., Vitabile, S., Midiri, M., & Galluzzo, A. (2010). Visceral adiposity index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, 33(4), 920–922. <https://doi.org/10.2337/dc09-1825>
- Amato, Marco Calogero, & Giordano, C. (2014). Visceral adiposity index: An indicator of adipose tissue dysfunction. *International Journal of Endocrinology*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/730827>
- Babor, T. Higgins-Biddle, J. Saunders, J. Monteiro, M. (2001) Cuestionario de identificación de los trastornos debidos al consumo de alcohol. Pautas para su utilización en atención primaria-Organización Mundial de la Salud. Sitio web: [https://www.who.int/substance\\_abuse/activities/en/AUDITmanualSpanish.pdf?ua=1](https://www.who.int/substance_abuse/activities/en/AUDITmanualSpanish.pdf?ua=1)
- Badimón, L., & Martínez-González, J. (2006). Endothelial dysfunction. *Revista Espanola de Cardiologia Suplementos*, 6(A), 21A-30A. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(06\)74817-8](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(06)74817-8)
- Barbalho, S. M., Tofano, R. J., de Oliveira, M. B., Quesada, K. R., Barion, M. R., Akuri, M. C., Oshiiwa, M., & Bechara, M. D. (2019). HDL-C and non-HDL-C levels are

- associated with anthropometric and biochemical parameters. *Jornal Vascular Brasileiro*, 18, 1–5. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.180109>
- Bartimaeus, E. S., Ken-ezihuo, S. U., & Harcourt, P. (2017). Evaluation of Haemorheological Parameters and Atherogenic Index of Plasma and Castelli Risk Indices of Apparently Healthy Adults in Port Harcourt , Nigeria. 3(5), 14–22.
- Belalcazar, S. et al. (2019) Conventional biomarkers for cardiovascular risks and their correlation with the Castelli Risk Index-Indices and TG/HDL-C, *Archivos de Medicina (Manizales)*, 20(1), 11-22 sitio web: <https://doi.org/10.30554/archmed.20.1.3534.2020>
- Bhardwaj, S., Bhattacharjee, J., Bhatnagar, M. K., Tyagi, S., & Delhi, N. (2013). Atherogenic index of plasma, castelli risk index and atherogenic coefficient - new parameters in assessing cardiovascular risk. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 3(3), 359–364.
- Blancas-Flores, G., Almanza-Pérez, J. C., López-Roa, R. I., Alarcón-Aguilar, F. J., García-Macedo, R., & Cruz, M. (2010). La obesidad como un proceso inflamatorio. *Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx*, 67(2), 88–97.
- Britton, K. A., Massaro, J. M., Murabito, J. M., Kreger, B. E., Hoffmann, U., & Fox, C. S. (2013). Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(10), 921–925. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.027>
- Calmarza, P., Lapresta, C., Martínez, M., Lahoz, R., & Povar, J. (2018). Utility of myeloperoxidase in the differential diagnosis of acute coronary syndrome. *Archivos de Cardiología de Mexico*, 88(5), 391–396. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2017.11.003>
- Camacho, P. Jiménez, O. Castaño, RJ et al. (2010). Detección y Estratificación de factores de riesgo cardiovascular. Secretaria de Salud, México. Sitio web: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/421IMSS\\_421\\_1\\_1\\_Factores\\_riesgo\\_cardiovascular/IMSS\\_421\\_11\\_RIESGOCARDIOVASCULAR.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/421IMSS_421_1_1_Factores_riesgo_cardiovascular/IMSS_421_11_RIESGOCARDIOVASCULAR.pdf)
- Carmenate, L. Moncada, FA. Borjas, E. (2014) Manual de medidas antropométricas. Serie Salud Trabajo y Medio Ambiente., 18:9-10: Costa Rica: SALTRA

- Chai, W. Aylor, K. Zenqui, L. Gang, LM et al. (2019). Inhibiting myeloperoxidase prevents onset and reverses established high fat diet-3 induced microvascular insulin resistance Division of Endocrinology, Department of Medicine, Department of Pharmacology University of Virginia, School of Medicine, 317(6):E1063-E1069 Sitio web: DOI: 10.1152/ajpendo.00203.2019
- Croda Todd, MT. (2014) Evaluación del riesgo cardiovascular empleando el Índice Castelli y los criterios Framingham en estudiantes universitarios de la Facultad de Nutrición de la Universidad Veracruzana, 14(2), 12-15, Revista Médica Universidad Veracruzana
- Garagiola, M. L., Tarán, M., Scribano, M. P., Balceda, A., García, E., Fonseca, I., Moya, M., & Baez, M. C. (2016). Mieloperoxidasa como indicador de estrés oxidativo en síndrome metabólico. Revista Argentina de Cardiología, 84(6), 514–518. <https://doi.org/10.7775/rac.v84.i6.9946>
- García, O. Pereira, N. Flores, R. (1998). Enzimas Generadoras de especies reactivas del oxígeno: Mieloperoxidasa.. Revista Cubana Investigación Biomedica, 17(3): 190-7 Sitio web: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v17n3/ibi02398.pdf>
- Gómez, A. G., Rodríguez, M. R., Alonso, C. G., Ochoa, D. Y. R., & Aguilar, C. A. (2015). Myeloperoxidase is associated with insulin resistance and inflammation in overweight subjects with first-degree relatives with type 2 diabetes mellitus. Diabetes and Metabolism Journal, 39(1), 59–65. <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.1.59>
- González, A. Fanjul, MS. Cabrera, JL. Barreto, E. Fanjul, NM. (2018). Mieloperoxidasa como marcador de daño vascular. Revista del Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milian Castro" Sitio, 12(2), 119-129, web: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/900/1132>
- González, E. (2012). Obesidad: Análisis etiopatogénico y fisiopatológico. Elsevier Revista de Endocrinología y Nutrición, 60(1), 17-24 Sitio web: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-obesidad-analisis-etiotopogenico-fisiopatologico-S1575092212001283>

- Heinecke, J. W., & Goldberg, I. J. (2014). Myeloperoxidase: A therapeutic target for preventing insulin resistance and the metabolic sequelae of obesity? *Diabetes*, 63(12), 4001–4003. <https://doi.org/10.2337/db14-1273>
- Howanitz, P. Howanitz, J. (1998). Hidratos de carbono. Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio (210-212). Barcelona España: Salvat.
- Ioachimescu, A. G., Brennan, D. M., Hoar, B. M., & Hoogwerf, B. J. (2010). The lipid accumulation product and all-cause mortality in patients at high cardiovascular risk: A precis database study. *Obesity*, 18(9), 1836–1844. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.453>
- Kautzky-Willer, A. (2015) Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus *The Endocrine Society, endocrine reviews*, 37(3), 278-316 sitio web: doi: 10.1210/er.2015-1137
- Kahn, H. S. (2005). The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: A population-based comparison. *BMC Cardiovascular Disorders*, 5, 1–10. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-5-26>
- Kimak, E., Zięba, B., Duma, D., & Solski, J. (2018). Myeloperoxidase level and inflammatory markers and lipid and lipoprotein parameters in stable coronary artery disease. *Lipids in Health and Disease*, 17(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0718-4>
- Lifespan Biosciences. Traditional Elisa Kit. Seattle, Washington. LSBio. Sitio Web <https://www.lsbio.com/products/elisakits/traditional>
- Londoño Pérez, C. Rodríguez I. Gantiva Díaz, CA. (2011) Cuestionario para la clasificación de consumidores de cigarrillo (C4) para jóvenes. *Revista Diversitas - Perspectivas en Psicología*. 7(2): 281-291.
- Mahmood, S. S., Levy, D., Vasan, R. S., & Wang, T. J. (2014). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *The Lancet*, 383(9921), 999–1008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3)

- Martínez, C. Altamirano, A. (2014). Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Infarto Agudo De Miocardio Documento de Postura (9-16). México: Academia Nacional de Medicina/ México.
- Maturana, M. A., Moreira, R. M. C., & Spritzer, P. M. (2011). Lipid accumulation product (LAP) is related to androgenicity and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Maturitas*, 70(4), 395–399. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.09.012>
- Mejía, C. (2015) Impact of Psychological and Social Factors on Cardiovascular Risk in an Adult Population at High Cardiovascular Risk, (Tesis Doctoral). Universidad Autonoma de Barcelona <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2014.09.003>
- Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009. Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. Diaria Oficial de la Federación, Ciudad de México, 24 noviembre de 2009
- Olamoyegun, M. et al. (2016) Evaluation of dyslipidemia, lipid ratios, and atherogenic index as cardiovascular risk factors among semi-urban dwellers in Nigeria, *Annals Of African Medicine*, 15(4), 194-200 sitio web: DOI 10.4103/1596-3519.194280.
- OMS (2011) Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. Organización Mundial de la Salud. Sitio web [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/atlas\\_cvd/en/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/)
- OMS (2019) 10 datos sobre la obesidad. Organización Mundial de la Salud. Sitio web: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>
- OPS (2011) Prioridades para la salud cardiovascular en las Américas, Organización Panamericana de la Salud sitio web: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31070>
- OPS/OMS Sistema de información regional de mortalidad 2014 (ICD-10: Enfermedad cardiovascular (I00-I99), enfermedad cerebrovascular (I60-I69), enfermedad hipertensiva (I10- I15), enfermedad isquémica del corazón (I20-I25), cáncer (C00-99), diabetes (E10-14) y enfermedad respiratoria crónica (J30-98))
- Organización Mundial de la Salud (2008). Prevención de las enfermedades cardiovasculares Guía de bolsillo para la estimación y el manejo del riesgo cardiovascular. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

- Piepoli, A. del grupo de trabajo: M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. T., Corrà, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D. R., Løchen, M. L., Löllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., ... Zamorano, J. L. (2016). Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Revista Española de Cardiología*, 69(10), 939.e-939.e. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.09.004>
- Piniés, JA. et al.(2015) Escalas de cálculo del riesgo cardiovascular para pacientes con diabetes. ¿Qué son y de qué nos sirven?, *Avances en Diebetología ELSERVIER*, 31(3), 102-112 DOI: 10.1016/j.avdiab.2015.02.001
- Portilla, E. C., Mñoza, W., & Sierra, C. H. (2014). Genes and polymorphic variants associated with cardiovascular disease. *Revista Colombiana de Cardiología*, 21(5), 318–326. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2014.09.003>
- Pusapati, MR. et al (2015) New atherogenic indices: Assessment of cardio vascular risk in post menopausal dyslipidemia, *Asian Journal Of Medical Science*, 6(6), 25-32, sitio web <http://nepjol.info/index.php/AJMS> DOI: 10.3126/ajms.v6i6.12209
- Ramírez Guerrero, J. A. (2019). El endotelio. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 42(Supl. 1), S44–S46. web:<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87091>
- Schoeps, D. O., Holzer, S., Suano-Souza, F. I., Hix, S., Fonseca, F. L. A., & Sarni, R. O. S. (2019). Myeloperoxidase as cardiovascular risk marker in pre-pubertal preterm children? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 29(12), 1345–1352. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.08.012>
- Segal, P. Bachorik, P. Rifkind, B, Levy, R. (1998). Lípidos y dislipoproteinemia. Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio (234-241). Barcelona España: Salvat.
- Siniawski, D. A., Masson, W., Sorroche, P., Casañas, L., Krauss, J., & Cagide, A. (2011). Correlación entre las razones apolipoproteína B/apolipoproteína A1 y colesterol total/colesterol-HDL en una población saludable: Debería actualizarse el índice de Castelli? *Revista Argentina de Cardiología*, 79(1), 1–6.
- Sumarroca Trouboul, A., León i Vintó, X., Vila Navarro, L., Camacho Pérez de Madrid, M., & Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Cirurgia. (2018). Capacidad

- pronóstica de la expresión de la mieloperoxidasa en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello. In TDX (Tesis Doctorals en Xarxa). Universitat Autònoma de Barcelona. <http://www.tdx.cat/handle/10803/665517>
- Taverna, M. J., Martínez-Larrad, M. T., Frechtel, G. D., & Serrano-Ríos, M. (2011). Lipid accumulation product: A powerful marker of metabolic syndrome in healthy population. *European Journal of Endocrinology*, 164(4), 559–567. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1039>
- Unikel C., Bojórquez L., Carreño S. (2004) Validación de un cuestionario breve para medir conductas alimentarias de riesgo. *Salud Pública de México*, noviembre-diciembre, 46:6, 509-515
- Valdés, S., García-Torres, F., Maldonado-Araque, C., Goday, A., Calle-Pascual, A., Soriquer, F., Castaño, L., Catalá, M., Gomis, R., & Rojo-Martínez, G. (2014). Prevalencia de obesidad, diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en Andalucía. Comparación con datos de prevalencia nacionales. Estudio Di@bet.es. *Revista Española de Cardiología*, 67(6), 442–448. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2013.09.031>
- Vega, J. A., Mosqueda, M. G., & Abascal, L. V. (2011). Riesgo cardiovascular, una herramienta útil para la prevención de las enfermedades cardiovasculares. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 27(1), 91–97.
- Vieira, B. A., Sauer, P., Marcadenti, A., & Piovesan, C. H. (2015). Asociación entre el índice de pal (el producto de acumulación lipídica) y el perfil metabólico en pacientes hospitalizados. *Nutricion Hospitalaria*, 31(6), 2771–2774. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.6.8957>
- Velásques, E. et al (2015) Circunferencia de cintura, perfil de lípidos y riesgo cardiovascular en adolescentes *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo*, 19(2), 33-38 sitio web: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1316-71382015000200007](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382015000200007)
- Yan, G., Li, F., Elia, C., Zhao, Y., Wang, J., Chen, Z., Yuan, H., & Lu, Y. (2019). Association of lipid accumulation product trajectories with 5-year incidence of type 2 diabetes in

Chinese adults: A cohort study. *Nutrition and Metabolism*, 16(1), 1–8.  
<https://doi.org/10.1186/s12986-019-0399-7>

Zhang, Y. Hu, J. Zhiqiang, L. Li, T. Chen, M. et al. (2019). A Novel Indicator Of Lipid Accumulation Product Associated With Metabolic Syndrome In Chinese Children And Adolescents. 2019, de Department of Child and Adolescent Health, School of Public Health, Bengbu Medical College, 2019:12, 2075-2083, Sitio web: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S221786>