



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

**Relación del estrés oxidante con el índice
aterogénico para la determinación de riesgo
cardiovascular en una población de adultos mayores**

T E S I S

Que para obtener el título de
Química Farmacéutica Bióloga

Presenta

Dafne Astrid López Jiménez

Director:

Dra. Mirna Ruiz Ramos

Asesor:

M. en C. Beatriz Isabel García Martínez



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

La Universidad Nacional Autónoma de México me ha enseñado que ha base de esfuerzos y muchos sacrificios se pueden lograr grandes cosas, empecé soñando desde que me dio la oportunidad de ser alumna en el CCH y hoy, la oportunidad de haber cursado una licenciatura en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

Agradezco a la Dra. Mirna Ruiz Ramos por instruirme en todo momento en el presente trabajo y fijarse en mi para ser parte de los alumnos tesistas en el laboratorio de geriatría y ser una excelente profesora en el área bioquímica. Gracias a ella concluyo mi etapa de licenciatura y fijándome en su persona me inspira a lograr más de lo que he hecho.

De igual manera un agradecimiento a la M. en C. Beatriz Isabel García Martínez por el trabajo arduo, las asesorías continuas para que este trabajo haya concluido, sin duda un gran apoyo.

Me encuentro inmensamente agradecida y afortunada con los profesores con los que me brindaron conocimientos, experiencias agradables y desagradables de las cuales me hice mejor persona, dispuesta a servir a la población. Fueron muchos los profesores con los que conviví en estos 5 años, pero sin duda muy pocos quedaran en mi corazón, un ejemplo de ello es la profesora Patricia Vidal.

Por mi raza hablará mi espíritu.

Dedicatoria

Durante estos 24 años he tenido una familia maravillosa, me encuentro muy agradecida con la vida por otorgarme a estos 4 seres maravillosos.

Por un lado mi papá Roberto que con su trabajo diario ha logrado darnos una educación de calidad, soy feliz al tenerlo y gracias a sus consejos y sus ganas de salir adelante me alientan a ser una gran persona.

Mi mamá Ana Luisa, un impulso más en mis días, con su trabajo en la casa nos hace llegar a nuestro hogar con entusiasmo, esperando tener en la mesa un platillo delicioso; esos abrazos diarios me hacen sentir su calidez y su gran amor.

Abril y Fernanda mis dos hermanitas, que amo muchísimo por sus palabras y apoyo en casa, agradezco tenerlas siempre a mi lado y estoy todos los días orgullosa por sus logros. Quiero ser un ejemplo para ellas como lo han sido mis papás para mí.

Y un ejemplo aún mayor son mis abuelitos maternos, Albertano y Susana y paternos Felipe y Rosario, ellos con valentía, sacrificio, honradez, responsabilidad y amor lograron forjar todo lo que tenemos hoy en día. Ahora tengo un gran ángel a mi lado y por él también he logrado llegar hasta aquí, ya que sus consejos y ganas de que yo tuviera una licenciatura me impulsaron y nunca lo olvidare, mi abuelito Felipe, siempre será uno de los amores de mi vida.

Mis tíos y tías maternos y paternos, los que aconsejan, apoyan y escuchan, sobre todo un reconocimiento mayor a mi tío David, Catalina y Maribel que nunca nos han dejado solas y son un ejemplo de lucha diaria.

De igual manera, agradezco estos 10 años de historia a Wladimir, han sido años maravillosos, con él he pasado días llenos de felicidad y en mi corazón están grabadas, así como todas las aventuras que hemos pasado desde que iniciamos esta historia, que recordando han sido muchas. Gracias por amarme, hacer más felices mis días y alentarme siempre a la superación.

Y por último y no menos importantes mis amigos, que aunque pocos, han sido un gran apoyo en situaciones difíciles, gracias a sus palabras y la felicidad que me dan al tenerlos, Ivonne, Jessica Estefania, Víctor, Rocio, Arturo y Gerardo, son excelentes personas y me hicieron sentir lo que es contar con una amistad hasta llegar a sentirlos como mis hermanos.

Gracias a todos por su amor, comprensión, paciencia, solidaridad y tanta felicidad que le han dado a mi vida.

Índice

I. RESUMEN	1
ABSTRACT	3
II. INTRODUCCIÓN	5
III. MARCO TEÓRICO	7
III.1 ENVEJECIMIENTO.....	7
III.2 ESTRÉS OXIDANTE.....	8
III.3 ANTIOXIDANTES.....	9
III.4 DISLIPIDEMIAS.....	14
III.5 ATEROSCLEROSIS.....	15
III.6 RELACIÓN ENTRE ESTRÉS OXIDANTE Y ATEROSCLEROSIS.....	18
III.7 ÍNDICE ATEROGÉNICO.....	20
III.8 RELACIÓN ENTRE LA ATEROSCLEROSIS Y OTRAS ENFERMEDADES.....	22
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
V. HIPÓTESIS	27
VI. OBJETIVOS	28
GENERAL.....	28
ESPECÍFICOS.....	28
VII. MATERIAL Y MÉTODO	29
VII.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	29
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	29
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	29
VII.2. VARIABLES.....	29
<i>Dependiente</i>	29
<i>Independiente</i>	29
VII.3. TÉCNICAS.....	31
<i>Medidas antropométricas y tensión arterial</i>	31
<i>Mediciones bioquímicas</i>	31
<i>Medición de marcadores de estrés oxidante</i>	33
VII.4. DISEÑO ESTADÍSTICO.....	38
VIII. RESULTADOS	39
IX. DISCUSIÓN	50
X. CONCLUSIONES	58
XI. PERSPECTIVAS	59
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

Índice de Figuras

FIGURA III. 1. METABOLISMO DEL OXÍGENO MOLECULAR.....	8
FIGURA III. 2. SISTEMA ANTIOXIDANTE.....	11
FIGURA III. 3. SISTEMA ANTIOXIDANTE.....	12
FIGURA. III. 4. ENFERMEDADES CAUSADAS POR ESTRÉS OXIDANTE.....	13
FIGURA III. 5. ESTRUCTURA ARTERIAL.....	15
FIGURA III . 6. PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE EN EL MUNDO.....	17
FIGURA III. 7. LIPOPROTEÍNAS ATEROGÉNICAS Y ANTIATEROGÉNICAS.....	19
FIGURA VIII. 1 .PREVALENCIA DE LAS PATOLOGÍAS PRESENTES EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	41
FIGURA VIII. 2. ESTRÉS OXIDANTE POR GRADOS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO DE ACUERDO A SU DIAGNÓSTICO	44

Índice de Cuadros

CUADRO III. 1. CLASIFICACIÓN DE LAS DISLIPIDEMIAS.....	14
CUADRO VII. 1. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO.....	30
CUADRO VII.2. CURVA ESTÁNDAR.....	37
CUADRO VIII.1 . EDAD, TENSIÓN ARTERIAL Y MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO POR DIAGNÓSTICO.....	42
CUADRO VIII. 2. MARCADORES BIOQUÍMICOS Y DE ESTRÉS OXIDANTE DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO POR DIAGNÓSTICO	43
CUADRO VIII. 3. RELACIÓN DE ÍNDICES ATEROGÉNICOS DE CASTELLI Y DEL PLASMA POR DIAGNÓSTICO.....	45
CUADRO VIII. 4. FRECUENCIA DE LOS NIVELES DE RIESGO DE LOS ÍNDICES ATEROGÉNICOS DE CASTELLI Y PLASMÁTICOS POR DIAGNÓSTICO.....	46
CUADRO VIII. 5. RELACIÓN DE MARCADORES DE ESTRÉS OXIDANTE CON LOS GRADOS DEL ÍNDICE ATEROGÉNICO DE CASTELLI.....	47
CUADRO VIII. 6. RELACIÓN DE LOS MARCADORES DE ESTRÉS OXIDANTE CON LOS GRADOS DEL ÍNDICE ATEROGÉNICO DEL PLASMA.....	48
CUADRO VIII. 7. CORRELACIÓN DE MARCADORES DE ESTRÉS OXIDANTE CON EL ÍNDICE ATEROGÉNICO DE CASTELLI Y EL ÍNDICE ATEROGÉNICO DEL PLASMA.....	49

Abreviaturas

ABTS	2,2'-azido-di etilbenzotiazolin sulfonato
ANOVA	Análisis de varianza
Apo A-1	Apolipoproteína A-1
Apo B	Apolipoproteína B
ATP	Adenosín trifosfato
BHT	Butiril-hidroxitolueno
CAT	Capacidad antioxidante total
CAT	Catalasa
C_{HDL}	Colesterol HDL
C_{LDL}	Colesterol LDL
C_T	Colesterol total
C.C.	Circunferencia de cintura
CETP	Proteína de transferencia de colesterilo
DM	Diabetes mellitus
DM-HTA	Diabetes mellitus e hipertensión arterial
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EAC	Enfermedad de Alzheimer
ECV	Enfermedad cardiovascular
ENSANUT	Encuesta nacional de salud y nutrición
EOx	Estrés oxidante
EROs	Especies reactivas de oxígeno
EP	Enfermedad de Parkinson
FERHDL	Tasa de esterificación fraccionada de colesterol en plasma empobrecido de lipoproteínas que contienen ApoB

Glu	Glucosa
GPx	Glutación peroxidasa
GSH	Glutación reducido
GSSG	Glutación oxidado
H₂O	Agua
H₂O₂	Peróxido de hidrógeno
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HIC	Hiperinsulinemia compensatoria
HTA	Hipertensión arterial
IAC	Índice aterogénico de Castelli
IAP	Índice aterogénico del plasma
IDL	Lipoproteína de densidad intermedia
IMC	Índice de masa corporal
I.N.T.	2-(4-yodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolio
LCAT	Lecitil colesterol acil transferasa
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LPO	Lipoperóxido
MDA	Malonaldehido
NAD	Nicotin adenin dinucleótido
NADH	Nicotin adenin dinucleótido reducido
NADHP	Nicotin adenin dinucleótido fosfato reducido
NO	Óxido nítrico
O₂	Oxígeno
O₂⁻	Anión superóxido
OH·	Radical hidróxilo
OH-	Ión hidroxilo

OMS	Organización Mundial de la salud
RC	Enfermedad renal crónica
RCV	Riesgo cardiovascular
RI	Resistencia a la insulina
RL	Radicales libres
SM	Síndrome metabólico
SOD	Superóxido dismutasa
TA	Tensión arterial
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TBA	Ácido tiobarbitúrico
TMP	1,1,3,3-tetrametoxipropeno
TG	Triglicéridos
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
XOD	Xantinaoxidasa

I. Resumen

Antecedentes. El estrés oxidante (EOx) forma parte importante del envejecimiento, es uno de los principales factores que desencadenan enfermedades degenerativas como DM, HTA, SM, así como el desarrollo de aterosclerosis.

La aterosclerosis se desarrolla principalmente cuando se cursa con triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en concentraciones altas que pueden ser oxidadas por los radicales libres generados en mayores concentraciones en el estrés oxidante. La aterosclerosis se considera un factor de riesgo cardiovascular que puede ser pronosticada por medio de diferentes índices aterogénicos, los principales son el índice aterogénico de Castelli y el índice aterogénico del plasma. Para determinar estos índices solo es necesario contar con las concentraciones de triglicéridos, colesterol total, así como de las lipoproteínas antiaterogénicas (HDL) y en cuanto a costos y efectividad resultan ser mejores pronósticos que electrocardiogramas o ultrasonidos.

Objetivos. Determinar la relación entre el estrés oxidante y el índice aterogénico en una población de adultos mayores.

Material y Método. Previo consentimiento informado, se realizó un estudio transversal y comparativo, controlado en 298 adultos mayores. Se les tomaron muestras sanguíneas para realizar pruebas bioquímicas (glucosa, triglicéridos, colesterol, HDL y LDL) , pruebas especiales para la determinación de los grados de EOx a través de la capacidad antioxidante total (CAT) y mediante espectrometría superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx), lipoperóxidos (LPO) y la razón superóxido dismutasa/ glutatión peroxidasa (SOD/GPx) y medidas antropométricas (índice de masa corporal, tensión arterial, circunferencia de cintura). La población fue dividida según su diagnóstico de estado de salud en sanos (17%), diabetes mellitus (28%), hipertensión (9%), diabetes mellitus e hipertensión (20%), obesidad (11%) y síndrome metabólico (15%) y los datos fueron analizados por medio de datos descriptivos, ANOVA y correlación de Pearson utilizando el paquete estadístico SPSS V.15.0.

Resultados. Se encontró una mayor prevalencia de DM (28%), al evaluar los grados de EOx por diagnóstico observamos un porcentaje alto (12%) de la población con DM- HTA presentó EOx severo, seguido de DM con un 6%. En cuanto a la relación del diagnóstico con los índices aterogénicos, observamos en el IAC una diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los sanos vs obesidad y SM, mientras que con el IAP, se presentaron diferencias entre los sanos vs DM-HTA,

obesidad y SM. En cuanto a la relación de los marcadores de EOx y los índices, se observó una mayor concentración de LPO en los adultos mayores con un riesgo severo de acuerdo al IAC, así como una correlación positiva entre ambos índices y los niveles plasmáticos de LPO.

Conclusiones. El EOx funge un papel importante en el proceso aterosclerótico. La aterosclerosis y puede predecirse o diagnosticarse con el índice aterogénico de Castelli y el índice aterogénico del plasma, aunque de acuerdo a los resultados obtenidos podemos apreciar que el índice de Castelli tiene mayor sensibilidad y así fomentar en el paciente el cuidado idóneo para no agravar un riesgo cardiovascular.

Abstract

Background. Oxidizing stress (EOx) is an important part of aging, is one of the main factors that trigger degenerative diseases such as DM, HT, MS, as well as the development of atherosclerosis.

Atherosclerosis develops mainly when it is treated with triglycerides and low density lipoproteins (LDL) in high concentrations that can be oxidized by free radicals generated in higher concentrations in oxidative stress. Atherosclerosis is considered a cardiovascular risk factor that can be predicted by means of different atherogenic indices, the main ones being the atherogenic index of Castelli and the atherogenic index of plasma. To determine these indices, it is only necessary to count with the concentrations of triglycerides, total cholesterol, as well as anti-atherogenic lipoproteins (HDL), and in terms of costs and effectiveness, they are better prognoses than electrocardiograms or ultrasounds.

Goals. To determine the relationship between oxidative stress and the atherogenic index in a population of older adults.

Material and method. After informed consent, a cross-sectional and comparative study was conducted, controlled in 298 older adults. They were taken blood samples to perform biochemical tests (glucose, triglycerides, cholesterol, HDL and LDL), special tests for the determination of the degrees of EOx through the total antioxidant capacity (CAT) and by superoxide dismutase spectrometry (SOD), glutathione peroxidase (GPx), lipoperoxides (LPO) and the ratio superoxide dismutase / glutathione peroxidase (SOD / GPx) and anthropometric measurements (body mass index, blood pressure, waist circumference). The population was divided according to their diagnosis of health status in healthy (17%), diabetes mellitus (28%), hypertension (9%), diabetes mellitus and hypertension (20%), obesity (11%) and metabolic syndrome (15 %) and the data were analyzed by means of descriptive data, ANOVA and Pearson correlation using the statistical package SPSS V.15.0.

Results. We found a higher prevalence of DM (28%), when evaluating the degrees of EOx by diagnosis we observed a high percentage (12%) of the population with DM-HT presented severe EOx, followed by DM with 6%. Regarding the relationship of the diagnosis with atherogenic indices, we observed a significant difference in the IAC ($p < 0.05$) between the healthy vs obesity and MS, whereas with the IAP, there were differences between healthy vs DM-HT, obesity and SM. Regarding the relationship of the EOx markers and the indices, a greater concentration of LPO was observed in the elderly with a severe risk according to the IAC, as well as a positive correlation between both indices and the plasma levels of LPO.

Conclusions. EOx plays an important role in the atherosclerotic process. Atherosclerosis can be predicted or diagnosed with the atherogenic index of Castelli and the atherogenic index of the plasma, although according to the results obtained we can see that the Castelli index has greater sensitivity and thus promote in the patient the appropriate care not to aggravate a cardiovascular risk.

II. Introducción

El envejecimiento es un proceso gradual caracterizado por una serie de cambios físicos y bioquímicos que hacen al organismo susceptible a enfermedades. Entre los cambios bioquímicos destaca la aparición del estrés oxidante (EOx), situación que se establece cuando existe una alta producción de radicales libres (RL) y una baja respuesta antioxidante por parte del organismo.

Cuando se establece el EOx, en las células se observa disminución en la producción o falta de acción de los antioxidantes, cuya función es contrarrestar el daño provocado por los RL, principalmente aquellos que se forman como producto del metabolismo del oxígeno, conocidos como especies reactivas de oxígeno (EROs). Gracias a los antioxidantes, los RL son inhibidos y se evita el daño a las macromoléculas presentes en los organelos celulares.

Las EROs derivadas del metabolismo celular son capaces de oxidar proteínas, carbohidratos y DNA, pero su blanco más susceptible son los lípidos de la membrana celular. Así mismo, son capaces de oxidar lípidos que circulan en sangre, los cuales llegan a la íntima de las arterias y forman estrías grasas en la pared arterial, lo que se traduce en la aparición y desarrollo de aterosclerosis, aumentando el riesgo de padecer una afección cardiovascular.

Dada la presencia de estilos de vida poco saludables (mala alimentación y sedentarismo) entre la población, se ha incrementado la prevalencia de ciertas patologías entre las que destacan las dislipidemias, la resistencia a la insulina, síndrome metabólico, obesidad y diabetes mellitus; lo que, aunado a la presencia de factores no modificables como la genética, edad y sexo, propician la aparición y desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Por un lado, la obesidad y la RI se caracterizan por la aparición de alteraciones en el metabolismo de los lípidos, lo que conlleva a un aumento en la concentración de triglicéridos, colesterol y lipoproteínas LDL, así como disminución de las lipoproteínas HDL en sangre. Al respecto, se ha observado que durante el envejecimiento aumentan los RL lo que deriva en la oxidación de las lipoproteínas LDL que llegan a la íntima arterial creando una estría grasa que compromete la luz de la arteria y altera el flujo sanguíneo, aumentando el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular.

Por otro lado, la presencia de dislipidemias, resistencia a la insulina, obesidad abdominal e hipertensión arterial son factores de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico, mismo que a su vez constituye el principal factor de riesgo para diabetes mellitus, la cual junto con las enfermedades cardiovasculares constituyen las principales causas de muerte entre la población

mexicana. Por ello es indispensable que se cuente con la información necesaria y que ésta sea difundida entre la población adulta mayor para lograr la prevención y control de dichas patologías.

Dado lo anterior, así como la escasez de estudios con respecto a la relación entre el estrés oxidante y el riesgo cardiovascular en adultos mayores en el presente trabajo se propuso evaluar el grado de asociación entre el estrés oxidante y el índice aterogénico, siendo este último un marcador de la existencia de riesgo cardiovascular.

III. Marco teórico

III.1 Envejecimiento

El envejecimiento es un proceso universal a lo largo del cual se presentan cambios físicos y bioquímicos, lo que provoca que la actividad metabólica se encuentre disminuida.¹

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) el proceso de envejecimiento, desde el punto de vista biológico, es la consecuencia de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo. Esto conlleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, un aumento del riesgo de enfermedad, y finalmente a la muerte.²

Durante el envejecimiento se presentan modificaciones en las vías metabólicas, mismas que a su vez, propician cambios físicos. Como consecuencia de los cambios metabólicos, uno de los sistemas más afectados es el sistema antioxidante, el cual se ve modificado debido a un incremento en la producción de radicales libres (RL), principalmente de las especies reactivas de oxígeno (EROs), lo que conlleva a un desequilibrio en las reacciones bioquímicas óxido-reducción y se establece una condición patológica conocida como estrés oxidante (EOx).³

El envejecimiento no solo se caracteriza por la presencia de EOx, sino también por la disminución en la síntesis de diversas macromoléculas, principalmente proteínas o enzimas, además existe una disminución en la respuesta del sistema inmunológico lo que puede conducir al desarrollo de enfermedades autoinmunes, además hay una disminución de los sentidos y el metabolismo posee una función limitada.²

Algunas enfermedades asociadas con el envejecimiento son aquellas de tipo neurodegenerativo tales como enfermedad de Alzheimer (EA), Parkinson (EP) y esclerosis lateral amiotrófica (caracterizada por la pérdida progresiva de neuronas, neuronas dopaminérgicas así como motoras de la corteza cerebral y espina dorsal respectivamente). También cáncer, la inflamación crónica, la Diabetes Mellitus (DM), las enfermedades cardiovasculares (ECV) como la hipertensión arterial (HTA), aterosclerosis, angina de pecho e isquemias cardiovasculares y por último la disminución de la función tanto del hígado, insuficiencia renal y cataratas. La mayoría de las enfermedades mencionadas se encuentran estrechamente relacionadas con el EOx, por sus mecanismos fisiopatológicos.^{1, 4-7}

III.2 Estrés oxidante

Como ya se ha mencionado, el proceso de envejecimiento se caracteriza por cierta disminución en las funciones metabólicas, así como disminución en la eficacia del sistema antioxidante, lo que se traduce en el establecimiento de la condición conocida como EOx. En este sentido, se define al EOx como un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes a favor de los oxidantes que conduce a una alteración de la señalización y/o daño molecular por medio de reacciones oxido-reducción que son llevadas a cabo durante el metabolismo celular.⁸

Para que una célula funcione y sobreviva necesita energía, es aquí donde el oxígeno (O₂) tiene un papel importante. El O₂ obtenido a través de la respiración aerobia, llega hasta la mitocondria celular para generar moléculas de ATP a través de la cadena respiratoria, y dichas moléculas proporcionan energía a la célula. El O₂ al entrar a la cadena respiratoria mitocondrial, genera EROs como subproductos ya que funge como aceptor final de electrones. Las EROs son moléculas o incluso átomos que se caracterizan por poseer un electrón sobrante o desapareado en su último orbital, razón por la cual estas especies son altamente inestables y reactivas, de ahí la necesidad de interactuar con otras moléculas y completar su octeto para alcanzar la estabilidad química.⁹

Al ser reducido el O₂, incorporando un electrón, se genera la primer ERO, conocida como anión superóxido (O₂⁻), la cual posteriormente, puede sufrir una dismutación en la cual se produce peróxido de hidrógeno (H₂O₂) que al disociarse, con ayuda de un catalizador como el Fe II, da origen al radical hidroxilo (OH·) y éste último a agua (H₂O). (Figura III.1).¹⁰

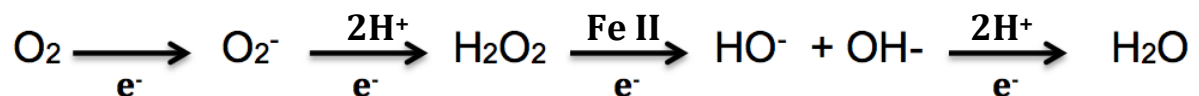


Figura III. 1. Metabolismo del oxígeno molecular. Tomado de Constanza et al. 2012.⁹

Cuando las EROs reaccionan con otras moléculas para completar su octeto, le extraen un electrón y crean nuevas especies reactivas, propiciando reacciones en cadena ya que una molécula al sustraerle su electrón a otra la vuelve reactiva y esta última buscará extraer un electrón de otra molécula y así sucesivamente.¹¹

No obstante, existen diferentes fuentes donde se generan RL ya que además de la cadena respiratoria se forman a partir de lisosomas encontradas en el citoplasma de leucocitos, dichas enzimas ejercen su función durante el mecanismo de defensa ante algún tipo de infección. También se forman en células del endotelio vascular que sintetizan el radical óxido nítrico ($\text{NO}\cdot$) con el fin de que exista vasoconstricción, así como a partir de fuentes externas con las que el ser humano interactúa tales como, radiación, fertilizantes y pesticidas, humo de cigarro, medicamentos e incluso los RL se generan en personas que someten su cuerpo a deportes de alto rendimiento, ya que su organismo necesita mayores cantidades de energía y por ende mayor cantidad de O_2 para cubrir sus necesidades energéticas.¹²⁻¹⁴

Cuando se genera una gran cantidad de RL y/o EROs, a tal grado que los sistemas antioxidantes no puedan contrarrestar su efecto oxidante, comienzan a generarse reacciones de oxidación en las macromoléculas que conforman la estructura celular, tales como: lípidos, proteínas y DNA, provocando daño y finalmente muerte celular. En este sentido, se sabe que las primeras macromoléculas oxidadas son los lípidos, atacados por el anión superóxido que es el RL más inestable y reactivo de los ya mencionados, propiciando la formación de lipoperóxidos al oxidar una cadena insaturada; la lipoperoxidación trae como consecuencia alteración en la membrana celular ya que los lípidos son el principal constituyente de la membrana. Las EROs también son reactivas frente a las proteínas, provocando que se desnaturalicen y pierdan su funcionalidad, acto seguido, las vías metabólicas se ven afectadas. El DNA también se ve afectado, ya que al reaccionar los RL con las bases nitrogenadas y la desoxirribosa, provocan mutaciones que conllevan a la apoptosis, así como a la síntesis de proteínas sin funcionalidad y finalmente a la aparición de enfermedades hereditarias.^{11,15,16}

Para contrarrestar el daño oxidante el organismo cuenta con sistemas de defensa antioxidante, mismos que se detallan a continuación.

III.3 Antioxidantes

Gracias a los sistemas de defensa antioxidante las células del organismo no se ven, en mayor medida, dañadas por los RL hasta que ocurre un desequilibrio bioquímico entre los antioxidantes y los RL, lo que provoca daño e incluso la muerte celular.¹⁶

El sistema antioxidante lo comprenden enzimas, proteínas y vitaminas que ayudan a controlar la producción de radicales libres o, una vez generados, interactúan con ellos por medio de reacciones óxido-reducción para formar moléculas poco reactivas al compararlas con sus predecesoras.^{10,16}

La función primordial de los antioxidantes, por su interacción química-biológica, es la inhibición de todos los RL creados incluso las EROs, ya que proporcionan el electrón faltante a los RL creando moléculas estables, además, una molécula antioxidante reducida es menos dañina que las EROs. Existen otros antioxidantes enzimáticos que catalizan o aceleran reacciones químicas, donde participan sustratos que reaccionan con los RL. En el envejecimiento la concentración y funcionalidad de antioxidantes se ven disminuidos, además las EROs dañan al DNA y esto provoca que la traducción para la síntesis de antioxidantes se vea alterada y como consecuencia se crean antioxidantes no funcionales.^{17,18}

Existen diferentes tipos de antioxidantes y diversas clasificaciones, por ejemplo, de acuerdo a su función (primarios, secundarios y terciarios) ó según su fuente (endógenos o exógenos), las cuales nos ayudan a entender este sistema antioxidante; sin embargo, la clasificación de acuerdo a su función es la más recomendable ya que se explica cómo interactúan con las EROs.^{17,19}

De acuerdo a su fuente pueden ser endógenos o exógenos. Los antioxidantes endógenos son sintetizados por en las células, entre estos se encuentran las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa (CAT) por mencionar algunos. La SOD dismuta a los radicales superóxido convirtiéndolos en H_2O_2 , mientras que las enzimas GPx y CAT reducen las moléculas de H_2O_2 hasta generar H_2O . Pero además de estas enzimas, los antioxidantes endógenos incluyen elementos como selenio, cobre, manganeso, zinc y hierro que las complementan. (Figura III.2)^{17, 20}

En cuanto a los antioxidantes exógenos, se adquieren principalmente por la dieta y comprenden las vitaminas E y C, los betacarotenos, los flavonoides y licopenos, todos ellos actúan interactuando directamente con los RL para evitar que dañen moléculas cercanas a ellos.²¹

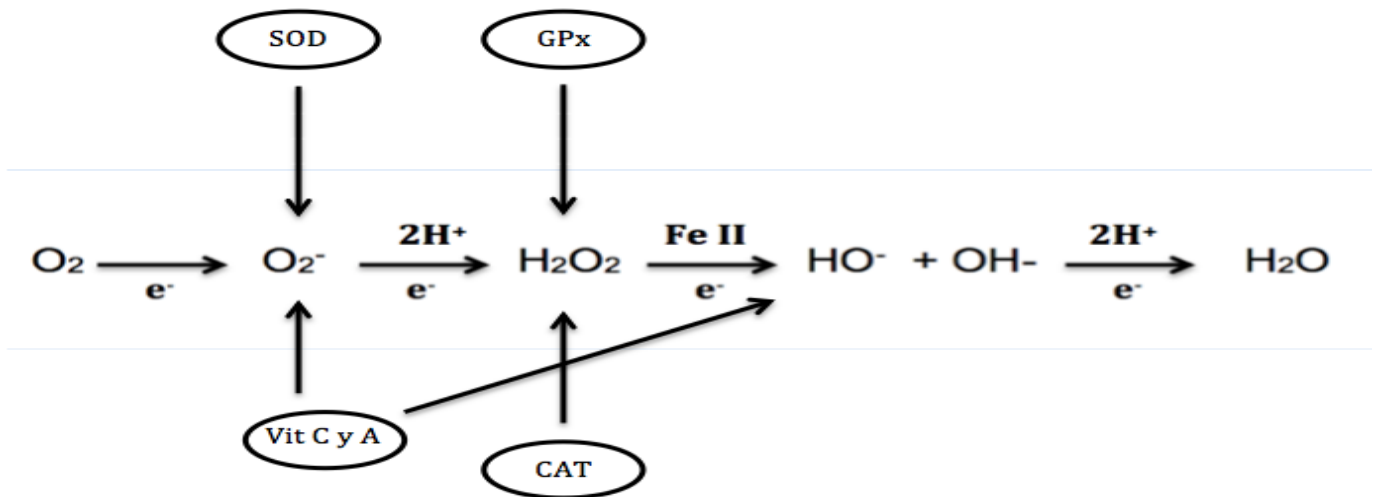


Figura III. 2. Sistema antioxidante. Tomado de Ferrier D. 2014.²²

La clasificación de acuerdo con su función es una de las más interesantes porque se aprecia el mecanismo de acción de cada uno de los antioxidantes. De acuerdo con dicha clasificación existen antioxidantes primarios, secundarios y terciarios (Figura III.3.).

En los antioxidantes primarios la gran mayoría son enzimas, las cuales cumplen la función de atenuar a las primeras EROs, entre dichas enzimas destaca la enzima SOD que puede ceder un electrón al anión O_2^- convirtiendolo en O_2 y peróxido de hidrógeno, se le llama dismutasa porque el O_2^- puede reducirse (H_2O_2) u oxidarse (O_2). En la acción de los antioxidantes primarios son inhibidos los primeros RL creados (Figura III.3).^{11,19,23,24}

Para inhibir las EROs que no han podido ser reducidas por los antioxidantes primarios, entran en acción los antioxidantes secundarios, estos evitan la formación de reacciones en cadena y así las macromoléculas constituyentes de las células no se ven afectadas. Por último, se encuentran los antioxidantes terciarios, los cuales tienen una importante función reparadora ya que pueden reconstruir fosfolípidos, proteínas y DNA celular y así las células puedan ser reconstituidas para evitar la afección de órganos.^{19,24}

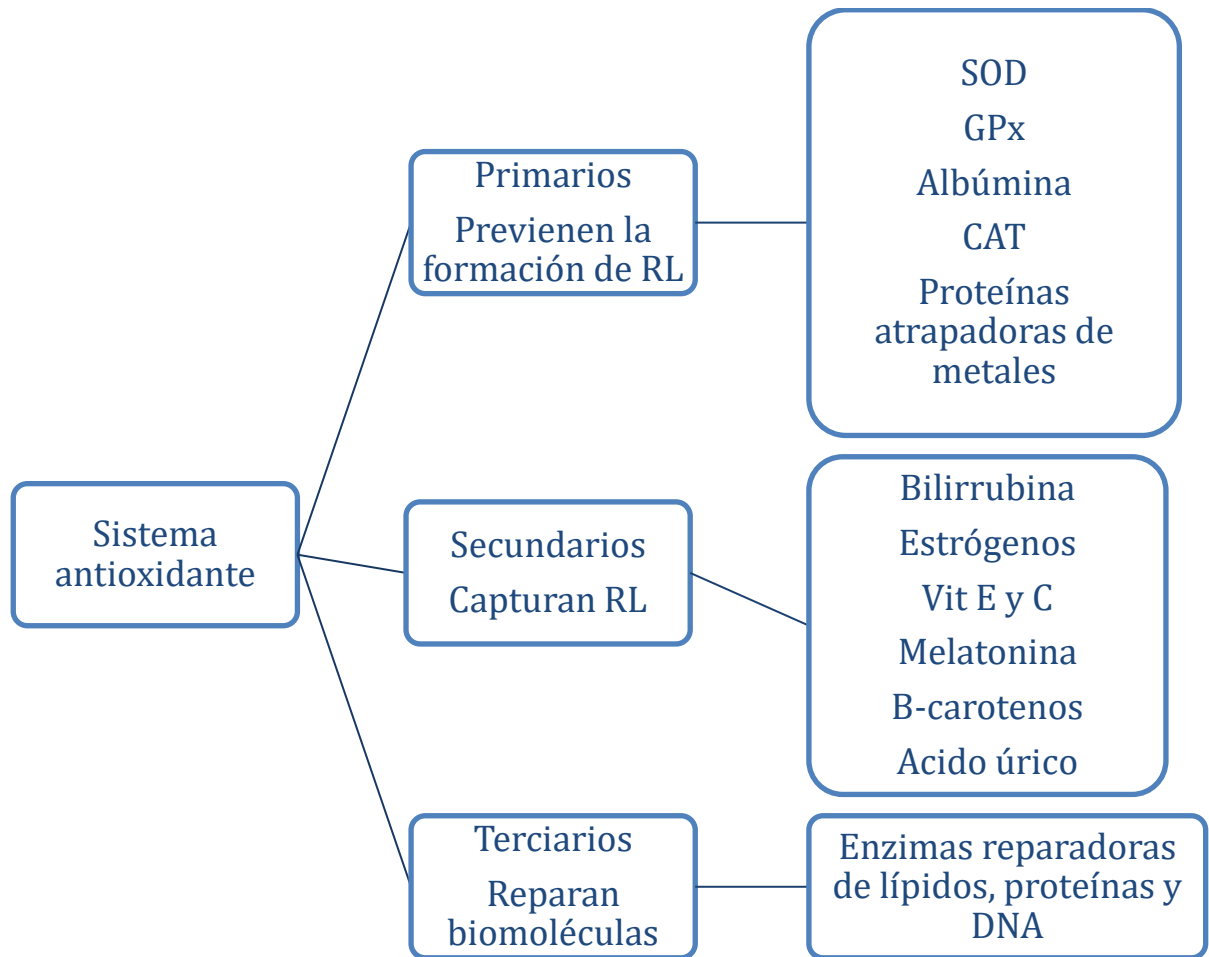


Figura III. 3. Sistema antioxidante. Tomada de Sánchez M. A. 2003.¹⁹

Por lo mencionado, el sistema antioxidante juega un papel fundamental en el desarrollo de EOX cuando se ve alterado; además, al existir EOX aunado a otros factores como dislipidemias, sedentarismo, hábitos alimenticios inadecuados así como la predisposición genética se desarrollan diversas enfermedades (Figura III.4).^{25,26}

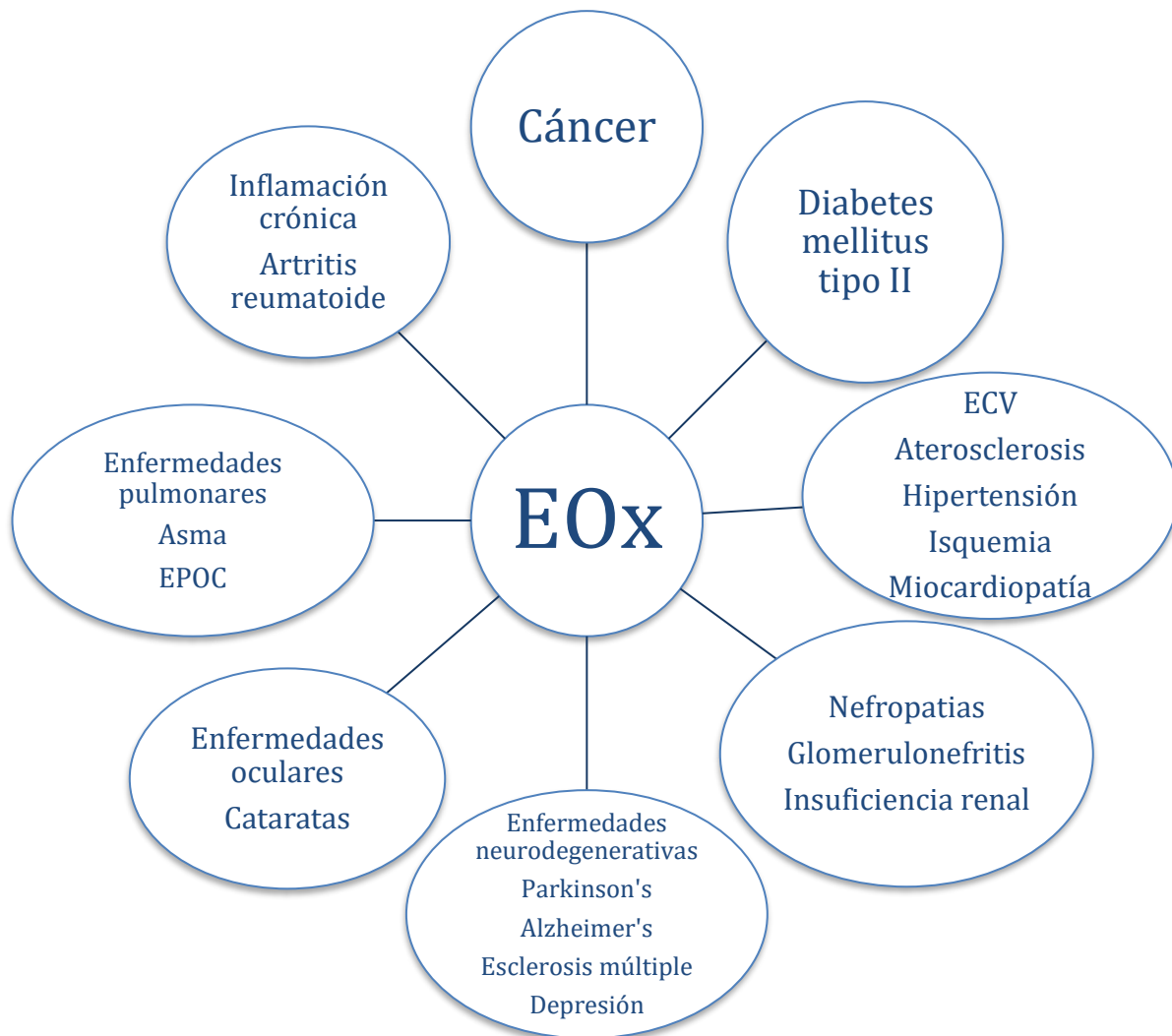


Figura. III. 4. Enfermedades causadas por estrés oxidante. Tomada de Pham-Huy LA. 2008.²⁶

Debido a que las ECV son la principal causa de muerte en el mundo es de suma importancia conocer los factores de riesgo (dislipidemias, obesidad, entre otros), así como las enfermedades relacionadas con este padecimiento

III.4 Dislipidemias

Las dislipidemias son un conjunto de patologías que implican el aumento de lípidos en sangre, tales como el colesterol y los triglicéridos, nombrados por separado hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Al haber niveles altos de colesterol y triglicéridos, también aumentan las lipoproteínas de transporte como las VLDL que transportan triglicéridos y las LDL que transportan colesterol, ambas a tejidos.²⁷

Existe una clasificación para las dislipidemias, la cual se aprecia en el cuadro III. 1.

Cuadro III. 1. Clasificación de las dislipidemias. Tomada de la Secretaría de Salud. 2003.²⁸

Tipo	Colesterol Total (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)
Hipercolesterolemia	>200	<200	≥130	
Hipercolesterolemia leve	200-239			
Hipercolesterolemia moderada	240-300			
Hipercolesterolemia severa	>300			
Hipertrigliceridemia	<200	>200	<130	
Dislipidemia mixta o combinada	>200	>200	≥130	
Hipoalfalipoproteinemia				<35

Los países en vías de desarrollo han reportado tasas de dislipidemias altas, debido a las elevadas concentraciones lipídicas en sangre dada la falta de una dieta balanceada. Esto surge como consecuencia de diferentes factores tales como: alimentos con cantidades elevadas de lípidos que son de bajo costo, falta de ejercicio, alcoholismo o tabaquismo, además de las cuestiones genéticas como la herencia familiar o metabolismo en desequilibrio como ocurre con el hipotiroidismo.^{29,30}

Las dislipidemias pueden ocasionar múltiples enfermedades, por ejemplo, constituyen una de las causas de la aparición y desarrollo de resistencia a la insulina, hipertensión, hígado graso y enfermedad renal crónica (RC) y la aterosclerosis que pone en riesgo la integridad del sistema circulatorio. ^{28,29}

III.5 Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad cardiovascular que afecta principalmente las arterias que cuentan con varias ramificaciones. Se caracteriza por la presencia de placas de lípidos oxidados (LPO) localizadas en la parte de la íntima de las arterias, estas placas con el paso del tiempo aumentan de tamaño hacia la luz arterial hasta obstruir el flujo sanguíneo o simplemente desprenderse de la arteria por el paso turbulento del flujo y formar trombos que pueden llegar a capilares situados en el cerebro o pulmón provocando muerte. ³¹

La arteria está constituida por diferentes capas; en el exterior se sitúa una capa formada con células musculares lisas, seguido de la media e íntima, y como revestimiento interno de la arteria que además tiene contacto directo con la sangre se encuentra una capa de células endoteliales (Figura III.5).³²

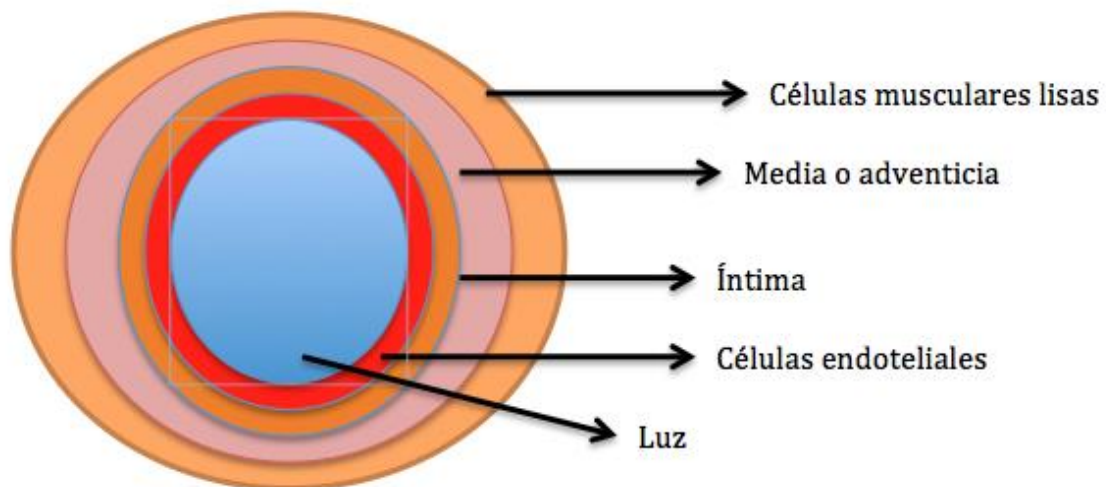


Figura III. 5. Estructura arterial. Tomada de Leonard L. 2016. ³²

Desde una corta edad comienza el proceso aterogénico, ya que en la sangre existen LDL que penetran las células endoteliales hasta la íntima arterial y como consecuencia aparece disfunción

endotelial por el flujo turbulento del torrente sanguíneo, solo que en edades tempranas no existe manifestación clínica, sino hasta que se cuenta con una edad adulta donde la suma de malos hábitos alimenticios, sedentarismo, obesidad, dislipidemias, DM o SM aumenta el riesgo de sufrir una lesión arterial aterosclerótica.^{32,33}

El proceso aterosclerótico tiene dos etapas: temprana y avanzada, en esta última es evidente el riesgo cardiovascular.

En la etapa temprana, la cual comienza desde la niñez o adolescencia, ocurre la filtración de lipoproteínas LDL hacia la íntima arterial; proceso que ocurre por medio de diapédesis en la capa de células endoteliales. Una vez en la íntima y por la acción de los RL, las LDL sufren una reacción de oxidación formando lipoperóxidos o LDL oxidadas, estos LPO atraen a los monocitos y leucocitos T haciendo susceptibles a las células endoteliales para que expresen moléculas de adhesión en su superficie y el receptor de los monocitos para que ellos puedan migrar hacia la íntima.³⁴

Cuando los monocitos logran ingresar a la íntima, se transforman en macrófagos extendiendo sus pseudópodos. Los macrófagos poseen receptores para moléculas LDL llamados scavenger o receptores basurero, que interactúan con las lipoproteínas oxidadas hasta que son fagocitadas y depositadas en el citoplasma, paralelamente los macrófagos son transformados en células espumosas a causa de la gran cantidad de LPO fagocitados y estas células forman la denominada estría grasa.^{34,35}

En presencia de dislipidemias, la estría grasa aumenta su tamaño llegando hasta la etapa avanzada en donde se crea una placa aterogénica, que por su tamaño llega a obstruir cada vez más la luz de la arteria e impide el flujo sanguíneo. Cuando ocurre un aumento de la estría grasa, se induce la producción de factores de crecimiento sobre las células musculares que migran hacia la íntima y secretan fibras de elastina y colágeno sobre la placa aterogénica a modo que se cree una barrera y la placa aterogénica que se desarrolle no afecte el resto de la íntima.^{34,36}

Dado que el flujo sanguíneo es turbulento y más en las arterias de mayor calibre, se puede llegar a desprender una parte de la placa aterogénica, la cual puede viajar en el torrente sanguíneo desde arterias hasta capilares pulmonares o cerebrales y causar obstrucción sanguínea que puede provocar en muchos de los casos la muerte.³⁴

Desde que se tiene una estría grasa, se considera que existen lesiones arteriales por la disfunción endotelial que se presenta, además entra en juego la cascada de coagulación; es por ello que cuando se sufre aterosclerosis los niveles plaquetarios así como moléculas de adhesión y los factores de coagulación aumentan. También se le considera una enfermedad inflamatoria crónica por el aumento de citocinas que atraen a linfocitos T .^{34,37}

Dado que la aterosclerosis es una consecuencia del aumento en los niveles de lípidos en sangre se puede diagnosticar por medio de pruebas bioquímicas, así como de ultrasonidos, resonancias magnéticas, angiografías, calcificación de la válvula aórtica y electrocardiogramas. El diagnóstico de la aterosclerosis es de suma importancia debido a que es un factor desencadenante de ECV y una de las principales causas de muerte en la actualidad.^{37,38}

A nivel mundial en el año 2016 la principal causa de mortalidad fue la cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares, ambas ocasionaron 15,2 millones de defunciones. (Figura III.6.) En el año 2017 en México las defunciones en adultos mayores varones de 60 años y más fueron en un 64.7% provocadas por enfermedades isquémicas del corazón y ocupan el segundo lugar en el género femenino con un 16.6% precedida por la DM.^{39,40}

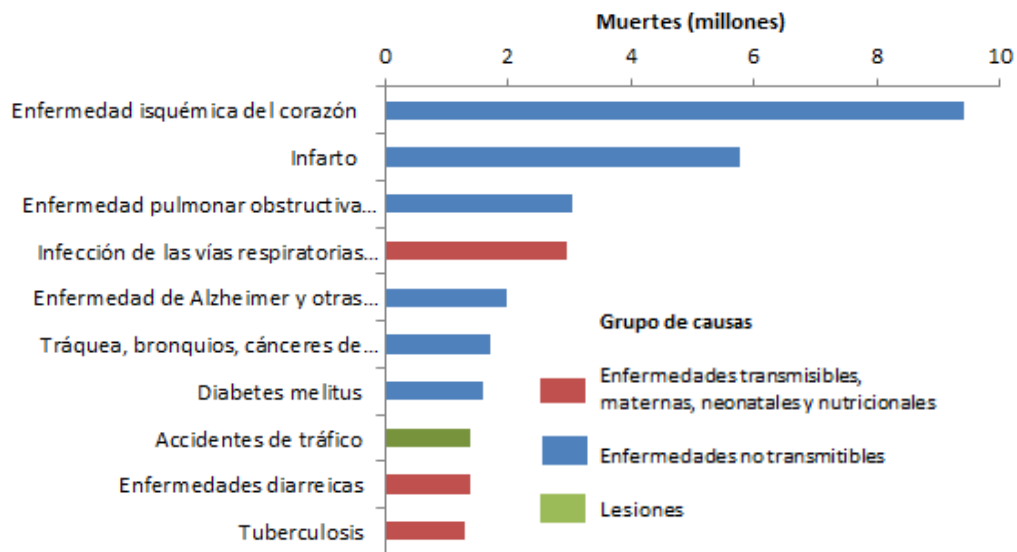


Figura III . 6. Principales causas de muerte en el mundo. Tomada de OMS 2016.³⁹

Es por ello que se debe de tener diferentes formas de prevención, diagnóstico y tratamiento, para disminuir el número de defunciones e informar oportunamente a las personas acerca de cómo prevenir la aterosclerosis así como su diagnóstico ya que existen diferentes técnicas entre las que destacan los índices aterogénicos.

Con intención de realizar el oportuno diagnóstico de ECV, se puede realizar una química sanguínea ya que los resultados nos indican cómo está el funcionamiento de diferentes órganos del cuerpo como son riñones, corazón e hígado por mencionar algunos, y poder actuar sin necesidad de realizar otros exámenes invasivos. Dado que en las químicas sanguíneas de 7 elementos podemos apreciar las concentraciones séricas de glucosa, albúmina, urea, creatinina, triglicéridos, colesterol y HDL, resultan ser pruebas suficientes para hacer un diagnóstico presuntivo de aterosclerosis, diabetes mellitus o insuficiencia renal.⁴¹

III.6 Relación entre estrés oxidante y aterosclerosis

Durante el proceso de envejecimiento se presentan un sin fin de cambios bioquímicos en el organismo, mismos que conllevan a resultados poco alentadores para los adultos mayores que llevaron una vida sedentaria, alimentación con ingestas altas en lípidos y carbohidratos, largos tiempos de exposición a radiaciones y/o pesticidas, procesos infecciosos extensos, tratamientos medicamentosos extensos e incluso la realización de deporte de alto rendimiento.¹²⁻¹⁴

Como ya se ha mencionado en otros apartados, el sistema antioxidante es uno de los sistemas bioquímicos más afectados durante el envejecimiento, proceso durante el cual los antioxidantes endógenos se encuentran en concentraciones bajas o no funcionan eficientemente, lo que provoca la acumulación de RL en las células causando EOx.¹⁶

Como resultado del EOx surgen diferentes enfermedades o riesgos a la salud que giran en torno a sus efectos, entre dichos riesgos se encuentra la aterosclerosis, principal factor de riesgo para el desarrollo de ECV. En este contexto, cabe destacar que las ECV representan la primera causa de muerte en México y en el mundo.

La aterosclerosis representa un riesgo para el sistema cardiovascular. Surge como consecuencia de los altos niveles de RL acumulados en la íntima de las arterias, principalmente aquellas de mediano y gran calibre, aunado a la elevada cantidad de lípidos circulantes. Si una persona tiene una dieta

alta en lípidos, estos a consecuencia de su metabolismo, llegan hasta la circulación transportados en lipoproteínas como las LDL, HDL, VLDL y IDL. Dichas lipoproteínas son catalogadas como lipoproteínas aterogénicas, a excepción de las HDL consideradas lipoproteínas no aterogénicas. (Figura III.7.)⁴²

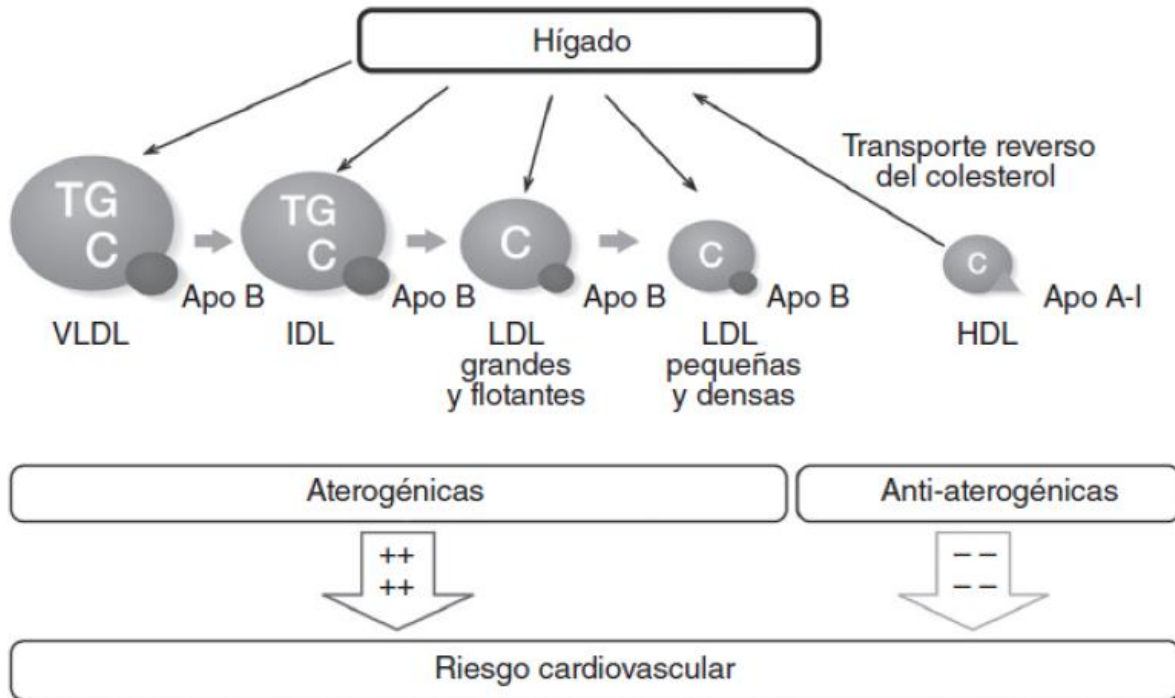


Figura III. 7. Lipoproteínas aterogénicas y antiaterogénicas. Tomada de Domingo FM, 2012.⁴²

Las LDL pueden penetrar por diapédesis hasta la íntima de la arteria donde sufren una reacción de oxidación por parte de los RL acumulados, estas LDL oxidadas son quimioatrayentes de leucocitos como los macrófagos y linfocitos T. Los macrófagos por medio de sus receptores capturan o fagocitan las moléculas de LPO internalizándolas en su citoplasma, donde por medio de lisosomas tratan de destruir estas moléculas; como ya se ha mencionado, a consecuencia de la gran cantidad de LPO e internalizadas en el citoplasma se crean células espumosas, las cuales sintetizan moléculas que provocan el crecimiento de células musculares lisas que forman una especie de pared en la íntima para que el resto de la íntima no sea afectado por las células espumosas, con

este proceso se forma la estría grasa. El crecimiento de las células musculares lisas y la acumulación de LDL oxidadas hace que el calibre de la arteria se vea cada vez más disminuido, formando una placa aterosclerótica y el flujo sanguíneo se ve afectado porque su paso por esta placa es reducido. El flujo sanguíneo sigue llevando su misma presión, lo que provoca el desprendimiento de una parte o toda la placa aterosclerótica, misma que puede llegar hasta los pequeños capilares de cerebro o pulmón y propiciar un infarto.³⁴⁻³⁷

Es así como el EOX y la aterosclerosis se ven relacionados, la acumulación de RL y LDL en la íntima arterial conlleva a la oxidación, crecimiento de la estría grasa y con ello surge el RCV que posteriormente provocará el desarrollo de otras patologías.⁴³

III.7 Índice aterogénico

Para diagnosticar a una persona con aterosclerosis se emplean diversos índices lipoproteicos que comúnmente se basan en resultados del perfil lipídico que incluye la cuantificación de las concentraciones séricas de triglicéridos, colesterol, HDL, LDL y Apo A-1 y B. A partir de ellos se calculan cocientes donde el numerador representa la parte lipídica con asociación aterogénica y el denominador aquella con asociación antiaterogénica. A continuación, se enlistan los índices aterogénicos más empleados en el diagnóstico de riesgo cardiovascular (RCV).^{42,44}

1. Cociente C_T / C_{HDL}

Llamado comúnmente Índice de Castelli (IAC), nombrado así por el Dr. William Castelli, cuarto director del Framingham Heart Study, en el cual se observó la relación existente entre el colesterol total y el colesterol HDL en sangre. Es el índice que se recomienda utilizar gracias a la exactitud con que se puede pronosticar el RCV ya que el aumento del colesterol total incluyendo las LDL, es un indicador aterogénico, asimismo, una disminución en las HDL se relaciona con factores de riesgo. El resultado de esta relación debe ser <4.5 en el caso de las mujeres <5 en hombres, para indicar que no se tiene RCV que conlleve a sufrir isquemia cardiovascular, angina de pecho, trombos, infarto o incluso la muerte.^{44,45}

2. Cociente C_{LDL}/C_{HDL}

Este cociente es una operación matemática con grandes similitudes respecto al IAC, ya que gran parte del colesterol se encuentra en las lipoproteínas que circulan en sangre. Las lipoproteínas LDL tienen propiedades aterogénicas y las HDL lo contrario, de tal manera que si el resultado del cociente es un número pequeño, nos indica que las HDL se encuentran en mayor proporción y están contribuyendo con la eliminación del colesterol; sin embargo, si el resultado es un número grande, es un indicio de que las LDL están elevadas y por lo tanto, se posee un riesgo severo de padecer aterosclerosis. Este índice no se considera un buen predictor de riesgo debido a que existen casos de personas con altas concentraciones de triglicéridos y para su transporte se requiere de las lipoproteínas VLDL que contienen gran cantidad de colesterol, por lo que el cociente C_{LDL}/C_{HDL} subestima las dislipidemias.^{44,45}

3. Cociente ApoB/ApoA-1

Las ApoB se encuentran en la estructura de las VLDL, las IDL y las LDL, ya que estas 2 últimas son vestigios de las lipoproteínas VLDL, en tanto la ApoA-1 le otorga la característica de lipoproteína de alta densidad a las HDL. Existe una disyuntiva en el cociente porque la ApoB no es solo representativa de la lipoproteína aterogénica LDL, sin embargo, la ApoA-1 si es exclusiva de las HDL, lo que ha permitido utilizar este cociente para determinar el RCV. Cuanto mayor es el cociente ApoB/ApoA-1, mayor es la cantidad de lipoproteínas aterogénicas circulantes en sangre y por lo tanto, también es mayor el riesgo de desencadenar procesos aterogénicos. Por el contrario, cuando el cociente es menor indica que hay mayor cantidad de lipoproteínas HDL en sangre, lo que se interpreta como un retraso en los procesos de disfunción endotelial.^{42,44,46}

4. $\text{Log}[T/C_{HDL}]$

A principios del siglo XXI, Milada Dobiášová propuso este nuevo índice aterogénico mejor conocido como Índice Aterogénico del Plasma (IAP). Milada correlacionó

biomarcadores como Lecitil Colesterol Acil Transferasa (LCAT) y la tasa de esterificación fraccionada de colesterol en plasma empobrecido de lipoproteínas que contienen ApoB (FERHDL) y el IAP. En su estudio encontró que el IAP es mejor índice que los 2 anteriores y se expresa como un valor logarítmico porque de esa forma produce mejores correlaciones.

Los valores de IAP de riesgo bajo se encuentran dentro del rango de -0.3 a 0.1, el riesgo medio de 0.1 a 0.24, mientras que el riesgo severo es ≥ 0.24 . El AIP refleja la verdadera relación entre las lipoproteínas protectoras y aterogénicas y se asocia con el tamaño de las partículas de lipoproteínas pre y anti aterogénicas.⁴⁷⁻⁵⁰

III.8 Relación entre la aterosclerosis y otras enfermedades

La fisiopatología de la aterosclerosis involucra al proceso de envejecimiento y al EOx, como ya se ha mencionado, pero también se relaciona con la hipertensión arterial y la obesidad. Por ejemplo, una persona con obesidad esta propensa a desencadenar altos niveles de triglicéridos, colesterol y sus lipoproteínas en sangre, así como resistencia a la insulina, SM que es un factor desencadenante de la DM y ECV.^{4,6,51}

- Resistencia a la insulina (RI)

La insulina es una proteína con la función de mantener la homeostasis glicémica en hígado, músculo y tejido adiposo, cuando existe RI la acción de esta hormona se ve reducida, dicha reducción puede ser causada por mutaciones o modificaciones postraduccionales de su receptor o de las moléculas efectoras localizadas a nivel intracelular.⁵¹

- Hiperglucemia

Debido a que la insulina no puede ser aceptada por las células, sigue existiendo la señal hacia el páncreas por la falta de insulina, éste aumenta su producción de insulina y en el torrente sanguíneo existen cantidades mayores a las normales, sin que disminuya la cantidad de glucosa en sangre.⁵¹

- **Obesidad abdominal central**

El exceso de alimentos ingeridos, malos hábitos alimenticios, sedentarismo, además de la influencia cultural y social, promueven el exceso de reservas grasas. Al existir un exceso de ingesta alimenticia y altos consumos de grasas, así como bebidas azucaradas que no son necesarias, existe un exceso de fuentes de energía que por ende se convierten en triglicéridos que son almacenados en los adipocitos. La gran cantidad de ácidos grasos almacenados en los adipocitos provoca el aumento del abdomen, creando así la obesidad abdominal. Además de que el tejido adiposo sirve de reserva de ácidos grasos, es considerado un órgano del sistema endócrino, que secreta hormonas como leptinas y adiponectinas que regulan el metabolismo de lípidos, así como citocinas que provocan inflamación.^{4,51}

- **Dislipidemias**

Producto de la RI existe un incremento en la producción de ácidos grasos en los adipocitos y de triglicéridos en el hígado, haciendo necesario el transporte de estas moléculas hasta los tejidos, en este punto entran en juego las lipoproteínas. Estas incluyen cuatro clases de lipoproteínas: los quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL), además de sus diferentes apoproteínas que las caracterizan y ayudan a que cada una cumpla diferentes funciones.²

Cuando existe una sobreproducción de VLDL, se degrada por la acción de la proteína de transferencia de colesterol (CETP) y se convierten en LDL, provocando que exista una concentración mayor de LDL en sangre y como consecuencia aumenta el transporte de colesterol a los tejidos. Ante un exceso de colesterol en tejidos, las lipoproteínas de alta densidad HDL lo transportan al hígado para ser degradado; sin embargo, en las dislipidemias las HDL disminuyen por la cantidad de colesterol que necesita el tejido falsamente.^{4,51}

- **Hipertensión arterial (HTA)**

Al existir resistencia a la insulina, se propicia una hiperinsulinemia compensatoria (HIC) que aumenta la reabsorción tanto de sodio como de agua en el túbulo proximal renal. La HIC

aumenta a su vez la resistencia vascular periférica ya que incrementa la activación del sistema simpático con el consiguiente aumento de catecolaminas circulantes y estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los cuales favorecen el incremento de la presión arterial.⁴

- Diabetes mellitus (DM tipo II)

La diabetes se asocia a alteraciones metabólicas, como hiperglucemia, dislipidemia y resistencia a la insulina, que alteran la función arterial normal y condiciona que las arterias sean susceptibles a la aterosclerosis. Altera de forma específica la función del endotelio vascular, las células musculares lisas y las plaquetas, de forma que se facilita la aterogenia. La diabetes altera la función vasodilatadora de las células endoteliales y reduce la disponibilidad de óxido nítrico (NO). Además, cada uno de los trastornos metabólicos básicos en la diabetes, como la hiperglucemia, el aumento de la concentración de ácidos grasos libres y la resistencia a la insulina, pueden reducir por sí mismos la disponibilidad del NO y atenuar la función endotelial.⁵²

- Tabaquismo

La nicotina estimula la liberación de adrenalina y noradrenalina por el sistema nervioso autónomo y de la médula suprarrenal. El efecto adrenérgico aumenta la frecuencia cardiaca y la presión arterial favoreciendo el aumento del consumo de oxígeno miocárdico. El tabaquismo produce disfunción endotelial y disminuye la producción de prostaciclina colaborando a la vasoconstricción arterial.^{4,52}

- Menopausia

Los estrógenos tienen una acción protectora sobre la ECV. Esta hormona mejora la función endotelial, aumenta el nivel de HDL y disminuye LDL levemente. Al encontrarse las mujeres en la menopausia existe una concentración baja de estrógenos lo que conlleva a tener mayor predisposición a sufrir aterosclerosis.⁵²

De acuerdo con la ENSANUT 2016, en México, entre los adultos mayores existe una elevada prevalencia de obesidad, hipercolesterolemias, hipertensión arterial y diabetes mellitus, debido a la falta de actividad física, dieta alta en carbohidratos y lípidos, ingesta de bebidas azucaradas, zona geográfica, cultura, sociedad y economía.⁵³

Para que las tasas de mortalidad a causa de ECV disminuyan es necesario que existan diferentes medidas de prevención de parte del sector salud para que sean difundidas a la población así como pruebas diagnósticas que permitan evaluar factores de riesgo, por tal motivo el presente trabajo tuvo como objetivo determinar la relación entre los marcadores de estrés oxidante y el índice aterogénico en una población de adultos mayores.

IV. Planteamiento del problema

En los últimos años el envejecimiento se ha convertido en un problema de salud para la mayoría de los países, debido al aumento en la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles como las cardiopatías, aterosclerosis, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), obesidad y síndrome metabólico (SM), entre otras.

Personas con niveles altos de LDL oxidadas son susceptibles a la aparición de aterosclerosis, la cual a su vez constituye uno de los principales factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares; aunado a ello se sabe que la dislipidemia y la resistencia a la insulina se asocian con un aumento en el estrés oxidante dada la disminución en la capacidad del sistema antioxidante para contrarrestar el daño.

En estudios experimentales se ha observado que las LDL oxidadas correlacionan de manera positiva con la formación de la placa aterogénica y de manera negativa con la expresión de la SOD, lo que paralelamente induce la síntesis de proteínas proinflamatorias. Sin embargo, la relación entre el estrés oxidante, y el índice aterogénico como factor de riesgo para el desarrollo de ECV en adultos mayores no se conoce del todo, además los estudios al respecto son escasos, razón por la cual nos planteamos la siguiente pregunta de investigación

¿Cuál es la relación entre el estrés oxidante y el índice aterogénico en adultos mayores?

V. Hipótesis

De acuerdo con la información científica sobre la relación del estrés oxidante con el índice aterogénico como factor de riesgo cardiovascular, suponemos que los adultos mayores con un índice aterogénico alto presentaran mayor estrés oxidante, lo que se verá reflejado en un aumento en las concentraciones de lipoperóxidos, así como disminución de la capacidad antioxidante total y la actividad antioxidante de las enzimas SOD y GPx.

VI. Objetivos

General

- Evaluar la relación entre los marcadores de estrés oxidante y el índice aterogénico en una población de adultos mayores.

Específicos

- Cuantificar los marcadores de estrés oxidante.
- Cuantificar la concentración de colesterol total y colesterol HDL.
- Determinar el índice aterogénico de Castelli.
- Determinar el índice aterogénico del plasma.
- Realizar mediciones antropométricas.
- Medir tensión arterial.
- Cuantificar la concentración de glucosa.

VII. Material y Método

VII.1. Población de estudio

Se realizó un estudio observacional, prolectivo, transversal y comparativo, donde se incorporaron al estudio un total de 298 pacientes de los cuales 200 son identificados como mujeres y 98 hombres. El reclutamiento de los pacientes se llevó a cabo en la zona metropolitana del país. Los criterios de inclusión y exclusión utilizados fueron los siguientes:

Criterios de inclusión

- Edad entre 60 y 75 años.
- Sin distinción de sexo.
- Con o sin sobrepeso.
- Sanos y con SM, DM y/o HTA.
- Que aceptaron firmar el consentimiento informado.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con alguna enfermedad en fase terminal.
- Pacientes que ingirieran suplementos antioxidantes.

VII.2. Variables

Dependiente

- Índice aterogénico como factor de riesgo cardiovascular, IAC e IAP.

Independiente

- Marcadores de estrés oxidante: actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa, capacidad antioxidante total y concentración de lipoperóxidos.

Cuadro VII. 1. Operacionalización de las variables de estudio.

Variable	Definición	Nivel de medición	Categorías
Estrés oxidante	Desequilibrio bioquímico entre la generación de radicales libres y los antioxidantes, medido a través de la concentración plasmática de la actividad de las enzimas antioxidantes SOD y GPx y la capacidad sérica antioxidante total y lipoperóxidos.	Cuantitativa continua	Actividad enzimática de SOD y GPx expresada en U/L. Capacidad sérica antioxidante total expresada en mmol/L. Lipoperóxidos expresada en $\mu\text{mol/L}$.
Medidas antropométricas	Estudio cuantitativo de las medidas y proporciones del cuerpo humano, altura, peso, IMC, circunferencia de la cintura y tensión arterial.	Cuantitativa continua	Altura expresada en m . Peso expresada en Kg. IMC se expresa en Kg/m^2 . La tensión arterial expresada en mmHg y por último la circunferencia de cintura expresada en cm.
Química sanguínea	Niveles de glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL en sangre con el fin de conocer sus concentraciones y dar posible diagnóstico de DM y/o SM	Cuantitativa continua	Todas las variables son expresadas en mg/dL.
Índices aterogénicos	Estudio cualitativo del grado de aterogenicidad (aterosclerosis) posee un individuo por medio de las concentraciones de triglicéridos, colesterol y lipoproteínas necesarias para el cálculo de los índices.	Cualitativa nominal	$IAC = C_T / C_{HDL}$ $IAP = \text{Log} (T / C_{HDL})$

VII.3. Técnicas

Medidas antropométricas y tensión arterial

- Peso: se pesó a los pacientes en una báscula Torino calibrada, usando solo ropa interior.
- Estatura: los participantes estando en posición de pie manteniendo los talones juntos, con los glúteos, hombros y cabeza en contacto con el estadímetro de aluminio graduado en milímetros, con la vista al frente y el plano de Frankfurt paralelo al suelo.

- Índice de masa corporal (IMC): se calculó dividiendo el peso corporal entre la estatura al cuadrado.

$$\text{IMC} = \text{peso (Kg)} / \text{estatura (m}^2\text{)}$$

- Circunferencia de la cintura (C.C.): se midió la cintura a la altura de la cicatriz umbilical, empleando una cinta métrica de asbesto, teniendo cuidado de no ejercer presión sobre el cuerpo.
- Tensión arterial (TA): la toma de TA se realizó según lo que indica la NOM-30-SSA-2-2009, la cual establece que cada persona debe sentarse en una silla con respaldo y soporte para el apoyo de un brazo descubierto y flexionado. Empleando un estetoscopio y un esfigmomanómetro acoplado a la columna de mercurio para tomar la medida de la tensión arterial sistólica y diastólica.

Mediciones bioquímicas

Previo al día de la toma de muestra sanguínea se estipula a los pacientes contar con un ayuno de al menos 8 horas. Con ayuda del sistema Vacutainer en tubo sin anticoagulante y otro tubo con heparina (anticoagulante) se recolectaron muestras sanguíneas. La muestra obtenida del tubo de heparina se almacenó en ultracongelador a -70°C hasta ser utilizadas para la medición de marcadores de EOX (SOD, GPx, capacidad antioxidante y la relación SOD/GPx); para la medición de LPO fue centrifugada a 3500rpm por 10 minutos y se separó el plasma. Además la muestra sin

anticoagulante fue centrifugada a 3500rpm durante 10 minutos, al final fue separado el suero del paquete eritrocitario, esto fue necesario para la obtención de concentraciones tales como glucosa, triglicéridos, colesterol, colesterol HDL y colesterol LDL; con ayuda de los resultados de la química sanguínea se obtuvo el índice de Castelli y el índice aterogénico del plasma.

- Glucosa. La glucosa se determinó por medio de una oxidación enzimática en presencia de glucosa oxidasa, como producto se obtiene peróxido de hidrógeno que catalizado con peroxidasa, fenol y 4-aminofenazona forma un indicador de quinoneimina rojo-violeta. Se leyó a 500nm para obtención de la concentración.
- Triglicéridos. Tras la hidrólisis enzimática con lipasas se forma quinoneimina formada a partir de peróxido de hidrógeno, 4-amino-fenazona y 4-clorofenol bajo la influencia catalítica de la peroxidasa, leyendo a 500nm es que se obtuvo la concentración de triglicéridos.
- Colesterol. Se determinó tras una hidrólisis enzimática y una oxidación. A partir de peróxido de hidrógeno y 4-aminoantipirina en presencia de fenol se forma el indicador quinoneimina. La absorbancia se midió a 546nm siendo directamente proporcional a la concentración de colesterol en la muestra.
- Colesterol HDL. Se realizó una precipitación previa de lipoproteínas de baja densidad y quilomicrones con ayuda de ácido fosfowolfrámico y iones de magnesio. El sobrenadante son las lipoproteínas HDL se determinó a 500nm.
- Colesterol LDL. Se calculó una vez obtenidas las concentraciones de triglicéridos, colesterol total y colesterol HDL.

$$\text{LDL} = \text{Colesterol Total} \left(\text{Colesterol HDL} + \frac{\text{Triglicéridos}}{5} \right)$$

- Índice aterogénico de Castelli. Se calculó a partir del colesterol total y colesterol HDL se obtuvo el valor del índice.

$$\text{Índice de Castelli} = \frac{\text{Colesterol Total}}{\text{Colesterol HDL}}$$

- Índice aterogénico del plasma (IAP). Se calculó de la siguiente manera:

$$\text{IAP} = \text{Log} \left(\frac{\text{Triglicéridos}}{\text{Colesterol HDL}} \right)$$

Medición de marcadores de estrés oxidante

Se emplearon muestras de plasma y sangre total heparinizadas para medir la capacidad antioxidante total así como la actividad de las enzimas antioxidantes SOD y GPx, por métodos enzimáticos colorimétricos, empleando estuches comerciales Randox Laboratories, Ltd.

- Capacidad antioxidante total (CAT). Para la determinación de la capacidad antioxidante total se empleó un estuche comercial (Total antioxidant status, Randox Laboratories Ltd, UK). En esta prueba se combinó peroxidasa (metamioglobina) con peróxido de hidrógeno y ABTS (2,2'-azido-di etilbenzotiazolin sulfonato) para dar como resultado la formación del radical catión ABTS⁺. Este radical presentó una coloración verde azulada, la presencia de antioxidantes en la muestra produjo una supresión de esta coloración, siendo ésta proporcional a la concentración de antioxidantes.

Para la determinación se pipetearon 20 μ L de plasma, 20 μ L de agua destilada para ser usada como blanco y 20 μ L de estándar (6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroma-ácido carboxílico, concentración indicada en el estuche), en 3 tubos diferentes y se colocaron a baño maría a 37°C, se adicionó a cada tubo 1mL de cromógeno (metamioglobina 6.1mmol/L, ABTS 610mmol/L), se mezcló y se pasó a la celda para registrar la absorbancia A1 a 600nm posteriormente se adicionaron 200 μ L de sustrato (peróxido de hidrógeno 250mmol/L), se disparó el cronómetro y se mezcló para luego leer la absorbancia A2 transcurridos exactamente 3 minutos. Se calcularon los deltas de las absorbancias (A2-A1) y también se hizo el cálculo del factor empleando la siguiente ecuación:

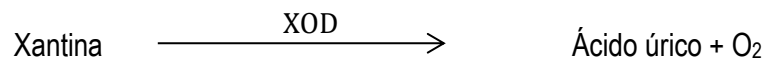
$$\text{Factor} = \frac{\text{Concentración del estándar}}{\text{delta del blanco} - \text{delta del estándar}}$$

Por último, se calculó la concentración de antioxidantes en mmol/L con la siguiente ecuación:

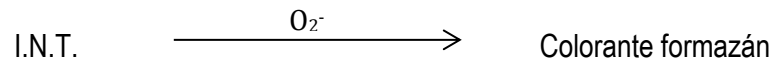
$$\text{Aox mmol/L} = \text{Factor} + (\Delta \text{blanco} - \Delta \text{muestra})$$

La cinética de todas las reacciones se midió con un espectrofotómetro Shimadzu UV-1601 UV-Vis.

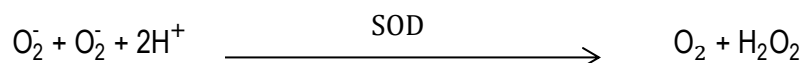
- Superóxido dismutasa (SOD). En la cuantificación de la actividad de SOD se emplea el estuche comercial Ransod superóxido dismutasa (Randox Laboratories Ltd, UK) que se basa en el uso de xantina y xantina oxidasa (XOD) para formar radicales superóxido.



Los radicales superóxido formados reaccionan con cloruro de 2-(4-yodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-feniltetrazolio (I.N.T.) para formar un colorante formazán rojo.



Se mide la actividad de la SOD por el grado de inhibición de la reacción:



Para el ensayo se tomaron 500 μL de sangre total heparinizada y se lavaron los eritrocitos con solución salina isotónica, posteriormente al botón de eritrocitos lavados se adicionaron 2mL de agua bidestilada fría para provocar lisis celular, enseguida se diluyeron con 1.9mL de tampón fosfato 0.01mmol/L pH 7.0 (Sigma Chemical Co.). De la dilución se pipetearon 30 μL y fueron colocados en baño María a 37°C, se adicionaron 1mL de sustrato mixto (xantina 0.05mmol/L, I.N.T. 0.025mmol/L) y 150 μL xantina oxidasa (0.94mmol/L), ambos previamente colocados en el baño a 37°C, se mezcló y se disparó el cronómetro para registrar la absorbancia A1 tras 30

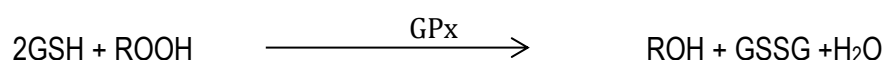
segundos de la reacción y se leyó la absorbancia final A2 transcurridos 3 minutos más, a 505nm; se calculó la diferencia de las absorbancias así como el delta por minutos. Se empleó un blanco de reacción, para lo cual se pipetearon 30 μ L de agua destilada y se siguió el mismo procedimiento que con los 30 μ L pipeteados a partir de la dilución con tampón fosfato. Para calcular el porcentaje de inhibición de la enzima se empleó el siguiente cálculo:

$$\% \text{ de inhibición} = \left(\frac{\text{Delta/ min muestra} * 100}{\text{Delta/ min blanco}} \right) - 100$$

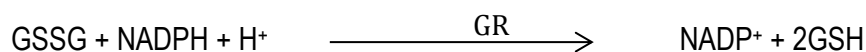
Para obtener la actividad de la SOD en U/mL se extrapolan los porcentajes de inhibición de la siguiente ecuación de la recta de calibración:

$$\text{Actividad de la enzima} = [1.21 + (0.01 * \% \text{ de inhibición})] * 100$$

- Glutatión peroxidasa (GPx). Para la determinación de la actividad de la glutatión peroxidasa se emplea el estuche comercial Ransel glutatión peroxidasa de Randox Laboratories Ltd. Este método está basado en el trabajo de Plagia y Valentine. La glutatión peroxidasa (GPx) cataliza la oxidación del Glutatión (GSH) por el hidroperóxido de cumeno.



El glutatión oxidado (GSSG) en presencia de glutatión reductasa (GR) y NADPH es inmediatamente convertido en su forma reducida con una oxidación concomitante de NADPH en NADP⁺. Se mide la disminución de la absorbancia 340nm.



La reacción se lee a 340nm contra blanco de agua (previo a la lectura de las muestras el espectro se pone a cero usando agua en ambas celdas). Así mismo, dado que es una reacción enzimática, previamente debe encenderse la unidad de temperatura anexa al espectro y se ajusta a 37°C.

Para la prueba se diluyeron 50 μ L de sangre total heparinizada en 1mL de solución diluyente (Randox Laboratories Ltd) y se incubaron por 5 minutos, enseguida se adicionó 1mL de reactivo de Dranbkin a doble concentración (Sigma Chemical Co.), posteriormente se pipetearon 20 μ L de la dilución y se colocaron en baño maría a 37°C, se agregó 1mL de reactivo de trabajo (glutación 4mmol/L, glutación reductasa ≥ 0.5 U/L y NADPH 0.34mmol/L), previamente colocado en el baño a 37°C, luego se adicionaron 40 μ L del reactivo de cumeno (hidroperóxido de cumeno 0.18mmol/L) bien agitado, se mezcló y simultáneamente se inició el cronómetro.

Se registró la absorbancia A1 transcurrido 1 minuto, la A2 tras 2 minutos y la A3 después de 3 minutos del inicio de la reacción, a una longitud de onda de 340nm. Para el blanco de reacción se pipetearon 20 μ L de agua destilada y se siguió el mismo procedimiento que con los 20 μ L de la dilución con muestras de pacientes. Se calcularon las diferencias de las absorbancia ($\Delta=A1-A3$) y se procedió a calcular la actividad de la enzima mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Actividad GPx UI/L} = (\Delta_{\text{muestra}} - \Delta_{\text{blanco}}) * 8412 \text{U/L} * 41$$

- Relación SOD/GPx. Se calculó como cociente entre la actividad de la SOD y la actividad de la GPx en UI/L.

$$\text{SOD/GPx} = \frac{\text{SOD}}{\text{GPx}}$$

- Lipoperóxidos (LPO). Esta técnica utiliza el malonaldehído (MDA) como marcador de lipoperoxidación, mediante una reacción con ácido tiobarbitúrico (TBA), el cual forma un pigmento de color rosa que se mide a 535nm. La formación del complejo TBA-MDA por eliminación de oxígeno se ve favorecida por la adición de butiril-hidroxitolueno (BHT). El método utilizado se basa en el análisis realizado por Jentsch en 1996 en relación al malondialdehído en fluidos corporales humano.

Para la prueba se colocaron 400 μ L de plasma heparinizado con 50 μ L de BHT 12.6mM y 400 μ L de ácido ortofosfórico 0.2mol/L, se mezclaron y se agitaron vigorosamente por 10 segundos. Se adiciono 50 μ L de TBA 0.11mol/L mezclando y agitando nuevamente por 10 segundos, posteriormente, se colocaron los tubos en baño de agua a 90°C por 45 minutos. Transcurridos los 45 minutos, se colocaron los tubos en baño de hielo para detener la reacción y una vez fríos

se agregan 1200 μ L de butanol y 100 μ L de solución saturada de cloruro de sodio mezclando por 10 segundos.

Al final se centrifugaron a 5000rpm por 2 minutos, extrayendo el sobrenadante para leerlo contra blanco de butanol a 535nm y a 572nm para hacer corrección de lectura por presencia de aductos coloridos que se forman durante la reacción y se calcula la diferencia.

La concentración de lipoperóxidos se calculó al interpolar en la curva estándar construida con cantidades crecientes de la sustancia patrón que es el 1,1,3,3-tetrametoxipropeno (TMP)

Curva estándar

Se preparó una solución madre de TMP al 1mM de ahí se realizó una dilución 1:5 para obtener una solución a 0.2mM (solución de trabajo) a partir de la cual se construye la curva estándar según se indica en el siguiente cuadro.

Cuadro VII. 2. Curva estándar.

Tubo	TMP (μ L)	H ₂ O	MDA (μ mol/L)
1	0	1.000	0
2	5	0.995	0.2
3	10	0.990	0.4
4	20	0.980	0.8
5	30	0.970	1.2
6	50	0.950	2.0
7	70	0.930	2.8
8	100	0.900	4.0

En otros 8 tubos se colocaron 400 μ L de cada estándar con 50 μ L de BHT 12.6mM y 400 μ L de ácido ortofosfórico 0.2mol/L consecutivamente y se agitaron en el vortex por 10 segundos. Se adicionaron 50 μ L de TBA 0.11mol/L mezclando y agitando, nuevamente se colocan a baño de agua a 90°C por 45 minutos. Al término se colocaron en hielo y una vez fríos se agregó 1200 μ L de butanol y 100 μ L de solución saturada de cloruro de sodio y se agitó vigorosamente por 10 minutos. Se centrifugaron a 5000 rpm por 2 minutos y se extrajo el sobrenadante y se leyó contra blanco de butanol a 535nm y a 572nm para corrección de lectura.

Se construyó una recta de concentraciones contra delta de absorbancia para así interpolar las deltas de absorbancia de las muestras y obtener la concentración de lipoperoxidos en μ mol/L.

VII.4. Diseño estadístico

Se efectuó el cálculo de frecuencias, medidas descriptivas y porcentajes en las variables cualitativas; así como cálculo de la media y desviación estándar para variables cuantitativas. Una vez realizada la intervención, la comparación se realizó mediante las pruebas estadísticas de ANOVA de un factor utilizando la prueba Post Hoc de Dunnett y correlación empleando un intervalo de confianza al 95%. Se consideró una prueba estadística significativa aquella con valor de $p < 0.05$. El análisis estadístico fue realizado con el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

VIII. Resultados

La población de estudio total fue de 298 adultos mayores, de los cuales el 24% fueron hombres y el 76 % mujeres. La media de la edad de los participantes fue de 69 ± 10 años.

La prevalencia de la población de adultos mayores sanos fue de 17%, con diabetes mellitus 28%, con hipertensión arterial 9%, con diabetes mellitus e hipertensión arterial 20%, con obesidad 11% y con síndrome metabólico del 15%, Figura VIII.1.

En la figura VIII.2. se observan los grados de EOx (leve, moderado y severo) de la población de estudio, agrupados por diagnóstico, en donde podemos observar que la población con DM-HTA presentan un 12% de estrés oxidante severo, seguido de los adultos mayores con DM, con un 6%, mientras que el mayor porcentaje de adultos mayores con estrés oxidante moderado son los que presentan obesidad y síndrome metabólico con un 85% y 80% respectivamente.

En el cuadro VIII.1 se reporta la edad, Tensión arterial sistólica y diastólica y las medidas antropométricas (IMC y la CC), en donde podemos observar diferencias significativas ($p < 0.05$) en el IMC y la CC de los sanos vs DM, HTA, DM-HTA, obesidad y SM y en la TAS y TAD de los sanos vs HTA, DM-HTA, obesidad y SM.

Los marcadores bioquímicos y de estrés oxidante por diagnóstico se presentan en el cuadro VIII. 2, en donde sobresale la diferencia estadísticamente significativa en los niveles de glucosa y HDL de los sanos vs DM, HTA, DM-HTA, obesidad y SM, triglicéridos de los sanos vs HTA, DM-HTA, obesidad y SM .

El cuadro VIII.3. nos muestra la relación de los índices aterogénicos con cada uno de los diagnósticos, en donde podemos observar que en el IAC existen diferencias significativas ($p < 0.05$) sanos vs obesos y SM; en tanto en el IAP entre sanos vs DM-HTA, obesidad y SM.

En el cuadro VIII.4 se observan las frecuencias de los niveles de riesgo de cada índice conforme a la población de estudio por diagnóstico. En éste podemos observar, con respecto al IAC, diferencias significativas en los grados de sin riesgo, riesgo leve y riesgo moderado entre los sanos vs obesos y con SM, mientras que en el grado de riesgo severo la diferencia significativa se encuentra entre sanos vs DM, HTA, DM-HTA, obesidad y SM. En cuanto al IAP en los grados de sin riesgo y riesgo leve hay una diferencia estadísticamente significativa entre los sanos vs SM y en los niveles de

riesgo moderado y riesgo severo la diferencia es entre sanos vs obesidad, SM y sanos vs DM, HTA, DM-HTA, obesidad y SM, respectivamente.

En los cuadros VIII.5 y cuadro VIII.6 se muestra la relación de los marcadores de EOX con los grados de riesgo del IAC y del IAP, respectivamente, en donde podemos observar que existe una diferencia estadísticamente significativa, en los niveles de los LPO de los sujetos sin riesgo vs los sujetos con riesgo severo, con respecto al IAC, y en la razón SOD/GPx de los adultos mayores sin riesgo vs los adultos mayores con riesgo leve, moderado y severo

Finalmente la correlación de los marcadores de EOX con los índices aterogénicos de Castelli y plasmático se presentan en el cuadro VIII.7, en donde encontramos una correlación positiva entre los LPO y cada uno de los índices.

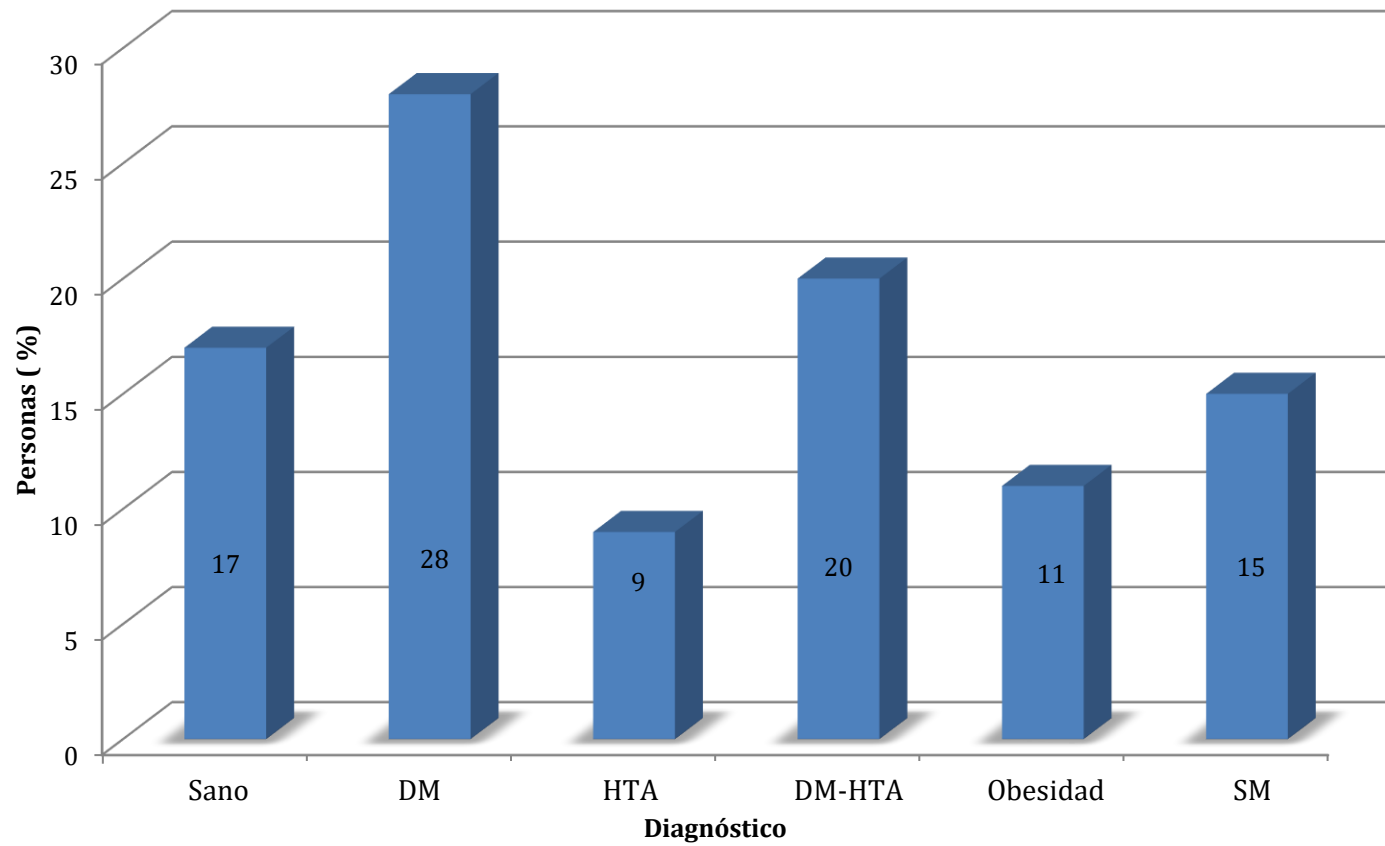


Figura VIII. 1 .Prevalencia de las patologías presentes en la población de estudio. La mayor prevalencia fue la DM con un 28%

Cuadro VIII.1 . Edad, Tensión arterial y medidas antropométricas de la población de estudio por diagnóstico.

Variable	Sanos n=51	DM n=82	HTA n=27	DM-HTA n=59	Obesidad n=33	SM n=46
Edad	67.2±6.6	65.7±7.9	68.2±6.1	68.4±6.4	67.5 ± 6.6	65.5±7.2
IMC	25.4±3.1*	27.2±3.5	29.5±5.5	29.3±5.2	32.56±5.3	29.0±5.8
TAS	115.2±1.49**	114.6±11.4	176.78±165	145.8±12.7	120.4±10.9	120.7±9.4
TAD	73.5±9.6**	73.6±8.6	90.56±20.7	88.7±16.7	75.0±8.1	78.9±13.7
C.C.	89.8±9.9*	95.1±9.3	98.1±12.1	99.5±11.7	103.2±11.3	97.5±19.7

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; SM: síndrome metabólico; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; C.C.: circunferencia de la cintura. ANOVA de un factor. Post Hoc: Dunnett *Sanos vs DM, HTA, DM-HTA, obesidad y SM. **Sanos vs HTA, DM-HTA, obesidad y SM.

Cuadro VIII. 2. Marcadores bioquímicos y de estrés oxidante de la población de estudio por diagnóstico.

Variable	Sanos n=51	DM n=82	HTA n=27	DM-HTA n=59	Obesidad n=33	SM n=46
GLU	87.1±8.8*	150.7±57.9	89.0±7.5	161.8±64.1	91.1±7.0	142.6±43.4
TG	131.8±60.0**	126.1±62.9	146.6±45.1	174.5±107.1	178.2±61.8	222.5±92.0
CT	192.3±42.9	194.3±48.5	205.8±41.7	198.6±44.3	207.0±49.3	203.63±38.9
HDL	55.3±13.9**	54.4±12.5	57.1±12.6	52.5±15.3	51.7±16.7	46.72±9.0
LDL	110.6±30.1	114.6±42.7	119.4±35.4	111.2±39.1	119.7±44.5	112.4±33.5
CAT	1.075±0.3	1.032±0.3	1.052±0.3	1.053±0.3	1.165±0.3	1.102±0.2
SOD	175±9.9	177±8.4	173±13.8	177±9.7	178±9.9	177±10.6
LPO	0.271±0.07	0.278±0.07	0.277±0.07	0.279±0.07	0.261±0.04	0.266±0.06
GPx	7064±3476.2	7798±3654.7	8268±4380.4	7791±4068.7	7910±3690.2	7837±3883.4
SOD/GPx	0.038±0.4	0.029±0.02	0.030±0.02	0.034±0.03	0.030±0.02	0.030±0.03

GLU:glucosa; TG:triglicéridos; HDL:lipoproteína de alta densidad; CAT:capacidad antioxidante total; SOD:superóxido dismutasa, LPO:lipoperóxidos, GPx:glutación peroxidasa, SOD/GPx:razón superóxido dismutasa-glutación peroxidasa. ANOVA de un factor. Post Hoc: Dunnett *Sanos vs DM, HTA, DM-HTA, obesidad y SM. **Sanos vs HTA, DM-HTA, obesidad y SM.

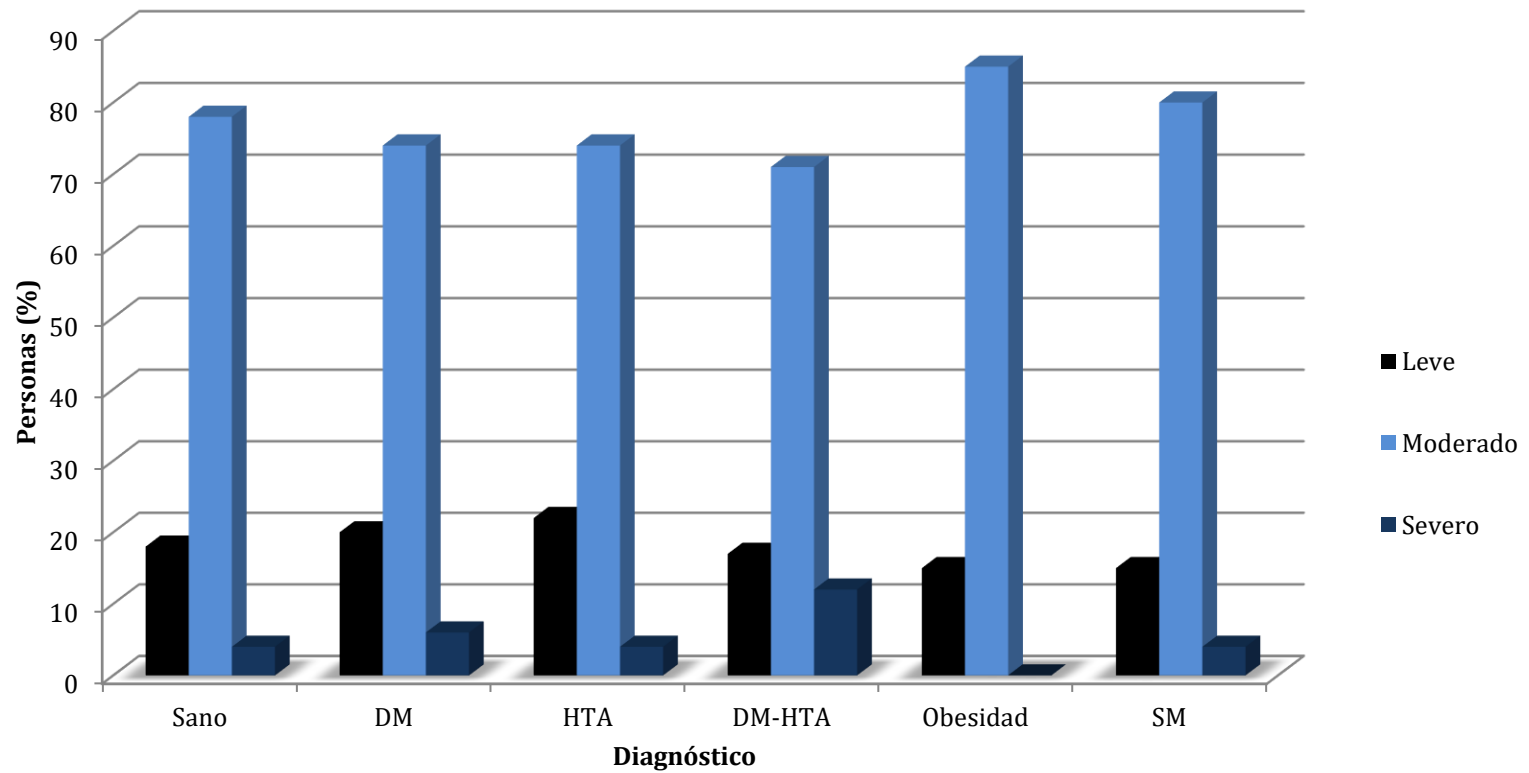


Figura VIII. 2. Estrés oxidante por grados en la población de estudio de acuerdo a su diagnóstico. En todos los grupos se presentó un alto porcentaje de estrés moderado.

Cuadro VIII. 3. Relación de índices aterogénicos de Castelli y del plasma por diagnóstico

Variable	Sanos	DM	HTA	DM-HTA	Obesidad	SM
	n=51	n=82	n=27	n=59	n=33	n=46
IAC	3.6±0.7*	3.8±1.0	3.7±0.8	4.0±1.2	4.2±1.2	4.5±0.9
IAP	0.35±0.21**	0.36±0.19	0.40±0.18	0.48±0.28	0.53±0.23	0.66±0.17

IAC: índice aterogénico de Castelli, IAP: índice aterogénico del plasma. ANOVA de un factor. Post Hoc: Dunnett * Sanos vs obesos y SM. **Sanos vs DM-HTA, obesidad y SM.

Cuadro VIII. 4. Frecuencia de los niveles de riesgo de los índices aterogénicos Castelli y plasmáticos por diagnóstico.

Variable	Sanos n=51	DM n=82	HTA n=27	DM-HTA n=59	Obesidad n=33	SM n=46
IAC						
Sin riesgo	5(10)*	8(10)	3(11)	7(12)	3(9)	1(2)
Leve	24(47)*	37(47)	13(48)	19(32)	5(15)	8(17)
Moderado	18(35)*	19(25)	6(22)	14(24)	18(55)	18(39)
Severo	4(8)**	14(18)	5(19)	19(32)	8(21)	19(42)
IAP						
Sin riesgo	3(6)***	3(4)	1(4)	1(2)	1(3)	0(0)
Leve	3(6)***	3(4)	1(4)	1(2)	1(3)	0(0)
Moderado	10(20)*	13(16)	3(11)	8(13)	0(0)	0(0)
Severo	35(68)**	59(76)	22(81)	49(83)	31(94)	46(100)

*p<0.05 Sanos vs obesidad y SM, ** Sanos vs DM, HTA, DM-HTA, obesidad y SM, *** Sanos vs SM, Chi cuadrada.

Cuadro VIII. 5. Relación de marcadores de estrés oxidante con los grados del índice aterogénico de Castelli.

Marcadores de EOx	Sin riesgo n=27	Leve n=106	Moderado n=93	Severo n=68
CAT	1.06±0.25	1.08±0.278	1.10±0.29	1.04±0.27
SOD	178±8.21	176±9.64	176±9.84	176±11.66
LPO	0.247±0.60	0.270±0.61	0.274±0.07	0.295±0.074*
GPx	7219±3080	7942±3444	7781±3510	7435±2998
SOD/GPx	0.032±0.023	0.034±0.031	0.030±0.022	0.031±0.021

*p<0.05 Sin riesgo vs riesgo severo, ANOVA de un factor. Post Hoc: Dunnett.

Cuadro VIII. 6. Relación de los marcadores de estrés oxidante con los grados del índice aterogénico del plasma.

Marcadores de EOx	Sin riesgo n=9	Leve n=9	Moderado n=34	Severo n=242
CAT	1.04±0.26	1.08±0.23	1.07±0.29	1.07±0.28
SOD	179±8.40	180±8.92	177±9.19	176±10.27
LPO	0.243±0.044	0.267±0.053	0.261±0.069	0.276±0.068
GPx	6290±3729	8770±2808	8178±3521	7662±3307
SOD/GPx	0.054±0.046*	0.023±0.009	0.030±0.025	0.031±0.025

*p<0.05 Sin riesgo vs leve, moderado y severo, ANOVA de un factor. Post Hoc: Dunnett.

Cuadro VIII. 7. Correlación de marcadores de estrés oxidante con el índice aterogénico de Castelli y el índice aterogénico del plasma

Marcadores de EOX	Índice de Castelli		IAP	
	Valor r	Valor p	Valor r	Valor p
CAT	0.03	0.956	0.089	0.124
SOD	-0.012	0.832	0.010	0.867
LPO	0.165	0.004	0.130	0.025
GPx	-0.031	0.599	-0.025	0.666
SOD/GPx	0.037	0.525	0.028	0.635

Regresión lineal.

IX. Discusión

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, en el año 2016 las enfermedades cardiovasculares (ECV) ocupaban la primera causa de defunción mundialmente. En México, las ECV ocuparon también el primer lugar en defunciones sobre la población con una edad > 65 años, seguido de la diabetes mellitus tipo II y los tumores malignos en tercer lugar.^{54,55}

Una entidad involucrada en la fisiopatología de las enfermedades degenerativas, entre las que destacan la diabetes mellitus tipo II y las ECV, que además se ha asociado con el envejecimiento es el EOX; todo ello debido a los cambios bioquímicos que aparecen como producto de las reacciones óxido-reducción, que generan RL que no pueden ser contrarrestados eficientemente por los sistemas antioxidantes, es por ello que la producción de estos no es inhibida y en cambio es incrementada lo que conlleva a deterioros celulares y con ello se propicia la generación de enfermedades.^{56,57}

Entre las enfermedades de mayor prevalencia en el envejecimiento se encuentra obesidad, diabetes mellitus tipo II, y las enfermedades cardiovasculares (principalmente hipertensión y aterosclerosis), así como el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, artritis reumatoide e isquemia, entre otras. En este sentido, las ECV representan un gran reto para el sistema de salud del país debido a los elevados costos generados por la población que se encuentra aquejada por estas enfermedades.^{54,58-59}

Uno de los principales factores de riesgos para el desarrollo de ECV es la aterosclerosis. Al respecto, se sabe que el sedentarismo, los hábitos alimenticios poco saludables, así como la ingesta de comida procesada con un alto contenido en grasas, aunados a la disposición genética y dislipidemias, conducen a concentraciones elevadas de moléculas de LDL en sangre, mismas que se depositan en la íntima de las arterias de grueso calibre. Estas moléculas LDL se oxidan a consecuencia de los RL por la NADPH oxidasa produciendo lipoperóxidos con propiedades quimioatrayentes para macrófagos que fagocitan a las LDL-oxidadas, convirtiéndose en células espumosas. Estas células espumosas producen moléculas que inducen el desarrollo de células musculares lisas hasta generar una placa aterosclerótica que obstruye la luz de la arteria.^{60,61}

Dada la obstrucción y el paso del flujo turbulento, se desprende parte de la placa generando trombos que pueden llegar hasta los capilares cerebrales o pulmonares y, posteriormente, causar la muerte. Cabe aclarar que esto no sucede en todos los casos, en ocasiones, solamente los factores de inflamación y pro-trabóticos se ven elevados; es por ello que la aterosclerosis se considera una enfermedad inflamatoria crónica.⁶⁰

Para el diagnóstico de aterosclerosis existen diferentes pruebas diagnósticas como ultrasonidos, índices aterogénicos, electrocardiogramas, aunque una de las pruebas menos costosas es la determinación de los índices aterogénicos, ya que solo se requiere de los resultados de las fracciones lipídicas obtenidas de una química sanguínea, y con ello es posible determinar el nivel de riesgo cardiovascular (RCV).⁴⁴

Existen diferentes índices, pero se considera que el mejor para el diagnóstico de aterosclerosis es el llamado Índice de Castelli, que relaciona el colesterol total y el colesterol HDL, mismo que junto con el llamado Índice Aterogénico del Plasma, fueron determinados en la presente investigación.^{44, 62-64}

Respecto a los resultados obtenidos, pudimos observar que existe una mayor prevalencia de DM tipo II (28%), seguida de DM tipo I seguida de DM-HTA (20%). Resultados similares fueron reportados por la ENSANUT de medio camino 2016, donde se indica que entre los adultos de 60 y 69 años de edad, el 30% presenta DM. Además, se informó que el 19.6% de la población geriátrica presenta HTA, aunque este dato no coincide con nuestro resultado (9%) dado que en nuestro estudio existen adultos mayores HTA en el grupo de DM-HTA, en tanto la ENSANUT no reportó un diagnóstico conjunto de HTA con DM. En cuanto a la obesidad, la ENSANUT reportó una prevalencia del 71.2% diagnosticada por su IMC $>30\text{Kg/m}^2$, un resultado más elevado al nuestro (11%) pero en este reporte, la prevalencia es informada desde la edad de 20 años en adelante, es por ello que el porcentaje incrementa, además de que en esa prevalencia incluyen el sobrepeso y la obesidad, está última en sus diferentes categorías. Si solo tomamos en cuenta la obesidad tipo 1 (IMC $>30\text{Kg/m}^2$) la prevalencia de esta en la ENSANUT es del 22.2% a nivel nacional sin importar sexo y edad (>20 años), es por ello que nuestro resultado se encuentra por debajo, en comparación con este estudio.⁵³

Con relación al grado de EOx por diagnóstico de la población de estudio, observamos que hay una mayor proporción de adultos mayores que cursa con DM e HTA que presenta EOx en su grado severo. Estos resultados coinciden con un estudio realizado por Macdonald O. (2018), quien observó que el estrés oxidante está fuertemente relacionado con la diabetes y sus complicaciones, ya que la hiperglicemia, además de interferir con el metabolismo de lípidos, proteínas y DNA, también facilita la formación de RL. De igual manera otros artículos de revisión confirman la relación de entre la DM tipo II (Viada PE. et al. 2017) y la hipertensión arterial con el EOx (Ponce GY. et al. 2014), esta última debido a la disfunción endotelial creada por los RL que conduce a daño cardiovascular, renal y neural que se asocian con la HTA.^{3,65,66.}

Un dato importante es que entre la población sana existe un porcentaje de sujetos con EOx en grado severo y al estar presumiblemente sanos, se esperaría que presentaran EOx leve y una baja proporción EOx moderado, dado que el metabolismo celular en sí es un generador de RL lo que aunado a la disminución en la capacidad antioxidante del organismo, debido a la edad de los pacientes, resultaría en un bajo grado de EOx, pero no grado severo. Al existir grado severo de EOx en la población sana, se sugiere que dichos pacientes están propensos a desencadenar una enfermedad o ya la padecen y no han sido diagnosticados aún, ya que muchas veces los pacientes no siguen las indicaciones preanalíticas, por ejemplo, seguir su estilo de vida normal días previos a las tomas de muestra.⁶⁷

El EOx es uno de los factores involucrados en la fisiopatología de la aterosclerosis, debido a la oxidación de los lípidos; sin embargo, las principales causas del desarrollo de la enfermedad son los hábitos alimenticios inadecuados, el sedentarismo y las dislipidemias. Todo esto propicia la aparición de obesidad abdominal, que se caracteriza por un índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de cintura (CC) por encima de los valores de referencia, además se puede acompañar de una elevación de la tensión arterial. Lo anterior se observó en nuestro estudio, dado que se reflejó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en el IMC y CC entre la proporción de sanos vs DM, HTA, DM-HTA, obesos y SM y en la tensión arterial entre los sanos vs HTA, DM-HTA, obesos y SM. De acuerdo con un estudio realizado por Kuwabara M. et al. (2017) quienes por medio del IMC clasificaron a los pacientes con sobrepeso y obesidad ($IMC > 25 \text{Kg/cm}^2$) así como con y sin SM (de acuerdo a la CC $> 90 \text{cm}$ en hombre y en mujeres $> 80 \text{cm}$), a estos pacientes se les compararon las incidencias de HTA y DM en 5 años, en el cual observaron que los pacientes que

presentaban obesidad pero sin SM tienen también riesgo de padecer HTA y DM en comparación con las personas que no presentan sobrepeso y SM; estos resultados concuerdan con los nuestros ya que ellos por medio del IMC, CC y tensión arterial agruparon a su población y observaron la relación que existe entre estas variables y la HTA y DM, concordando que si tienen diferencias significativas ($p < 0.05$) entre ellas.⁶⁸

En cuanto a los parámetros bioquímicos, los adultos mayores sanos presentaron valores de glucosa menores, comparados con los valores en DM, HTA, DM-HTA, obesidad y SM, debido a que la RI, que se presenta en las demás patologías, provoca un aumento de los niveles de glucosa, lo que a su vez desencadena en alteraciones metabólicas en los niveles lipídicos propiciando concentraciones bajas de la lipoproteína HDL, situación que se observa en esta investigación en donde se presentó una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de HDL y triglicéridos de los sanos vs HTA, DM-HTA, obesidad y SM. En este sentido, Jeanine M. et al. (2018) en un estudio de envejecimiento longitudinal y transversal observaron que la enfermedad cardiaca, DM y otras afecciones como un IMC alto, fueron pronóstico de SM, dado que este es un precursor de estas comorbilidades. El SM tiene relación con la DM, HTA así como la obesidad, esto debido a la resistencia a la insulina que provocara hiperglucemia causando en el caso de la obesidad una hipoinsulinemia relativa, promoviendo una mayor actividad de la lipasa y un exceso de lipólisis de los triglicéridos almacenados de los adipocitos; en el caso de la HTA, la hiperinsulinemia fomenta la producción de RL y con ello disfunción endotelial (Samson L. et al. 2014).^{69,70}

Por su parte, Rafi S. et al. (2008) demostró que los triglicéridos incrementaron en personas diabéticas a diferencia de las no diabéticas y ello predispone a estas personas a ECV, estos resultados no fueron similares a los nuestros si los comparamos solo con la población diabética, pero si mostró similitud con la proporción DM-HTA debido a la comorbilidad que existe en ellos. Bello O. et al. (2018), en un artículo de revisión concuerda con que las hiperlipidemias son muy comunes y los pacientes que las cursan son propensos a desarrollar ECV, DM, SM y con ello obesidad en sus diferentes grados; en cuanto a la obesidad y SM, la formación de tejido adiposo incrementa las dislipidemias y junto con la hiperlipidemia de la DM pueden causar disfunción endotelial y desencadenar factores de riesgo cardiovasculares como la aterosclerosis.^{71,72}

Los niveles bajos de HDL-colesterol y altos en triglicéridos favorecen la aparición de un proceso aterogénico y con ello índices aterogénicos elevados comparando la población sana con los demás diagnósticos; la obesidad y SM se caracterizan por el desarrollo de dislipidemias y con ello RI que propician la evolución de una enfermedad crónico degenerativa como DM, HTA, DM-HTA y RCV.

Respecto al índice aterogénico se decidió trabajar con dos, que son el índice aterogénico de Castelli (IAC) y el índice aterogénico del plasma (IAP). Esto debido a que el IAC se ha considerado el mejor predictor para el diagnóstico de aterosclerosis según lo mencionado en diversos artículos; sin embargo, algunos autores indican que el IAP puede mejorar los pronósticos del IAC.⁴⁴

En el IAC se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los sanos y los adultos mayores con obesidad y SM. En este sentido, los pacientes que ya están diagnosticados con SM presentan el perfil lipídico alterado, donde los triglicéridos se encuentran en una concentración mayor. Al respecto, en un estudio realizado por González RR et al (2016), donde trabajaron con pacientes con SM y sin SM, observaron que existen relación entre el IAC y el SM, ya que los pacientes con SM presentan un $IAC \geq 4.5$; con ello concluyen que el IAC es un buen predictor de RCV.⁷³

En cuanto al índice aterogénico del plasma se presentó una diferencia significativa entre los sanos y los pacientes con DM-HTA, obesos y SM. Al respecto Song P et al. (2018) observaron en un estudio realizado en DM y no DM que existe una mayor relación entre los parámetros de la obesidad e IAP en el grupo de DM, que en los no diabéticos, al respecto en nuestra investigación se pudo observar que cuando se suma la HTA a la DM se incrementa el RCV así como en los obesos y en los que padecen SM, ya que estos presentaron una media por encima de los sanos.⁷⁴

Kou H. et al. (2018) demostró que los pacientes con HTA o al cursar con RI, cuentan con un IAP mayor que los paciente con HTA sin RI y sanos. Como se mencionó anteriormente, al contar con RI se propicia al desarrollo de diferentes afecciones como dislipidemias, obesidad, SM, HTA y DM, cuando se padece DM e HTA se potencializa la aterosclerosis debido a los RL creados por la glucólisis, el aumento de LPO y por la erosión de las células endoteliales de las paredes arteriales por el flujo sanguíneo.⁷⁵

Si hablamos del SM y su relación con el IAP, Domingo S. (2012) observó que existe una relación significativa entre esta patología y el índice, ya que la dislipidemia juega un papel importante en el SM, por ende si existe un aumento en la concentración de triglicéridos y colesterol, el índice aterogénico se verá de igual manera incrementado, indicando RCV; lo anterior coincide con los resultados obtenidos en nuestra población de estudio.⁴²

Con respecto a los niveles de riesgo en los índices analizados, estos se dividieron en cuatro niveles, sin riesgo, con riesgo leve, moderado y severo para cada patología presente en la población, aquí pudimos observar, en cuanto al IAC sin riesgo, con riesgo leve y moderado, diferencias significativas entre los sanos vs obesos y con SM, en el grado severo se presentó una diferencia significativa entre sanos vs DM, HTA, DM-HTA, obesos y SM. Piccoli de Melo L. et al . (2017) realizaron una investigación donde hacen énfasis, en que tanto la RI, obesidad abdominal, tensión arterial alta así como dislipidemias, conducen al individuo a sufrir SM, DM y RCV que pueden ser predecibles al tener un IAP y un IAC altos.⁷⁶

En el IAP sin riesgo y con riesgo leve las diferencias se muestran entre los sanos vs SM, mientras que en el nivel moderado, la diferencia se encuentra entre los sanos vs obesos y con SM, y por último en el grado severo sanos vs DM, HTA, DM-HTA, obesos y SM. Este índice nos puede indicar que la mayoría de nuestros pacientes cursan con un proceso exacerbado de RCV, en comparación con el IAC que nos muestra que los adultos mayores con SM son los únicos con un alto RCV en comparación con los sanos. En este sentido, nuestros resultados coinciden con el estudio de Piccoli de Melo L. et al (2017), en donde se menciona que los sujetos con HTA más DM presentan un IAP más alto que los que solo presentan HTA, ya que los DM-HTA tienen mayor riesgo aterogénico por la tensión arterial y la glucosa altas que causan disfunción endotelial. Con respecto al SM y su relación con el IAP, en un estudio realizado por Cai G. et al. (2017) se concluyó que las dislipidemias (caso común del SM) tienen una correlación positiva con el IAP y éste puede ser un buen predictor de enfermedad arterial coronaria (EAC); en el caso de la población de estudio de este trabajo, el grupo con SM presentó mayor riesgo aterogénico, todo esto debido a la dislipidemia que presentan.⁷⁵⁻⁷⁷

Los adultos mayores que presentan obesidad tienen un RCV moderado y severo, de acuerdo al IAP ya que dichos sujetos presentaron concentraciones altas en cuanto a triglicéridos y colesterol. Zhu et

al. (2018) encontraron que el IAP puede ayudar también a predecir la obesidad, mejor que el colesterol total y los triglicéridos, concluyendo que es un biomarcador asociado con la obesidad. Nuestros resultados coinciden con el estudio de Zhu et al. ya que si existe obesidad existirá también un IAP mayor, indicando un riesgo cardiovascular alto. En el caso de la DM existe una relación significativa con este índice, esto se pudo observar en el estudio de Mahat RK. et al. (2018) realizado con pacientes prediabéticos y sanos, en el cual se observó, al igual que en nuestro estudio, que éstos pacientes presentaron un mayor riesgo aterogénico conforme aumentaban sus niveles de glucosa. En este sentido, las personas que padecen SM presentan concentraciones de glucosa elevadas, por ello se ha dicho que es un factor de riesgo de la DM y conlleva a desarrollar otros factores de riesgo entre los que se encuentran las alteraciones cardiovasculares, lo cual coincide con nuestros resultados.⁷⁸⁻⁸⁰

Al analizar la relación de los marcadores de EOx con los niveles de riesgo de cada uno de los índices, observamos que se presentó una diferencia estadísticamente significativa en los niveles plasmáticos de los LPO entre los adultos mayores sin riesgo vs grado severo en el IAC, lo cual coincide con lo reportado en la literatura; en donde Viktorinova et al. (2016) observaron una relación entre el EOx y el IAC, ellos concluyen que el aumento en la producción de LPO puede afectar el papel de las HDL y LDL en el proceso aterogénico.⁸¹

Respecto al IAP se observó una diferencia estadísticamente significativa en la razón SOD/GPx entre los sujetos sin riesgo vs con riesgo leve, moderado y severo, esto debido a que el tamaño de muestra de los adultos mayores sin riesgo y con riesgo leve es menor que el de los demás grupos, por lo que no es posible hacer un análisis estadístico confiable, para poder tener resultados confiables al respecto es necesario un mayor tamaño de muestra.

Por último, se encontró una correlación positiva entre los índices, IAC e ICP con los niveles de LPO (r de 0.165 con un valor de p de 0.004 para el IAC y r de 0.130 y de p de 0.025 para el IAP). Esto nos indica que mientras la concentración de lipoperóxidos aumenta, el riesgo aterogénico en consecuencia también lo hace, este resultado es similar a un estudio realizado por Gao S. et al. (2017) donde siguieron el historial clínico de 804 pacientes a lo largo de 10 años, los pacientes se encontraban con una edad mayor a los 50 años y demostraron que el aumento de LPO en

circulación se asoció con eventos clínicos como infartos al miocardio, angina de pecho o la relación de riesgo de muerte.⁸⁵

Cabe destacar que en esta investigación los adultos mayores con SM fueron los que presentaron un mayor RCV, lo cual sumado al sedentarismo, los hábitos alimenticios inadecuados, la RI y la dislipidemia, presentes en esta patología, incrementa el riesgo de sufrir un infarto antes de desarrollar patologías como DM tipo II o comorbilidades como DM-HTA.⁸³

Dado que los lípidos son oxidados por los RL, existe una estrecha relación entre el EOx y la aterosclerosis, lo cual observamos en esta investigación al encontrar una correlación positiva entre los LPO y los dos índices aterogénicos evaluados. Lo cual ha sido reportado por otros investigadores.^{85,86}

X. Conclusiones

- En el grupo de estudio se presentó una mayor prevalencia de diabetes mellitis tipo 2.
- Los adultos mayores con DM-HTA son los que presentan una mayor prevalencia de estrés oxidante severo.
- De acuerdo al índice Aterogénico de Castelli los adultos mayores que presentan un mayor riesgo cardiovascular son los que padecen obesidad y SM.
- De acuerdo al índice Aterogénico del Plasma los adultos mayores que presentan un mayor riesgo cardiovascular son los que cursan con DM-HTA, obesidad y SM.
- Nuestros resultados sugieren que existe una relación entre los índices aterogénicos de Castelli y del plasma con los niveles de LPO

XI. Perspectivas

- Es conveniente determinar la hemoglobina glicosilada para poder asegurar que los adultos mayores que refieren ser sanos realmente lo sean.
- Realizar el cuestionario de estilos de vida para conocer su tipo de alimentación, si realizan ejercicio y correlacionar estos resultados con los índices IAC e IAP, así como con los marcadores de estrés oxidante.

Referencias bibliográficas

1. Salech MF, Jara LR, Michea AL. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2012; 23(1): 19-29.
2. Organización Mundial de la Salud. "Envejecimiento y salud" [Internet]. [Septiembre de 2015/ Revisado 15 de Febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/es/>
3. Viada PE, Gómez RL, Campaña MI. Estrés oxidativo. *CCM.* 2017; 1: 171-186.
4. Sánchez-Valle V, Méndez Sánchez N. Estrés oxidante, antioxidantes y enfermedad. *Rev Invest Med Sur Mex.* 2013; 20(3):161-168.
5. Nelson PT, Head E, Schmitt A, et al. Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol.* 2011; 121(5): 571-587.
6. Rodríguez M, Rodríguez-Sabate C, Morales I, et al. Parkinson's disease as a result of aging. *Aging Cell.* 2015; 14(3): 293-308.
7. Adams PD, Jasper H, Rudolph KL. Aging-induced stem cell mutations as drivers for disease and cancer. *Cell Stem Cell.* 2015; 16(6): 601-612.
8. Sies H. On the history of oxidative stress: concept and some aspects of current development. *Current Opinion in Toxicology.* 2018; 7: 122-126
9. Corrales LC, Muñoz A M. Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. *Nova.* 2012; 10(18): 213-225.
10. San-Miguel A. Martín-Gil FJ. Importancia de las especies reactivas al oxígeno (radicales libres) y los antioxidantes en clínica. *Gac Med Bilbao.* 2009; 106: 106-113.
11. Hicks G. *Bioquímica.* Mc Graw Hill. México; 2003: p.781-792.
12. Velázquez MP, Prieto GB, Contreras PR. El envejecimiento y los radicales libres. *Ciencia.* 2004; 75; 36-43.
13. Biller JD, Takahashi LS. Oxidative stress and fish immune system: phagocytosis and leukocyte respiratory burst activity. *An Acad Bras Cienc.* 2018; 90(4): 3403-3414.
14. Sarniak A, Lipińska J, Tytman K, et al. Endogenous mechanisms of reactive oxygen species (ROS) generation, *Postepy Hig Med Dosw.* 2016; 70(0): 1150-1165.
15. Venereo Gutiérrez, Justo R. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev. Cub Med Mil.* 2002; 31(2): 126-133.

16. Zorrilla G. El envejecimiento y el estrés oxidativo. *Rev Cub Invest Biomed.* 2002; 21(3): 178-185.
17. Mayor-Oxilia RM. Estrés oxidativo y sistema de defensa antioxidante. *Rev Inst Med Trop.* 2010; 5(2): 23-29.
18. Carocho M, Morales P, Ferreira I. Antioxidants: reviewing the chemistry, food applications, legislation and role as preservatives. *Trends in Food Science y Technology.* 2018; 71: 107-120.
19. Sánchez-Rodríguez MA, Mendoza-Nuñez VM. Envejecimiento, enfermedades crónicas y antioxidantes. 1 ed. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza; 2003.
20. Campos D. Bioquímica del estrés oxidativo. 1 ed. Argentina. Lulu; 2010: pp. 41-50.
21. Delgado O, Betanzos G, Sumaya-Martínez MT. Importancia de los antioxidantes dietarios en la disminución del estrés oxidativo. *Investigación y ciencia de la universidad autónoma de Aguascalientes.* 2010; 50: 10-15.
22. Ferrier D. Bioquímica. 6 ed. China. Wolters Kluwer Health; 2014: p. 145-155.
23. Castillo CY, Riverón FG. Superóxido dismutasa citosólica y enfermedades genéticas. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2014; 8 (1): 5-11.
24. KK, Ravi Teja CS, Kommalapati RK, Poosarla C, Gontu SR, Reddy BV. Role of antioxidants in facilitating the body functions: A review. *J Orofac Sci.* 2015; 7: 71-75.
25. Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging.* 2018;13:757-772.
26. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008;4(2):89-96.
27. Diagnóstico y tratamiento de dislipidemias (hipercolesterolemia) en el adulto. México: Secretaría de Salud; 03/11/2016.: p. 12
28. Secretaria de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2002, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias [Internet]. Diario Oficial de la Federación; Julio 2003 [Consultado 7 Jul 2018]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/037ssa202.html>
29. Miguel P. Dislipidemias. *ACIMED.* 2009; 20(6): 265-273.
30. Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. 2012; 110(6): 823-825.

31. Gil A. Tratado de Nutrición. 2 ed. Madrid; Médica Panamericana: 2010. pp. 494-502.
32. Leonard L. Cardiología. Bases fisiológicas de las cardiopatías. 6 ed. China; Wolters Kluwer: 2016. p. 113-127.
33. Piñeiro R, Fernández-Brito J, Gómez I. Aterosclerosis y afectación de la función cognitiva. Revista Cubana de Plantas Medicinales. 2012; 31(1): 37-45.
34. Hernández Y. Aterosclerosis y sistema aterométrico. Rev Cub Med Mil. 2016; 45(2): 183-194.
35. Moore KJ, Koplev S, Fisher EA, et al. Macrophage trafficking inflammatory resolution, and genomics in atherosclerosis: JACC macrophage in CVD series (part 2). J Am Coll Cardiol. 2018; 72(18): 2181-2197.
36. Bourlon R, López M. Aterosclerosis y lesión endotelial: ¿proceso irreversible?. Med Int Mex. 2010; 26(6): 590-596.
37. Benozzi S, Ignacio R. Atherosclerosis: emerging plasma biomarkers. Acta Bioquím. Clín. Latinoam. 2010; 44(3): 317-328.
38. Sathyamurthy I, Alex S. Calcific aortic valve disease: is it another face of atherosclerosis?. Indian Heart J. 2015; 67(5): 503-506.
39. Organización Mundial de la Salud. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. [Disponible Mayo de 2018/ Revisado 15 de Junio de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
40. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día de muertos (2 de Noviembre) [Internet]. [Disponible Octubre de 2017/ Revisado Agosto de 2018]. Disponible en: http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/muertos2017_Nal.pdf
41. Argüeso A, Díaz JL, Rodríguez A, et al. Lipids, cholesterol and lipoproteins. Galicia Clin. 2011; 72(Supl. 1): s7-s17.
42. Domingo FM. Utilidad de los índices aterogénicos como marcadores biológicos en el síndrome metabólico. Madrid; Universidad Complutense de Madrid : 2012. pp. 22-30.
43. Pastori D, Carnevale R, Pignatelli P. Is there a clinical role for oxidative stress biomarkers in atherosclerotic diseases?. Intern Emerg Med. 2014; 9: 123-131.
44. Millán J, Pinto X, Muñoz A, et al. Cocientes lipoproteicos: significado fisiológico y utilidad clínica de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular. Clin Invest Arterioscl. 2010; 22(1):25-32.

45. Castelli W. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am. J. Med.* 1984; 76(2): 4-12.
46. Villar J, Server R, Bretó M. Concentraciones séricas de las apolipoproteínas A-1 y B en una población de la comunidad Valenciana: su utilidad para valorar el colesterol como factor de riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arteriocl.* 2001; 13(5): 179-230.
47. Dobiášová M. Atherogenic Impact of Lecithin-Cholesterol Acyltransferase and Its Relation to Cholesterol Esterification Rate in HDL (FERHDL) and AIP [log(TG/HDL-C)] Biomarkers: the butterfly effect?. *Physiol.* 2017; 66(2): 193-203.
48. Dobiášová M, Frohlich Jiri, Sedová Michaela, et al. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography. *J Lipid Res.* 2011. 52 (3): 566–571.
49. Dobiášová M. [AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice]. *Vnitr Lek.* 2006;52(1):64-71.
50. Niroumand S, Khajedaluae M, Khadem-Rezaiyan M, et al. Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. *Med J Islam Repub Iran.* 2015; 29: 240.
51. Lahsen Rodolfo. Metabolic syndrome and diabetes. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2013; 25(1): 47-52.
52. Fuster V, Wayne A, O´rourke R. *El corazón.* 10 ed. España; MC Graw Hill: 2002.1106-1111.
53. Secretaría de Salud. Encuesta nacional de salud y nutrición de medio camino [Internet]. [Disponible 31 Octubre de 2016/ Revisado Agosto de 2018]. Disponible en: http://transparencia.insp.mx/2017/auditorias-insp/12701_Resultados_Encuesta_ENSANUT_MC2016.pdf
54. Organización Mundial de la salud. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. [Disponible Noviembre de 2017/ Revisado Mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
55. INEGI. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido [Internet]. [Revisado Septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>

56. Cabello-Verrugio C, Ruiz-Ortega M, Mosqueira M, Simon F. Oxidative Stress in Disease and Aging: Mechanisms and Therapies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016:8786564. doi:10.1155/2016/8786564.
57. Shaw PX, Werstuck G, Chen Y. Oxidative Stress and Aging Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:569146. doi:10.1155/2014/569146.
58. Tan BL, Norhaizan ME, Liew W-P-P. Nutrients and Oxidative Stress: Friend or Foe? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;2018:9719584. doi:10.1155/2018/9719584.
59. Ichiishi E, Li X-K, Iorio EL. Oxidative Stress and Diseases: Clinical Trials and Approaches. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016:3458276. doi:10.1155/2016/3458276
60. Kattoot AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, et al. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017; 19(42)
61. Willcox JK. , Ash SL, Catignani GL.. Antioxidants and Prevention of Chronic Disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2004; 44(4): 275-295
62. Castelli WP. Epidemiology of Coronary Heart Disease: The Framingham Study. *Am J Med* 1984;76(2A):4-12.
63. SEA, semFYC, SEMG. Guía para la detección, diagnóstico y tratamiento de la dislipidemia aterogénica en la atención primaria [Internet]. [Revisado Junio de 2018]. Disponible en: <http://www.se-arteriosclerosis.org/assets/dislipemia-aterog%C3%A9nica.pdf>
64. Zubiaga L, Ruiz-Tovar J, Giner L. Valoración del riesgo cardiovascular después de gastrectomía vertical: comparativa del IMC , el índice de Framingham y el índice aterogénico como marcadores del éxito de la cirugía. *Nutr Hosp*. 2016; 33(4): 832-837.
65. Macdonald O. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. 2018; 108: 656-662.
66. Ponce GY, Ponce GA, Rodríguez LA, et al. Papel del estrés oxidativo en la patogénesis de la hipertensión arterial. 2014; 6(2): 181-192.
67. Rodríguez J, Menéndez J, Trujillo Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Rev Cub Mil*. 2001; 30(1): 15-20.
68. Kuwabara M, Kuwabara R, Hisatome Ichiro, et al. "Metabolically healthy" Obesity and hiperuricemia increase risk for hypertension and diabetes: 5-year japanese cohort study. *Obesity (Silver Spring)*. 2017; 25(11): 1997-2008.

69. Jeanine M, Van Ancum JM, Jonkman NH, et al. Predictors of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206424. doi: 10.1371/journal.pone.0206424. eCollection 2018.
70. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2014; 43(1):1-23.
71. Khan RS, Ayub N, Nawab S, et al. Triglyceride profile in dyslipidaemia of type 2 diabetes mellitus. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008; 18(5): 270-273.
72. Bello-Chavolla OY, Kuri-García A, Ríos-Ríos M, et al. Familial combined hyperlipidemia: current knowledge, perspectives, and controversies. *Rev Invest Clin*. 2018; 70(5): 224-236.
73. González RR. Indicadores de riesgo aterogénico como predictores de síndrome metabólico en una población del municipio Sifontes del estado de Bolívar, Venezuela [Internet]. *SABER. Revista Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente*. 2016; 28(2):221-229.
74. Song P, Xu L, Xu J, et al. Atherogenic index of plasma is associated with body fat level in type 2 diabetes mellitus patients. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018; 16(6): 589-595.
75. Kou H, Deng J, Song A, et al. Relationship among adiponectin, insulin resistance and atherosclerosis in non-diabetic hypertensive patients and healthy adults. *Clin Exp Hypertens*. 2018; 40(7): 656-663.
76. Piccola de Melo L, Vargas S, Odrebrecht GA, et al. Shared metabolic and immune-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways in the metabolic syndrome and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017; 78: 34-50.
77. Cai G, Shi G, Xue S, et al. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese han population. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(37): 1-6.
78. Zhu X, Yu L, Zhou H, et al. Atherogenic index of plasma is a novel and better biomarker associated with obesity: a population-based cross-sectional study in China. *Lipids Health Dis*. 2018; 17(37): 1-6.
79. Mahat RK, Singh N, Rathore V, et al. Relationship between atherogenic indices and carotid intima-media thickness in prediabetes: a cross-sectional study from central India. *Med Sci*. 2018; 6(3): 1-11.

80. Bo MS, Cheah WL, Lwin S, et al. Understanding the Relationship between Atherogenic Index of Plasma and Cardiovascular Disease Risk Factors among Staff of an University in Malaysia. *J Nutr Metab.* 2018;2018:7027624. Published 2018 Jul 4. doi:10.1155/2018/7027624
81. Viktorinova A, Svitekova K, Stecova A, et al. Relationship between selected oxidative stress markers and lipid risk factors for cardiovascular disease in middle-aged adults and its possible clinical relevance. *Clinical Biochemistry.* 2016; 49: 868-872.
82. Sánchez-Rodríguez MA, Santiago-Osorio E, Alberto L, et al. Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. *Bioquímica.* 2004;29(3): 81-90
83. Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging.* 2018;13:757-772. Published 2018 Apr 26. doi:10.2147/CIA.S158513
84. Gradinaru D, Borsa C, Lonescu C, et al. Oxidized LDL and NO synthesis- biomarkers of endothelial dysfunction and ageing. *Mech Ageing Dev.* 2015; 154: 101-113.
85. Gao S, Liu J. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and atherosclerotic cardiovascular disease. *Chronis Dis Transl Med.* 2017; 3(2): 89-94.
86. Fontana J, Zima M, Vaclav V. Biological Markers of Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: After so Many Studies, What do We Know?, *Immunological.* 2018. Investigations, DOI: [10.1080/08820139.2018.1523925](https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1523925)

