



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**ASOCIACIÓN ENTRE HOMA-IR, MICROALBUMINURIA Y PROTEÍNA C  
REACTIVA CON LA SEVERIDAD DE ENFERMEDAD CORONARIA POR  
ANGIOGRAFÍA**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA  
DR. AXEL CUEVAS CAMPILLO**

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS  
DR. JAVIER GONZALEZ MACIEL**

**PROFESOR TITULAR  
DR. JAVIER GONZALEZ MACIEL**

CIUDAD DE MEXICO 2019





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.

## ÍNDICE

I.	Antecedentes .....	1
II.	Planteamiento del problema .....	5
III.	Justificación.....	5
IV.	Pregunta de investigación .....	6
V.	Hipótesis .....	6
VI.	Objetivos	
	VIa. Objetivo general .....	7
	VIb. Objetivos específicos .....	7
VII.	Material y métodos	
	VIIa. Diseño del estudio .....	7
	VIIb. Población .....	7
	VIIc. Tamaño de la muestra .....	7
	VIIId. Criterios de inclusión .....	8
	VIIe. Criterios de exclusión .....	8
	VIIIf. Criterios de eliminación .....	8
	VIIIg. Definición operacional de variables .....	9
	VIIIf. Procedimientos .....	9
VIII.	Aspectos éticos .....	12
IX.	Resultados y análisis estadístico .....	13
X.	Discusión .....	20
XI.	Conclusiones .....	21
XII.	Bibliografía .....	22

## I. Antecedentes

### Enfermedad coronaria

Es bien conocido que la primera causa de muerte a nivel mundial y en México son las enfermedades cardiovasculares (1). Dentro de este grupo de patologías, la enfermedad coronaria explica el 31% de todas las muertes de individuos de más de 35 años de edad representando 17.9 millones de muertes en 2016 (2). En América Latina, se estima que casi la mitad de los varones y un tercio de las mujeres presentará alguna manifestación de cardiopatía isquémica en su vida y se han documentado una prevalencia de 622 casos por 100,000 habitantes y tasa de mortalidad de 150 casos por 100,000 habitantes esperando un incremento de esta última para el 2020. (3, 4)

La aterosclerosis es el componente fisiopatológico principal de la enfermedad coronaria (1) e inicia con la inducción de moléculas de adhesión en el endotelio vascular que conduce a la acumulación de células inflamatorias y a la producción de mediadores de inflamación. Como producto de estas alteraciones, se genera disfunción endotelial y finalmente la formación de placas de ateroma. La disfunción endotelial precede a las alteraciones morfológicas de la aterosclerosis (5) y participa en la rapidez de su progresión y en los eventos clínicos asociados.

La génesis y evolución de la aterosclerosis puede ser evaluada a través de ejes fisiopatológicos en los cuales participan los factores de riesgo conocidos. De esta manera se pueden considerar el eje de las alteraciones metabólicas (representado principalmente por fenómeno de resistencia a la insulina), el del estado inflamatorio y el de la disfunción endotelial como componentes primordiales de la aterosclerosis.

Un gran grupo de pacientes con enfermedad coronaria sufre de recurrencia de angina y progresión de lesiones ateroscleróticas que lleva a cursos clínicos adversos y morfología compleja en estudios angiográficos (1, 2). De ahí la importancia de utilizar herramientas sencillas para predecir y evaluar el grado de oclusión coronaria como un método de estratificación de riesgo que permita la optimización del tratamiento intrahospitalario, la planificación de egreso hospitalario y el tratamiento de mantenimiento al alta.

### Resistencia a la insulina

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa son un factor de riesgo conocido para la enfermedad cardiovascular y mortalidad por cardiopatía isquémica. De hecho, se considera a la diabetes mellitus como equivalente de riesgo de enfermedad coronaria debido a la disfunción endotelial extensa que se encuentra en pacientes con este diagnóstico (6).

El mecanismo fisiopatológico principalmente asociado a la susceptibilidad a enfermedades cardiovasculares en pacientes con alteraciones en el metabolismo de la glucosa es la resistencia a la insulina (7), uno de los componentes del síndrome metabólico que precede al diagnóstico de diabetes mellitus por varios años. Se define como una disminución en la sensibilidad o respuesta a las acciones metabólicas de la insulina como la inhibición de la producción hepática de glucosa o la captación de glucosa en tejidos periféricos (7, 8).

La resistencia a la insulina progresa de manera paralela a la disfunción endotelial y progresión de la aterosclerosis. En pacientes con hiperinsulinemia existe una regulación a la baja de la vía de señalización de receptores de insulina mediada por fosfatidilinositol-3-cinasa que normalmente tiene efectos antiaterogénicos; además hay una actividad constante de la proteína-cinasa mitogénica con efectos proaterogénicos (9). Además de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa existen también cambios en el metabolismo de ácidos grasos no esterificados y modificaciones en la producción de citosinas, en la activación de receptores tipo Toll-4 y reducción en la producción de adiponectina todo lo cual favorece un estado proinflamatorio sistémico (9). De manera demostrativa, se ha descrito que existe relación entre niveles elevados de insulinemia y la progresión de la calcificación coronaria a dos años medida por score calcio en pacientes saludables

asintomáticos (10).

Debido a la necesidad de identificar la resistencia a la insulina se han desarrollado diversos métodos cuyo estándar de referencia son las mediciones directas como la pinza de glucosa euglicémica hiperinsulinémica y prueba de supresión de insulina (8). Estas técnicas son poco prácticas y tienen baja disponibilidad por lo que en la práctica se prefiere el uso de índices que utilizan marcadores indirectos y que están validados para uso clínico, de investigación y epidemiológico.

El HOMA-IR es un índice calculado mediante mediciones en ayuno de glucosa e insulina séricas que sirve para cuantificar la resistencia a la insulina y la función de las células beta en función de la producción hepática de glucosa y la secreción de insulina basales (7, 8). Este índice ha sido utilizado y validado en poblaciones no diabéticas y diabéticas en todos los grupos de edad mostrando una adecuada correlación con los métodos estándar (7). Se ha demostrado también que el HOMA-IR tiene adecuada correlación con factores de riesgo cardiovascular como el índice de masa corporal, dislipidemia (9), enfermedad aterosclerótica subclínica (10) y enfermedad coronaria (11). Cabe destacar que se ha estudiado la resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en población diabética encontrando que este índice se mantiene como un predictor independiente de enfermedad cardiovascular prevalente o incidente (13). Yang et al. (14) encontraron que un valor de HOMA IR  $>4.25$  tiene un valor predictivo positivo de 71.4% para la presencia de estenosis  $>50\%$  en por lo menos una arteria coronaria.

Si bien este índice ha demostrado su utilidad práctica, se conoce que una de sus limitaciones es que el rango de normalidad para el HOMA-IR varía en función de la raza de la población estudiada. Murguía-Romero et al. (12) determinaron que el punto de corte de HOMA IR más relevante en la población México-Americana fue de 3.8 con una especificidad de 0.818 y una sensibilidad de 0.641

#### Proteína C Reactiva ultrasensible

El proceso de aterosclerosis puede ser entendido como un estado de inflamación persistente de bajo grado que contribuye a la disfunción endotelial. Se ha demostrado que la inflamación local y global juega un papel importante en la desestabilización y ruptura de la placa de ateroma (15).

En consideración a la importancia de la inflamación en la patogénesis de cardiopatía isquémica se han estudiado diversos marcadores bioquímicos para evaluar su presencia y severidad. La proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) es uno de dichos marcadores y probablemente el mejor estudiado; ha sido evaluado como predictor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular (1), muerte súbita, infarto del miocardio y evento vascular cerebral con un valor aditivo a otros factores de riesgo como los componentes del síndrome metabólico (16).

Algunos autores incluso consideran a la PCRus como una medición de placa aterosclerótica inflamada e inestable (16) y se ha estudiado su uso con fines pronósticos en población sana así como en sujetos en riesgo de enfermedad coronaria, angina estable, angina inestable o infarto del miocardio (1). El uso de la PCRus como predictor de riesgo a largo plazo es especialmente valioso en pacientes con angiografía normal o de riesgo bajo/moderado (17).

Dentro de las ventajas que tiene la PCRus frente a otros marcadores bioquímicos de inflamación es que es un componente estable que puede ser medido en cualquier momento del día sin influencia de las variaciones circadianas (17). Sin embargo, cuenta con limitaciones como las variaciones geográficas y raciales así como la ausencia de puntos de corte universales para su valoración por lo que éstos se han definido a priori como: normal  $<1.0$  mg/dL; levemente elevada 1.0-2.0 y altamente elevada  $>2.0$  para propósitos de investigación (1, 16)

Hung et al. (18) señalaron que existe una relación entre los niveles de PCR y la extensión

de la enfermedad coronaria por angiografía en individuos sanos y en pacientes con angina estable o inestable. Se ha señalado en este contexto asociaciones positivas desde niveles de PCRus >1.0 con el grado de oclusión coronaria y con un incremento del riesgo de muerte o infarto no letal que se mantiene en todos los grados de obstrucción.

#### Microalbuminuria

Como se señaló anteriormente, la disfunción endotelial es considerado un factor de gran importancia en el desarrollo y progresión de las lesiones ateromatosas en las arterias coronarias. La fisiopatología de la disfunción endotelial culmina en daño local a células musculares lisas vasculares y daño endotelial que ocasiona proliferación celular y alteraciones en la permeabilidad vascular. Estas alteraciones pueden favorecer el infiltrado lipídico en la pared vascular (19).

Independientemente de la condición que lo causa, el fenómeno de disfunción endotelial es una afección sistémica. En presencia de dichas condiciones, se altera también endotelio glomerular lo que ocasiona una pérdida de su función de permeabilidad selectiva y microalbuminuria, por lo que dicha alteración se considera un marcador adecuado de afección en otros lechos vasculares (5).

La microalbuminuria se define como niveles de albúmina urinaria de 30 a 300 mg/24 h o una relación albúmina/creatinina de 30-300 en una muestra al azar de orina. Su prevalencia es del 5-7% en población general (19).

La microalbuminuria se ha estudiado como un factor independiente predictor de eventos cardiovasculares mayores a 3 años en población general (5), pacientes no diabéticos con cardiopatía isquémica y pacientes con diabetes mellitus o hipertensión arterial (20).

Existen estudios que relacionan la presencia de microalbuminuria de manera independiente con la severidad de la enfermedad coronaria medida por número de vasos (5) o puntaje de Gensini en pacientes diabéticos, demostrando un incremento de 0.15 unidades del puntaje Gensini por cada incremento de 1 unidad de albuminuria. Esta relación no se demostró en el subgrupo de pacientes con infarto agudo del miocardio previo, lo cual fue atribuido a una alta prevalencia de microalbuminuria en ese contexto (21).

También se ha relacionado el índice albúmina/creatinina con la categoría de severidad del score SYNTAX en pacientes diabéticos y no diabéticos en el contexto de enfermedad coronaria estable (22)

#### Score SYNTAX

Como ha sido mencionado, el índice HOMA-IR, la microalbuminuria y la PCRus guardan relación con la progresión de la enfermedad aterosclerosa así como con la severidad de la enfermedad coronaria y en consecuencia, con la incidencia de eventos adversos cardiovasculares. Sin embargo, son pocos los estudios que relacionan de manera explícita a estos marcadores con el grado de afección del árbol coronario con base en escalas modernas que permiten evaluar de manera directa y cuantitativa la estructura y complejidad de las lesiones ateromatosas.

Esto es de relevancia porque el número de vasos coronarios enfermos no es el único marcador de severidad de la enfermedad coronaria. La localización de las lesiones impacta en el flujo sanguíneo y factores como el grado de estenosis, la clasificación de las lesiones, el diámetro y calcificación de los vasos son elementos que determinan la factibilidad de realizar una angioplastia así como determinantes pronósticos (23).

Para evaluar de manera más estricta la severidad de enfermedad coronaria se creó el puntaje SYNTAX por medio de consenso de expertos. Este puntaje integra escalas previas que valoran la incluyendo la clasificación ARTS, puntaje Leaman, la clasificación ACC/AHA, el sistema de clasificación de oclusión total y los sistema Duke, Medina e ICPS para lesiones en bifurcación (23). Su característica más importante es que integra todas las lesiones encontradas en el árbol coronario para determinar la cantidad de miocardio que se encuentra en riesgo y la probabilidad de éxito técnico para el tratamiento de cada lesión.

Consiste en 2 preguntas sobre la anatomía del árbol coronario, 8 preguntas por cada lesión encontrada y una pregunta sobre enfermedad coronaria difusa; con base en el puntaje obtenido se clasifica a los pacientes en grupos: puntaje bajo (<22 puntos), intermedio (22-32 puntos) o alto (>33 puntos).

Se ha demostrado que el puntaje SYNTAX es un predictor de complicaciones periprocedimentales (24) y de necesidad de revascularización quirúrgica además de ser predictivo para riesgo de falla cardíaca, reinfarto y de mortalidad a largo plazo (2) por lo que tiene una importancia vital para la decisión entre estrategias de tratamiento. Actualmente es el puntaje recomendado por las guías de la Sociedad Europea de Cardiología para la estratificación de riesgo en pacientes candidatos a tratamiento mediante angioplastia coronaria como una recomendación clase IIa con nivel de evidencia B.

Por lo anterior se ha decidido estudiar la relación de marcadores de los ejes fisiopatológicos de la enfermedad coronaria (estado inflamatorio mediante PCRus, disfunción endotelial mediante microalbuminuria y alteraciones metabólicas representadas por resistencia a la insulina mediante HOMA-IR) con el puntaje SYNTAX para considerar su valor como parte del método de estratificación de riesgo en pacientes con diagnóstico de enfermedad coronaria estable o síndrome coronario agudo.

## **II. Planteamiento del problema**

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel nacional y mundial, siendo la enfermedad coronaria uno de los componentes principales de morbimortalidad de origen cardíaco.

La severidad de la enfermedad coronaria se relaciona estrechamente con la mortalidad a corto y largo plazo así como a eventos cardiovasculares mayores. Dada la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población mexicana, la importancia de determinar predictores de la extensión y severidad anatómica de la enfermedad coronaria en nuestra población radica en la posibilidad de emitir pronósticos más certeros y asistir en la planeación de estrategias de tratamiento acordes a las características individuales de nuestros pacientes.

Existe una brecha en el conocimiento de la influencia de los factores de riesgo no tradicionales y su influencia en la severidad de la enfermedad coronaria en población hispana dado que ésta presenta variaciones importantes con los puntos de corte determinados en poblaciones caucásicas.

## **III. Justificación**

Es factible que la evaluación de los principales ejes implicados en la fisiopatogenia de la aterosclerosis, esto es, el de la afección metabólica, el de la inflamación y de la disfunción endotelial, a través de mediciones simples y altamente disponibles, nos permita anticipar cuáles pacientes tendrán una mayor probabilidad de sufrir enfermedad coronaria extensa, y por tanto, asociada a un mayor riesgo de eventos adversos.

El presente estudio valorará marcadores indirectos dichos factores fisiopatológicos en los pacientes del servicio de cardiología del hospital general de México ingresados por diagnóstico de enfermedad coronaria estable o de síndrome coronario agudo, de alta prevalencia en nuestra población.

La aplicación de esta valoración previa a procedimientos angiográficos facilitará la identificación de pacientes de alto riesgo permitiendo la elección de tratamientos farmacológicos de alta o baja intensidad antes de realizarse el cateterismo y la planificación del esquema de tratamiento a su egreso; además dichas consideraciones en el tratamiento también podrán ser aplicadas con en pacientes que no puedan ser sometidos a angiografía.

#### **IV. Pregunta de investigación**

Ya que en la génesis de la enfermedad arterial coronaria ateromatosa intervienen, entre otros factores, fenómenos inflamatorios y de daño vascular mediado por alteraciones metabólicas, como la resistencia a la insulina, que culminan en un proceso complejo de disfunción endotelial, cabe suponer una posible relación independiente entre marcadores de dichas alteraciones y la severidad de la EAC evaluada a través del puntaje SYNTAX.

¿Existe así una relación independiente entre marcadores bioquímicos de resistencia a la insulina, de activación inflamatoria y de disfunción endotelial con la severidad y extensión de la enfermedad coronaria?

#### **V. Hipótesis**

##### Hipótesis de trabajo:

El índice HOMA-IR, la proteína C reactiva ultrasensible y la microalbuminuria, como marcadores respectivos de resistencia a la insulina, activación inflamatoria y disfunción del endotelio, tienen una relación independiente con la severidad y extensión de la enfermedad coronaria medida con puntaje SYNTAX.

##### Hipótesis nula:

No existe relación independiente entre el índice HOMA-IR, la proteína C reactiva ultrasensible y la microalbuminuria con la severidad y extensión de la enfermedad coronaria medida con puntaje SYNTAX.

## **VI. Objetivos**

### Objetivo general:

Determinar si las elevaciones del índice HOMA-IR, proteína C reactiva ultrasensible y microalbuminuria tienen una correlación independiente con el score SYNTAX en pacientes sometidos a angiografía coronaria por diagnóstico de cardiopatía isquémica aterosclerosa en el servicio de Cardiología del Hospital General de México.}

### Objetivos específicos:

Determinar el valor del puntaje SYNTAX en todos los pacientes y establecer si guarda algún tipo de correlación con cada uno de los marcadores elegidos

Determinar la relación entre la categoría de riesgo establecida conforme al puntaje SYNTAX y las alteraciones en uno, dos o tres de los marcadores elegidos.

## **VII. Material y métodos**

### Diseño del estudio:

Estudio observacional, analítico, transversal y prospectivo con diseño de estudio de cohorte.

### Población:

La unidad de observación incluye los datos de pacientes ingresados en las áreas de hospitalización de cardiología y la unidad de cuidados intensivos coronarios del Hospital General de México con diagnóstico de enfermedad coronaria estable, o SICA sometidos a cateterismo cardiaco.

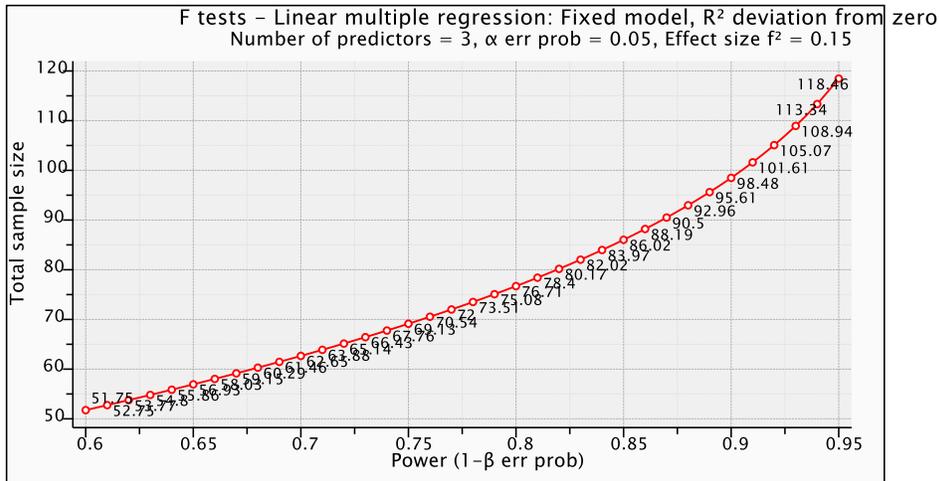
### Tamaño de la muestra:

De acuerdo al diseño del estudio, se realizó una determinación de tamaño de muestra significativa un análisis de regresión lineal múltiple de modelo fijo para determinar un valor de R2 significativamente diferente de 0.

Se considera que se realizan un promedio de 23 cateterismos en un mes en la sala de hemodinamia del servicio de cardiología del Hospital General de México.

Se determinó al puntaje SYNTAX como la variable independiente y 3 predictores: los niveles de HOMA-IR, de PCRus y de microalbuminuria. Se estimó un tamaño de efecto intermedio, por lo que se estableció el valor de F2 en 0.15 por convención y se estableció una probabilidad de error alfa de 0.05 y un poder de 0.8.

Con base en lo anterior se determinó un tamaño de muestra de 77 pacientes de acuerdo a la tabla de cálculo de muestra total para modelos finos de regresión lineal. Este cálculo cumple también requisitos establecidos en la literatura de utilizar un mínimo de 20 observaciones por cada variable estudiada. Los pacientes se obtuvieron de manera continua sin aleatorización ni cegamiento.



Criterios de inclusión:

- Pacientes consecutivos sometidos a angiografía coronaria en el servicio de Cardiología del Hospital General de México entre mayo y agosto del 2019 con diagnósticos de enfermedad coronaria estable o síndrome coronario agudo.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan presentado infarto agudo del miocardio en los 30 días previos a su ingreso hospitalario.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal.
- Pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna.
- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus en tratamiento con insulina.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con mediciones incompletas o inadecuadas de insulina en ayuno, PCRus, microalbuminuria o score SYNTAX.

## Definición operacional de variables:

Variable	Definición Conceptual	Unidad de Medición	Tipo de Variable	Codificación
Score SYNTAX	Herramienta para la valoración angiográfica de la complejidad de la enfermedad coronaria.	Puntaje	Dependiente Cuantitativa Continua	Puntaje
Categoría SYNTAX	Herramienta para la valoración angiográfica de la complejidad de la enfermedad coronaria.	Puntaje 0-22: Score SYNTAX bajo	Dependiente Cualitativa Ordinal Politómica	0: SS bajo
		Puntaje 23-32: Score SYNTAX intermedio		1: SS intermedio
		Puntaje >32: Score SYNTAX alto		2: SS alto
HOMA-IR	Índice de resistencia a la insulina derivado en condiciones estables en ayuno a partir de glucosa e insulina séricas	Puntaje <2.6: HOMA-IR normal	Independiente Cualitativa Ordinal Politómica	0: sin resistencia a la insulina
		Puntaje 2.6-3.8: HOMA-IR alto límite		1: límite
		Puntaje >3.8: resistencia a la insulina		2: resistencia a la insulina
Microalbuminuria	Marcador de disfunción endotelial basado en niveles de albúmina en muestra de orina	<30 mg: normal	Independiente Cualitativa Ordinal Politómica	0: sin microalbuminuria
		30-300 mg: microalbuminuria		1: microalbuminuria
		>300: macroalbuminuria		2: macroalbuminuria
PCR ultrasensible	Proteína circulante utilizada como marcador indirecto de inflamación sistémica	<1.0: normal	Independiente Cualitativa Ordinal Politómica	0: normal
		1.0-2.0: levemente elevada		1: PCRus levemente elevada
		>2.0: altamente elevada		2: PCRus altamente elevada
Categoría de enfermedad coronaria	Diagnóstico clínico dentro del espectro patológico de enfermedad coronaria con que se presenta el paciente	Historia de angina de esfuerzo o equivalente con enzimas cardíacas negativas	Independiente Cualitativa Nominal Politómica	0: enfermedad coronaria estable
		Cuadro de dolor anginoso agudo o equivalente con enzimas cardíacas negativas		1: angina inestable
		Cuadro de dolor anginoso agudo o equivalente con enzimas cardíacas positivas, sin criterios de elevación del segmento ST		2: infarto sin elevación del ST
		Cuadro de dolor anginoso agudo o equivalente en presencia de electrocardiograma con elevación del segmento ST		3: infarto con elevación del ST
Hipertensión arterial	Trastorno caracterizado por tensión persistentemente alta en vasos sanguíneos	Diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica o cumplimiento de criterios diagnósticos	Independiente Cualitativa Ordinal	0: Presente 1: Ausente
Diabetes Mellitus	Grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia	Diagnóstico previo de diabetes o cumplimiento de criterios diagnósticos para diabetes del	Independiente Cualitativa Ordinal	0: Presente 1: Ausente
Edad	Tiempo que ha vivido una persona, medido en años.	Se considerarán pacientes mayores de 18 años de edad	Independiente Cuantitativa Continua	Número de años
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina de los animales.	Se definirán como hombre o mujer	Independiente Cualitativa Ordinal	0: Hombre 1: Mujer
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, medido en kilogramos.	Se obtiene de los datos de somatometría reportados por el servicio de nutrición clínica	Independiente Cuantitativa Continua	Número de kilogramos
Talla	Estatura o altura de una persona, medida en metros.	Se obtiene de los datos de somatometría reportados por el servicio de nutrición clínica	Independiente Cuantitativa Continua	Número de metros
Índice de masa corporal	Relación matemática entre el peso y la altura de una persona. Se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros.	Se calculará dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros	Independiente Cuantitativa Continua	Número en kg/m <sup>2</sup>

## Procedimientos:

Se identificaron a los pacientes que ingresaron al servicio de cardiología o unidad de cuidados intensivos cardiológicos del Hospital General de México con los diagnósticos de enfermedad coronaria estable o síndrome coronario agudo que se sometieron a cateterismo cardiaco. Se recabaron datos demográficos y antecedentes clínicos de interés por interrogatorio directo o indirecto.

Se tomaron muestras de sangre en ayuno para determinación de niveles de insulina sérica, glucosa sérica y PCR ultrasensible en suero además de muestra de orina espontánea para determinación de microalbúmina urinaria antes del procedimiento de cateterismo cardiaco o lo más pronto posible dentro de las primeras 24 horas del procedimiento.

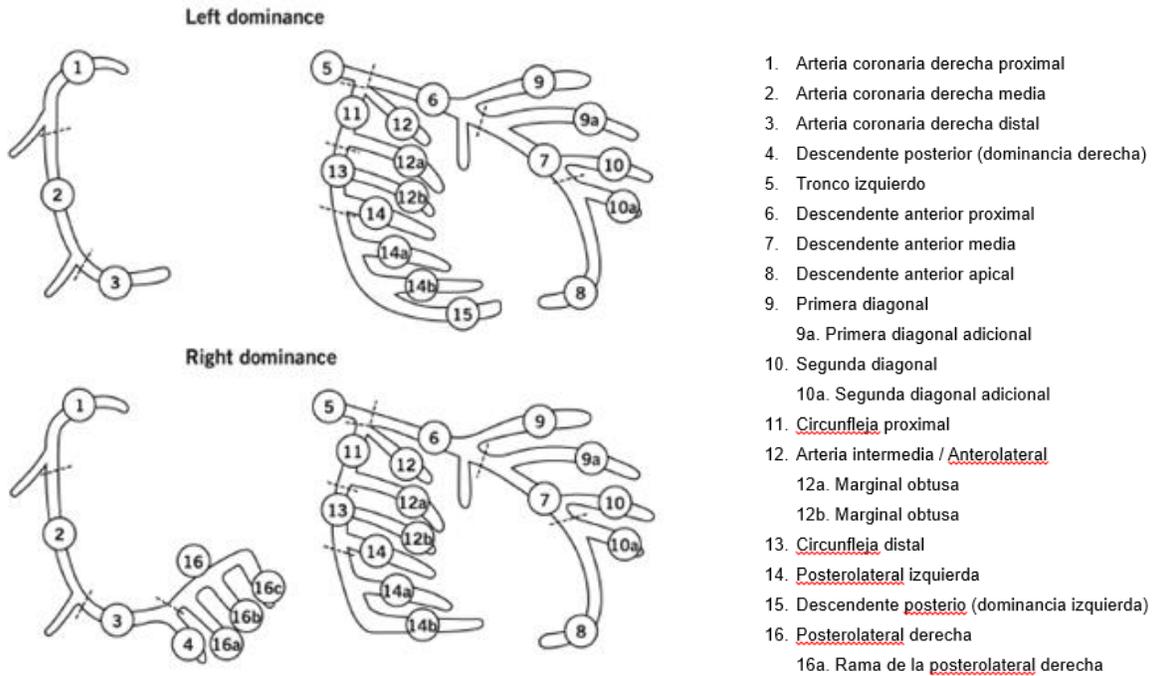
Para el cálculo del índice HOMA-IR se utilizó la fórmula de:

$$\text{HOMA-IR} = \{[\text{insulina en ayuno (mcU/mL)}] \times [\text{glucosa en ayuno (mmol/L)}]\} / 22.5$$

En la fórmula anterior, el valor de 22.5 es un factor de corrección obtenido del producto de valores normales de insulina y glucosa en ayuno (5 mcU/mL y 4.5 mmol/L) en individuos sanos. De acuerdo a la literatura comentada en los antecedentes, el índice HOMA-IR es aplicable a población no diabética así como a población diabética tipo 2 sin uso de insulina manteniendo su función predictiva para enfermedad cardiovascular (13).

Para el análisis de microalbuminuria se tomaron muestras de orina espontánea y se realizarán mediciones mediante tiras reactivas Mission U031-101 de laboratorios Acon que permiten medición semicuantitativa de microalbuminuria en los siguientes rangos: < 15 mg/dL, 15-30 mg/dL, 30-100 mg/dL, 100-300 mg/dL, >300 mg/dL. Estas tiras utilizan como reactivo azul de tetrabromofenol amortiguado a un pH de 3.0; permiten la medición de microalbumina por medio del fenómeno de “error de proteínas” que establece que un indicador altamente amortiguado cambia de color en presencia de proteínas (aniones) porque éstas aceptan iones de hidrógeno liberados por el indicador. Este análisis es altamente sensible (sensibilidad de 97.5%) y específico (especificidad de 87.7% para niveles de albúmina en orina >11 mg/dL a 98% para puntos de corte más altos) comparado con el método de inmunonefelométrico y sólo está limitado por la posibilidad de falsos negativos en presencia de orina altamente alcalina (25, 26). Su utilidad y exactitud ha sido evaluada en población general y en pacientes con enfermedad renal crónica de varias etiologías (26)

El puntaje SYNTAX se asignó a criterio del médico cardiólogo hemodinamista que realizó el cateterismo cardíaco de acuerdo al siguiente procedimiento: Se determinó primero la dominancia izquierda o derecha del árbol coronario con base en el origen de la arteria descendente posterior y en caso de codominancia se asignará dominancia derecha; posteriormente se determinó el número de lesiones hemodinámicamente significativas, el número de segmentos afectados del vaso en cuestión y sus características clínicas. Se considerarán lesiones significativas las que generen más de 50% de obstrucción de la luz del vaso coronario en comparación con segmentos sanos del mismo vaso utilizando la siguiente división anatómica:



Para cada lesión significativa encontrada se asignará un puntaje de acuerdo a las siguientes características:

Característica de la lesión	Impacto en el puntaje de la lesión
Reducción del diámetro del vaso	
- Oclusión total (100% de reducción)	X5
- Lesión significativa (50-99% de reducción)	X2
Oclusión total	
- Edad >3 meses o desconocida	+1
- Muñón plano	+1
- Puente	+1
- Primer segmento visible después de la oclusión total	+1 por cada segmento no visualizado
- Rama secundaria <1.5 mm	+1
Trifurcación	
- 1 segmento lesionado	+3
- 2 segmentos lesionados	+4
- 3 segmentos lesionados	+5
- 4 segmentos lesionados	+6
Bifurcaciones	
- Tipo A, B o C	+1
- Tipo D, E, F o G	+2
- Angulación <70°	+1
Estenosis <u>orto</u> -ostial	+1
Tortuosidad severa	+2
Longitud >20 mm	+1
Calcificación severa	+2
Trombo	+1
Enfermedad difusa / vasos pequeños	+1 por segmento afectado

La sumatoria de todos los puntos obtenidos previamente será el puntaje SYNTAX total; adicionalmente se clasificará a los pacientes en grado de severidad de la siguiente manera: <22 puntos - SYNTAX bajo; 23-32 puntos – SYNTAX intermedio; >32 puntos – SYNTAX alto.

### **VIII. Aspectos éticos**

De conformidad con la normatividad mexicana vigente, este estudio se apegó a los principios de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial así como al reglamento de la Ley General de Salud No. 17 en Materia de Investigación para la Salud. Para efectos del capítulo segundo de la Ley, este estudio se clasifica como investigación con riesgo mínimo al no haberse realizado experimentación en los sujetos de estudio y a que requirió únicamente de procedimientos comunes a exámenes físicos de diagnóstico y tratamiento como son la toma de muestras de sangre y orina espontánea (mortalidad menor a 0.01%, morbilidad menor a 0.05%). En cumplimiento con la Ley, se solicitó consentimiento informado por parte de los pacientes o su representante legal para la realización del registro de la información que se desprenda.

Adicionalmente, se respetaron los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad con certeza de que la información obtenida se utilizó únicamente con fines académicos y de investigación por lo que no aparecen los nombres u otros datos personales de los pacientes.

No se presentaron dilemas éticos durante el estudio.

## IX. Resultados y Análisis Estadístico

### Estadística descriptiva:

Se reunieron 60 pacientes que cumplieron con criterios de inclusión. Los datos encontrados se resumen en la Tabla 1.

<b>Tabla 1. Características de la población estudiada</b>	
<b>Característica</b>	<b>N (DS o %)</b>
<b>Edad</b>	59±9.1
<b>IMC</b>	26±3.19
<b>Hombres</b>	46 (76.7%)
<b>Mujeres</b>	14 (23.3%)
<b>HAS</b>	42 (70%)
<b>DM</b>	33 (55%)
<b>Categoría EC</b>	
EC estable	16 (26%)
AI	3 (5%)
SICA SEST	15 (25%)
SICA CEST	26 (43%)
<b>HOMA-IR</b>	1.6±1.1
<b>Categoría HOMA-IR</b>	
Sin RI	47 (78%)
RI limítrofe	8 (13.3%)
RI	5 (8.3%)
<b>Categoría Microalbuminuria</b>	
Sin microalbuminuria	24 (40%)
Microalbuminuria	35 (58.4%)
Macroalbuminuria	1 (1.6%)
<b>Categoría PCRus</b>	
Normal	3 (5%)
PCRus alta	6 (10%)
PCRus muy alta	51 (85%)
<b>Puntaje SYNTAX</b>	20.5±12.8
<b>Categoría SYNTAX</b>	
SYNTAX bajo	38 (63%)
SYNTAX intermedio	12 (20%)
SYNTAX alto	10 (16.7%)

En cuanto a los datos demográficos: media de edad de 59±9 años, 46 pacientes hombres y 14 mujeres (76.7% y 23.3% de la población respectivamente).

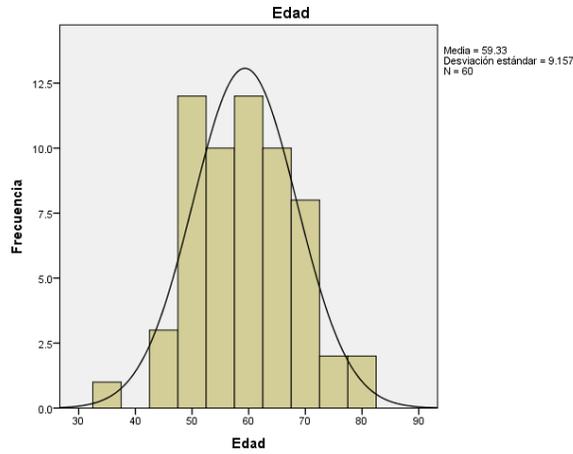


Figura 1. Histograma de edad de la población

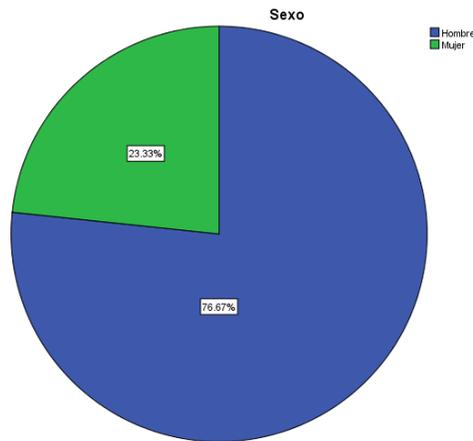


Figura 2. Distribución por sexo

Se registraron 42 pacientes (70%) con diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica y 33 pacientes (55%) con diagnóstico de Diabetes Mellitus no insulínica.

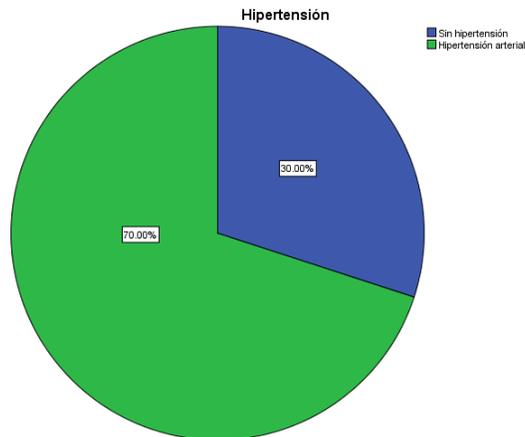


Figura 3. Presentación de Hipertensión Arterial Sistémica

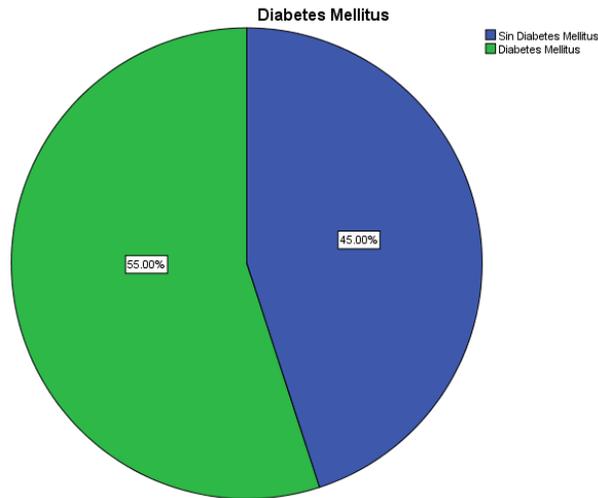


Figura 4. Presentación de Diabetes Mellitus

En cuanto a la modalidad de presentación de la enfermedad coronaria, 16 pacientes (26%) se presentaron como Enfermedad Coronaria Estable, 3 pacientes (5%) como Angina Inestable, 15 pacientes (25%) como Infarto Agudo del Miocardio Sin Elevación del segmento ST y 26 pacientes (43%) como Infarto Agudo del Miocardio Con Elevación del segmento ST.

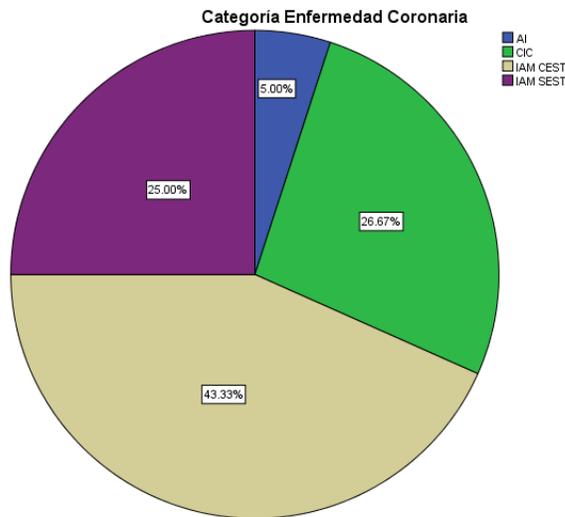


Figura 5. Presentación de la Enfermedad Coronaria

Se documentó una media de HOMA-IR de  $1.6 \pm 1.1$  y una media de PCRus de 11.47. Al analizar estas variables mediante su distribución en categoría se encontró que de los 60 pacientes, 47 de ellos (78%) no mostraron resistencia a la insulina, 8 pacientes (13.3%) tuvieron resistencia limítrofe a la insulina y 5 pacientes (8.3%) tuvieron resistencia a la

insulina; de la población estudiada 3 pacientes (5%) tuvieron niveles normales de PCRus, 6 pacientes (10%) niveles altos de PCRus y 51 pacientes (85%) presentaron niveles muy altos de PCRus; finalmente, de los 60 pacientes estudiados, 24 pacientes (40%) no presentaron microalbuminuria, 35 pacientes (58.4%) tuvieron microalbuminuria y 1 solo macroalbuminuria.

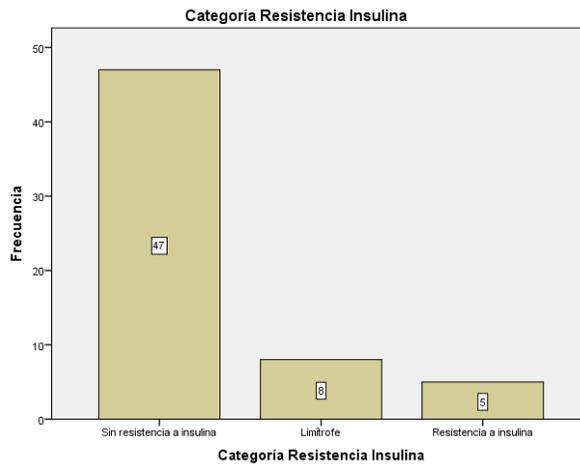


Figura 6. Presentación de Resistencia a la Insulina

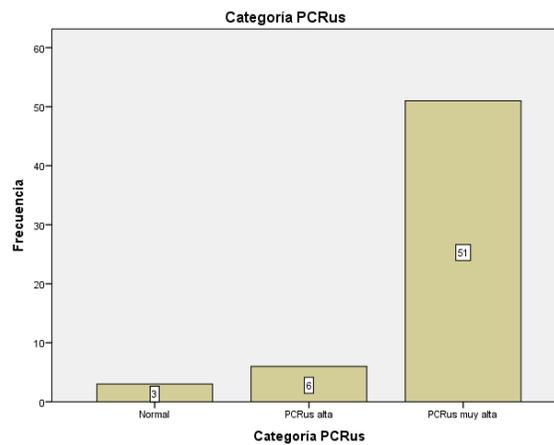


Figura 7. Presentación de niveles de PCRus

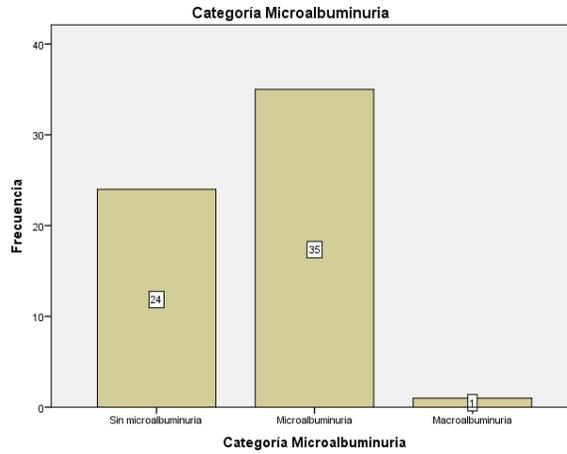


Figura 8. Presentación de Microalbuminuria

Se encontró una media de puntaje SYNTAX de  $20.5 \pm 12.8$  puntos y distribuido por categoría se documentaron 38 pacientes (63.3%) con puntaje bajo, 12 pacientes (20%) con puntaje intermedio y 10 pacientes (16.7%) con puntaje alto.

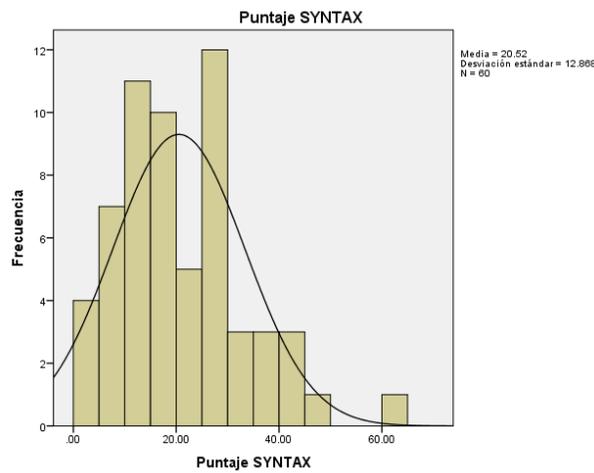


Figura 9. Histograma de puntaje SYNTAX

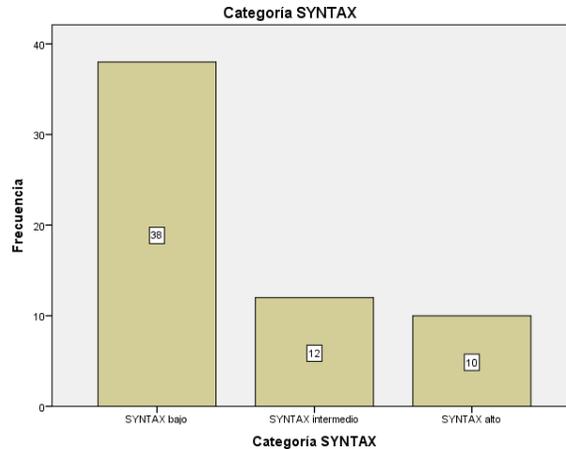


Figura 10. Presentación de clasificación SYNTAX

**Estadística analítica:**

Se realizó un análisis estadístico en software IBM SPSS versión 23 mediante un modelo de regresión lineal multivariable con el puntaje SYNTAX como variable dependiente mientras que las variables independientes fueron el índice HOMA-IR, los niveles de PCRus y la categoría de microalbuminuria.

Al análisis de correlaciones de Pearson se encontró correlación estadísticamente significativa entre el puntaje SYNTAX y el índice HOMA-IR ( $p < 0.05$ ) y entre el puntaje SYNTAX y la categoría de microalbuminuria ( $p < 0.05$ ). No se encontró correlación entre el puntaje SYNTAX y los niveles séricos de PCRus.

		Puntaje SYNTAX	HOMA-IR	PCRus	Categoría Microalbuminuria
Correlación de Pearson	Puntaje SYNTAX	1.000	.340	-.005	.451
	HOMA-IR	.340	1.000	.060	.220
	PCRus	-.005	.060	1.000	.467
	Categoría Microalbuminuria	.451	.220	.467	1.000
Sig. (unilateral)	Puntaje SYNTAX	.	.004	.484	.000
	HOMA-IR	.004	.	.325	.045
	PCRus	.484	.325	.	.000
	Categoría Microalbuminuria	.000	.045	.000	.
N	Puntaje SYNTAX	60	60	60	60
	HOMA-IR	60	60	60	60
	PCRus	60	60	60	60
	Categoría Microalbuminuria	60	60	60	60

Tabla 2. Correlación de Pearson entre Puntaje SYNTAX con HOMA-IR, PCRus y Microalbuminuria

Dado lo anterior, se eliminó del análisis la variable de niveles séricos de PCRus al mediante análisis de regresión por pasos. Para ambos modelos establecidos se encontró significancia estadística ( $p < 0.005$  y  $p < 0.034$ ) y se encontró un coeficiente de determinación mayor en el modelo 2 con un  $R^2$  de 0.26 lo cual otorga un poder de predicción aproximado del 26% al modelo que encontramos; asimismo al realizar análisis de coeficientes encontramos una

constante de 10.03 y valores  $\beta$  para Categoría de Microalbuminuria y de índice HOMA-IR de 9.716 y 2.816 respectivamente.

**Variables entradas/eliminadas<sup>a</sup>**

Modelo	Variables entradas	Variables eliminadas	Método
1	Categoría Microalbuminuria		Por pasos (Criterios: Probabilidad-de-F-para-entrar $\leq$ .050, Probabilidad-de-F-para-eliminar $\geq$ .100).
2			Por pasos (Criterios: Probabilidad-de-F-para-entrar $\leq$ .050, Probabilidad-de-F-para-eliminar $\geq$ .100).

a. Variable dependiente: Puntaje SYNTAX

Tabla 3. Modelo de análisis de regresión lineal multivariable por pasos

**Resumen del modelo<sup>c</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar de la estimación	Estadísticos de cambio				
					Cambio en R cuadrado	Cambio en F	gl1	gl2	Sig. Cambio en F
1	.451 <sup>a</sup>	.204	.190	11.58263	.204	14.821	1	58	.000
2	.514 <sup>b</sup>	.264	.238	11.22951	.061	4.705	1	57	.034

a. Predictores: (Constante), Categoría Microalbuminuria

b. Predictores: (Constante), Categoría Microalbuminuria, HOMA-IR

c. Variable dependiente: Puntaje SYNTAX

Tabla 4. Coeficiente de determinación

**Coefficientes<sup>a</sup>**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.	95.0% intervalo de confianza para B	
		B	Error estándar	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	13.681	2.321		5.894	.000	9.035	18.328
	Categoría Microalbuminuria	11.084	2.879	.451	3.850	.000	5.321	16.848
2	(Constante)	10.030	2.810		3.569	.001	4.402	15.658
	Categoría Microalbuminuria	9.716	2.862	.395	3.395	.001	3.985	15.447
	HOMA-IR	2.816	1.298	.253	2.169	.034	.216	5.416

a. Variable dependiente: Puntaje SYNTAX

Tabla 5. Coeficientes  $\beta$  para Categoría de Microalbuminuria y HOMA-IR

Con base en lo anterior se puede construir la siguiente ecuación para la predicción del puntajes SYNTAX:

$$\text{Puntaje SYNTAX predicho} = 10.03 + (9.716 \times \text{Categoría de Microalbuminuria}) + (2.816 \times \text{HOMA-IR})$$

Considerando como Categoría de Microalbuminuria los siguientes valores: 0=microalbúmina en orina <30 mg, 1= microalbúmina en orina 30-300 mg, 2=

microalbúmina en orina >300 mg.

De lo anterior se entiende que por cada unidad incrementada en HOMA-IR se incrementará el puntaje SYNTAX en 2.8 puntos y por cada punto en la Categoría de Microalbuminuria se incrementará el puntaje SYNTAX en 9.7 puntos. Adicionalmente, con base en los coeficientes estandarizados se concluye que la categoría de Microalbuminuria es la variable con mayor potencia para predecir un incremento en el puntaje SYNTAX.

## **X. Discusión**

Los hallazgos de este estudio demuestran que de las variables expuestas, existe una correlación entre el índice de HOMA-IR y la severidad de la microalbuminuria con la severidad de la enfermedad coronaria medida por puntaje SYNTAX. Cabe destacar que la incidencia de resistencia a la insulina, ya sea limítrofe o no fue del 21.6% lo cual coincide con lo reportado en la literatura para la población general; asimismo, la incidencia de micro o macroalbuminuria se encontró en 60% en la población de nuestro estudio y fue la variable con mayor impacto en la predicción de la severidad de la enfermedad coronaria.

La influencia de la microalbuminuria en la enfermedad coronaria se explica debido a la plausibilidad biológica de que un paciente con disfunción en el endotelio vascular glomerular por mecanismos comunes a los factores de riesgo cardiovascular típicos y no típicos, presente también disfunción endotelial en otros lechos vasculares, especialmente en arterias coronarias.

A pesar de que se encontró influencia significativa del índice HOMA-IR con la severidad de la enfermedad coronaria, el impacto de ésta fue menor que en los estudios de Yang et al. (14) lo cual se puede explicar por las variabilidades entre poblaciones en niveles de insulina séricos y consecuentemente, de los índices de resistencia a la insulina que en ellos se basan. Una fortaleza del presente estudio es haber utilizado puntos de corte establecidos en población México-americana para definir resistencia a la insulina.

Finalmente, cabe destacar que los niveles séricos de PCRus no influyeron significativamente en el puntaje SYNTAX. Esto se puede explicar debido a la gran prevalencia de pacientes con niveles muy elevados de este biomarcador. Como se comentó en los antecedentes, las debilidades principales de la PCRus consisten en la falta de puntos de corte concretos para definirlo como factor de riesgo cardiovascular y que sus valores fluctúan con una gran cantidad de entidades nosológicas.

Una de las debilidades que afectan este estudio es que es un estudio de un solo centro, con una población mayoritariamente masculina lo cual limita su aplicación en otras

poblaciones. Sin embargo, se considera que la información obtenida es valiosa en la planeación del tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria pudiendo anticiparse al requerimiento de tratamientos más intensivos en pacientes con evidencia de microalbuminuria o resistencia a la insulina.

## **XI. Conclusiones**

La microalbuminuria y el índice HOMA-IR tienen correlación con el grado de severidad de la enfermedad coronaria medido mediante puntaje SYNTAX debido a que representan alteraciones en la función del endotelio vascular y modificaciones en el metabolismo de la glucosa que facilitan la expresión y progresión de la enfermedad aterosclerosa coronaria.

Los niveles séricos de PCRus no guardan relación con el puntaje SYNTAX debido a la alta prevalencia de niveles muy elevados de este marcador en la población con cualquier grado de enfermedad coronaria.

## XII. Bibliografía

1. Tajfard M, Sany SB, Avan A, et al. Relationship between serum high sensitivity C-reactive protein with angiographic severity of coronary artery disease and traditional cardiovascular risk factors. *J Cell Physiol.* 2018; 1: 1–11.
2. Karabağ Y, Çağdaş M, Rencuzogullari I, Karakoyun S. Comparison of SYNTAX score II efficacy with SYNTAX score and TIMI risk score for predicting in-hospital and long-term mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Int J Card Img.* 2018; 34 (8): 1165-1175.
3. Roth GA et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. 2017; 70(1) : 1-25
4. Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67(2): 139-144
5. El-Adawy AH, Abdelaziz HM, Eid E, Gouda T. Association between Albuminuria and Severity of Coronary Artery Disease detected by Angiography in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Cardiovasc Res* 2017, 6: 6-17
6. Kurl S, Zaccardi F, Onaemo VN, Jae SY et al. Association between HOMA-IR, fasting insulin and fasting glucose with coronary heart disease mortality in nondiabetic men: a 20-year observational study. *Acta Diabetol.* 2015. 52:183-186
7. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: 15–26
8. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. **Assessment of insulin sensitivity/resistance.** *J Endocrinol Metab.* 2015 Jan-Feb; 19(1): 160–164
9. Mossmann M, Wainstein MV, Gonçalves SC, Wainstein RV, et al. HOMA-IR is associated with significant angiographic coronary artery disease in non-diabetic, non-obese individuals: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr.* 2015; 7:100-109
10. Bansilal M, Farkouh E, Fuster V. Role of Insulin Resistance and Hyperglycemia in the Development of Atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2006; 99(4A): 6-14
11. Qu HQ, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. The Definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning. *PLoS ONE.* 2016; 6(6): 21-26
12. Murguía-Romero M, Jiménez-Flores JR, Méndez-Cruz AR, Sigrist-Flores SC, Villalobos-Molina R. Insulin and HOMA-IR in Healthy Young Mexicans: A Cut-off Points Proposal. *Intern Med.* 2014. 6: 1-6
13. Bonora E, Formentini G, Calcatterra F, et al. HOMA-Estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. *Diabetes care.*

2002; 25(7): 1135-1141

14. Yang X, Liu H, Yang F, Dong P et al. Elevated Risk of an Intermediate or High SYNTAX Score in Subjects with Impaired Fasting Glucose. *Intern Med.* 2015; 54:439-444
15. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *Egyptian Heart Journal.* 2015; 67: 89-97
16. Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL. C-Reactive Protein and Angiographic Coronary Artery Disease: Independent and Additive Predictors of Risk in Subjects With Angina. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 632–7
17. Habib SS, Al Masri AA. Relationship of high sensitivity C-reactive protein with presence and severity of coronary artery disease. *J Med Sci* 2013;29(6):1425-1429
18. Pan HC, Sheu WH, Lee WJ, Lee WL et al. Coronary severity score and C-reactive protein predict major adverse cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease(from the Taichung CAD study). *Clinica Chimica Acta* 2015; 445: 93-100
19. Jhaa PK, Etea T, Malviyaa A, Dasa CK, Saha SK, et al. Microalbuminuria: Correlation With Prevalence and Severity of Coronary Artery Disease in Non-Diabetics. *J Clin Med Res.* 2017; 9(10): 838-843
20. Xia F, Liu G, Shi Y, Zhang Y. Impact of microalbuminuria on incident coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(1):1-9
21. Ozyol A, Yucel O, Ege MR, Zorlu A, Yilmaz MB. Microalbuminuria is Associated With the Severity of Coronary Artery Disease Independently of Other Cardiovascular Risk Factors. *Angiology* 2012; 63(6): 457-460
22. Elsayasany MA, Aly Elgendy AA, Salah Eldeen AM, Abd Elhameed HS, et al. Association of Albumin to Creatinine Ratio with Severity of Coronary Artery Disease. *Egyptian J of Hospital Med.* 2019; 74(6): 1251-1259
23. Head SJ, Farooq V, Serrysus PW, Kappetein AP. The SYNTAX score and its clinical implications. *Heart* 201; 100: 169-177
24. Kamuran K, Hamur H, Yildirim E, Ipek E et al. The Comparison of Angiographic Scoring Systems With the Predictors of Atherosclerosis. *Angiology* 2017; 1: 1-6
25. Gossain VV, Gungaga KP, Carella MJ, et al. Utility of micral strips in screening of microalbuminuria. *Arch Pathol Lab Med.* 1996; 120(11): 1015-1018
26. Monteñes-Bermudez R, Gracia-García S, Pérez-Surribas D, et al. Consensus document. Recommendations on assessing proteinuria during the diagnosis and follow-up of chronic kidney disease. *Nefrología.* 2011; 31(3): 331-345