

11205
96

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

DEPARTAMENTO DE UNIDAD CORONARIA

LOS NIVELES DE HIERRO SERICO COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA LA
PRESENTACION DEL INFARTO DEL MIOCARDIO
UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGÍA

PRESENTA EL

DR MARCO ANTONIO RAMOS GARCIA

ASESORES:

DR MARCO ANTONIO RAMOS CORRALES

DR JUAN JESUS SANCHEZ BARRIGA

DR CARLOS MOYA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA DR LUIS LLPE MONTOYA

MEXICO D.F.

Marzo del año 2002

2000-690-0032

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mis padres " María Eugenia García Hurtado y Marco Antonio Ramos Corrales " por el apoyo invaluable que he recibido a través de todos estos años, apoyo que ha sido brindado sin esperar nada a cambio, es por ello que no encuentro forma alguna, mediante la cual pueda expresar el más amplio agradecimiento que siento hacia ustedes, y que pretendo que a través de esta dedicatoria sencilla, pero llena de amor, sepan que me siento realmente afortunado de poder contar con ustedes, ya que son personas maravillosas MIL GRACIAS

A mi hermana "Rosa Alicia Ramos García" La vida ocasiona que cada uno de nosotros tomemos caminos distintos, sin embargo y a pesar de que ha habido momentos difíciles, no significa una separación total entre nosotros, por que siempre existirán tantas cosas que no lo permitirían y que al contrario, nos une más, una de ellas son los recuerdos de nuestra infancia y adolescencia compartidas, y aún mas, el hecho de ser hermanos Con todo cariño, espero que este trabajo les sirva como motivación en su vida, les ayude en su desarrollo profesional y en la vida cotidiana

Para mi linda y hermosa sobrina Scarlette, gracias a Dios que vives y estas con nosotros, ya que eres la luz de nuestra existencia y de nuestra alegría

A mi Gran Amigo Manlio Mariani Mendoza, por su sincera amistad, alegría, tristeza pero lo principal haber compartido momentos importantes en mi vida, impulsando de alguna manera este trabajo

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

	PAG
HOJA DE FIRMAS	1
RESUMEN....	2
RESUMEN EN INGLES	3
ABREVIATURAS	4
ANTECEDENTE	5
MATERIAL Y METODOS	8
ANALISIS	9
ESTADISTICO	9
ASPECTOS ETICOS	9
RESULTADOS	10
DISCUSION.	12
CONCLUSION	16
BIBLIOGRAFIA	17
ANEXOS.	23
TABLA 1	23
TABLA 2	24

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REGISTRO DEFINITIVO DE PROTOCOLO

AUTOR


DR MARCO ANTONIO RAMOS GARCIA

MEDICO RESIDENTE DE CARDIOLOGIA

ASESORES DE LA TESIS


DR MARCO ANTONIO RAMOS CORRALES


DR JUAN JESUS SANCHEZ BARRIGA


DR CARLOS MOYA

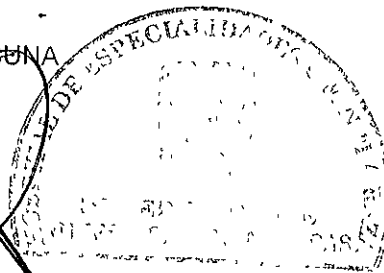
TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA


DR LUIS LEPE MONTOYA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

JEFE DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA


DR JESUS ARENAS OSUNA



**LOS NIVELES DE HIERRO SERICO COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA LA
PRESENTACION DEL INFARTO DEL MIOCARDIO.
UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES**

INTRODUCCION La aterosclerosis ocasiona entre otras a las enfermedades cardiovasculares y, de ellas el infarto del miocardio que desde 1990 y hasta nuestros días es la primera causa de muerte en la República Mexicana. Es por esto que el estudio de los factores de riesgo del infarto del miocardio es una prioridad.

MATERIAL Y METODOS Se realizó un estudio de casos y controles de tipo transversal y analítico, para determinar si los niveles séricos de ferritina y hierro tienen relación con el infarto del miocardio. En la Unidad Coronaria del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza", se estudiaron a los pacientes con diagnóstico clínico, electrocardiográfico y enzimático de infarto del miocardio en las primeras 24 horas de evolución. Se tomaron sus antecedentes de importancia y una muestra de sangre en las primeras 24 horas del infarto del miocardio, se determinó cinética de hierro y perfil de lípidos.

RESULTADOS Se estudiaron 94 casos y 50 controles. De los pacientes 75 fueron hombres y 19 mujeres, de los controles 38 hombres y 12 mujeres. En el análisis bivariado se encontró una fuerza de asociación entre el infarto del miocardio y las siguientes variables: Hierro bajo OR 2.13 Intervalo de Confianza al 95% (IC_{95%}) 1.69-2.69 p=0.00000001, Ferritina alta y hierro bajo OR 5.95 IC_{95%} 2.2-15.6 p=0.000001, tabaquismo OR 6.38 IC_{95%} 2.8-14.7 p=0.000006, Ferritina alta y HDL < 45 mg/dl OR 3.52 IC_{95%} 1.58-1.81 p=0.000001.

CONCLUSION Nosotros consideramos que los niveles altos de depósito de hierro es un factor de riesgo para cardiopatía isquémica (hierro bajo y la asociación de hierro bajo y ferritina elevada) además de ferritina elevada y disminución del HDL.

Palabras clave Infarto del miocardio. Factor de riesgo coronario. Hierro. Ferritina.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**LEVELS OF IRON AS A RISK FACTOR FOR THE
PRESENTATION OF HEART ATTACK.
A STUDY OF CASES AND CONTROLS**

INTRODUCTION Atherosclerosis causes among others to cardiovascular diseases, of which most important is the heart attack, that from 1990 and to the present time, is the first cause of death in Mexico

METHODS AND MATERIAL It was done a transversal, analytics, cases and controls study, in order to determine if the serum levels of ferritin and iron have relation with heart attack In the Coronary Unit of the Specialities Hospital of the National Medical Center "La Raza", studied the patients with clinical, electrocardiographic and enzymatic diagnosis of heart attack in the first 24 hours of evolution Important antecedents and blood proofs were taken in the first 24 hours from heart attack and iron kinetics and lipids profile were determinated

RESULTS 94 cases and 50 controls were studied Of patients 75 they were men and 19 women, controls were formed by 38 men and 12 women In the bivaried was found a force of association between the heart attack and the following of low iron OR 2.13 interval of confidence 95% (IC_{95%}) 1.69-2.69 p=0.00000001, high ferritin and low iron OR 5.95 IC_{95%} 2.2-15.6 p=0.000001, cigarette smoking OR 6.38 IC_{95%} 2.8-14.7 p= 0.0000006, High serum ferritin level and HDL <45 mg/dl OR 3.52 IC_{95%} 1.58-1.81 p=0.000001

CONCLUSION We considered that the high levels of iron deposit are a factor of risk for ischemic cardiopathy (low iron and the association of low iron and high ferritin) in addition to high ferritin and diminution of the HDL

Key words Heart attack, coronary risk factor, iron, ferritin



LISTA DE ABREVIATURAS

CI..... cardiopatía isquémica

FE ferritina

HE hierro

LDL colesterol de baja densidad

HDL colesterol de alta densidad

DH depósitos de hierro

IM..... infarto del miocardio

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

Las estrategias de salud en cualquier país, deben ir encaminadas a preservar y a prolongar la vida, dentro de un ámbito de bienestar psicobiológico. En el inicio de una nueva década y un nuevo milenio, es muy importante reconocer el gran incremento de las enfermedades crónico-degenerativas en nuestro país ¹

La aterosclerosis es una enfermedad que tiene entre otras consecuencias las enfermedades cardiovasculares, entre ellas la cardiopatía isquémica (CI), pero sobre todo el infarto del miocardio (IM), que pone en riesgo la salud y el bienestar e impone un difícil compromiso para su manejo. Los estudios de detección muestran diversas cifras sobre la aterosclerosis en la República Mexicana. Aunque a partir del 1990 las enfermedades del corazón ocupan el primer lugar como causa general de muerte en México, sigue el incremento anual ya que para 1999 tuvo una tasa general de 71.8% por 100,000 habitantes, lo que equivale a más de 15% de la mortalidad total y hasta de 23% en personas mayores de 65 años. Si se agrega la enfermedad cerebrovascular se obtiene hasta un 21% como causa de muerte, por arteroesclerosis. Si añadimos además las enfermedades clasificadas como "disrritmias cardíacas" y la diabetes mellitus que tiene una marcada morbilidad vascular, la cifra sube a más del 30% de la mortalidad general en México ¹

Cifras similares se reportan en los Estados Unidos de Norte América, donde el IM es la primera causa de muerte en hombres y en mujeres ya que al año mueren 225,000 personas. En tanto que, las enfermedades vasculares cerebrales son la tercera causa de muerte. Lo anterior nos confirma que también en otros países la primera causa de muerte es la enfermedad aterosclerótica ²

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por esto, es trascendente el reconocimiento de los factores de riesgo de esta enfermedad ²⁻³ Aunque es cierto que la mayoría de los factores para la aterosclerosis coronaria son conocidos y ampliamente estudiados, como el tabaquismo, la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus y las dislipidemias, existen algunos que aún requieren estudio y evaluación para definir claramente su participación e importancia en el desarrollo de la CI, entre ellos los depósitos de hierro (DH) ¹⁻³

En 1981, Sullivan refiere que la disminución de los DH protegía a los pacientes contra la CI, evidenciando mayores niveles de DH en pacientes de edad avanzada y las mujeres menopáusicas. Por lo cual relaciono mayor incidencia de CI con niveles altos de DH ³

El estudio de Framingham reportó que el riesgo de enfermedades del corazón aumentaba en mujeres menopáusicas o con histerectomía sin ooforectomía, especialmente cuando no había una pérdida regular de sangre en las menstruaciones, y que estas condiciones eran más importantes que los factores hormonales responsables de proteger a las mujeres premenopáusicas contra la CI ⁴⁻⁶

También Lauffer observó que los DH como la ferritina (FE), aumentaban en los hombres después de la adolescencia ⁷ y en las mujeres su FE estaba baja hasta después de los 45 años ⁷⁻¹⁰

En 1992 Salonen reportó un alto riesgo de CI y niveles elevados de FE (>200 ng/l), asociado con niveles altos de colesterol de baja densidad (LDL), con un riesgo relativo de 4.6 veces ¹¹



Con los estudios de Sullivan y Tuomainen se propone disminuir el riesgo cardiovascular mediante donaciones de sangre y más aún en pacientes con niveles altos de LDL¹²⁻¹³ Posteriormente se refirió que los DH eran bajos en los atletas, debido a las microhemorragias producidas cuando realizan la actividad física¹⁴⁻¹⁸

La evidencia existente de un incremento epidemiológico de la CI y su relación con los niveles séricos del HE y/o de FE, que ocasionen incremento de la aterosclerosis, no ha sido confirmada hasta el momento como factor de riesgo Por ello realizamos este estudio para definir esta relación en nuestro medio

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio transversal analítico para determinar si los niveles séricos de FE y de HE tienen relación con el IM. En la Unidad Coronaria del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza", se estudiaron a los pacientes con diagnóstico clínico, electrocardiográfico y enzimático de IM en las primeras 24 horas de evolución.

Se formaron 2 grupos. En el grupo de casos, los pacientes con IM y personas sin IM en el grupo control del estudio.

Entre los años 2001 y 2002, se incluyeron pacientes hombres y mujeres, de cualquier edad, con IM diagnosticado de acuerdo a los siguientes criterios de la Organización Mundial de la Salud: a) dolor precordial; b) modificaciones en el electrocardiograma, como aparición de una nueva onda Q patológica o evolución de una onda de lesión (elevación del segmento ST que dura más de 24 h); y c) aparición de bloqueo de la rama izquierda del haz de His. Se excluyeron los pacientes con antecedente de hemocromatosis o siderosis.

Se consideraron los siguientes datos de los pacientes con IM: localización electrocardiográfica del IM, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, hiperuricemia, diabetes mellítus, el índice de masa corporal y si la paciente ya había presentado la menopausia.

Se tomó una muestra de sangre en las primeras 24 horas del IM y se determinó hemoglobina, hematocrito, hierro total, transferrina, ferritina, colesterol total, colesterol de alta densidad, colesterol de baja densidad, triglicéridos, ácido úrico, Apolipoproteína A y Apolipoproteína B.

En el grupo control se registraron los mismos datos y se tomó una muestra de sangre para contrastar los resultados

La medición de hierro se hizo por medio de la técnica de Batofenantrolina, por sistema de colorimetría, utilizando un espectrofotómetro (Coleman 1600), y la de ferritina fue por el método de inmunoradiometría (Active Ferritin-diagnostic Systems Laboratories) Medido con contador gama Isocomp-1-Lampara de I ¹²⁵

ANALISIS ESTADISTICO

Se determinó la media y la desviación estandar para describir las características generales de la población. Se utilizó la razón de momios para determinar la fuerza de asociación del hierro sérico $> 175 \mu\text{g}\%$ y el IM, como también la asociación de ferritina elevada en varones $> 200 \text{ ng/ml}$ y en mujeres $> 90 \text{ ng/ml}$ y el IM. Se determinaron pruebas de hipótesis para determinar diferencias entre grupos, χ^2 para las variables categóricas y T de Student para las variables continuas

ASPECTOS ETICOS

El presente estudio se apego a lo establecido en la Declaración de Helsinki, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y en la normas establecidas en el Instituto Mexicano del Seguro Social



RESULTADOS

Se estudiaron 94 pacientes con IM (grupo casos) y 50 personas sin IM (grupo controles), de los casos 75 fueron hombres y 19 mujeres, de los controles 38 hombres y 12 mujeres. El rango de edad en el grupo de casos/hombres fue de los 30-81 años con un promedio 60.4 ± 10.6 años, en el grupo casos/mujeres su rango fue de 42-75 años con un promedio de 60.4 ± 8.43 años. El rango de edad en el grupo controles/hombres fue de 30-83 años con un promedio de 45.79 ± 12.9 años y el de controles/mujeres de los 37-88 años con un promedio de $53.3 \pm$ años.

En el grupo de casos con IM presentaron tabaquismo 67 (71.2%), diabetes mellitus 37 (39.3%), hipertensión arterial sistémica 41 (43.6%), dislipidemia en 22 (23.4%), hiperuricemia 7 (7.4%) y vida sedentaria en 84 (89.3%). El 100% de las pacientes tenían la menopausia.

El grupo de controles (sin IM) presentaron tabaquismo 14 (28%), diabetes mellitus 0 (0%), hipertensión arterial sistémica 2 (4%), dislipidemia 1 (2%), hiperuricemia 1 (2%) y con vida sedentaria 31 (62%). Siete pacientes de este grupo (14%) ya se encontraban en la menopausia.

De los exámenes de laboratorio, los niveles de la hemoglobina, el hematocrito y la transferrina no tuvieron diferencia entre ambos grupos.

En el grupo de casos se encontraron 2 (2.1%) con niveles altos de hierro $>175 \mu\text{g}\%$, 52 (55.3%) con hierro bajo $< 60 \mu\text{g}\%$, 40 (42.5%) con niveles de ferritina en hombres $> 200 \text{ ng/ml}$ y ferritina mayor de 90 ng/ml en mujeres fueron 18 pacientes (19.14%), obteniendo 58 pacientes (61.7%) con ferritina elevada.

25 (26 5%) pacientes presentaron colesterol elevado, 76 (80%) con HDL menor de 45 mg/dl, 22 (23 4%) LDL mayor de 135 mg/dl, 40 (42%) con ácido úrico mayor de 6 mg/dl, y 54 (57%) con triglicéridos >160 mg/dl

En el grupo de controles (sin IM), 9 (18 %) presentaron ferritina elevada, 3 (6%) presentaron hierro > 160 µg% y 0 con < 60 µg% 4 (8%) hombres con ferritina > 200 ng/ml y 5 (10%) mujeres con ferritina > 90 ng/ml, ninguno presentó hierro < 60 µg, de este grupo 7 (14%) mujeres con menopausia 4 (8%) tenían ferritina elevada y de 5 (10%) mujeres sin menopausia solo 1 (2%) con ferritina elevada

Ver Tabla 1

En el análisis bivariado se encontró una fuerza de asociación entre el infarto del miocardio y las siguientes variables Hierro bajo OR 2 13 Intervalo de Confianza al 95% (IC_{95%}) 1 69-2 69 p=0 000000001, Hierro alto OR 0 87 IC_{95%} 0 29-2 61 p=0 79, ferritina alta OR 1 85 IC_{95%} 1 43-2 36 p=0 0000006, Ferritina alta y hierro bajo OR 5 95 IC_{95%} 2 2-15 6 p=0 000001, tabaquismo OR 6 38 IC_{95%} 2 8-14 7 p=0 000006, diabetes mellitus OR 1 81 IC_{95%} 1 51-2 18 p=0 0000013, hipertensión arterial OR 1 82 IC_{95%} 1 49-2 21 p= 0 000008, colesterol OR 0 67 IC_{95%} 0 50-0 90 p=0 002, triglicéridos 0 81 IC_{95%} 0 64-1 02 p=0 08, LDL OR 1 21 IC_{95%} 0 94-1 5 p=0 01, ferritina alta y HDL < 45 mg/dl OR 3 52 IC_{95%} 1 58-1 81 p=0 000001 Ver Tabla 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

El mecanismo por el que el hierro (HE) estimula la aterosclerosis es incierto, se sabe que la LDL en sí, puede atravesar el endotelio sin causar daño alguno en la pared del vaso. El HE cataliza por reacción de radicales libres y causa oxidación de la LDL, bajo el endotelio celular y en la musculatura del vaso. La oxidación de la LDL tiene capacidad citotóxica que induce cambios en el endotelio que facilita la entrada y acumulación de monocitos circulantes y de depósitos de LDL para mayor oxidación, que provoca la progresión de la lesión aterosclerótica ¹⁹⁻²¹

Así, la inflamación y la oxidación del LDL son mecanismos importantes en el proceso de la aterogénesis ²². Además, en estudios experimentales en animales se encontró que los niveles séricos de HE aumentaban cuando había daño miocárdico causado por anoxia y reperfusión ²³⁻²⁴. Estos efectos generados por la isquemia miocárdica se relacionan con la producción de radicales libres superóxido y peróxido de hidrógeno debido a la catalización y se aceleran en presencia de HE ²³.

Las lesiones ateroscleróticas son abundantes en HE, que acelera la peroxidación de los lípidos principalmente la LDL, por lo que contribuye a la disfunción endotelial en el momento del IM. Hay estudios de casos y controles que aseguran la relación de niveles elevados de FE e IM ²³⁻²⁶. Tuomainen encontró que en la hemocromatosis se aumenta el riesgo hasta dos veces de tener un evento de CI ²⁷.



Una posible asociación entre los niveles de HE y la CI se reportó en el estudio de Finnish,²⁵ que relacionó niveles altos de FE e incremento de HE en la dieta, y un aumento del riesgo de IM en hombres. Lauffer propuso una relación entre los DH y la mortalidad cardiovascular⁷

Un estudio con aterosclerosis carotídea asintomática diagnosticada por sonografía, mostró una fuerte correlación entre aterosclerosis y niveles altos de FE en hombres y mujeres, con un fuerte predominio de asociación de hipercolesterolemia²⁸. Los niveles elevados de FE y LDL tenían sinergismo para incrementar la incidencia de enfermedad arteroesclerosa y en consecuencia la muerte cardiovascular¹³

Por otra parte, Sullivan reporta que la disminución de los niveles de DH disminuye el riesgo de CI³, esta condición es apoyada con estudios de casos y controles, así como aleatorizados donde los pacientes donadores de sangre tuvieron una disminución del número de eventos de CI²⁹

En nuestro estudio encontramos que los factores de riesgo para CI como la edad, la diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, elevación de LDL, hipertrigliceridemia e hiperuricemia, fueron similares a lo descrito en la bibliografía para los paciente con IM. Encontramos además una importante relación como factor de riesgo del tabaquismo (OR 6.38 IC_{95%} 2.8-14.7 p=0.000006) y la disminución del HDL (OR 1.82 IC_{95%} 1.3 – 2.52 p=0.0000096). Datos esperados ya que son factores que facilitan el desarrollo de aterosclerosis, demostrado incluso en estudios experimentales³⁰⁻³¹

Otros de los resultados de nuestro estudio muestran claramente la relación que existe entre ellos y el IM como son. Existe un HE bajo (OR 2.13 IC_{95%} 1.69 – 2.69 p=0.00000001) que debe considerarse como factor de riesgo coronario. Aunque

la relación de HE bajo y FE elevada (OR 5.95 IC_{95%} 2.2 – 15.6 p=0.000001) y la FE elevada y HDL bajo (OR 3.52 IC_{95%} 1.58 – 1.81 p=0.0000001) tuvieron mayor valor en su relación definitiva con el IM, por aumentar el riesgo de tener CI aguda en hasta 5.95 y 3.52 veces respectivamente. Es por esto que los consideramos como factores de riesgo coronario independientes.

Por otra parte, se ha observado que la FE aumenta en los procesos inflamatorios agudos. Varios estudios de casos y controles, relacionan la FE elevada y el IM, aunque sugieren pudiera deberse solo al proceso inflamatorio agudo, asociado al IM o a otros procesos. Por este hecho, se ha buscado considerar a la FE como indicador en otras enfermedades, aunque en tres estudios de casos y controles no se encontró esta asociación,³²⁻³⁴ en otro, se encontró elevación de FE en un proceso inflamatorio diferente como el cáncer de pulmón y donde los diferentes niveles han servido como pronóstico de supervivencia.³⁵

En nuestro estudio encontramos una importante asociación de FE elevada, HE bajo e IM, sin tener una explicación clara del porque el HE está bajo.

En el estudio del metabolismo del HE durante procesos inflamatorios agudos, se ha encontrado que hay disminución del HE sérico.³⁶ Esta disminución ocurre en las primeras 6-12 horas del evento agudo, dato observado en cirugía tanto con incisiones pequeñas como grandes, y también en procesos sépticos.³⁷⁻⁴⁰ Estos cambios metabólicos del HE se deben al aumento de citoquinas como interleucina IL-1 (beta) y el factor de necrosis tumoral (FNT). La IL-1 aumenta en las primeras 2 horas, trayendo consigo junto con el FNT, aumento de la subunidad ferritina-H y por consiguiente atrapamiento de HE a nivel de monocitos y macrófagos, con la disminución del HE sérico y aumento de la FE sérica. En estudios realizados en ratones se encontró que el pico máximo de la FE es a los 2-3 días y la disminución del HE sérico entre las 6-12 horas posteriores a un evento agudo (quirúrgico).⁴¹⁻⁴⁵

Los pacientes con síndrome coronario agudo usualmente no tienen anemia, aunque los que tienen IM muestran cambios en el metabolismo del HE ^{29, 46-48} Por otra parte los pacientes con angina inestable, con dolores severos en el tórax y con pruebas de estrés positivas no muestran tales cambios ⁴⁹ Los dos síndromes coronarios difieren considerablemente en el daño tisular y la respuesta inflamatoria, lo que puede explicar los cambios del HE sérico mas importantes en el IM ⁵⁰

Aunque la causa principal del IM es la aterosclerosis, hay estudios que no encuentran una relación entre la severidad de las lesiones en las arterias coronarias en la angiografía y los niveles de FE altos ⁵¹ Como tampoco se encontró relación de lesiones carótideas severas asintomáticas y el nivel sérico de FE ⁵² En nuestro estudio a diferencia de otros, si se tuvo gran evidencia de que la FE elevada asociada a HE bajo es un factor de riesgo para CI ⁵³

Sin embargo, nuestros resultados pueden sugerir además que la FE podría ser un marcador inflamatorio de fase aguda al igual que la proteína C reactiva (PCR) La PCR se ha relacionado con la activación de interleucina-6 y citoquinas celulares, que son el reflejo de la actividad de monocitos y macrófagos que se destruyen durante el evento agudo como es el IM, el evento vascular cerebral y el evento vascular periférico La PCR se ha utilizado como factor pronóstico en fase aguda, sin demostrar ventajas como factor pronóstico a largo plazo de la actividad arteroesclerosa ⁵⁴⁻⁵⁷ Es por esto que consideramos que deben realizarse estudios posteriores para definir si la FE también pudiera emplearse como factor pronóstico reactivo de fase aguda del evento ateroscleroso (IM)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

- 1 - Los niveles elevados de depósito de hierro es un factor de riesgo para cardiopatía isquémica aguda (Infarto del Miocardio)
- 2 - El hierro sérico bajo incrementa hasta 2.13 veces el riesgo para tener cardiopatía isquémica aguda
- 3 - La asociación de niveles séricos de hierro bajo y ferritina elevada es un factor que aumenta hasta 5.95 veces el riesgo de tener un cuadro de cardiopatía isquémica aguda
- 4 - La asociación de niveles séricos de ferritina elevada y disminución del HDL incrementa hasta 3.52 veces el riesgo de presentar cardiopatía isquémica aguda

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

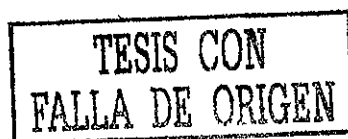
- 1 - Informe de mortalidad y morbilidad INEGI 1999
- 2 - Howes Ps, Zacharski LR, Sullivan J, et al Role of stored iron in atherosclerosis Journal of Vascular Nursing 2000, 18 (4) 109-114
- 3 - Sullivan JI Iron and the sex difference in heart disease risk Lancet 1981 1 1293-1294
- 4 - Kannel Wb Et al Menopause and risk of cardiovascular disease the study Framingham Ann Intern Med 1976, 85 447-452
- 5 - Hjortland Mc Et al Some atherogenic concomitants of menopause the Framingham Study Am J Epidemiol 1976, 103 304-311
- 6 - Gordon T Et al Menopause and coronary heart disease the Framingham Study Ann Intern Med 1978, 89 157-161
- 7 - Lauffer R Iron stores and the international variation in mortality from coronary artery disease Med Hypotheses 1991, 35 96-102
- 8 - Cook J Et al Serum Ferritin as a measure of iron stores in normal subjects Am J Clin Nutr 1974,27 681-687
- 9 - Burt J Et al Iron and coronary heart disease BMJ 1993 307 575-576
- 10 - Sullivan JI The iron paradigm of ischemic heart disease Am Heart J 1989 117 1177-1188
- 11 - Salonen J Et al High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern finnish me Circulation 1992 86 803-811
- 12 -Kiechl S Body iron stores and the risk of carotid Atherosclerosis prospective results from the Bruneck Study Circulation 1997 3300-3307
- 13 -Sullivan Blood Donation may be good for the donador iron, heart disease, and donador recruitment Vox Sang 1991 61 161-164
- 14 -Tuomainen Tp Et al Cohort study of relation between donating blood and risk of myocardial infarction in 2682 men in eastern Finlad BMJ 1997 314 793-794

- 15 -Newhouse JJ Iron status in athletes an update Sports Med 1988 5 337-357
- 16 -Pattini A Et al Serum ferritin and serum iron changes after cross country and roller sky endurance races Eur J Appl Physiol 1990, 61 55-60
- 17 -Roberts D Et al Serum Ferritin values in elite speed and synchronized swimmers and speed skaters J Lab Clin Med 1990, 116 661-665
- 18 -Rowland Tw Iron deficiency in the young athlete Pediatr Clin North Am 1990, 37 1153-1163
- 19 -Steinberg D Beyond cholesterol modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity N Engl J Med 1989, 320 915-924
- 20 -Halliwell B , Chirico S Et al Lipid peroxidation its mechanism, measurement, and significance Am J Clin Nutr, 1993 57 715-724
- 21 -Steinberg D Antioxidants and atherosclerosis a current assessment Circulation 1991,84 1420-1425
- 22 - Hulley S, Grady D, bush T, et al Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women Heart and Estrogen/Progestin Study (HERS) Resarch Group JAMA 1998, 280 605-613
- 23 - Tuomainen, tomi- Pekka MD, Punnonen, Kari MD, PhD, Nyyssonene, Kristiina PhD Salonen, Jukka T MD Association Between Bod. Iron Stores and the risk of Acute Myocardial Infarction in Men Circulation 1998, 97 (15) 1461-1466
- 24 - Ross R Atherosclerosis an inflammatory disease N Engl J Med 199, 340 115-126
- 25 - Salonen JT, Nyysson K, Lorpela H, Tuomilehto J, Seppanen R, Salonen R High stored iron levels are associated with excessive risk of myocardial infarction in eastern Finnish men Circulation 1992, 86 803-811
- 26 - Regnstrom J, Tornvall P, Kallner A, Nilsson J, Hamsten A Stored iron levels and myocardial infarction at young age Atherosclerosis 1994, 106

- 27 - Tuomainene, Tomi-Pekka MD, Kontula Md, PhD, Nyssonene, Kristina Phd, Lakka, et al Increased Risk of Acute Myocardial Infarction in Carriers of the Hemochromatosis Gene Cys 282Tyr Mutation A prospective Cohort Study in Men in Eastern Finland *Circulation*, 1999,100(12) 1274-1279
- 28 -Kiechl S, Et al Body iron Stores and presence of carotid atherosclerosis results from Bruneck Study. *Arterioscler. Thromb.* 1992 76 790-793
- 29 - Meyers, David G, Strickland, Daniel, Maloley, Pierre A, Seburg, Jeanette J, Wilson, Janet E, McManus, Bruce f Possible association of a reduction in cardiovascular events with blood donation *Heart* 1997,78 (2) 188-193
- 30 - Araujo, Jesus a, Romano, Egidio L, Brito Beatriz e Prthe, Valetin, Romano, Mirtha Bracho, María, Montano, Ramon F Iron Overload Augments the Development of Atherosclerotic Lesions in Rabbits *Atherosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology* 1995, 15 (8), 1172-1180
- 31 - de Valk, Marx JJM Iron, Atherosclerosis, and ischemic heart disease *Ar Intern Med* 1999 1542-1548
- 32 -Solymoss BC, Marci M, Gilfix BM Gelinás F, Poistras Am, Campeau L The place of ferritin among risk factors associated with coronary artery disease *Coron Artery Dis* 1994 ,5 231-235
- 33 - Moore M Folsom Ar, Barnes Rw, Eckfeldt JH Influence of blood donation and iron supplementation on indicators of iron status *Clin Chem* 1994, 40 1345-1346
- 34 - Rimm Eb, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Golditz Ga, Willet WC Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men *N Engl J Med* 1993, 328 1450-1460
- 35 - Milman N Pedrsen LM The serum ferritin concentration is a significant prognostic indicator of survival in primary lung cancer *Oncology Reports* 2002, 9 (1) 193-198
- 36 - Biesman, DH, van de Wiel, A, Beguin , Y, Kraaijenhagen, R Y Marx Postoperative erythropoiesis is limited by the inflammatory effect of surgery on iron metabolism *European Journal Of Clinical Investigation* 1995, 25 283-289

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 37 -Fitzsimmons, E J y Kaplan K Rapid drop in serum iron concentration in myocardial infarction American journal of clinical Pathology 1980, 73 552-555
- 38 - Fitzsimmons E J, and Ballantyne G H Changes in serum iron an leukocyte count associated with open heart surgery Clinical Chemestry 1983, 29 1984-1986
- 39 - Fraser, WD, Taggart D P , Fell, G S Lyon T D Wheatley, D , Garden , O J Changes in iron, zinc and copper concentrations in serum and in their binding to transport proteins after cholecystectomy and cardiac surgery Clinical Chemistry 1989, 35 2243-2247
- 40 - van Iperen, C E Kraaijenhagen, R J , Biesma, D H , Beguin, Y , Marx, J J M Iron metabolism and erythropoiesis after surgery British Journal of Surgery 1998, 85 41-45
- 41 - Alvarez Hernández, X , Licega, J Mckay, I C Induction of hypoferrmia and modulation of macrophage iron metabolism by tumor necrosis factor Laboratory investigation 1989, 61 319-322
- 42 - Baigrie, R J , Lamont, P M , Kwiatkowsky, D , Dullman, M J , Morris, P J Systemic cytokine response after mayor surgery British Journal of Surgery 1992, 279 757-760
- 43 -Gordeuk, V R Prithviraj, P , Dolinar, T and Brittenham, G M Interleukin 1 administration in mice produces hypoferrremia despite neutropenia Journal of Clinical Investigation 1988, 82 1934-1938
- 44 -van Iperen, C E , Gaillar, C A J M , Kraaijenhagen, R J Braam, G G , Marx, J J M and van de Wiel, A Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care patients Critical Care Medicine 2000, 28 2773-2778
- 45 -van Deuren, M , Twickler, Th B , de Waal Malefyt, M C , van Beem, H , van der Ven - Jongerkng, J , Elective orthopedic surgery, a model for the study of cytokine activation and regulation Cytokine 1998, 10 897-903



- 46 - Birgegard, G , Hallgren, R , Venge, P and Wide, L Serum ferritin during inflammation a study on myocardial infarction *Acta Medica Scandinavica* 1979, 206, 361-366
- 47 - Griffiths, J D , Campbell, L J , Woodruff, I W , Cruickshank, D , Matthews, J P , Hunt, D , Campbell, D F and Cowling, D C Acute changes in iron metabolism following myocardial infarction *American Journal of Clinical Pathology* 1985, 84 649-654
- 48 - Nitter- Hauge, S Serum iron, total iron-binding capacity and transferrin following acute myocardial infarction *Acta Medica Scandinavica* 1971, 190 337-340
- 49 - van Iperen , C E , Twickler, Th B , van Gurp, E , Verheggen, P W H H Hens, J , Marx , J J M , van de Wiel, A Acute myocardial infarction and not unstable angina affects iron metabolism *Cardiologie* 2000, 7 362-366
- 50 - Tsuji, Y , Miller, L L , Miller, S C , Torti, S V and Torti, F M Tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1- alpha regulate transferrin receptor in human diploid fibroblasts *Journal of Biological Chemistry* 1991,66 7257-7261
- 51 - Salymoss BC, Marcil M, Gilfix, BM, Glinas F, Poitras Am, Campeau L The place of ferritin among risk factors associated with coronary artery disease *Circulation* 1994, 5 (3) 231-235
- 52 - Moore M, Folsom AR, Barnes RW, Eckfeldt JH No association between serum ferritin and asymptomatic carotid atherosclerosis The atherosclerosis Risk in communities (ARIC) study *Am J Epidemiol* 1996, 143, (11) 1178-1179
- 53 - Hetet, G I , Elbaz, A , Gariepy , J Nicaud V Arveiler, D Morrison, C Kee, F Evans, A Simon, A Amarenco, P Cambien, F Association studies between haemochromatosis gene mutations and the risk of cardiovascular disease *European Journal of clinical Investigation* 2001, 31 (5) 382-388
- 54 - Evan Stein Laboratory surrogates for Anti-Atherosclerotic Drug Development *Am J Cardiol* 2001, (7 (suppl) 21a-26a



55 - Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ Tracy RP, Hennekens CH
Inflammation, Aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy
men N Engl J Med 1997, 336 973-979

56 - Ridker PM Hennekens CH Roitman- Johnson B, Stampfer MJ Allen J
Plasma Concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of
future myocardial infarction in apparently healthy men Lancet 1998 , 351 88-92

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS

Tabla 1

Ejemplo tabla datos demográficos de la población

Variable	Pacientes con infarto	Pacientes sin infarto	P
EDAD	60 ± 10.1	47 ± 12	.0001
COLESTEROL	174 ± 44.2	202 ± 41.9	.0001
TRIGLICERIDOS	183 ± 105	244 ± 1	.004
ACIDO URICO	6.45 ± 2.4	5.85 ± 1.5	.107
HIERRO	67 ± 40	111 ± 34.7	.0001
FERRITINA	291 ± 218	144 ± 91.8	.0001
HDL	36 ± 10.1	46 ± 9.4	.0001
LDL	102 ± 38.4	107 ± 32	.485
HEMOGLOBINA	13 ± 2.3	15 ± 1.41	.0001
HEMATOCRITO	42 ± 7.9	48 ± 4.12	.0001

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2**Fuerza de asociación de las diferentes variables con el infarto del miocardio**

VARIABLE	OR	Intervalo de Confianza al 95%	P
Edad	.71	.55 - 1	.0001
Tabaquismo	6.38	2.8 - 14.76	.0000006
Diabetes Mellitus	1.81	1.51- 2.18	.0000013
Hipertensión Arterial	1.82	1.49 - 2.21	.0000008
Hierro < 60 µg/%	2.13	1.69 - 2.69	.000000001
Hierro > 175 µg/%	.87	.29 - 2.61	.79
Ferritina Elevada	1.85	1.43 - 2.36	.0000006
Ferritina Elevada - HDL Baja	3.52	1.58 - 1.81	.0000001
Hierro Bajo - Ferritina elevada	5.95	2.2- 15.6	.000001
Triglicéridos	.81	.64 - 1.02	.08
Ac. Urico	1.1	.87- 1.39	.04
Colesterol	.67	.50 - .90	.002
HDL	1.82	1.3 - 2.52	.0000096
LDL	1.21	.94 - 1.5	.01

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN