

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE CARDIOLOGIA "LUIS MENDEZ"

**EFFECTO DE LA REHABILITACIÓN CARDIACA EN LOS NIVELES DE
ÓXIDO NÍTRICO Y MALONDIALDEHIDO COMO INDICADORES DE
MEJORA EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO

EN LA ESPECIALIDAD DE

CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

MARCO VINICIO LÓPEZ CORONA

TUTORES:

DR. SAMUEL JUSTINIANO CORDERO

JEFE DE SERVICIO DE CARDIOLOGIA PREVENTIVA Y REHABILITACIÓN CARDIACA

HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMNSXXI

DR. JUAN MANUEL GALLARDO MONTOYA

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN ENFERMEDADES NEFROLOGICAS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNSXXI

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2010



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Dr. Moisés Cutiel Calderón Abbo

Director General
UMAE, Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Jesús Salvador Valencia Sánchez

Director de Educación e Investigación en salud
UMAE, Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Samuel Justiniano Cordero

Jefe de Servicio de Cardiología preventiva y Rehabilitación Cardíaca
UMAE, Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Juan Manuel Gallardo Montoya

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI.

Dr. José Antonio Magaña Serrano

División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI.

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Graciela Hernández Pérez porque fuiste mi ayuda, mi apoyo y fortaleza en cada momento, porque viviste conmigo etapa a etapa mi vida profesional, por saber escuchar y brindarme su ayuda cuando más lo necesitaba.

A mis padres, por su apoyo incondicional en todos los proyectos de mi vida, por estar siempre conmigo a pesar de las adversidades y por haberme enseñado a pisar firme aún en caminos difíciles, por ser mi ejemplo a seguir.

A mis tutores Samuel Justiniano Cordero y Juan Manuel Gallardo Montoya, por su apoyo invaluable para terminar mi tesis, porque nunca escatimaron esfuerzos y tiempo para corregir y mejorar este trabajo, por sus palabras de aliento y estímulo, y sobre todo por su valiosa amistad que conservaré siempre.

A la Dra Gabriela Borrayo Sánchez por asesorarme en esta tesis cuando me creía perdido, por esa imagen de perseverancia y excelencia, por sembrarme el deseo de aprender.

A todos y cada uno de los médicos del Hospital de Cardiología en especial a aquellos que nos alentaban a ser cada día mejores, por su excelencia como médicos y calidad humana: Dr. Luis Antonio Moreno Ruiz, Dr. Víctor Preve Castro, Dr. Noé Zamorano Velázquez, Dr. Carlos Álva, Dr. Felipe David, Dr. José Ortegón, Dr. Arturo Martínez, Dr. Santiago Jiménez, Dr. Jesús Campos Larios, Dr. Ricardo Jauregui Aguilar, Dr. José Antonio Magaña Serrano, Dra. Alejandra Madrid Miller, Dr. Eduardo Almeida Gutiérrez, Dra. Gabriela Borrayo Sánchez, Dr. Alberto Ortega Ramírez, Dra. Alfa Larissa Nava Olivas, Dr. Sergio Ortiz Obregón, Dr. Benito Sarabia Ortega, Dr. Juan Ignacio Soto González, Dr. Jorge Guillermo Arenas Fonseca, Dr. Cecilio Cruz Gaona, Dr. Rodolfo García Lemus, Dr. Francisco Martínez Baca, Dra. Lucely Yáñez Gutiérrez, Enf. Esther Quiroz Rosales, quienes me compartieron su tiempo y conocimientos.

Muy especialmente agradezco a mis amigos y compañeros de vida: Karen Ailed Iñiguez Castillo, Linda Ileana Navarro Sánchez, Fernando Arthur Aguirre, Joaquín Ahumada Pérez, David Ibarra Quevedo, Iván Rodrigo Rodríguez Chávez, Carlos W. Avalos Arredondo, Patricia Murguía Avalos quienes compartieron conmigo aquellas que parecían interminables noches de desvelo, de momentos de gran tensión, por compartir tres años de vida excepcionales.

Este trabajo se debe en parte a la participación directa e indirecta de varias personas, a quienes les estoy muy agradecido.

Agradezco al Dr. José Ramón Paniagua (UIM-EN, Hosp. Especialidades) al Dr. Adolfo Chávez Negrete (Div. De Enseñaza e Investigación. Hosp. Especialidades) por sus atinadas sugerencias para mejorar el protocolo, a la Dra. Kitzia González Juárez, Dr. Abenamar Velarde, Dr. Rodolfo Ramírez Campillo, a mis maestros del servicio de Rehabilitación Cardíaca en especial a la Dra. Aurora Palao M, Dra. Patricia Corazón Camacho, y Dr. Saúl Salinas por su invaluable apoyo en la captación de pacientes, a la QFB. Magda Rojas Uribe por su dedicación en el cuidado y manejo de las muestras y al personal de Enfermería, Fisioterapeutas, Técnicos en electro-diagnóstico, Trabajadora social, Asistentes médicas y Secretarial del servicio de Rehabilitación Cardíaca del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" del IMSS en México, D.F.

Deseo agradecer también el apoyo del personal de la Unidad de Investigación en Enfermedades Nefrológicas del Hospital de Especialidades del CMN "Siglo XXI" donde se realizaron todas las mediciones de estrés oxidativo y antioxidativo de este trabajo.

Este trabajo fue sufragado en parte por el financiamiento No. 115403 otorgado a JM Gallardo por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT). México.

CONTENIDO

Título	Página
Resumen	5
Antecedentes	7
Justificación	12
Pregunta de Investigación	13
Hipótesis	13
Objetivos	13
Generales	13
Específicos	13
Material y Métodos	14
Diseño del Estudio	14
Criterios de Selección	15
Criterios de Inclusión	15
Criterios de Exclusión	15
Tamaño de Muestra	15
Variables Independientes	16
Variables Dependientes	16
Procedimientos	16
Obtención de Muestra	16
Determinación de Valores de Muestra	16
Procesamiento de la Muestra	16
Análisis Estadístico	17
Consideraciones Éticas	18
Resultados	19
Discusión	28
Conclusiones	30
Bibliografía	31
Anexo 1: Hoja de Recolección de Datos	35
Anexo 2: Determinación de Valores de Muestra	38
Anexo 3: Carta de Consentimiento Informado	41
Anexo 4: Registro en el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Cardiología	44

RESUMEN

EFFECTO DE LA REHABILITACIÓN CARDIACA EN LOS NIVELES DE ÓXIDO NÍTRICO Y MALONDIALDEHIDO COMO INDICADORES DE MEJORA EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica es el resultado de la arterosclerosis como consecuencia de la disfunción endotelial, la cual se relaciona con la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus, la dislipidemia y el tabaquismo como factores de riesgo. El mecanismo por el cual el ejercicio aeróbico disminuye el riesgo cardiovascular, fundamento de la rehabilitación cardiaca, aún es especulativo. Algunos autores postulan que el incremento en el óxido nítrico es uno de los principales protectores de aterogénesis y, por ende, del riesgo cardiovascular consecutivo al ejercicio.

OBJETIVO

Determinar el efecto de un programa de rehabilitación cardiaca (de un mes de duración) sobre algunos marcadores de estrés oxidativo, particularmente óxido nítrico (NOx) y malondialdehido (MDA) en sujetos con evento isquémico coronario agudo con diferentes tipos de factores de riesgo cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Al tratarse de un estudio piloto, comparativo, prospectivo transversal, se estudiaron 76 adultos de cualquier género, entre los 18 y 80 años de edad, que conformaron el grupo de estudio, así como 24 pacientes adultos entre 18 y 80 años de edad, que conformaron el grupo testigo. Todos los pacientes firmaron la carta de consentimiento informado. Los pacientes que iniciaron la rehabilitación cardiovascular (RCV) se sometieron a entrenamiento de 45 minutos diarios durante 4 semanas, se tomo una muestra de sangre al inicio (día cero) como al final de la rehabilitación (día 30). En estos pacientes se determinaron los factores de riesgo cardiovascular, presión arterial, mediciones antropométricas (estatura, peso, índice de masa corporal, relación cintura cadera), y se midieron varios marcadores de stress oxidativo como el malondialdehído (MDA, agente de la oxidación de los lípidos) determinado por el método del ácido tribarbitúrico, los productos avanzados de la glucosilación (AGEs, productos glucosilados) que se midieron por método fluorométrico, el óxido nítrico (NOX, agente vasodilatador) medido mediante el reactivo de Griess, y el glutatión (antioxidante inespecífico) medido con el reactivo de Ellman. La función cardiovascular también se registró antes y después de la rehabilitación.

RESULTADOS

El NOx se incrementó notablemente de 2.5 a 11 μ M, en tanto que el MDA disminuyó de 89.0 a 32 μ M. Los cambios en el glutatión fueron menos evidentes pero significativos, los productos de la glucosilación no parecen ser afectados por el ejercicio. Existe mejoría en la clasificación funcional de la New York Heart Association, cuando se le compara con la determinada al inicio del estudio, los pacientes del grupo testigo se mantuvieron sin cambios en los parámetros anteriormente descrito antes y después del mes de evaluación.

CONCLUSIONES

Estos resultados muestran que la RCV produce no solo mejoría en la clase funcional, sino también disminución de los niveles de la lipoperoxidación, manifestado por la disminución del MDA, con incremento en la producción de oxido nítrico (que favorece la vasodilatación), y disminución en la producción de glutatión, lo que explicaría una disminución en la generación de oxidantes sistémicos. Reuniendo todos estos resultados, es muy posible que, la RCV, influya en la mejoría bioquímica y en la protección del miocardio, y con ello mejorando la calidad de vida de los pacientes, reintegrándolos más prontamente a sus actividades cotidianas.

I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La cardiopatía isquémica es el resultado de la arterioesclerosis como consecuencia de la disfunción endotelial y se relaciona con padecimientos de riesgo vascular conocidos como la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus y la hipercolesterolemia, aunque existen otros factores aún por demostrar su peso en la disfunción endotelial como la hiperhomocisteinemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hiperfibrinogenemia, entre otros¹.

En México, el infarto agudo del miocardio y la enfermedad vascular cerebral son los principales eventos vasculares. En el año 2006, las enfermedades cardiovasculares ocuparon el tercer lugar como causa de morbilidad hospitalaria, mientras que en el año 2007, las enfermedades cardíacas ocuparon el primer lugar en mortalidad a nivel nacional². En Canadá y Estados Unidos la enfermedad coronaria es la principal causa de muerte, con aproximadamente 30% de las muertes anuales atribuidas a esta patología³.

Los pacientes que sobreviven a un evento isquémico agudo tienen mayor riesgo de padecer otro evento en corto plazo, y en ellos se deben aplicar estrictas medidas de prevención secundaria⁴. Existen diversas estrategias que han demostrado reducir el riesgo cardiovascular por aterogénesis, tales como las modificaciones en el estilo de vida (dieta, ejercicio, suspensión de tabaquismo) y el control de los padecimientos de riesgo vascular como la hiperglucemia, la hipertensión arterial sistémica y la hipercolesterolemia⁵.

Una estrategia que ha demostrado una mejoría importante en el riesgo cardiovascular secundario es la rehabilitación cardíaca⁶, la cual consiste en un programa a largo plazo, que incluye una evaluación médica previa, prescripción de ejercicios físicos, modificación de los factores de riesgo coronario, educación y consejos⁴, sin embargo, en el caso particular del servicio de rehabilitación cardíaca del Hospital de Cardiología de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", el programa de rehabilitación cumple lo descrito, pero en lo que respecta a ejercicio físico su duración se limita a un mes en las instalaciones. En general, los programas de rehabilitación cardíaca tienen dos objetivos principales⁶:

- 1) Reintegrar al paciente de la forma más completa a su vida.
- 2) Prevenir eventos de morbi-mortalidad relacionados.

La isquemia miocárdica puede causar una falla cardiaca izquierda aguda, aún en ausencia de dolor torácico o infarto del miocardio. Este grupo de pacientes es óptimamente manejado por medio de revascularización miocárdica, así como angioplastia coronaria o *bypass*⁷, por lo que este panorama brinda miles de candidatos a beneficiarse con programas de rehabilitación cardiaca.

Los programas de rehabilitación cardiaca se desarrollaron en la década de los cincuenta en respuesta a la gran incidencia de enfermedad cardiovascular. Hasta ese momento el tratamiento de pacientes con infarto agudo del miocardio (IAM) incluía períodos de reposo en cama de hasta de dos meses⁴. En la década de 1980 se señaló que los programas de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca podían ofrecer diferentes ventajas sin provocar efectos funcionales adversos⁸. Desde entonces, diversas publicaciones han reportado mejoría de la capacidad funcional mediante el uso de planes de entrenamiento físico^{9, 10, 11, 12}.

En la actualidad, estos programas ampliaron su indicación incorporando pacientes con otras cardiopatías y también individuos con múltiples factores de riesgo sin evidencia clínica de enfermedad coronaria, como herramienta de prevención primaria. El objetivo principal es rehabilitar a los pacientes cardiopatas, para que puedan retornar a una vida activa, productiva y satisfactoria, disminuyendo el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares. Esto se consigue estimulando un estilo de vida más saludable, optimizando la terapia medicamentosa e integrando el paciente armónicamente a su ambiente familiar y socio-laboral.

El programa de rehabilitación cardiaca en nuestro hospital consta de tres fases, siendo la fase uno de convalecencia (de seis a catorce días) ya sea por infarto, angina inestable de alto riesgo o revascularización miocárdica, la cual realiza:

- Prevención del síndrome de reposo prolongado.
- Ejercicios; alineación de segmentos, cuidados y protección de zonas de presión, cuidados de piel.
- Movilizaciones: activas o pasivas.
- Cambios de posición, estimulación.
- Fisioterapia respiratoria.
- Duración de acuerdo a la evolución del paciente y su periodo en terapia intensiva y piso.

La segunda fase del programa consta de una primera evaluación por el servicio de rehabilitación cardiaca, en donde se evalúa la historia clínica completa del paciente, un examen físico detallado, análisis electrocardiográfico, de radiografía de tórax, así como del ecocardiograma inicial, iniciándose así el programa de rehabilitación. En esta fase se realiza pre-condicionamiento miocardio, con duración de una a dos semanas, previa valoración integral se indica ejercicio isotónico, rítmico, repetitivo, precedido de calentamiento de 5 a 10 minutos y seguido de enfriamiento, con caminata a tolerancia en plano por metros y por duración, con una hoja de registro de pulso, con la percepción al esfuerzo. (Escala de Borg y síntomas).

Durante su segunda valoración se realiza una prueba de esfuerzo de 5 METS (65% FCM) e Inicio de calistenia por 2 o 3 semanas, con duración de la sesión de 30 minutos, con toma de presión arterial y frecuencia cardíaca, cuenta con una fase de relajación (10 minutos), una fase de calentamiento (Función motora gruesa, 5 minutos), así como una fase de entrenamiento cardiovascular (Ejercicios de calistenia, isométricos, sin carga con actividad física no mayor a 5 METS por 20 minutos), y una fase de enfriamiento (Relajación muscular y respiratoria 5 minutos), continuando con caminata en casa hasta alcanzar 2500 metros, valorando los resultados de laboratorio.

En la tercera valoración el paciente se somete a una segunda prueba de esfuerzo de 7 METS (75% FCM) e Inicio de ergometría (por 2 o 3 semanas), con fase de calentamiento (Función motora gruesa, 5 minutos), una fase de entrenamiento (Bicicleta ergométrica, sin resistencia) por 30 minutos, la fase de enfriamiento y relajación muscular dura 5 minutos, llevando al paciente a una caminata de hasta 3350 metros.

La cuarta y última valoración consta de una tercera prueba de esfuerzo de 10 METS (llegando al 85% FCM), en donde se determina su clase funcional, el umbral isquémico, valoramos el ecocardiograma de control, incorporando al paciente a sus actividades de la vida cotidiana, egresándose del servicio, indicando continuar con calistenia, caminata y control de factores de riesgo cardiovascular de por vida, con seguimiento en su hospital general de zona.

Existe evidencia de que la actividad física puede modificar el proceso inflamatorio, datos que sugieren que la disminución de la inflamación está asociada a un incremento del ejercicio¹³.

La disfunción endotelial puede definirse como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación¹. De manera reciente se ha demostrado que la vasorreactividad dependiente del endotelio predice la recurrencia de inestabilidad y la presentación de eventos clínicos en pacientes con síndromes coronarios agudos¹⁴. Además, la disfunción endotelial es predictiva de eventos adversos posteriores a una cirugía vascular o una intervención coronaria.

Se piensa que la relación entre los factores de riesgo cardiovasculares y la disfunción endotelial es mediada por medio de la vía común del estrés oxidativo incrementado, aunque los mecanismos exactos difieren en diversas patologías¹⁵. Se sabe que la diabetes, hipertensión, hiperlipidemia y el tabaquismo, causan estrés oxidativo y se ha demostrado que todos llevan a la disfunción endotelial, donde diversas moléculas juegan papeles importantes en la función endotelial, dentro de éstas la más prominente y central es el óxido nítrico (NOx), cuya biodisponibilidad se reduce en presencia de especies de oxígeno reactivo, generadas durante el estrés oxidativo¹⁵.

La importancia del óxido nítrico (NO) radica en sus cuatro propiedades fisiológicas: su capacidad de producir vasodilatación, su actividad antiagregante / anti-adhesión plaquetaria, inhibidora de la proliferación y migración de células musculares lisas e inhibidora de la activación leucocitaria. Estas funciones se alteran en diversas patologías vasculares y se produce disfunción endotelial, lo cual condiciona que la producción de NOx por el organismo se altere, de lo que se deriva la pérdida de sus propiedades fisiológicas y aumento del riesgo cardiovascular¹⁶. Por otro lado, el ejercicio físico produce un incremento en la biodisponibilidad de NOx, tanto en individuos sanos, como en individuos con falla cardíaca crónica o enfermedad coronaria^{17, 18}.

El mecanismo por el cual el ejercicio aeróbico disminuye el riesgo cardiovascular, fundamento de la rehabilitación cardíaca, aún es especulativo. Algunos autores postulan que el incremento en el óxido nítrico (NOx) es uno de los principales protectores de aterogénesis y, por ende, del riesgo cardiovascular consecutivo al ejercicio.¹²

Laurent y cols.¹² realizaron un estudio en el que evaluaron los niveles de NOx en pacientes con falla cardiaca crónica, y pacientes con enfermedad coronaria, sometidos a un programa de rehabilitación cardiaca, comparando el efecto del ejercicio físico realizado en inmersión y el ejercicio realizado fuera del agua, encontrando que al final del programa de rehabilitación, la concentración de nitrato (principal metabolito del NOx) plasmático fue significativamente mayor que al principio del programa en los grupos que realizaron ejercicios en inmersión, mientras que en los grupos que realizaron ejercicios fuera del agua, el aumento fue leve, sin ser estadísticamente significativo, lo cual sugiere un verdadero reforzamiento en el efecto benéfico del ejercicio físico en inmersión. En cada grupo, la capacidad cardiorrespiratoria de los pacientes incrementó significativamente después de la rehabilitación, aunque no se encontró relación directa entre ésta y el aumento de la concentración plasmática de nitrato¹².

Otro biomarcador implicado en el daño endotelial, producto secundario de la peroxidación lipídica, es el malondialdehído¹⁹, dado que los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares pueden sufrir oxidación iniciando una reacción en cadena con la formación de radicales peroxilos, hidroperoxilos grasos y aldehídos, todos responsables de los efectos tóxicos a nivel de la pared vascular²⁰. Rabago-Velasco y cols. demostraron el papel del malondialdehído como medida del estrés oxidativo y su utilidad como marcador bioquímico de peroxidación lipídica tanto en los pacientes con enfermedad coronaria como en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En el primer grupo, se encontraron valores significativamente mayores de malondialdehído respecto a los diabéticos y al grupo control, sobre todo en pacientes con infarto agudo al miocardio reciente. Además, el aumento del nivel plasmático del malondialdehído fue independiente de los valores normales de lípidos y lipoproteínas y de la presencia o ausencia de diabetes mellitus tipo 2²¹.

Con base en la bibliografía disponible, no pudimos encontrar estudios que correlacionen el efecto del ejercicio aeróbico, sobre los parámetros hemodinámicos, metabólicos, y en la respuesta del stress oxidativo como son los niveles plasmáticos de NOx, MDA, productos tardíos de la glucosilación (AGEs) y Glutación, en pacientes con cardiopatía isquémica que ingresan a un programa de rehabilitación cardiovascular (RCV).

El objetivo del presente estudio es determinar el efecto de la rehabilitación cardiovascular (RCV) de un mes de duración sobre los niveles plasmáticos de algunos marcadores de stress oxidativo en sujetos con cardiopatía isquémica con diferentes tipos de riesgo cardiovascular.

II. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad en el mundo occidental⁴. En México, el infarto agudo al miocardio y la enfermedad vascular cerebral son los principales eventos vasculares. En 2006, las enfermedades cardiovasculares ocuparon el tercer lugar como causa de morbilidad hospitalaria, mientras que en el año 2007, las enfermedades cardíacas ocuparon el primer lugar en mortalidad a nivel nacional².

Los pacientes que sobreviven a un evento isquémico tienen gran riesgo de padecer otro a corto plazo, por lo que deben ingresar a un programa de RCV⁴. La RCV ha demostrado ser efectiva en la prevención de estos eventos y en la mejoría del estado de estos pacientes, teniendo como beneficios⁴:

- Mejoría de la tolerancia al ejercicio
- Mejoría de los síntomas
- Mejoría de los niveles lipídicos
- Abandono del hábito de fumar.
- Reducción de la mortalidad

A pesar de haber sido demostrado fehacientemente que la rehabilitación a corto y mediano plazo tiene beneficios sustanciales, los mediadores moleculares de este beneficio han sido postulados, pero no demostrados; aquí el beneficio de los procesos anti-inflamatorios relacionados con el incremento en el gasto cardíaco y estrés muscular.

Algunos autores sugieren que el incremento en el gasto cardíaco, incrementa la fricción endotelial²² con lo que se logra incremento del NOx y disminución del estrés oxidativo, lo que beneficiaría la placa aterosclerosa de los vasos afectados; sin embargo esta hipótesis no ha sido demostrada.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cual sería el efecto del programa de rehabilitación cardíaca con duración de un mes, sobre los niveles plasmáticos de oxido nítrico (NOx) y malondialdehido (MDA) como indicadores de estrés oxidativo, en pacientes con cardiopatía isquémica aguda?

IV. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Un programa de rehabilitación cardiaca modifica la producción de NOx y los niveles de MDA plasmáticos como indicadores de estrés oxidativo en sujetos con cardiopatía isquémica aguda.

V. OBJETIVOS

General

Determinar el efecto de un programa de rehabilitación cardiaca de un mes sobre algunos marcadores de estrés oxidativo, en sujetos con cardiopatía isquémica con diferente tipo de riesgo cardiovascular..

Específicos

- 1.- Determinar las concentraciones plasmáticas de NOx en los pacientes que se someten a rehabilitación cardiaca al inicio y al final de programa.
- 2.- Determinar las concentraciones plasmáticas de MDA en los pacientes que se someten a rehabilitación cardiaca al inicio y al final de programa.
- 3.- Determinar las concentraciones plasmáticas de Glutación en los pacientes que se someten a rehabilitación cardiaca al inicio y al final de programa.

4.- Determinar las concentraciones plasmáticas de AGEs en los pacientes que se someten a rehabilitación cardiaca al inicio y al final de programa.

5.- realizar las mediciones anteriores en los pacientes del grupo testigo que por causas ajenas al servicio no pudieron efectuar su programa de rehabilitación cardiovascular (RCV) y compararlas con los que sí lo hicieron.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

1.- Universo de estudio:

Pacientes con diagnostico de cardiopatía isquémica aguda

2.- Población:

Se trata de un estudio piloto, de tipo comparativo, prospectivo, en pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que sean referidos al Servicio de Rehabilitación Cardiaca del Hospital de Cardiología de la Unidad Médica de Alta Especialidad en el Centro Médico Nacional Siglo XXI que acudan durante los meses de Julio de 2009 a Julio de 2010 para su valoración inicial.

3.- Diseño de estudio:

Comparativo, prospectivo transversal.

4.- Criterios de Selección:

La selección de los sujetos del grupo de estudio, se realizó mediante la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes citados por primera vez para valoración en el servicio rehabilitación cardiaca, que cumplieran los criterios de selección, la selección del grupo testigo, se realizó a todos aquellos pacientes con evento isquémico coronario agudo, que cumplieran con los criterios de selección, pero que por alguna razón no fueron enviados al servicio de rehabilitación cardíaca, (pacientes foráneos o con limitaciones físicas).

	GRUPO DE ESTUDIO	GRUPO TESTIGO
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> ⊃ Pacientes entre 18 y 80 años de edad con indicación de rehabilitación cardiaca que acudan a su valoración inicial. ⊃ Antecedentes de cardiopatía isquémica o evento isquémico coronario. ⊃ Presencia de al menos uno de los siguientes factores de riesgo coronario: hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo o diabetes mellitus. ⊃ Aceptación y firma de la carta de consentimiento informado. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊃ Pacientes entre 18 y 80 años de edad que hayan cursado con un síndrome isquémico coronario agudo del tipo infarto o angina inestable de alto riesgo, que por algún motivo no entraron al programa de rehabilitación cardiaca: <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes foráneos. 2. Limitación física. ⊃ Antecedentes de cardiopatía isquémica o evento isquémico coronario. ⊃ Presencia de al menos uno de los siguientes factores de riesgo coronario: hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo o diabetes mellitus. ⊃ Aceptación y firma de la carta de consentimiento informado.
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> ⊃ Padecimientos nefrológicos, hematológicos, hepáticos u oncológicos referidos en la historia clínica. ⊃ Uso de isosorbide, excepto que su administración se realice 3 horas antes a la toma de muestra como mínimo. ⊃ Antecedentes de: valvulopatías, prótesis valvulares, miocardiopatías, cardiopatías congénitas u otras cardiopatías. ⊃ Pacientes con marcapasos. ⊃ Pacientes con cáncer en quimioterapia al momento de tomar la muestra. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊃ Padecimientos nefrológicos, hematológicos, hepáticos u oncológicos referidos en la historia clínica. ⊃ Uso de isosorbide, excepto que su administración se realice 3 horas antes a la toma de muestra como mínimo. ⊃ Antecedentes de: valvulopatías, prótesis valvulares, miocardiopatías, cardiopatías congénitas u otras cardiopatías. ⊃ Pacientes con marcapasos. ⊃ Pacientes con cáncer en quimioterapia al momento de tomar la muestra.

Criterios de eliminación	≥ Suspensión de la prueba de esfuerzo a menos que sea citado para otra valoración posteriormente. ≥ Suspensión de la rehabilitación cardiaca. ≥ Prueba de esfuerzo positiva en la valoración inicial. ≥ Pacientes que decidieron abandonar el estudio.	≥ Todos aquellos pacientes que no acudan para su 2da toma de muestra. ≥ Pacientes que decidieron abandonar el estudio.
---------------------------------	---	---

Variables

Las variables a considerar principalmente serán el NOx y el MDA. Además, se tendrán en cuenta el riesgo cardiovascular, clase funcional, la presión arterial, la frecuencia cardiaca al principio y al final del programa de rehabilitación y otra información expuesta en la hoja de recolección de datos (*ver anexo 1*).

Obtención de la muestra

Se realizará el interrogatorio en la valoración inicial para determinar los factores de riesgo y se tomarán dos muestras de 5 ml de sangre venosa como sigue:

- a) En la valoración inicial antes de iniciar la primera prueba de esfuerzo. Esta muestra se tomará con el fin de establecer los valores basales de NOx y MDA.
- b) Al finalizar la rehabilitación cardiaca antes de la última prueba de esfuerzo (a las cuatro semanas). La utilidad de ésta muestra es para comparar el efecto neto de la rehabilitación cardiaca en los niveles de NOx y MDA.

En la valoración inicial, posterior a la primera prueba de esfuerzo, se determinó la clase funcional de cada paciente, así como sus variables de frecuencia cardiaca, presión arterial y riesgo cardiaco.

En los pacientes del grupo testigo se les tomó una muestra de sangre venosa (5 ml) y se les cito para un mes después para valoración cardiovascular, donde se tomó la segunda muestra. Además, se tomaron ciertas mediciones de laboratorio contenidas en el expediente clínico como se describe en el *anexo 1*.

Procesamiento de la muestra

La muestra se mantendrá en hielo durante el tiempo de consulta en el servicio de rehabilitación cardiaca (máximo 4 horas para la primera muestra), luego se enviará a la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas donde será analizada con base en los procedimientos descritos en el *anexo 2*.

Análisis estadístico

Los datos se presentarán, como la media \pm una desviación estándar, a no ser que se indique otra cosa estándar. Las variables continuas de los participantes se comparan entre sí antes y después del ejercicio intenso utilizando la prueba de la "t de Student" (en caso de ser no pareada se usará la prueba de "U de Mann-Whitney para variables independientes). La prueba pareada de la "t de Student se usará para comparar los niveles de MDA antes y después del ejercicio. El valor de $p < 0.05$ con un 95% en el intervalo de confianza se considerará como estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizarán con un paquete de computación (InStat V 2.03, GraphPad Software, San Diego, CA.USA).

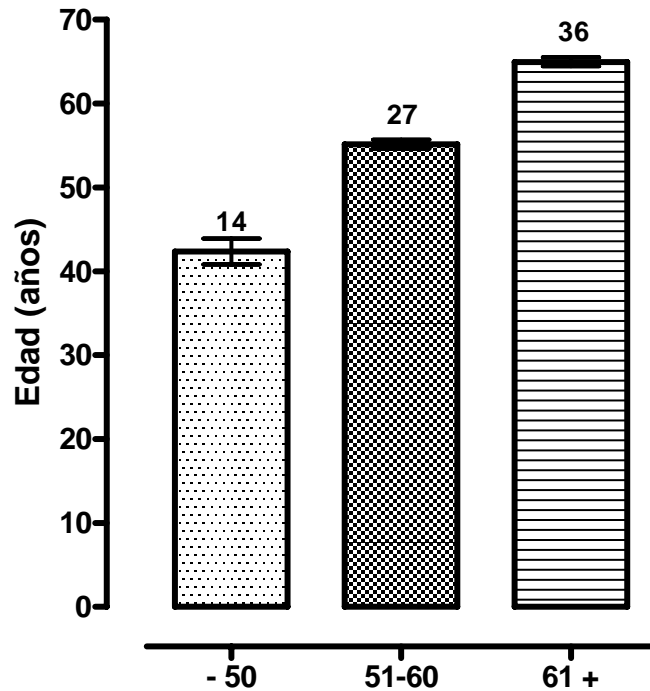
VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al tratarse de un estudio en seres humanos, se siguieron los principios expuestos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial²³ y lo correspondiente a investigación en seres humanos contenidos en el título quinto de la Ley General de Salud²⁴. Para esto, a todos pacientes se les invitó al estudio explicándoles a detalle todo el proceso, sus riesgos y beneficios, y se les solicitó su anuencia en la carta de consentimiento informado (*ver anexo 3*).

Este proyecto fue registrado en el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Cardiología y recibió el número de registro **R-2009-3604-13** con fecha **04** del mes de **septiembre** del año **2009** (Anexo 4.)

VIII. RESULTADOS

Se estudiaron 100 pacientes, de los cuales 76 (67 hombres y 9 mujeres; 27 con diabetes mellitus (DM) y 49 sin DM), 2 pacientes del grupo RCV fueron excluidos por que presentaron cambios electrocardiográficos durante la prueba de esfuerzo inicial. Veinticuatro pacientes conformaron al grupo testigo, (20 hombres y 4 mujeres; 13 con DM y 11 sin DM) al grupo testigo (sin RCV). En la gráfica 1 se muestra la distribución por edades de los pacientes con RCV. En el cuadro I se muestran las características generales de los pacientes.



Gráfica 1. Distribución por edad en pacientes con RCV

Cuadro I. Características generales de los pacientes en estudio.

Característica	Testigo (promedio ± DS (rango))	RCV (promedio ± DS (rango))	Valor de P
Edad (años)	64 ± 12.53 (37 - 89)	57.49 ± 9.21 (33 - 72)	0.0073
Peso (kg)	69.54 ± 13.81 (42 - 103)	71.79 ± 12.06 (48 - 111)	0.4455
Estatura (cm)	1.62 ± 0.010 (1.37 - 1.84)	1.65 ± 0.07 (1.44 - 1.82)	0.0397
IMC (kg/m ²)	26.79 ± 4.6 (20.55 - 38.77)	26.4 ± 3.61 (19.71 - 35.56)	0.6689
Diám. Cintura (cm)	95.83 ± 12.95 (76 - 130)	91.05 ± 9.38 (71 - 118)	0.0521
Diám. Cadera (cm)	96.96 ± 12.21 (76 - 134)	95.34 ± 8.33 (76 - 119)	0.4563
Relación Cintura/Cadera	0.98 ± 0.046 (0.9 - 1.06)	0.95 ± 0.06 (0.76 - 1.08)	0.0273
FC (latidos/min)	74.25 ± 9.54 (62 - 96)	66.09 ± 11.28 (44 - 88)	0.0019
TAS (mmHg)	117.2 ± 9.59 (100 - 130)	102.66 ± 13.36 (80 - 160)	0.0001
TAD (mmHg)	75.04 ± 10.84 (50 - 90)	67.8 ± 7.07 (50 - 90)	0.0003
TAM (mmHg)	91.66 ± 2.33 (66.6 - 103.3)	79.56 ± 8.24 (63.33 - 106.67)	0.0001
FEVI (%)	44.71 ± 11.28 (25 - 75)	52 ± 11 (20 - 79)	0.0061

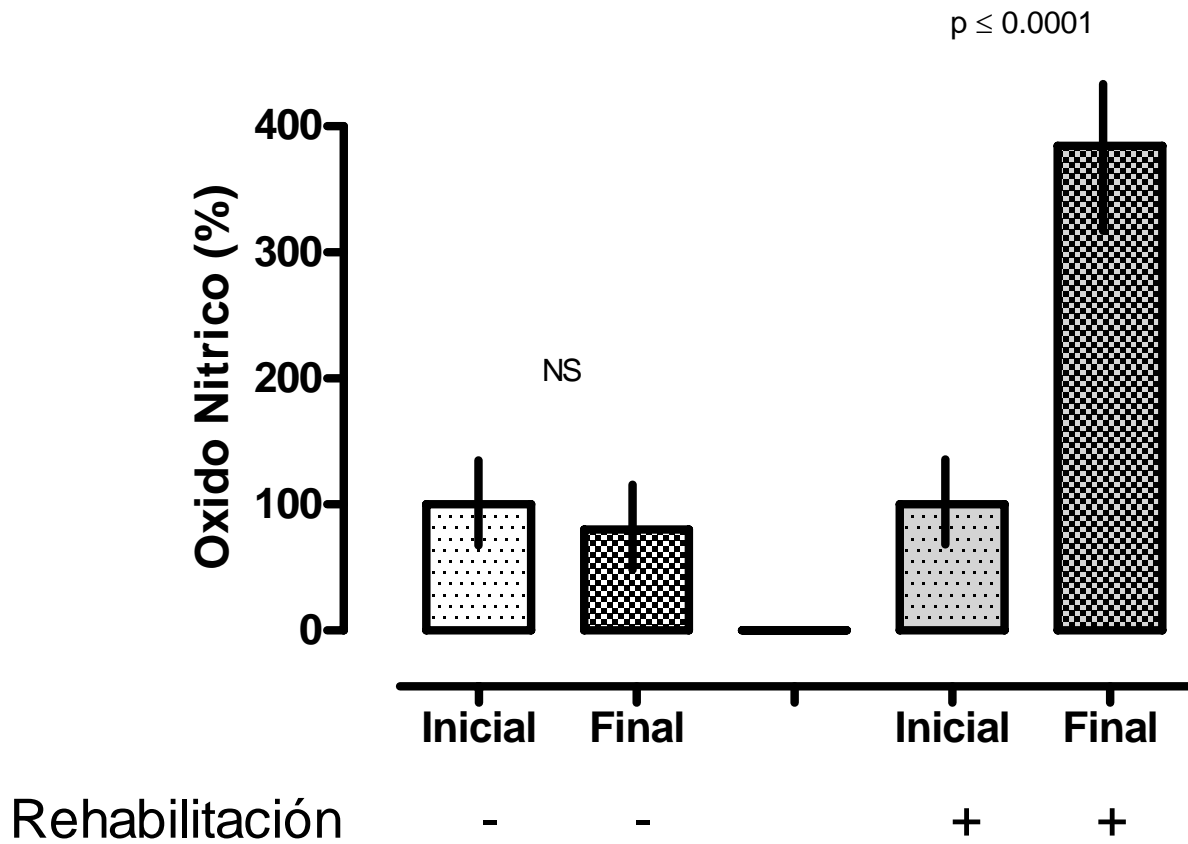
IMC = índice de masa corporal; FC = frecuencia cardiaca; Diam = diámetro; TAS= tensión arterial sistólica; TAD= tensión arterial diastólica; TAM = tensión arterial media.

Cuadro II. Valores de las mediciones de bioquímica clínica en pacientes con síndrome isquémico coronario agudo sin y con RCV.

	Testigo (promedio ± DS (rango))	RCV (promedio ± DS (rango))	Valor de P
Hematocrito (%)	39.24 ± 5,69 (29.4 - 52)	37.25 ± 5.92 (25.7 - 50.1)	NS
Hemoglobina (g/dL)	13.07 ± 1.8 (9.6 - 16.5)	12.68 ± 2.16 (8.6 - 17.6)	NS
Glucosa (mg/dL)	119.04 ± 32.23 (83 - 222)	117.7 ± 35.71 (60 - 253)	0.8698
Creatinina (mg/dL)	0.9 ± 0.2 (0.6 - 1.2)	0.96 ± 0.21 (0.59 - 1.8)	0.1802
Urea (mg/dL)	34.47 ± 11.87 (13 - 62)	32.9 ± 13.05 (14.1 - 81)	0.6784
Acido úrico (mg/dL)	5.7 ± 0.94 (4.6 - 6.9)	6.06 ± 1.87 (2.8 - 9.5)	0.2640
Triglicéridos (mg/dL)	158.68 72.51 ± (70 - 391)	154.23 ± 70.42 (54 - 393)	0.8079
HDL (mg/dL)	35 ± 12.12 (14 - 66)	36.71 ± 9.63 (18 - 79)	0.5306

Mediciones Bioquímicas:

El NOx se incrementó notablemente de 2.5 a 11 uM Para efectos de comparación en la grafica 2 se muestran las diferencias normalizadas de óxido nítrico para compara los pacientes que fueron sometidos a RCV de los que no, se puede apreciar que el oxido nítrico se incrementa al final de la RCV en los pacientes que la realizaron (grafica 2).

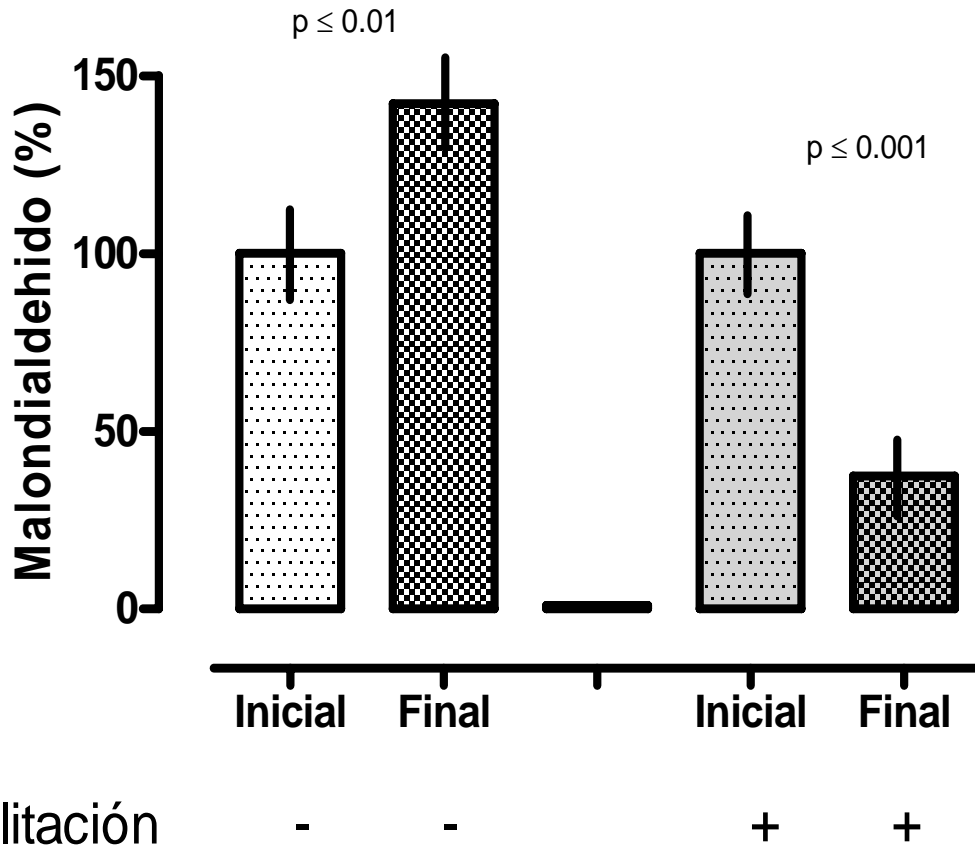


Grafica 2. Cambios en el oxido nítrico antes y después de un mes, sin y con RCV.

Con respecto al MDA se aprecia que disminuye notablemente en los paciente que realizaron la RCV, disminuyó de 89.0 a 32 uM, mientras que los pacientes que no se sometieron a la RCV en lugar de disminuir parece aumentar, en la grafica 3 se muestran los datos normalizados de MDA.

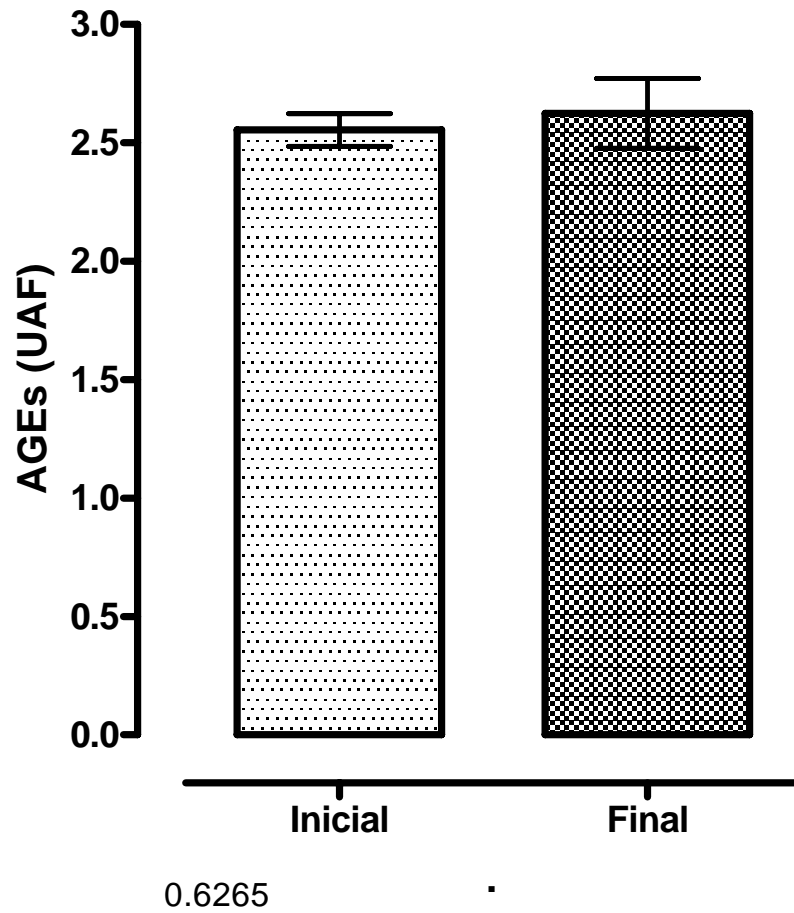
Los productos de la glucosilación no parecen ser afectados por el ejercicio, pues no hay diferencias entre el inicio y el final de la RCV (grafica 4).

Los cambios en el glutatión fueron menos evidentes pero significativos (grafica 5).



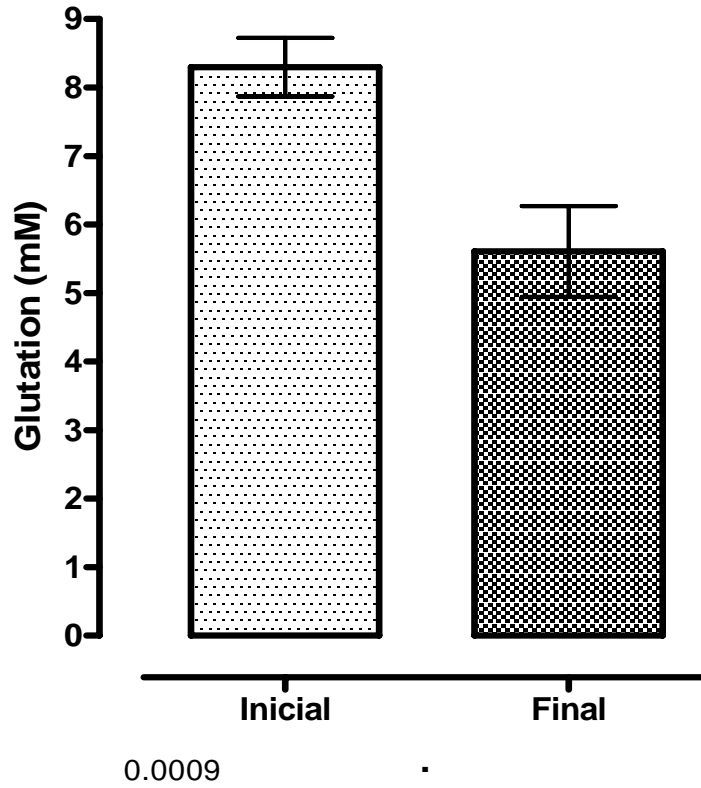
Grafica 3. Datos normalizados de MDA en pacientes que no se sometieron a RCV con respecto a los que sí lo hicieron.

AGEs en pacientes con RCV



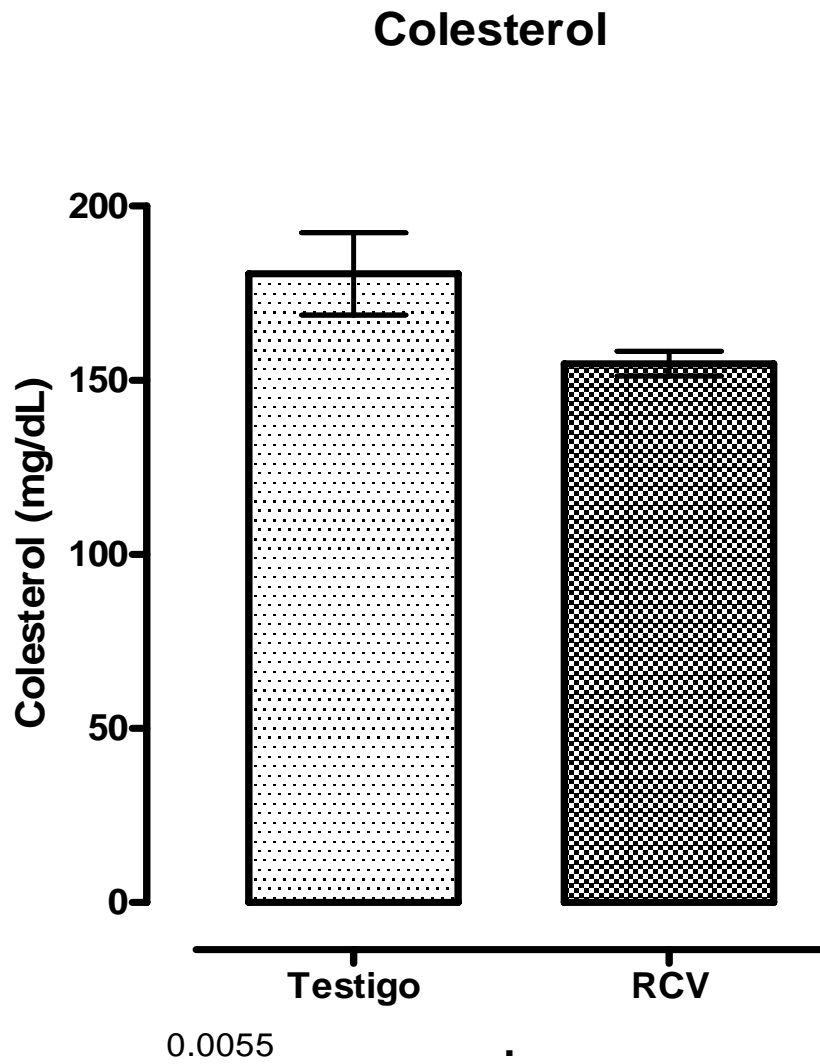
Grafica 4. Valores de los productos tardíos de la glucosilación antes y después de la RVC.

Glutation en pacientes con RCV

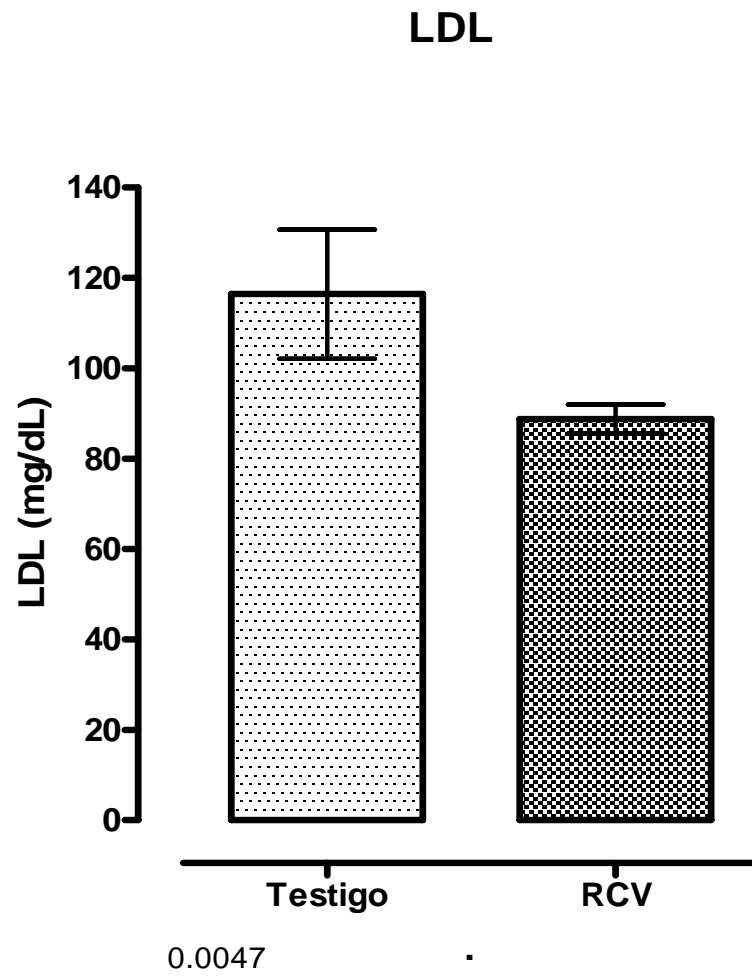


Grafica 5. Cambios en la el glutatión de los pacientes antes y después de la RCV.

El colesterol y las lipoproteínas de baja densidad se van también modificadas por el efecto del ejercicio, pues ambas disminuyen de manera significativa (figuras 5 y 6 respectivamente).



Grafica 6. Cambios en el colesterol de los pacientes antes y después de la RCV



Grafica 7. Cambios en los LDL de los pacientes antes y después de la RCV

IX. DISCUSIÓN

Las enfermedades cardiacas son cada vez más frecuentes en la población mexicana, y desde hace varios años se le considera como un problema de salud mundial, sin embargo, a pesar de que este problema de salud crece, los estudios sobre el efecto del ejercicio como una terapéutica medica mas, no están bien fundamentados como lo están los estudios farmacológicos. Así pues, el propósito de este trabajo fue estudiar el efecto de la rehabilitación cardiovascular de un mes de duración en los pacientes con síndrome isquémico coronario agudo tras su egreso hospitalario. El programa de RCV en modo grueso consiste en someter al paciente a una evaluación clínica multidisciplinaria (cardiología, endocrinología, dietología y psicología). Iniciando una primera fase de pre-acondicionamiento miocárdico con una caminata de hasta 2500 metros, con prueba de esfuerzo de 5 METs esperando llegar al 65 % de su frecuencia cardiaca máxima esperada. Continúan con dos semanas de calistenia por 30 min con toma de presión arterial y frecuencia cardiaca, posteriormente se inicia ergometría por dos semanas mas y camina de 3350 metros.

Para la realización de este trabajo se requirió de la participación activa de los pacientes y de que nos donaran dos muestras de sangre al inicio y al final de la RCV para ser empleadas para los estudios de los marcadores de estrés oxidativo.

Como se muestra en el cuadro I, no existen diferencias significativas en los parámetros cuantificados como edad, peso, estatura o IMC, de manera similar tampoco presentaron cambios en la frecuencia cardiaca o las presiones arteriales por lo que ambas poblaciones (pacientes del grupo testigo o pacientes en RCV) son muy similares y por tanto comparables.

En cuanto a los valores de las mediciones de bioquímica clínica en los pacientes con síndrome isquémico coronario agudo sin y con RCV encontré que también no había diferencia en los niveles de hematocrito, hemoglobina, glucosa, creatinina, urea, ácido úrico, triglicéridos o HDL.

Sin embargo en el NOx se incrementó significativamente de 2.5 a 11 uM, esto es un incremento del 300% en los pacientes con RCV versus a los paciente sin rehabilitación cuya cifras fueron muy similares tanto al inicio como al final del mes de observación (grafica 2), este cambio sugiere poderosamente que el ejercicio como terapia, incrementa la síntesis de oxido nítrico lo que a su vez podría mejorar la vasodilatación general de los sujetos en rehabilitación.

El malondialdehído, un marcador de la peroxidación de los lípidos se ha empleado para el estudio de diversas condiciones fisiopatológicas desde la evaluación del semen humano normal³⁷ a estudios en diabéticos con enfermedad coronaria²² estudio en el que se demuestra que los pacientes con angina y con infarto tiene incrementos 165% y 138% respectivamente con respecto al grupo constituido por sujetos sanos. Aunque en este trabajo no estudiamos sujetos sanos si realizamos la comparación de dos grupos muy similares en características generales como de tipo de enfermedad, y se encontró que los sujetos que no se someten a la RCV parece deteriorarse más en el sentido bioquímico, pues lejos de mantenerse igual o disminuir, los valores de MDA aumentaron 50% con respecto al inicio y al final de un mes de evolución (gráfica 2), de manera opuesta, los pacientes que si se sometieron al programa de RCV los valores de MDA disminuyeron de manera drástica de 89.27 ± 8.46 a $32.32 \pm 13.37 \mu\text{M}$ (gráfica 2). Esto sugiere que los pacientes en RCV disminuye la peroxidación de los lípidos y consecuentemente el estrés oxidativo sistémico.

En ambos grupos de pacientes se tiene un número relativamente elevado de pacientes diabéticos, para indagar sobre si la diabetes mellitus era una posible causa de estrés oxidativo adicionada al daño miocárdico estudiamos lo valores de los productos avanzados de la glucosilacion (AGEs) y encontramos que no hay diferencias alguna entre ellos, de tal forma que los AGEs no participan agravando el estado de oxidación sistémica, además de que los AGEs no parecen ser afectados por el ejercicio, pues no hay diferencias entre el inicio y el final de la RCV (grafica 4).

El glutatión (un marcador de anti-oxidación inespecífico) tiende a disminuir en los pacientes con RCV al final de la RCV (5.61 ± 0.66) en comparación con las mediciones previas (8.30 ± 0.43) (grafica 5). Lo que sugiere que si hay una disminución en el glutatión entonces también hay disminución en el estrés oxidativo sistémico.

El hecho de que tanto el colesterol como las lipoproteínas de baja densidad se vean también modificadas por el efecto del ejercicio, indica que esta aumentado el metabolismo de la grasas, lo que a su vez explicaría la disminución de la lipoperoxidación y en consecuencia la disminución del estrés oxidativo.

X. CONCLUSIONES

Tomando en conjunto todas estas mediciones, el incremento de la síntesis de óxido nítrico, disminución en la producción de MDA, disminución en el glutatión total, y disminución de colesterol y LDL, pensamos que la RCV tiene un poderoso efecto sobre la mejoría de la función cardíaca, no solo por los efectos en la hemodinámica y la función ventricular ampliamente descrita en la literatura, sino también por la vasodilatación producida por el incremento en la expresión del NOx como la disminución del estrés oxidativo, lo que en su conjunto ayuda de manera importante en la mejoría no solo cardiovascular sino general de los pacientes que se someten a la RCV.

Este estudio corrobora que el estrés oxidativo se incrementa en los pacientes con un evento cardiovascular de origen isquémico.

Como lo han descrito otros grupos, el cumplir un programa de RCV, con ejercicio y la intervención multidisciplinaria, incrementa la síntesis de NOx, la vasodilatación, lo que traduce mejoras en la función endotelial.

Con la rehabilitación cardiovascular se mejora la función cardíaca, y el estado general de los pacientes, pues el ejercicio y la intervención multidisciplinaria del programa de RCV:

1. Incrementa los valores del vasodilatador óxido nítrico
2. Disminuye la oxidación de los lípidos (MDA)
3. Disminuye la producción de antioxidantes por disminución de los oxidantes
4. No modifica la glucosilación molecular

REFERENCIAS

1. Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006; 6: 21A-30A.
2. Sistema Nacional de Información Estadística y Geográfica (SNIEG). Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/espanol/rutinas> (2007).
3. Heart and Stroke Foundation of Canada (HSFC). Incidence of cardiovascular disease. <http://www.heartstroke.ca> (10 abr 2006).
4. Sanagua J, Acosta G, Rasmussen R. Ejercicios y Rehabilitación Cardíaca. En: Sanagua J, Acosta G. *Cardiología del ejercicio*. Catamarca: Editorial Científica Universitaria; 2005. p. 219 – 240.
5. Cruz JM. Prevención Secundaria de la Cardiopatía Isquémica. *Arch Cardiol Mex* 2004; 71(1): 190-193.
6. Ilarraza H. Rehabilitación y prevención cardiovascular: el complemento necesario a la terapéutica de hoy [editorial]. *Arch Cardiol Mex* 2003; 73: 247-252.
7. Cecere R, Latter D, Chiu RCJ, Fitchett R. An integral approach to the surgical management of heart failure. *Can J Cardiol* 1995; 11 (5): 407-14.
8. Tyni-Lenné R, Gordon A, Sylvén C. Skeletal muscle endurance training improves peripheral oxidative capacity, exercise tolerance, and health-related quality of life in women with chronic congestive heart failure secondary to either ischemic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1025-9.
9. Coats A, Adamopoulos S. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 2119-31.
10. Meyer K, Schwaibold M, Roskamm H. Effects of short-term exercise training and activity restriction on functional capacity in patients with severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1017-22.

11. Jiménez VA, Castillo L, Orea A, Asensio E, Corzo D, Cano A, et al. Influencia de un programa de rehabilitación física mixto en la evolución de pacientes con insuficiencia cardiaca. *Med Int Mex* 2006; 22: 375-85.
12. Laurent M, Daline T, Malika B, Fawzi O, Philippe V, Benoit D, et al. Training-induced increase in nitric oxide metabolites in chronic heart failure and coronary artery disease: an extra benefit of water-based exercises. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16(2): 215-21.
13. Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol* 2001; 153 (3): 242-50.
14. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeither AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient. *Circulation* 2004; 110: 1926-32.
15. Martin BJ, Anderson TJ. Risk prediction in cardiovascular disease: The prognostic significance of endothelial dysfunction. *Can J Cardiol* 2009; 25 (A): 15A-20A.
16. López-Espada C. Óxido nítrico: puesta al día [resumen]. *Angiología* 2005; 57: 253-8.
17. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1652-60.
18. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 2004; 561: 1-25.
19. Michel F, Bonnefont-Rousselot D, Mas E, Drai J, Thérond P. Biomarkers of lipid peroxidation: analytical aspects. *Ann Biol Clin* 2008 Nov-Dec; 66(6): 605-20.
20. Olguín G, Meléndez G, Zúñiga A, Pasquetti A. Antioxidantes y aterosclerosis. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2004; 12(4):199-206

21. Balligand JL, Feron O, Dessy C. eNOS activation by physical forces: from short-term regulation of contraction to chronic remodeling of cardiovascular tissues. *Physiol Rev* 2009 Apr; 89(2): 481-534.
22. Rabago-Velasco M, Cortez-Valero H, Aguilar-Parada E, Arellano-Pérez H, Vázquez-Chávez C, et al. Malondialdehído plasmático en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en pacientes con enfermedad coronaria. *Gac Méd Méx* 2000; 136(1): 23-30.
23. AMM. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos. Disponible en: <http://www.wma.net/s/policy/b3.htm> (accesado el 10/julio/2009).
24. Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación 7 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 11 de junio de 2009.
25. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. 248-254. 1976. analysis of nitrite, nitrate and [¹⁵N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982; 126: 131-138.
26. Wade CR, van Rij AM. Plasma thiobarbituric acid reactivity: Reaction conditions and the role of iron, antioxidants and lipid peroxy radicals on the quantitation of plasma lipid peroxides. *Life Sci* 1988; 43:1085-1093.
27. Henle T, Deppisch R, Beck W, Hergesell O, Hansch G, Ritz E. Advanced glycated end-products (AGE) during haemodialysis treatment: discrepant results with different methodologies reflecting the heterogeneity of AGE compounds. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1968-1975
28. Munch G, Keis R, Wessel A, Riesere P, Bhner U, Schinzel R. Determination of advanced glycation end products in serum by fluorescence spectroscopy and competitive ELISA. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997 35: 669-677
29. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959; 82(1): 70-77. (Original determination)
30. Bulaj G, Kortemme T, Goldenberg DP. Ionization-reactivity relationships for cysteine thiols in polypeptides. *Biochemistry* 1998 Jun 23; 37(25): 8965-8972.

31. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem.* 1968 Oct 24;25(1):192-205.
32. Bossak HN, Rosenberg AA, Harris A. A quantitative turbidimetric method of the determination of spinal fluid proteins. *J Ven Dis Infor* 1949; 30: 100.
33. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-141.
34. Trachtman H, Futterweit S, Singhal P. Nitric oxide modulates the synthesis of extracellular matrix proteins in cultured rat mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 207: 120-125.
35. Sessa WC. The nitric oxide synthase family of proteins. *J Vasc Res* 1994; 31: 131-143.
36. Valmore J. Bermúdez Pirela, Virginia Bracho, Fernando A. Bermúdez Arias, Comportamiento del malondialdehído y el óxido nítrico séricos en pacientes con infarto de miocardio (*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 502-506).
37. Gallardo J. M. Evaluación del sistema antioxidante en el semen normal. *Rev. Invest. Clin.* 2007; 59:42-47.

ANEXO 1

Hoja de Recolección de Datos

1 de agosto de 2010



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

“Efecto de la rehabilitación cardiaca en los niveles de óxido nítrico y malondialdehído como indicadores de mejores en pacientes con cardiopatía isquémica”

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: ____ / ____ / ____ día mes año	No. de identificación: ____ (número secuencial mas iniciales de apellidos y nombres: 001-GMJM)
--	---

Apellido Paterno

Apellido Materno

Nombre(s)

Número de afiliación:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

DATOS GENERALES

Genero () Hombre () Mujer	Edad	Fecha de Nacimiento ____ / ____ / ____ día mes año	Teléfono(s)	Celular	Correo electrónico
Dirección					
Diagnóstico(s)			Sitio de lesión cardiaca (EKG)	FEI*	
Tipo de Intervención/Cirugía (incluir fecha)			Radiografía	ECO FEVI Movilidad Contractibilidad	

*Fecha de evento isquémico

TRATAMIENTO ACTUAL

Nombre genérico del fármaco/dosis/fecha de inicio
1.
2.
3.
4.
5.
6.
7.

ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES

Padre:
Madre:
Hermanos:
Abuelo paterno:
Abuela paterna:
Abuelo materno:
Abuela materna:

SINTOMATOLOGÍA (en la última semana)

	INICIAL		FINAL	
	Sí	No	Sí	No
DISNEA				
DOLOR TORÁCICO				
PALPITACIONES				
LIPOTIMIAS				
SINCOPE				

TRANSFUSIONES

No
 No sabe
 Si
 Fecha de la última:
 ____ / ____ / ____
 día mes año

FECHAS DE INICIO Y TÉRMINO

Inicio de Calistenia
 ____ / ____ / ____
 día mes año
 Fin de rehabilitación cardiaca
 ____ / ____ / ____
 día mes año

FACTORES DE RIESGO CORONARIO

<p align="center">Tabaquismo</p> <p><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Pasivo</p> <p><input type="checkbox"/> Si, actualmente</p> <p><input type="checkbox"/> Dejó de fumar (___/___/___) día mes año</p> <p>Edad de inicio _____</p> <p>Paquetes/año _____</p>	<p align="center">Diabetes Mellitus</p> <p><input type="checkbox"/> Sin diagnóstico</p> <p><input type="checkbox"/> Sin tratamiento</p> <p><input type="checkbox"/> Tratamiento sin insulina</p> <p><input type="checkbox"/> Tratamiento con insulina</p> <p>Tiempo de evolución: _____</p>
<p align="center">HAS</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> HAS sin control</p> <p><input type="checkbox"/> HAS controlada</p> <p>Tiempo de evolución: _____</p>	<p align="center">Hipercolesterolemia</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Si, sin tratamiento</p> <p><input type="checkbox"/> Si, en tratamiento</p> <p>Tiempo de evolución: _____</p>

MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS

Peso (kg)	Talla (mt)	IMC (kg/m ²)
Cintura (cm)	Cadera (cm)	Relación Cintura/ Cadera

CLASE FUNCIONAL, RIESGO CARDIACO Y VALORES DE LA PRUEBA DE ESFUERZO

	VALORACIÓN INICIAL			VALORACIÓN FINAL				
	Fecha:			Fecha:				
CLASE FUNCIONAL	I ()	II ()	III ()	IV ()	I ()	II ()	III ()	IV ()
RIESGO CARDIACO	Bajo ()	Medio ()	Alto ()	Bajo ()	Medio ()	Alto ()		
PRUEBA DE ESFUERZO*	Pre-X	X-Max	X-Rec	Pre-X	X-Max	X-Rec		
FC (latidos/min)								
PAS (mmHg)								
PAD (mmHg)								
PAM (mmHg)								
PPulso (mmHg)								
Doble producto								
% FC Max								

* X = prueba de esfuerzo; Pre = antes de iniciar; Max = valores de TA y FC máximos; Rec = valores de recuperación

Valores obtenidos del expediente clínico (última fecha)

Hb	Hto	HbA1c	Leucocitos	Glucosa	Urea	Creatinina	Ac. Úrico
mg/dL	%	%		(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/mL)	(mg/dL)

Colesterol	Triglicéridos	HDL	LDL	Bilirrubina	Albúmina	ALT (TGO)	AST (TGP)
(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/mL)	(mg/mL)	mg/dL	g/L	u/mL	u/mL

Valores determinados en el laboratorio

	NOx uM	MDA uM	AGEs UAF	Tioles mM
M1				
M2				

OBSERVACIONES:

ANEXO 2

Determinación de valores en muestras

- a) Producción de NOx: Se realizará mediante la determinación de la cantidad total de nitritos (NO₂), que son los productos estables del metabolismo de NO. Se utilizará el reactivo de Griess (solución acuosa de sulfanilamida al 1% y naftilenetilendiamina al 0.1% en H₃PO₄ (al 2.5%, JT Baker), el cual forma un cromóforo estable con NO₂, y que absorbe a 546 nm²⁵. La curva de calibración se hará con diferentes concentraciones de nitrito de sodio disuelto en NaCl al 0.9%.
- b) Determinación de MDA: Se utilizará el método del ácido tiobarbitúrico (TBA) descrito por Wade y van Rij²⁶. Aunque el TBA no sólo se limita a la medición del MDA, es el método más empleado para determinar la peroxidación lipídica y por lo tanto el estrés oxidativo. En resumen, a una alícuota de plasma se les añadirá ácido tricloroacético al 25%, y se incubará a 4°C durante 15 minutos, posteriormente se centrifugará, y el sobrenadante será neutralizado con NaOH (JT Baker) A 1 mL de la solución anterior se le adicionó TBA (Acros Organics, Bélgica) al 0.7 % y se incubará a 90 °C durante 60 min. La reacción de color se medirá espectrofotométricamente (532 nm) en la fase orgánica (1-butanol). Se utilizará al tetrametoxipropano como estándar. La concentración de MDA (medido como sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, TBAR) se expresará como µmol/L.
- c) Productos avanzados de la glucosilación (Advanced Glycated End products AGEs): En microplaca de 96 pozos se colocan 5 uL de suero en PBS pH 7.4 y tras la agitación a 22 °C, 3 min., a mediana velocidad durante 10 min., se lee la fluorescencia en excitación a 350 (370) nm y emisión a ~440 nm. La fluorescencia se expresa en unidades arbitrarias como UAF y UAF/g proteína^{27, 28}.
- d) Tioles: Es útil como un indicador indirecto de antioxidantes a través de la cisteínas y grupos sulfhídricos (-SH). La sensibilidad de 50 a 1000 umol/L. Se prepara un solución de reactivos se añaden 12 uL de DTNB, 25 uL Tris, 210 uL de metanol. Se lee a 412 nm para obtener la primera lectura. Posteriormente se añaden 2.5 uL muestra y se mezclar en vortex se hace una

segunda lectura a 412 nm. Una vez obtenidas las mediciones se hacen los cálculos con base en la siguiente fórmula: *Conc. tioles totales mM =*

$$a) \text{ Abs. muestra} = (\text{vol. total} / \text{vol. muestra}) \times \text{Abs. 412 nm}$$

$$b) \text{ Abs. Muestra} / 13600] \times 1000 = \text{mM thioles totales}$$

Las variaciones inter-ensayo e intra-ensayo son 4 y 2% respectivamente, en la UIM-EN^{29, 30, 31}.

e) Determinación de proteínas totales: Se realizará utilizando el reactivo de ácido sulfosalicílico (ASS, Química Monterrey, Monterrey. Méx.) y albúmina bovina fracción V (BSA, Sigma) como estándar, el agua utilizada es bidestilada, en un solo paso. Se lee a 492 nm. Se desarrolla una coloración blanquecina (por precipitación de proteínas) que se incrementa conforme se incrementa la concentración de proteínas³².

ANEXO 3

Carta de Consentimiento Informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PACIENTE: _____

N° AFILIACIÓN: _____ **FOLIO:** _____ **FECHA:** ____/____/____

TÍTULO DEL PROYECTO: *"Efecto de la rehabilitación cardiaca en los niveles de óxido nítrico y malondialdehído como indicadores de mejora en pacientes con cardiopatía isquémica".*

DESCRIPCIÓN: El estudio tiene la finalidad de analizar los efectos del programa de rehabilitación cardiaca en su organismo. Para lo anterior, es necesario tomarle tres muestras de sangre:

- 1ra. El primer día de su rehabilitación antes de iniciar la primera prueba de esfuerzo.
- 2da. El último día de su rehabilitación antes de que inicie la prueba de esfuerzo.
- 3ra. El mismo día que la anterior pero al finalizar su prueba de esfuerzo.

De la sangre obtenida se medirán dos sustancias (óxido nítrico y malondialdehído) para compararlas antes de su rehabilitación y después de ésta, dado que, dichas sustancias participan en cierta manera en su enfermedad.

PROCEDIMIENTO: Se le hará un breve interrogatorio y se le extraerán 5 ml de sangre de su brazo en las instalaciones del Servicio de Rehabilitación Cardiaca del CMN S XXI del IMSS.

GARANTÍAS: 1) El manejo de su información será confidencial y de uso exclusivo para investigación y/o docencia; 2) El trato hacia su persona será con respeto; 3) Cualquier duda sobre el estudio podrá serle aclarada cuando lo solicite; 4) Será libre de abandonar la investigación en cualquier momento sin que esto derive en repercusiones de algún tipo, ya sea médica, legal o de otra índole.

RIESGOS: Son mínimos y solo se limitan al pequeño dolor cuando le extraigan la sangre. Le recordamos que no se le inyectará ni se le dará a tomar ningún tipo de medicamento.

BENEFICIOS: Con la muestra de sangre obtenida se medirán varios parámetros (glucosa, colesterol, entre otros) que le serán entregados y explicados por su médico.

HE LEÍDO POR COMPLETO ESTE DOCUMENTO COMPRENDIENDO TODOS SUS TÉRMINOS, POR LO QUE DECIDO, SIN PRESIÓN DE ALGÚN TIPO, PARTICIPAR EN ESTA INVESTIGACIÓN.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

MÉDICOS RESPONSABLES DEL ESTUDIO

Dr. Samuel Justiniano Cordero. *Jefe de Rehabilitación del Hospital de Cardiología. CMN S XXI. IMSS*

Dr. Adolfo Chávez Negrete. *Director de Enseñanza e Investigación. Hospital de Especialidades. CMN S XXI. IMSS*

ANEXO 4

Registro en el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Cardiología.