



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ESPECIALIDAD DE LABORATORIO CLINICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**“NIVELES DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN PACIENTES  
CON RIESGO CORONARIO ATENDIDOS EN EL HOSPITAL  
AUGUSTO HERNÁNDEZ MENDOZA DE ICA, PERIODO  
ENERO 2016 - MAYO 2017”**

**AUTOR:**

**VILLA BARRIOS MARTIN SANTIAGO**

Tesis preparada en la Universidad Alas Peruanas como  
requisito para la obtención del título de licenciado en  
Tecnología Médica

Ica - Perú

2017

Villa, M. 2017. Niveles de la proteína c reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza de Ica, periodo enero 2016 - mayo 2017. Martín Villa Barrios. 67 páginas.

“Disertación académica en licenciatura en Tecnología Médica – Universidad Alas Peruanas 2017”



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA  
ESPECIALIDAD DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

HOJA DE APROBACIÓN

TEMA

**NIVELES DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN PACIENTES CON RIESGO  
CORONARIO ATENDIDOS EN EL HOSPITAL AUGUSTO HERNÁNDEZ  
MENDOZA DE ICA, PERIODO ENERO 2016 - MAYO 2017**

AUTOR: VILLA BARRIOS MARTIN SANTIAGO

Esta tesis fue evaluada y aprobada para la obtención del título de licenciado en Tecnología Médica por la Universidad Alas Peruanas.

PRESIDENTE: Mg. GIRAO BERROCAL DE DIAZ LUCIANA PATRICIA .....

SECRETARIO: Lic. TM. ARONES HERNANDEZ ALFREDO MELQUIADES .....

MIEMBRO: Lic. TM. CALLE QUISPE JOSE LUIS .....

ICA - PERÚ

2017

Dedico esta tesis a:

A mis padres por brindarme su amor, consejos, apoyo incondicional y ser un ejemplo a seguir para mí.

A mi hijo Stephan quien ha sido una motivación constante y darle felicidad a mi vida.

Se agradece por su contribución para el desarrollo de esta tesis a:

Comité de Ética en Investigación del Hospital “Augusto Hernández Mendoza” Red Asistencial Ica – EsSalud, por la contribución de datos para la aplicación de esta tesis.

Laboratorio Clínico y Área de Bioquímica Clínica del hospital “Augusto Hernández Mendoza”.

Escuela Profesional de Tecnología Médica de la Universidad “Alas Peruanas” Filial Ica.

## RESUMEN

**Objetivos.** Determinar los niveles de proteína c reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza del Distrito de Ica. **Materiales y métodos.** Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico, en el cual se colectaron datos históricos generados en el laboratorio desde enero 2016 hasta mayo 2017. Se trabajó con toda la población de resultados que aseguraron una potencia estadística de 98.6%. Las variables que se obtuvieron fueron la concentración de la proteína c reactiva (PCR), colesterol total (CT) y fraccionado, triglicéridos y se calculó el riesgo coronario mediante el cociente entre CT y HDL. **Resultados.** Se evaluaron 226 registros, de los cuales el 74.3% representó al sexo femenino. Se observó una alta variabilidad para la concentración de PCR y CT, con coeficientes de variación de 190.7% y 51.3%, respectivamente. Además, los resultados de laboratorio fueron dicotomizados según el valor máximo del rango normal para cada prueba y de ese modo se compararon las medianas en función a PCR inferior y superior a 0.5 mg/dL. No se evidenció diferencia significativa ( $p < 0.05$ , prueba de Mann-Whitney) entre las variables independientes y los niveles de PCR, a excepción de los grupos etarios ( $p < 0.05$ ). Sin embargo la proporción entre sus valores si presentó diferencia significativa ( $p < 0.001$ ). La relación entre las variables independientes y la PCR mostró correlaciones inversas aunque con bajo nivel de relación, pero cuando se estratificaron los resultados según sexo. **Conclusión.** Los niveles de PCR de pacientes con riesgo coronario se encuentran fuera del rango normal y presentan diferencias significativas respecto de aquellos que tienen niveles de PCR en rango normal.

**Palabras clave:** *Proteína C reactiva, Riesgo coronario, Colesterol, Triglicéridos, Lipoproteínas (DeSC)*

## **ABSTRACT**

**Objective.** To determine the levels of c-reactive protein in patients with coronary risk treated at the Augusto Hernández Mendoza Hospital in the District of Ica. **Materials and methods.** An observational, retrospective, transversal and analytical study was designed, in which historical data generated in the laboratory were collected from January 2016 to May 2017. We worked with the entire population of results that ensured a statistical power of 98.6%. The variables that were obtained were the concentration of c-reactive protein (CRP), total cholesterol (TC) and fractionated, triglycerides and the coronary risk was calculated by the ratio of CT and HDL. **Results.** A total of 226 records were evaluated, of which 74.3% were female. There was a high variability for the concentration of CRP and CT, with coefficients of variation of 190.7% and 51.3%, respectively. In addition, the laboratory results were dichotomized according to the maximum value of the normal range for each test and in that way the medians were compared as a function of CRP lower than and higher than 0.5 mg/dL. There was no significant difference ( $p < 0.05$ , Mann-Whitney test) between independent variables and CRP levels, except for age groups ( $p < 0.05$ ). However, the proportion between their values showed a significant difference ( $p < 0.001$ ). The relationship between the independent variables and the CRP showed inverse correlations, although with a low level of relationship, but when the results were stratified by sex. **Conclusions.** The CRP levels of patients with coronary risk are outside the normal range and present significant differences from those with CRP levels in the normal range.

***Key words:*** *C-reactive protein, Coronary risk, Cholesterol, Triglycerides, Lipoproteins (MeSH)*

## **TABLA DE CONTENIDOS**

Portada	i
Epígrafe	ii
Hoja de aprobación	iii
Dedicatoria	iv
Agradecimientos	v
Resumen	vi
Abstract	vii
Tabla de contenidos	viii
Listado de tablas	x
Listado de gráficos	xi
Abreviaturas	xii
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>13</b>
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>14</b>
1.1. Descripción de la situación problemática	14
1.2. Formulación del problema de investigación	15
1.3. Objetivos de la investigación	15
1.4. Justificación e importancia	17
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>17</b>
2.1. Antecedentes de la investigación	17
2.2. Bases teóricas	20
2.3. Bases legales	28
2.4. Definición de términos básicos	30
<b>CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>31</b>
3.1. Hipótesis	31
3.2. Variables	31
3.3. Operacionalización de variables	32
<b>CAPITULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>33</b>
4.1. Tipo y diseño de la investigación	33
4.2. Nivel de la investigación	34
4.3. Método	34
4.4. Población y muestra de la investigación	34
4.5. Técnicas para el procesamiento y análisis de los datos	36

4.6. Consideraciones éticas	38
CAPÍTULO V: ANÁLISIS Y RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN	39
5.1. Resultados	39
5.2. Discusión de resultados	45
CONCLUSIONES	49
RECOMENDACIONES	50
REFERENCIAS DE INFORMACIÓN	51
ANEXOS	56
Anexo N° 01: Operacionalización de variables	56
Anexo N° 02: Matriz de consistencia	57
Anexo N° 03: Ficha de recolección de datos	59
Anexo N° 07: Gráficos	60

## LISTADO DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Características descriptivas de las variables de estudio	40
Tabla 2. Proporción de individuos que exceden el valor límite permisible en cada prueba de laboratorio	41
Tabla 3. Análisis bivariado entre las variables independientes y la PCR	42
Tabla 4. Relación entre las variables independientes y concentración de PCR	43
Tabla 5. Regresión lineal múltiple entre las variables independientes y la concentración de la PCR	44
Tabla 6. Regresión logística multinomial entre las variables independientes y la concentración de la PCR	45

## LISTADO DE GRÁFICOS

	<b>Pág.</b>
Gráfico 1. Distribución de concentración de PCR según sexo	60
Gráfico 2. Distribución de concentración de PCR según grupos etarios	60
Gráfico 3. Distribución de concentración de PCR según colesterol total	61
Gráfico 4. Distribución de concentración de PCR según triglicéridos	61
Gráfico 5. Distribución de concentración de PCR según riesgo coronario	62
Gráfico 6. Correlación entre concentración de PCR y colesterol total según sexo	62
Gráfico 7. Correlación entre concentración de PCR y triglicéridos según sexo	63
Gráfico 8. Correlación entre concentración de PCR y HDL según sexo	63
Gráfico 9. Correlación entre concentración de PCR y riesgo coronario según sexo	64
Gráfico 10. Correlación entre riesgo coronario y concentración de colesterol total según sexo (Rho varones=0.911, Rho mujeres=0.884)	64
Gráfico 11. Correlación entre riesgo coronario y concentración de triglicéridos según sexo (Rho varones=0.280, Rho mujeres=0.206)	65
Gráfico 12. Correlación entre riesgo coronario y concentración de HDL según sexo (Rho varones= -0.768, Rho mujeres= -0.733)	65

## **LISTADO DE ABREVIATURAS**

CT: Colesterol total

HDL: Lipoproteína de alta densidad

LDL: Lipoproteína de baja densidad

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Proteína C reactiva

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad

OR: Odds ratio o razón de momios

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de muerte en el mundo; así como, de morbilidad y pérdida de calidad de vida relacionada con la salud. En el caso del Perú, las enfermedades isquémicas del corazón y las enfermedades cerebrovasculares se constituyen como segunda y tercera causa de mortalidad en el adulto mayor, respectivamente (1). Además, presentan importantes diferencias por edad, sexo, nivel de educación, ingreso económico, entre otras. Entre los principales factores de riesgo en población peruana destacan el colesterol y triglicéridos elevados, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad y sedentarismo, enfermedades del corazón y diabetes (2, 3).

La inflamación es ampliamente considerada como un importante factor contribuyente de la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular, y la cascada inflamatoria es particularmente importante en el proceso aterosclerótico. Teniendo en cuenta el importante papel que desempeñan los procesos inflamatorios en la enfermedad cardiovascular, se ha visto que algunos biomarcadores de la inflamación pueden ayudar a mejorar la estratificación del riesgo e identificar grupos de pacientes que podrían beneficiarse de estrategias de tratamiento particulares. De estos biomarcadores, la proteína C reactiva (PCR) ha surgido como uno de los más importantes marcadores inflamatorios noveles. La PCR es una proteína de fase aguda, sintetizada por los hepatocitos en respuesta a las citoquinas proinflamatorias (4).

La disponibilidad comercial de los ensayos para determinación de la PCR con alta sensibilidad ha hecho que el cribado de este marcador sea simple, fiable y reproducible y puede utilizarse como guía clínica para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad cardiovascular (5).

## **CAPITULO I**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **1.1. Descripción de la realidad problemática**

Las enfermedades cardiovasculares asociadas a riesgo coronario ocupan el cuarto lugar de carga de enfermedad en el país. Por esta causa se han perdido 390,121 AVISA (años saludables perdidos), es decir el 8% del total de AVISA y 13% de los AVISA de este grupo de enfermedad. En nuestro país estas enfermedades se caracterizan por producir mayor mortalidad, en consecuencia, tienen mayor carga de enfermedad por AVP (años perdidos por muerte prematura) (58% del total de AVISA de esta causa de enfermedad); además la proporción de casos es mayor en varones que en mujeres y se incrementa significativamente conforme avanza la edad (primera causa de AVISA en adultos mayores) de la población (6). Desafortunadamente, los programas de vigilancia son limitados y no contemplan datos precisos de las enfermedades cardiovasculares; y los indicadores epidemiológicos sobre el uso de biomarcadores no son considerados, a excepción de las hipercolesterolemias y Diabetes Mellitus. No existen datos nacionales que señalen la relación de enfermedad cardiovascular y niveles de PCR, solo algunos puntuales (7) pero no en población en riesgo.

## **1.2. Formulación del problema**

### 1.2.1. Problema principal

- ✓ ¿Cuáles son los niveles de proteína c reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza del Distrito de Ica?

### 1.2.2. Problemas secundarios

- ✓ ¿Cuáles son los niveles de proteína c reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza del Distrito de Ica según sexo?
- ✓ ¿Cuáles son los niveles de proteína c reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza del Distrito de Ica según grupos etarios?
- ✓ ¿Cuáles son los niveles de proteína c reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza del Distrito de Ica según concentración de colesterol y triglicéridos?

## **1.3. Objetivo de la investigación**

### 1.3.1. Objetivo general

- ✓ Determinar los niveles de proteína c reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza del Distrito de Ica

### 1.3.2. Objetivos específicos

- ✓ Determinar los niveles de proteína c reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza del Distrito de Ica según sexo
- ✓ Determinar los niveles de proteína c reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza del Distrito de Ica según grupos etarios

- ✓ Correlacionar los niveles de proteína c reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza del Distrito de Ica según concentración de colesterol y triglicéridos

#### **1.4. Justificación e importancia de la investigación**

La valoración de la concentración de la PCR en suero puede proporcionar un método para la detección de personas con alto riesgo de ruptura de placa aterosclerótica y de ataques agudos cardiovasculares, además de predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular en poblaciones candidatas a sufrir de este tipo de dolencia. La valoración de la PCR es sencilla, rápida y económica; más aún cuando se disponen de distintas metodologías para su determinación en el mercado nacional. Conocer el comportamiento de la PCR en población de riesgo en Ica es fundamental para que las autoridades de salud adopten medidas preventivas en relación al riesgo coronario y sus factores de riesgo, además de considerar como un potencial marcador de riesgo en enfermedades cardiovasculares para programas de vigilancia y tamizaje en poblaciones de riesgo.

## **CAPITULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN**

Entre los antecedentes considerados, se encontraron trabajos que buscaron objetivos similares al de la presente tesis de investigación, y han sido ordenados según fechas de publicación, habiendo artículos originales internacionales y nacionales, los cuales se muestran a continuación:

Reales et al. (8) determinaron el estado pro-inflamatorio de nuestros pacientes con IC, midiendo el perfil sérico de PCR y evaluando el posible valor pronóstico de este marcador para mortalidad y días de hospitalización; además estudiar la correlación entre valores de PCR y la clase funcional New York Heart Association (NYHA). Se estudiaron prospectivamente 180 pacientes admitidos consecutivamente a nuestro Servicio con el diagnóstico de IC, durante el periodo de 1 año. Se realizó el dosaje de PCR al ingreso y se compararon los valores encontrados entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron, con los días de hospitalización y entre diferentes clases funcionales de NYHA. Encontraron diferencias con significación estadística en PCR vs mortalidad, en PCR vs estancia hospitalaria y solo entre clase funcional I-

II vs Clase funcional III-IV. Se concluye que, aunque los resultados obtenidos nos pueden ayudar a tomar algunas decisiones, el nivel de evidencia sobre este punto resulta insuficiente para incorporarlos a la práctica asistencial en forma sistemática, por lo que la información actual debe ser validada en futuros estudios prospectivos.

Junqueira et al. (9) evaluaron qué componentes del síndrome metabólico presentan aumento de IL-6 y PCR-as, identificando el marcado que mejor expresa el grado de inflamación, y qué componente presenta en forma aislada mayor interferencia en los marcadores inflamatorios estudiados, a fin de identificar otros factores de riesgo importantes en la determinación de la inflamación arterial. Se seleccionaron 87 pacientes, entre 26 y 85 años, hipertensos, diabéticos y dislipidémicos que obedecen a los criterios necesarios al diagnóstico de certidumbre de síndrome metabólico. Los pacientes fueron evaluados mediante el perímetro abdominal y sometidos a análisis de PCR e IL-6, entre otras variables metabólicas. Los pacientes que presentaron PCR > 0,3mg/dl mostraron correlación significativa ( $p < 0,05$ ) con perímetro abdominal >102/88 cm en el 83,7%; glicemia > 110mg/dl en el 88%; e IMC > 30kg/m<sup>2</sup> en el 60,5% de los individuos estudiados. Se concluyó que la PCR fue el marcador inflamatorio de mayor expresión con relación a las variables estudiadas, siendo las de mayor relevancia estadística: tabaquismo, albuminuria, historia de cardiopatía personal previa, IMC, perímetro abdominal e hiperglicemia. La interleucina-6 no mostró correlación con ninguna variable estudiada.

Benozzi et al. (10) analizaron la distribución de proteína C reactiva de alta sensibilidad en una población argentina y estudiaron la asociación de este parámetro bioquímico con el síndrome metabólico y con los componentes que lo conforman, se realizó un estudio transversal que incluyó 467 pacientes adultos de ambos sexos en los que se evaluaron parámetros clínicos y bioquímicos, incluida la proteína C reactiva de alta sensibilidad. El valor de la mediana de proteína C reactiva de alta sensibilidad en la población fue de 1,3 mg/L y no se observaron

diferencias entre sexos. Los sujetos con síndrome metabólico presentaron niveles superiores de proteína C reactiva de alta sensibilidad respecto de aquellos sin síndrome metabólico, 3,1 y 1,1 ( $p = 0,000$ ), respectivamente. Las variables asociadas en forma independiente con una PCR  $> 3,0$  mg/dL fueron la obesidad abdominal, el C-HDL bajo según el sexo y la presión arterial = 130/85 mm Hg (OR 3,0  $p = 0,000$ , OR 2,5  $p = 0,000$  y OR 2,1  $p = 0,005$ , respectivamente). La probabilidad relativa de que los individuos con síndrome metabólico presentaran proteína C reactiva de alta sensibilidad  $> 3,0$  mg/L fue 4,8 veces mayor respecto de aquellos sin síndrome metabólico luego de ajustar por variables confundidoras. Los resultados obtenidos evidencian la fuerte relación existente entre tejido adiposo, enfermedad cardiovascular e inflamación.

Fernández et al. (7) determinaron la relación entre los valores de proteína C reactiva, detectada con técnicas ultrasensibles (PCRus), y la adiposidad abdominal y otros factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, en escolares. El trabajo se realizó con escolares del primero al sexto grado de educación primaria, de la Institución Educativa Privada Héroes del Pacífico, del distrito de San Juan de Miraflores. Se realizaron mediciones antropométricas: peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de la cintura (CC). Se evaluaron 100 escolares; 46 niñas y 54 niños, con edad promedio de  $8,78 \pm 1,76$  años. 74 % tenían peso normal; 24%, obesidad y 2%, sobrepeso. La media de PCRus fue 1,47 mg/L. En ambos sexos, la proteína C reactiva se correlacionó en forma directa y significativa con el IMC ( $p < 0,01$ ) y la CC ( $p < 0,05$ ). En las niñas se encontró una asociación inversa significativa de la PCRus con el cHDL ( $p < 0,05$ ). En los niños, la proteína C reactiva no se correlacionó en forma significativa con el colesterol total y cLDL. En conclusión, el mejor predictor de concentraciones elevadas de PCRus fue el índice de masa corporal. En los niños, la PCRus se asocia en forma directa y significativa con el grado de adiposidad, especialmente el índice de masa corporal, pero no con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

Vega et al. (11) mostraron el papel de la proteína C reactiva de alta sensibilidad en la predicción del riesgo cardiovascular. Se realizó un estudio transversal en un universo de 1 200 pacientes con edades entre 34 a 75 años, sin enfermedad cardiovascular, del Policlínico Docente José Ávila Serrano, de Velasco, atendidos entre enero y junio de 2011, se seleccionó muestra aleatoria simple de 168 participantes, y se determinó proteína C reactiva de alta sensibilidad. Se estratificó el riesgo cardiovascular según el valor de la proteína C reactiva de alta sensibilidad, el riesgo coronario y el riesgo cardiovascular global, calculado a partir de las tablas de riesgo de Framingham-Wilson y Framingham-D'Agostino respectivamente. Con posterioridad, se calculó el coeficiente de correlación entre el nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad y el riesgo cardiovascular. Los resultados muestran que la edad media fue de  $52,4 \pm 12,5$  años; 65 % mujeres. La media de la proteína C reactiva de alta sensibilidad fue de  $2,81 \pm 2,60$  mg/L, el coeficiente de correlación entre el nivel de la proteína C reactiva de alta sensibilidad y el riesgo coronario fue de 0,275 ( $p = 0,023$ ) y de 0,292 ( $p = 0,013$ ) para el riesgo cardiovascular global. Cuando se re-estratificó el riesgo según la determinación de la proteína C reactiva de alta sensibilidad, el 15,7 % y el 5,1 % de los participantes se reclasificaron con riesgo intermedio y alto respectivamente. En conclusión, la determinación de la proteína C reactiva de alta sensibilidad es útil en la toma de decisiones preventivas porque contribuye a mejorar la predicción del riesgo cardiovascular calculado con las tablas de riesgo específicas.

## **2.2. BASES TEÓRICAS**

### **2.2.1. Evolución histórica de la PCR**

La PCR fue descubierta por primera vez en 1930 por William Tillet y Thomas Francis en el instituto de Rockefeller para la investigación médica, en Nueva York. Estudiaron la sangre de pacientes que sufrían infección aguda por *Streptococcus pneumoniae*, y se encontró que los sueros de estos pacientes formaban una precipitina con un extracto de la bacteria estreptocócica. El extracto fue originalmente etiquetado como fracción C, y se confirmó posteriormente como un polisacárido. Por lo

tanto, como resultado de su reactividad con el polisacárido C de la pared celular de *Streptococcus*, dicha "sustancia" en el suero fue llamada PCR (12). Una década después, Avery y McCarty, también describieron la PCR como un "reactivo de fase aguda" que se encontraba aumentada en el suero de pacientes que sufrían de distintos procesos inflamatorios, incluyendo miocarditis e inflamación asociada a fiebre reumática (13-15).

Las primeras pistas de que este biomarcador inflamatorio podría estar vinculado a la aterotrombosis, fueron evidentes en 2 informes de casos presentados por Gunnar Lofstrom del Laboratorio Bacteriológico Estatal en Estocolmo en 1943, en los cuales se evidenció aumento de la PCR después de sufrir infarto agudo al miocardio (16). A mediados de los años cincuenta, la serie de casos presentado por Irving Kroop indicaron que las concentraciones de PCR aumentaron significativamente después de la isquemia coronaria y necrosis miocárdica (17). A pesar de estos hallazgos tempranos, no hasta la década de 1990 que el interés cardiovascular en PCR es retomada con fuerza, hasta la actualidad. A mediados de los años noventa, los inmunoensayos para PCR de alta sensibilidad (hs-PCR), revelaron que su incremento, incluso dentro del rango anteriormente considerado normal, predice fuertemente eventos coronarios futuros.

### 2.2.2. Estructura de la PCR

La PCR pertenece a la familia de la pentraxinas dependientes de calcio. La PCR humana está compuesta por cinco subunidades de polipéptidos no glicosilados idénticos conteniendo cada uno 206 residuos de aminoácidos. Los protómeros están asociados no covalentemente en una configuración anular con simetría pentántica cíclica. La familia de las pentraxinas, se encuentran altamente conservadas filogenéticamente (18, 19).

Cada protómero de la PCR tiene lectinas beta que se doblan y apoyan en una cara, la cara B contiene dos iones de calcio unidos a un grupo carboxilato de proteína y cadenas laterales de amida derivada de bucles

que se congregan en una cara del núcleo del protómero. Estos átomos de calcio son esenciales para todos los ligandos de la PCR y también estabilizan la estructura del protómero, así como la integridad de su estructura pentamérica (20), mientras que las subunidades de la PCR experimentan un cambio conformacional con una respuesta espontánea e irreversible. La pérdida de la estructura pentamérica de la PCR genera PCR monomérica (mPCR), que es una forma natural de la PCR que se localiza en tejidos y no en suero. La mPCR es menos soluble que PCR y tiende a agregarse, y se ha descrito que inducen mRNA de quimiocinas y la expresión de moléculas de adhesión en cultivo de células endoteliales de arteria coronaria humana (21). El gen de la PCR se localiza en el cromosoma 1q23, región genética conservada, que codifica proteínas importantes tanto para el sistema inmunitario como para la comunicación célula a célula (22).

La mayor parte de la PCR presente en el plasma proviene del hígado, donde su síntesis se regula principalmente por interleuquina-6 (IL-6), que a su vez está regulada por otras citoquinas inflamatorias tales como IL-1 y factor de necrosis tumoral (TNF  $\alpha$ ). La PCR también se produce localmente en lesiones ateroscleróticas por linfocitos, células musculares lisas y monocitos (21).

### 2.2.3. Funciones de la PCR

La mayoría de las funciones de la PCR se entienden fácilmente en el contexto de las defensas del organismo contra los agentes infecciosos. La PCR proporciona la primera línea de defensa contra el patógeno. A pesar de las diferencias estructurales con una molécula de inmunoglobulina, la PCR comparte propiedades, tales como la capacidad de promover aglutinación, activación del complemento por vía clásica, inflamación capsular bacteriana, fagocitosis y precipitación de compuestos policatiónicos y polianiónicos (23). Por analogía con los anticuerpos, es posible que la PCR pueda contribuir tanto a la defensa del huésped contra la infección y la mejora del tejido inflamatorio dañado. Otras características distintivas de la PCR son sus sitios de unión

específica y síntesis que hacen que pertenezca a una super familia de proteínas. La fosfocolina es el ligando natural al que se une la PCR con mayor afinidad y este ligando clave se ubica en los lados polares de fosfatidil colina en las membranas celulares y lipoproteínas plasmáticas. La PCR no se une a todos los materiales que contienen fosfocolina, ya que los residuos deben estar disponibles o en una configuración estereoquímica apropiada. Por lo tanto, la PCR se une a células muertas o dañadas en las existen cantidades significativas de lisofosfatidil colina, pero no a la superficie de células vivas sanas (20). La PCR también se une a una variedad de compuestos autólogos y extrínsecos, y agrega o precipita estructuras celulares, particuladas o moleculares que tienen ligandos. Los ligandos autólogos incluyen proteínas nativas y modificadas, lipoproteínas plasmáticas, membranas celulares dañadas, diferentes fosfolípidos y compuestos relacionados, partículas de ribonucleoproteína y células apoptóticas. Los ligandos extrínsecos incluyen muchos glicanos, fosfolípidos y otros constituyentes de microorganismos, tales como componentes capsulares y somáticos de bacterias, hongos y parásitos, así como productos vegetales (18).

Sorprendentemente en vista de la sensibilidad, velocidad y alcance de la PCR, los sujetos de población general tienden a tener concentraciones estables de PCR con características para cada individuo, además de picos ocasionales presumiblemente relacionados con infecciones subclínicas, inflamación o trauma. En jóvenes donantes voluntarios de sangre, la concentración media de PCR fue 0,8 mg/L, el percentil 90 de 3,0 mg/L, y el percentil 99 de 10 mg/L, pero, tras un estímulo de fase aguda, los valores aumentaron de menos de 50 mg/L a más de 500 mg/L, es decir, 10,000 veces [18]. Es importante destacar que los valores de PCR de fase aguda no muestran relación con el estado de ayuno o los patrones diurnos y tienen una larga vida media. La insuficiencia hepática dificulta la producción de PCR, pero no hay otras patologías intercurrentes y muy pocos fármacos que reducen los valores de PCR a menos que también afecten a nivel tisular y se genere el estímulo de fase aguda. Después de un estímulo, dentro de las 6 h, los niveles de PCR en

plasma aumentan por encima de 5 mg/L y alcanzan el máximo en 48 h. La PCR puede aumentar hasta 10.000 veces en la inflamación aguda, como durante la infección. Después de eso, el nivel de PCR vuelve a valores de referencia muy bajos en plasma con la misma velocidad. La vida media de la PCR en plasma es de aproximadamente 19 h y es constante durante varios días en personas sanas y enfermas. Por lo tanto, el único factor determinante el nivel de PCR es su velocidad de producción, que refleja directamente la intensidad del proceso patológico (22).

#### 2.2.4. Usos clínicos de la PCR

La atención centrada en la PCR refleja en parte el hecho de que tiene características de ensayo favorables para el uso clínico, comercialmente el ensayo está muy extendido, es muy estable en suero o plasma con fluctuaciones muy marginales, más rentables que los marcadores de riesgo emergentes y ha sido probada para evaluar la aterosclerosis (24). Se mide y estandariza fácilmente por inmunoensayos de alta sensibilidad (detección de concentraciones de PCR <5 mg/L) proporcionando resultados similares en muestras congeladas, lo que refleja estabilidad de la proteína, que ha llevado a la PCR, a emerger como un marcador clínico robusto. Además, No hay variación diurna y una diferencia significativa entre hombres y mujeres. Los niveles séricos son independientes de la edad y la etnia. Todos estos factores son relativamente estables en comparación con muchos otros marcadores; además de los estudios in vitro e in vivo, hay un amplio número de estudios sobre la utilidad de la PCR como marcador clínico para la enfermedad coronaria. Aunque la PCR no es un marcador específico inflamatorio, es un fuerte predictor independiente para el riesgo de enfermedad coronaria y eventos relacionados. Estudios epidemiológicos y clínicos han encontrado que la PCR es un fuerte predictor independiente del futuro riesgo de cardiopatía coronaria. Los valores de PCR circulantes se correlacionan estrechamente con otros marcadores de inflamación, algunos de los cuales muestran comportamientos similares, aunque generalmente menos significativos. Además, la biología

intrínseca y las propiedades de la PCR como reactante de fase aguda son favorables para su uso como una lectura sistémica cuantitativa sensible de la respuesta de fase aguda. En contraste, ninguno de los otros marcadores sistémicos de inflamación, ya sean citoquinas, otras proteínas sensibles de fase aguda tales como suero Amiloide A, proteínas de fase aguda tales como albúmina, o medidas multifactoriales más crudas tales como la sedimentación de eritrocitos, recuento de polimorfonucleares, tienen características tan robustas y deseables. Las propiedades inherentes de la PCR y su comportamiento pueden explicar suficientemente por qué proporciona asociaciones más robustas y mejores predicciones que otros marcadores de inflamación (18).

Además de evaluar el futuro riesgo de cardiopatía coronaria en pacientes asintóticos, cada vez más estudios sugieren que los niveles de hs-PCR predice un mal pronóstico cardiovascular. Los niveles de PCR predicen los resultados clínicos en síndromes coronarios agudos y pueden usarse conjuntamente con troponina I o T para identificar a los pacientes de alto riesgo para un manejo más agresivo con agentes antiplaquetarios y estatinas. Similarmente, en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas, los niveles de PCR pueden alertar al cardiólogo intervencionista en el seguimiento de los pacientes o para un manejo más agresivo. Los componentes del síndrome metabólico (es decir, obesidad, aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, concentraciones plasmáticas bajas de HDL-C, hipertensión y el aumento de la glicemia) se correlacionan con el aumento de la PCR en el plasma y su medición contribuye a la predicción del riesgo en individuos con síndrome metabólico [25]. Además, los niveles de PCR podrían utilizarse para motivar a los pacientes a modificar sus estilos de vida de manera más efectiva. Estudios recientes han demostrado que perder peso, dieta, ejercicio, dejar de fumar y controlar la diabetes también disminuye los niveles de PCR. Así, los pacientes pueden utilizar sus niveles de PCR como un puntaje para supervisar la mejora de su salud cardiovascular. Algunos medicamentos también pueden reducir los niveles de PCR como la aspirina, las estatinas, tiazolidinedionas y tienopiridinas (26).

En relación con el nivel de hsPCR y el riesgo de cardiopatía coronaria, un 1 mg/L indica un riesgo menor, un nivel entre 1 y 3 mg/L indica moderado y un nivel superior a 3 mg/L indica un mayor riesgo. Los pacientes con niveles más altos de hs-PCR; 5-10, 10-20, o incluso mayor que 20 mg/L, de hecho, se ubican en el más alto riesgo; y no son considerados falsos positivos. Los datos ayudan a explicar por qué aquellos con enfermedad periodontal, artritis, y otros trastornos inflamatorios sistémicos tienen riesgo vascular; quizás la inflamación de cualquier causa tiene efectos adversos sobre el endotelio vascular (27). En las estrategias actuales para la evaluación del riesgo global, la prueba de lípidos es la única rutinariamente recomendada. Sin embargo, la evaluación de la PCR puede proporcionar un método sencillo y económico para mejorar la predicción del riesgo y el cumplimiento de los enfoques preventivos, cuando se utiliza como complemento de los tradicionales perfiles lipídicos.

La Asociación del Corazón y su panel de expertos denominaron a la PCR un marcador independiente de riesgo. El panel recomienda el uso de PCR como parte de la predicción global del riesgo en individuos asintomáticos, los que se consideran de riesgo intermedio para enfermedades coronarias (28). La concentración de PCR es un útil marcador bioquímico de la inflamación, su medición contribuye de manera importante a (a) el cribado para enfermedad orgánica, (b) seguimiento de la respuesta al tratamiento de la inflamación y la infección (Medidas seriadas reflejan la actividad y la respuesta al tratamiento y puede utilizarse para la monitorización), y (c) detección de infección intercurrente en inmunocomprometidos y en las pocas enfermedades específicas caracterizado por respuestas de fase aguda ligeras o ausentes.

#### 2.2.5. PCR y enfermedad cardiovascular

La posibilidad de que la PCR tenga acciones proaterogénicas fue sugerida por primera vez en 1982 por el descubrimiento de su unión específica a la LDL y VLDL, y fue apoyada por su detección procesos

inflamatorios, donde juega un papel central en todas las fases de la aterosclerosis, desde el reclutamiento de leucocitos circulantes a la pared y ruptura de placas inestables, lo que da como resultado la manifestaciones de la enfermedad (20). La PCR puede estar involucrada en estas etapas mediante procesos de influencia directa tales como activación, apoptosis, activación de células vasculares, reclutamiento de monocitos, acumulación de lípidos y trombosis. La PCR es una de las sustancias presentes en la lesión aterosclerótica, más concretamente en la íntima vascular, donde se co-localiza con monocitos, macrófagos derivados de monocitos y lipoproteínas. Esta localización hace una contribución directa a la enfermedad aterosclerótica y los efectos pro-aterogénicos directos de la PCR se extienden más allá del endotelio al músculo liso vascular. La PCR desempeña un papel fundamental en muchos aspectos de la aterogénesis como se describen a continuación:

- La activación de la vía clásica del sistema de complemento, mediante esta acción, la PCR amplifica y facilita directamente inmunidad innata, un proceso que ya ha sido asociado con la iniciación y la progresión de enfermedad coronaria (21).
- La PCR aumenta la captación de LDL en macrófagos y mejora la capacidad para formar células espumosas. También vincula La fosfocolina de LDL oxidada.
- La PCR inhibe la expresión de óxido nítrico sintasa endotelial en células endoteliales. El óxido nítrico tiene importantes efectos anti-aterogénicos, disminución de la agregación plaquetaria, vasoconstricción y proliferación de células musculares lisas.
- La PCR activa los macrófagos para secretar el factor tisular, un poderoso procoagulante, que puede conducir a coagulación intravascular diseminada y, en última instancia, a la trombosis inflamatoria.

- La PCR aumenta la expresión de las moléculas de adhesión en células endoteliales que pueden atraer monocitos al sitio de la lesión (29).
- La PCR aumenta la expresión y la actividad de PAI-1. PAI-1 es un inhibidor de la proteasa que regula la fibrinólisis mediante la inhibición del activador del plasminógeno tisular. El aumento de PAI-1 indica Disminuye la fibrinólisis y, por tanto, conduce a la aterogénesis (24).
- La PCR también afecta indirectamente a la respuesta inmune específica, a través del aumento de la producción de IL-12, con la consiguiente inducción de diferenciación de linfocitos T CD4+ y producción de interferón gamma (29).

## **2.3. BASES LEGALES**

### 2.3.1. Normativa internacional

ISO 15189. Es una norma internacional desarrollada por ISO (International Organization for Standardization) para el laboratorio de análisis clínicos que quiere especificar los requisitos generales para su competencia técnica. Bajo esta norma los laboratorios clínicos pueden acreditarse (30).

BPL. Es un conjunto de reglas, de procedimientos operacionales y prácticas establecidas y promulgadas por determinados organismos como la Organización Mundial de la Salud (OMS) Organization for Economic Cooperation and Development (OCDE), o la Food and Drug Administration (FDA), etc.), que se consideran de obligado cumplimiento para asegurar la calidad e integridad de los datos producidos en determinados tipos de investigaciones o estudio (31).

### 2.3.2. Normativa nacional

Ley N° 26842, Ley General de Salud. Norma sobre el cual se rige todo el sistema nacional de salud en Perú. Es de aplicación y alcance para instituciones estatales y privadas (32).

NTP-ISO 15189:2004. Esta norma fue aprobada con Resolución N° 0071-2004/CTR-INDECOPI y especifica los requisitos relativos a la calidad y la competencia de los laboratorios clínicos y además para uso de los laboratorios clínicos en el desarrollo de sus sistemas de gestión de la calidad y la evaluación de sus propias competencias, y para uso por los organismos de acreditación en la confirmación o reconocimiento de la competencia de los laboratorios clínicos (33).

NTS N° 050-MINSA/DGSP-V02. Norma Técnica de Salud para la Acreditación de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo. Esta norma fue aprobada con N° 777-2007/MINSA y busca contribuir a garantizar a los usuarios y al sistema de salud que los establecimientos de salud o servicios médicos de apoyo, según su nivel de complejidad, cuenten con capacidades para brindar prestaciones de calidad sobre la base del cumplimiento de estándares nacionales previamente definidos (34).

NTS N° 072-MINSA/DGSP-V.01. Norma que busca establecer los criterios para la organización y el funcionamiento de la UPS de Patología Clínica, que permita una adecuada gestión en la misma. También permite (i) regular las condiciones de infraestructura, equipamiento y recursos humanos para brindar el servicio de Patología Clínica, (ii) establecer los criterios referidos a gestión, organización y prestación de servicios de la UPS de Patología Clínica con énfasis en la calidad, seguridad y oportunidad y (iii) asegurar el flujo adecuado de los recursos destinados a la atención de los pacientes en la UPS de Patología Clínica, así como promover el uso racional de los mismos (35).

#### **2.4. DEFINICION DE TÉRMINOS BÁSICOS**

Las definiciones han sido extraídas según lo reportado en los descriptores en ciencias de la salud (DeSC-BIREME) de la Biblioteca virtual de salud y Medical Subject Headings de la librería nacional de salud de los Estados Unidos (MESH).

Aterogénesis: Proceso patológico que conlleva al engrosamiento y pérdida de elasticidad de las paredes de las arterias que ocurre con la formación de placas ateroscleróticas en la íntima arterial.

PCR: Proteína plasmática que circula en cantidades mayores durante la inflamación y después del daño tisular.

Enfermedad cardiovascular: Condiciones patológicas que implican el sistema cardiovascular incluyendo el corazón; los vasos sanguíneos; o el pericardio.

Inflamación: Proceso patológico caracterizado por lesión o destrucción de tejidos causada por diversas reacciones citológicas y químicas. Se manifiesta usualmente por signos típicos de dolor, calor, rubor, edema y pérdida de función.

Marcador biológico: Son parámetros biológicos mensurables y cuantificables (por ejemplo, la concentración específica de enzimas, la concentración específica de hormonas, la distribución específica de fenotipos génicos en una población, la presencia de sustancias biológicas), que sirven como índices para evaluaciones relacionadas con la salud y la fisiología, exposición ambiental y sus efectos, diagnóstico de enfermedades; procesos metabólicos; abuso de sustancias; el embarazo; desarrollo de la línea celular; estudios epidemiológicos; etc.

## **CAPITULO III**

### **HIPÓTESIS Y VARIABLES**

#### **3.1. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN**

##### **3.1.1. Hipótesis general**

Ho: Los niveles de proteína C reactiva de pacientes con riesgo coronario son iguales a aquellos sin enfermedad cardiovascular.

Ha: Los niveles de proteína C reactiva de pacientes con riesgo coronario son diferentes a aquellos sin enfermedad cardiovascular.

##### **3.1.2. Hipótesis específicas**

- ✓ Los niveles de proteína C reactiva en pacientes con riesgo coronario presentan diferencias significativas según sexo
- ✓ Los niveles de proteína C reactiva en pacientes con riesgo coronario presentan diferencias significativas según grupos etarios
- ✓ Los niveles de proteína C reactiva en pacientes con riesgo coronario presentan diferencias significativas según concentración de colesterol y triglicéridos

### **3.2. VARIABLES DE ESTUDIO**

#### Dependiente:

- ✓ Proteína C reactiva

#### Independientes:

- ✓ Riesgo coronario (principal)
- ✓ Colesterol total y fraccionado
- ✓ Triglicéridos
- ✓ Sexo
- ✓ Edad

### **3.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.**

De acuerdo al estudio planteado y a la identificación de las variables, para cada una de éstas se han determinado sus indicadores. **Ver Anexo 01.**

## **CAPITULO IV**

### **METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **4.1. TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

##### 4.1.1. Tipo de investigación

Según la manipulación de la variable

Estudio observacional: Porque no se realizó manipulación de las variables de estudio y fueron registradas tal cual se comportaron en un momento determinado.

Según la fuente de toma de datos

Retrospectivo: Ya que se utilizó una base de datos de resultados obtenidos provistos por el Hospital Augusto Hernández Mendoza de Ica, durante el periodo enero 2016 a mayo 2017. No se generaron datos de modo prospectivo para el estudio de esta tesis.

Según el número de mediciones

Transversal: Ya que las variables fueron colectadas en un solo momento del tiempo, utilizando una ficha electrónica elaborada en hoja de cálculo.

Según el número de variables a analizar

Análítico: Debido a que las variables han sido sometidas a un análisis para contrastar hipótesis y de ese modo responder a las preguntas de investigación.

#### 4.1.2. Diseño:

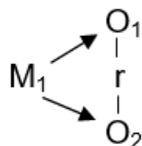
Se diseña un estudio observacional, retrospectivo, analítico, de corte transversal

### 4.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Relacional: Ya que se busca evaluar y estimar el grado de relación existente entre la variable dependiente e independientes.

### 4.3. MÉTODO

El presente trabajo de investigación es de carácter analítico que sigue un método relacional, ya que se realizaron mediciones (observaciones) sobre distintas variables y se espera valorar su comportamiento entre ellas en modelos bivariados. El esquema de la investigación es el siguiente:



M: Muestra  
O: Observación de las variables  
r: Relación

### 4.4. POBLACIÓN Y MUESTRA DE LA INVESTIGACIÓN

#### 4.4.1. Población

Estuvo constituido por todos los resultados de pacientes con indicación de la prueba de PCR y perfil lipídico, atendidas en el hospital Augusto Hernández Mendoza de Ica en el periodo enero 2016 y mayo 2017.

Criterio de Inclusión:

- Varones o mujeres mayores de edad (18 años a más)
- Pacientes con indicación de PCR y perfil lipídico.

Criterio de Exclusión:

- Datos incompletos en la base de datos
- Datos con valores no plausibles y/o outliers.

#### 4.4.2. Técnica de muestreo

Determinación del tamaño de la muestra

Considerando que se contó con una base de datos ya generada por el laboratorio del Hospital Augusto Hernández de Ica, la cual estuvo constituida por 180 registros disponibles (base depurada) con pruebas de PCR y perfil lipídico, se procedió a estimar la potencia estadística, para garantizar no cometer error tipo 2 (aceptar una hipótesis nula, cuando esta es falsa). La potencia fue calculada con el programa epidat 4.1., utilizando la comparación de medias independientes. Para el cálculo se utilizaron los siguientes datos:

Varianzas:	Igual
Diferencia de medias a detectar:	2,800
Desviación estándar común:	5,000
Razón entre tamaños muestrales:	0,80
Nivel de confianza:	95,0%

La diferencia de medias que se consideró para el cálculo de la potencia fue tomando de los resultados obtenidos por Vega et al en el año 2015 [11]. La potencia estadística tuvo el siguiente valor:

Tamaño de la muestra	Potencia (%)
226	98.6

La potencia estadística permisible en los estudios retrospectivos sobre el análisis de bases primarias, debe superar al menos el 80%.

Elección de los miembros de la muestra

La selección de los datos fue en estricto cumplimiento a los criterios de elegibilidad señalados en el numeral 4.2.1.

#### **4.5. TÉCNICAS PARA EL PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS**

##### 4.5.1. Técnicas

El Fichaje: Es una técnica auxiliar en investigación científica que se utilizó para registrar los datos que fueron generados de la ejecución de los ensayos de laboratorio y algunas variables demográficas mediante el empleo de una ficha de obtención de datos.

La Observación: Consistió en observar atentamente los datos que se fueron generándose y registrados para su posterior análisis. La observación fue un elemento fundamental de todo proceso investigativo; en ella se soportó, para obtener los datos suficientes que completen con la muestra estimada.

##### 4.5.2. Instrumentos

Base de datos. El área de soporte informático del laboratorio proporcionó la base de datos que contengan los resultados de análisis para PCR y perfil lipídico, además de datos demográficos tales como edad y sexo. La base de datos estuvo constituida de datos generados desde el 01 de enero de 2016 hasta 31 de mayo de 2017.

Ficha de obtención de datos. Se elaboró una ficha electrónica en Excel, orientada a la obtención de datos demográficos y de laboratorio. Ver anexo 03

Espectrofometría de luz visible. El análisis del perfil lipídico fue obtenido mediante el uso de un analizador bioquímico automatizado Marca Roche Modelo Cobas 6000 c501 que permitió cuantificar las concentraciones de perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, VLDL y triglicéridos).

Turbidimetría. También se empleó el analizador bioquímico automatizado Marca Roche Modelo Cobas 6000 c501 para la cuantificación de la concentración de proteína C reactiva.

#### 4.5.3. Procedimientos para la recolección de los datos

Los datos obtenidos de la aplicación de los instrumentos fueron ingresados a un formulario electrónico para el registro inequívoco de los mismos. Así mismo, fueron categorizados según los valores de referencia de cada prueba de laboratorio y en estricta necesidad para su análisis categórico posterior. Se realizó el análisis estadístico empleando las pruebas de contraste de hipótesis a fin de estimar si existen diferencias significativas entre los resultados. Además, no fue necesaria la asignación de códigos o valores a los resultados obtenidos, puesto que estas no estuvieron categorizadas, a excepción del sexo. Los resultados numéricos fueron ingresados tal cual se obtuvieron. Finalmente, la información fue ingresada en el paquete estadístico STATA versión 12, en columna las variables y en filas los casos con el propósito de consolidar y totalizar en cifras a los resultados obtenidos, y generar información a través de los valores representativos y de estas el conocimiento para facilitar su posterior análisis e interpretación.

#### 4.5.4. Criterios de validez y confiabilidad de los instrumentos

Ya que las variables de estudio fueron básicamente exámenes de laboratorio, fue importante garantizar la confiabilidad de los instrumentos de medición. Los métodos de ensayo a aplicar fueron ejecutados respetando el programa de control de calidad interno, el cual evidenció coeficientes de variación para la prueba de PCR, colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos de 4.2, 6.8, 8.7, 9.2 y 6.4%, respectivamente. Esta data histórica fue revisada en el menú y memoria interna del analizador bioquímico automatizado, donde se almacenaron los resultados de las corridas de los controles de calidad interno.

#### 4.5.5. Técnicas de análisis e interpretación de datos

Para el procesamiento de los datos se elaboró una base de datos utilizando una hoja de cálculo en Excel 2012. Los datos se analizaron empleando el software estadístico STATA versión 14. Se realizó un análisis descriptivo: Para las variables numéricas se calculó medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana, desviación estándar y rango intercuartílico). Las variables numéricas también fueron convertidas a categóricas (utilizando como punto de corte, los rangos de referencia normal para cada prueba de laboratorio), y se estimaron frecuencias absolutas y relativas. La representación de variables en forma bivariada fueron presentada en tablas 2x2 para el análisis estadístico inferencial. El contraste de hipótesis para las variables numéricas se realizó con la prueba T, tomando como valor significativo la probabilidad menor a 0.05. Cabe mencionar, que previa a la aplicación de la prueba T, se evaluó el supuesto de distribución normal de datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk; y en caso la distribución no fue normal, se aplicó la prueba de Mann Whitney para contrastar diferencias de medianas, asumiendo como valor significativo la probabilidad menor a 0.05. La asociación entre PCR y riesgo cardiovascular fue estimada en un modelo bivariado y multivariado utilizando regresión logística.

#### 4.6. ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

El presente trabajo de tesis fue presentado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Augusto Hernández de Ica. Ya que se utilizó información de una base de datos primaria del laboratorio clínico, no se requirió del uso de un consentimiento informado, puesto que los registros y resultados respectivos son históricos. Los datos fueron utilizados estrictamente para dar cumplimiento a los objetivos planteados en la tesis, y se mantuvo el anonimato de los registros, no accediendo a los datos personales de cada paciente. Para cumplimiento administrativo del uso de datos, se obtuvo también el permiso y pago por derecho de uso de datos del hospital.

## **CAPÍTULO V**

### **ANÁLISIS Y RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **5.1. RESULTADOS**

El total de datos recabados en el periodo que comprendió desde enero 2016 hasta mayo 2017 fue de 241 registros, de los cuales 15 fueron excluidos debido a la presencia de datos incompletos, incongruentes y en algunos casos, datos no plausibles; sin embargo no representó problema para el análisis como fuente de sesgo para el estudio, puesto que el valor de datos perdidos fue de 6.2% (no excedió el 10%, el cual es considerado como valor límite para datos perdidos). Se evaluaron 226 registros, de los cuales el 74.3% representó al sexo femenino. La edad tuvo una media de  $58.9 \pm 16.6$  años; y dentro del grupo de varones tuvo una media de  $64.9 \pm 16.7$  años, y en mujeres de  $56.8 \pm 16.1$  años.

Las características descriptivas de las variables de estudio evidenciaron que la concentración de PCR y colesterol total fueron las que presentaron mayores niveles de variabilidad, con coeficientes de variación de 190.7% y 51.3%, respectivamente. Analizando el valor de la mediana, también se puede observar que más de la mitad de los evaluados presentaron concentración de triglicéridos por encima del nivel permisible (150 mg/dL), y menos del 25% tuvieron concentración de PCR por encima del límite

permisible (0.5 mg/dL) y del mismo modo para la concentración de colesterol (200 mg/dL). Es importante precisar que el riesgo coronario es una variable que fue estimada del cociente entre la concentración del colesterol total y la HDL. Adicionalmente, también se puede apreciar que los valores de asimetría y curtosis para las variables de colesterol y PCR sugieren que la distribución de los datos no siguen una distribución normal, dado que se alejan de los valores de 0.0 y 3.0, los cuales son considerados como ideales en una distribución normal. La exploración preliminar de los datos y su distribución en las variables tiene particular interés como parte del cumplimiento de los supuestos que se deben tener en cuenta al momento de aplicar una prueba de contraste de hipótesis de tipo paramétrica. Ver tabla 1

Tabla 1. Características descriptivas de las variables de estudio

Estadísticos	Colesterol Total (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	HDL (mg/dL)	VLDL (mg/dL)	Riesgo coronario	PCR (mg/dL)
Promedio	148.4	192.4	49.7	38.5	3.4	0.86
DE	76.2	43.3	15.0	8.7	2.4	1.64
Mediana	131	187.5	47	37.5	2.7	0.29
RIC	86	59	19	11.8	2.4	0.65
p5	66	128	30	25.6	1.0	0.03
p25	96	161	39	32.2	1.8	0.12
p75	182	220	58	44	4.2	0.77
p95	314	266	76	53.2	8.1	3.73
Mínimo	40	99	24	19.8	0.6	0.00
Máximo	465	352	115	70.4	15.1	12.17
Asimetría	1.6	0.6	1.1	0.6	2.0	4.06
Curtosis	6.1	3.5	4.8	3.5	8.2	22.87

DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartílico, p: percentil

Los resultados numéricos de las variables de estudio fueron dicotomizados tomando como punto de corte, el nivel máximo considerado dentro del rango de referencia de cada prueba; aunque para el caso del riesgo coronario, se tomó en consideración el recomendado por el Dr. William Castelli (uno de los integrantes del estudio original de Framingham). Se estimó la proporción de

resultados que excedieron dicho límite permisible para cada prueba, y se observó que menos del 20% excedieron el riesgo coronario considerado como normal; aunque más de los  $\frac{3}{4}$  de los datos evaluados presentaron concentraciones que excedieron el límite permisible para la concentración de triglicéridos. Para el caso de la PCR, menos del 40% excedieron el valor límite permisible; además, comparando los valores medios (mediana) de la PCR según el límite permisible, se evidenció que presentaron diferencias significativas entre la mediana de PCR en aquellos con valor por debajo del límite permisible en comparación con aquellos que estaban por encima del valor límite permisible. Ver tabla 2

Tabla 2. Proporción de individuos que exceden el valor límite permisible en cada prueba de laboratorio.

Estadísticos	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Colesterol total		
<200 mg/dL	186	82.3
≥200 mg/dL	40	17.7
Triglicéridos		
<150 mg/dL	35	15.5
≥150 mg/dL	191	84.5
Riesgo coronario		
Mitad del riesgo	144	64.3
Riesgo normal	43	19.2
Doble de riesgo	30	13.4
Triple de riesgo	7	3.1
PCR*		
<0.5 mg/dL	145	64.2
≥0.5 mg/dL	81	35.8

\*p<0.001, Prueba de Mann-Whitney

Los datos numéricos de las pruebas de laboratorio fueron sometidos a un análisis de normalidad mediante la prueba probabilística de Shapiro-Wilk, el cual evidenció que todas las variables presentaron un p-valor menor a 0.05; por lo cual se rechazó la hipótesis de los datos sigan una distribución normal.

Este análisis permitió definir la selección de la prueba estadística para el análisis bivariado, que para este caso fue la prueba de Mann-Whitney, el cual evaluó el nivel (normal o elevado) de colesterol, triglicéridos, riesgo coronario, edad y grupos etarios, según la concentración normal (<0.5 mg/dL) e incrementada (>0.5 mg/dL) de la PCR. Todas las variables no presentaron diferencias significativas en función a los niveles de PCR, a excepción del grupo etario, que evidenció que conforme aumentó la edad, la proporción de casos con PCR incrementada, también aumentó de manera significativa en comparación a aquellos con menor edad. Ver tabla 3

Tabla 3. Análisis bivariado entre las variables independientes y la PCR

Variable independiente	PCR (n)		p-valor
	<0.5 mg/dL	≥0.5 mg/dL	
Colesterol total			0.225*
<200 mg/dL	116	70	
≥200 mg/dL	29	11	
Triglicéridos			0.329*
<150 mg/dL	25	10	
≥150 mg/dL	120	71	
Riesgo coronario			0.855**
Mitad del riesgo	89	55	
Riesgo normal	29	14	
Doble de riesgo	20	10	
Triple de riesgo	5	2	
Grupos etarios			0.04**
<40 años	23	9	
40-59 años	42	32	
>59 años	80	40	
Sexo			0.405*
Varón	40	18	
Mujer	105	63	

\*Prueba de chi-cuadrado de Pearson

\*\*Prueba de Kruskal-Wallis

Dada que las variables colectadas originalmente son numéricas, se evaluó adicionalmente, el nivel de relación entre las variables independientes y la concentración de la PCR, y se evidenció que se encuentran pobremente relacionadas, aunque la direccionalidad de la relación cambia en algunos casos cuando se estima según el sexo de los datos evaluados. Se utilizó el coeficiente de Spearman, dada la distribución no normal de los datos numéricos. Ver tabla 4

Tabla 4. Relación entre las variables independientes y concentración de PCR

Variable independiente	*Correlación	
	Varones	Mujeres
Edad	0.052	-0.006
Colesterol total	-0.173	0.007
Triglicéridos	-0.106	0.009
HDL	-0.202	-0.05
Riesgo coronario	-0.053	0.050

\*Rho de Spearman

De forma complementaria, en la presente tesis de investigación, se realizó el análisis multivariado tomando a las variables en su forma numérica y categórica, mediante el uso de los análisis de regresión lineal múltiple y regresión logística multinomial, respectivamente, a fin de estimar si algunas de las variables independientes generó influencia significativa sobre el comportamiento de la PCR. Sin embargo, dentro del modelo construido, ninguna variable considerada aportó un nivel de influencia significativo, tomando en consideración la evaluación del p-valor que no fue menor a 0.05 para cada variable independiente; de tal modo que el modelo propuesto no permite explicar el comportamiento de la PCR. Ver tabla 5

Tabla 5. Regresión lineal múltiple entre las variables independientes y la concentración de la PCR

Concentración de PCR	Coefficiente	p-valor	Intervalo de confianza al 95%	
Riesgo coronario	0.107	0.516	-0.216	0.430
Colesterol total	-0.006	0.186	-0.016	0.003
Triglicéridos	-0.001	0.807	-0.007	0.006
HDL	0.000	0.993	-0.022	0.023
Edad	0.011	0.105	-0.002	0.024
Constante	0.963	0.217	-0.570	2.496

La regresión logística estimó el nivel de influencia de las variables independientes sobre la concentración de PCR, utilizando una medida que evalúa la fuerza de asociación entre dos variables, para este caso el odds ratio (OR), y se presentó el análisis en su forma bivariada y multivariada para estimar mediante la comparación, si hubo cambio significativo entre los valores de OR para cada variable, y de ese modo evaluar la presencia de confusión de alguna de las variables independientes. En general, se evidenció que no existe efecto confusor por alguna de las variables de estudio; sin embargo, a pesar que algunas variables se comportan como variables de “riesgo” (o sea, que son factores que aumentan la probabilidad que un individuo pueda presentar una concentración promedio de PCR por encima del límite permisible), dichas asociaciones no fueron significativas, tanto el modelo bivariado como el multivariado. Cabe señalar que al modelo no se incluyó la concentración de HDL y VLDL, dado que son variables que presentaron colinealidad al riesgo coronario, y por ende su inclusión hubiese generado redundancia en el análisis, y por ende probabilidad de sesgo de interpretación de los resultados. Ver tabla 6

Tabla 6. Regresión logística multinomial entre las variables independientes y la concentración de la PCR

Concentración de PCR	Modelo bivariado			Modelo multivariado*		
	OR	p-valor	IC95	OR	p-valor	IC95
<b>Colesterol total</b>						
<200 mg/dL		Ref.			Ref.	
≥200 mg/dL	0.63	0.228	0.30-1.34	0.51	0.251	0.16-1.60
<b>Triglicéridos</b>						
<150 mg/dL		Ref.			Ref.	
≥150 mg/dL	1.48	0.331	0.67-3.26	1.48	0.344	0.66-3.36
<b>Riesgo coronario</b>						
Mitad del riesgo		Ref.			Ref.	
Riesgo normal	0.78	0.502	0.38-1.61	0.84	0.656	0.39-1.80
Doble de riesgo	0.81	0.617	0.35-1.86	1.18	0.773	0.38-3.63
Triple de riesgo	0.65	0.611	0.12-3.45	1.23	0.843	0.16-9.41
<b>Grupos etarios</b>						
<40 años		Ref.			Ref.	
40-59 años	1.95	0.146	0.79-4.78	1.98	0.148	0.79-4.99
>59 años	1.28	0.580	0.54-3.02	1.37	0.486	0.56-3.33
<b>Sexo</b>						
Varón		Ref.			Ref.	
Mujer	1.33	0.377	0.70-2.52	1.34	0.390	0.69-2.62

Ref.= Grupo de referencia o comparación

\*Ajustado por colesterol total, triglicéridos, grupos etarios y sexo

## 5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los hallazgos generados en el presente estudio se contraponen a lo referido en algunas publicaciones científicas, los cuales son discutidos posteriormente. La data analizada tuvo una particular y elevada dispersión en sus distribuciones, razón por la cual tuvo que emplearse métodos no paramétricos para su análisis, de tal modo que se aclara este aspecto, en vista que algunos trabajos de investigación han reportado resultados utilizando medidas de tendencia central como la media y desviación estándar

y modelos bivariados usando la prueba t-student (donde se sobre entiende que ha habido distribución normal de los datos).

Los datos obtenidos en el periodo de estudio mostraron que la mayor parte de la población estuvo constituida por mujeres, dato importante a considerar puesto que la respuesta mediada por la PCR como marcador inflamatorio agudo (36) y riesgo cardiovascular (37) entre varones y mujeres es distinta, y eso puede afectar el comportamiento de la PCR en este estudio, por tal razón al final de esta sección se discuten los resultados tomando como característica de comparación al sexo de los evaluados, a fin de tener una aproximación más real de lo que sucede en la asociación entre riesgo coronario y respuesta inflamatoria (niveles de PCR).

El riesgo coronario fue estimado como el cociente entre la concentración de colesterol total y HDL, el cual permitió obtener 4 categorías de riesgo, siendo dos de rango normal y dos de rango anormal. Este cálculo fue basado en los hallazgos realizados por Castelli et al en el mundialmente conocido estudio de Framingham (38), del cual se dio a conocer que el índice aterogénico conocido también como índice de riesgo coronario o cardiovascular, es utilizado para predecir enfermedad coronaria según los valores plasmáticos del colesterol y algunas lipoproteínas, aunque en la actualidad se sabe que este índice puede estar afectado por diversas condiciones biológicas y ambientales, dentro de las cuales la más conocida es la edad (39), siendo este dato de particular importancia en nuestro estudio, dada la elevada dispersión de sus datos, aunque la frecuencia de datos que representaron individuos de tercera edad fue más de la mitad de la totalidad, lo cual es explicable puesto que conforme aumenta la edad, el riesgo coronario también, y esto se debe a que existe una relación directa entre la edad y la disminución de la HDL, lo cual explica dicha tendencia (39).

El análisis bivariado evidenció que el riesgo coronario no estuvo asociado a niveles de PCR por encima de 0.5 mg/dL, o sea un riesgo coronario mayor no se encuentra asociado significativamente a concentraciones de PCR por encima del rango normal. Este hallazgo es contrario a lo reportado por Wim et al. (40) quienes encontraron en la PCR un marcador sensible de riesgo

cardiovascular, aunque es importante señalar que ellos encontraron asociación significativa tomando como punto de referencia, valores de PCR en el primer cuartil de su distribución. En nuestro caso, se realizó una exploración adicional del mismo modo, y se evidenció que efectivamente tomando como punto de corte al primer cuartil (o percentil 25, equivalente a 0.12 mg/dL), se observó que los niveles de PCR eran ligeramente mayores en aquellas personas que presentaron riesgo coronario fuera de lo normal, aunque sin llegar a diferencia significativa. Este hallazgo es de suma importancia, dado que concentraciones muy bajas de PCR detectadas en el estudio, mostraron una ligera tendencia hacia un mayor riesgo coronario. La literatura científica, de hecho hace mención a que la PCR es un marcador sensible del riesgo cardiovascular, pero cuando se utiliza la forma ultrasensible de esta proteína (41), la cual en este estudio no fue valorada.

Un aspecto crucial a aclarar sobre el uso de la PCR, es que a pesar que existen muchos estudios que evidencian asociación entre niveles altos de PCR y riesgo cardiovascular elevado, esta asociación presenta confusión dado que existen muchas variables que intervienen y modifican la asociación, haciendo que en muchos casos, incluso llegue a ser no significativa. Sin embargo, algo que tiene una base mejor estudiada, es el uso de la PCR como una herramienta de monitoreo del riesgo cardiovascular en personas que reciben terapia con estatinas (ej. la atorvastatina que se administra a pacientes con hipercolesterolemias); en ese sentido, resulta importante delimitar algunos usos de esta proteína.

La PCR es usualmente solicitada como método de tamizaje de enfermedades reumáticas (por ejemplo lupus eritematoso, o funciones inmuno modulatorias alteradas) (42), o cuando existe una respuesta inflamatoria evidente debido a infecciones por microorganismos (43), sobre todo bacterianos, e incluso sobre procesos carcinogénicos (44). Sin embargo, su uso como marcador de riesgo cardiovascular aún no está muy difundido, razón por la cual la data disponible presenta algunas limitaciones como la ausencia de datos relacionados a la estimación del índice de masa corporal, o marcadores de

obesidad como el porcentaje de grasa corporal, la circunferencia abdominal, medidas recomendadas por la organización mundial de la salud (45).

Como se mencionó al inicio de la discusión, la evaluación del sexo fue crucial como variable confusora entre la asociación de riesgo coronario y niveles de PCR, por tal razón se realizó un análisis estratificado por sexo, para evaluar el comportamiento de ambas variables en su forma numérica. Cuando se evalúan los coeficientes de correlación, la direccionalidad entre la PCR y riesgo coronario cambia, volviéndose inversa en el caso de los varones, aunque de una forma muy débil. El mismo comportamiento presenta la relación entre HDL y PCR, donde se aprecia una relación inversa casi moderada en el grupo de varones. En términos generales, la relación entre las variables independientes se corrige debido a que se vuelve inversa en todos los casos para el grupo de varones, a excepción de la edad, la cual se evidencia inversa en el grupo de las mujeres.

La regresión lineal múltiple evidenció que el comportamiento de las variables independientes no aportan ni explican la variabilidad en el comportamiento de la PCR, dado sus muy bajos valores en los coeficientes de regresión, además de no presentar valores significativos al test de Wald. En el caso de la regresión logística, algunos factores se comportaron como riesgo para explicar los niveles altos de PCR, tales como la concentración de triglicéridos, los grupos etarios y el sexo femenino, pero sin embargo no hubo significancia en las medidas de odds ratio.

En conclusión, los hallazgos presentados no evidencian asociación significativa entre niveles de la PCR superiores a 0.5 mg/dL y el riesgo coronario, aunque existe una tendencia ligeramente inversa entre ambas variables, cuando se estratifica según sexo de los evaluados.

## CONCLUSIONES

- ✓ Los niveles de proteína C reactiva de pacientes con riesgo coronario se encuentran fuera del rango normal y además presenta diferencia significativa respecto de aquellos que tienen niveles de proteína C reactiva en el rango normal.
- ✓ Los niveles de proteína C reactiva en pacientes con riesgo coronario no presentan diferencias significativas según sexo
- ✓ Los niveles de proteína C reactiva en pacientes con riesgo coronario no presentan diferencias significativas según grupos etarios
- ✓ Los niveles de proteína C reactiva en pacientes con riesgo coronario no presentan diferencias significativas según concentración de colesterol y triglicéridos

## RECOMENDACIONES

- Tener en consideración que la fuerza de asociación y la direccionalidad de la relación entre los niveles de PCR y riesgo coronario pueden cambiar si se incluyen otras variables de estudio, sobre todo aquellas que incidan directa o indirectamente en el comportamiento de la PCR, como por ejemplo, el sobrepeso y la obesidad, enfermedades infecciosas, reumáticas, autoinmunes, enfermedades oncohematológicas, entre otras.
- Para establecer una relación causal más próxima a la realidad, debería diseñarse un estudio longitudinal con base de datos ya generados, por ejemplo una cohorte retrospectiva en el cual se pueda incluir al menos dos mediciones en tiempos distintos, sobre pacientes que tengan un diagnóstico de obesidad, hipercolesterolemias y presencia de riesgo coronario, y evidenciar cual es el comportamiento de la PCR en función al tratamiento que pudieran haber recibido estas personas.
- A pesar que existe evidencia científica que muestra a la PCR como marcador de riesgo cardiovascular o coronario, la relación causal no está demostrada fehacientemente, de tal modo que su uso a nivel clínico, aún necesita ser explorada más, sobre todo considerando que los métodos que permiten cuantificar PCR total y ultrasensible son distintas según marcas de reactivo, equipos y metodologías de medición.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología. "Análisis de la Situación de Salud del Perú", 2010. Pág. 51.
2. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Situación de Salud de la Población Adulta Mayor, 2012.
3. Segura V. Luis; Agusti C., Reguli; Ruiz M., Enrique. Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en el Perú II. estudio tornasol II. Revista Peruana de Cardiología. 2013;39(1):5-59. Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/rpc/v39n1/a1.pdf>
4. Shrivastava, A. K., et al. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. The Egyptian Heart Journal. 2015;67(2):89-97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2014.11.005>
5. M.B. Pepys, G.M. Hirschfield. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 2003;111(12):1805-12. Disponible en: <http://www.jci.org/articles/view/18921>
6. Velásquez V., Anibal et al. La carga de Enfermedad y Lesiones en el Perú. Ministerio de Salud. 2008. Disponible en: [http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1358\\_MINSA1528.pdf](http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1358_MINSA1528.pdf)
7. Fernandez-Giusti et al. Proteína C reactiva y su relación con la adiposidad abdominal y otros factores de riesgo cardiovascular en escolares. Acta méd. Peruana. 2015;32(4):229-34. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=96644166006>
8. Reales Figueroa Dr. Pedro, Hamad Dr. Ibrahim, Pascual García Dr. Francisco J, Carazo Marín Dr. Angel F, Casado Almeida Dr. Miguel A, García Forcada Dr. Angel. Proteína C Reactiva en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca. Rev. costarric. cardiol. 2007;9(2):5-10. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-41422007000200002](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422007000200002)
9. Junqueira Adriana Silva Monteiro, Romêo Filho Luiz José Martins, Junqueira Camillo de Léllis Carneiro. Evaluación del grado de inflamación vascular pacientes con síndrome metabólico. Arq. Bras. Cardiol. 2009;93(4):360-6. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2009001000008&script=sci\\_arttext&tlng=es](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2009001000008&script=sci_arttext&tlng=es)

10. Benozzi Silvia F, Perruzza Fernando, Pennacchiotti Graciela L. Proteína C reactiva: un marcador bioquímico asociado con el síndrome metabólico y la obesidad abdominal. Rev. argent. cardiol. 2012;80(6):433-5. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1850-37482012000600007](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482012000600007)
11. Vega Abascal Jorge, Guimará Mosqueda Mayra Rosa, Garces Hernández Yodalis, García Bermúdez Yaneisi, Vega Abascal Luis A. Proteína C reactiva de alta sensibilidad y riesgo de enfermedad cardiovascular. CCM. 2015;19(2):190-201. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1560-43812015000200002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812015000200002)
12. Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of the Pneumococcus. J Exp Med 1930;52:561–71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2131884/>
13. Abernathy T, Avery O. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. I. Distribution of the reactive protein in patients serum and the effect of calcium on the flocculation reaction with C polysaccharide of pneumococcus. J Exp Med 1941;73:173-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19871070>
14. Macleod C, Avery O. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. II. Isolation and properties of the reactive protein. J Exp Med 1941;73:183–90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19871071>
15. McCarty M. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. IV. Crystallization of the C reactive protein. J Exp Med 1947;85:491-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19871631>
16. Lofstrom G. Nonspecific capsular swelling in pneumococci: a serologic and clinical study. Acta Med Scand Suppl 1943;141:3-98. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC279402>
17. Kroop IG, Shackman NH. Level of C-reactive protein as a measure of acute myocardial infarction. Proc Soc Exp Biol Med 1954;86:95-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13177599>

18. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813013>
19. Clearfield MB. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. *J Am Osteopath Assoc* 2005;105:409–16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16239491>
20. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Int Med* 2008;264:295–314. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823504>
21. Paffen E, DeMaat MP. C-reactive protein in atherosclerosis: a causal factor? *Cardiovasc Res* 2006;71:30–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624260>
22. Bucova M, Bernadic M, Buckingham T. C-reactive protein, cytokines and inflammation in cardiovascular diseases. *Bratisl Lek Listy* 2008;109:333–40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18837239>
23. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res* 2013;56:131–42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371836>
24. Davis FJ, Vidyasagar S, Maiya GA. C-reactive protein and coronary heart disease - risk marker or risk factor? *J Clin Sci Res* 2012;1:178–86. Disponible en: [http://svimstpt.ap.nic.in/jcsr/oct-dec%2012\\_files/ra1.pdf](http://svimstpt.ap.nic.in/jcsr/oct-dec%2012_files/ra1.pdf)
25. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008;54:24–38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18160725>
26. John JM, Bhatt DL. Emerging risk factors for atherosclerosis. *Indian Heart J* 2007;59:28–37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19098332>
27. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15635109>
28. Pfützner A, Schöndorf T, Hanefeld M, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein predicts cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients: effects of insulin-sensitizing treatment with pioglitazone. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4:706–16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901049/>

29. Calabro P, Golia E, Yeh ET. Role of C-reactive protein in acute myocardial infarction and stroke: possible therapeutic approaches. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13:4–16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21470166>
30. International Organization for Standardization. ISO 15189:2012. Medical laboratories - Requirements for quality and competence. Disponible en: [http://www.iso.org/iso/catalogue\\_detail?csnumber=56115](http://www.iso.org/iso/catalogue_detail?csnumber=56115)
31. World Health Organization. Good Clinical Laboratory Practice (GCLP). 2008. Disponible en: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/gclp-web.pdf>
32. Ministerio de Salud. Ley N° 26842: Ley General de Salud. 1997. Disponible en: [ftp://ftp.minsa.gob.pe/intranet/leyes/L-26842\\_LGS.pdf](ftp://ftp.minsa.gob.pe/intranet/leyes/L-26842_LGS.pdf)
33. Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual (INDECOPI). Norma Técnica Peruana ISO 15189:2004. Laboratorios Clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia.
34. Ministerio de Salud. Norma Técnica Peruana N° 050–MINS/DGSP- versión 02. 2007. Disponible en: [http://bvs.minsa.gob.pe/local/dgsp/000\\_normaacreditacion.pdf](http://bvs.minsa.gob.pe/local/dgsp/000_normaacreditacion.pdf)
35. Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Dirección de Servicios de Salud. Norma técnica de salud de la unidad productora de servicios de patología clínica. NTS N° 072-MINSA/DGSP-versión 01. 2009. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1457.pdf>
36. Annibalini G, Agostini D, Calcabrini C, Martinelli C, Colombo E, Guescini M, Tibollo P, Stocchi V, Sestili P. Effects of sex hormones on inflammatory response in male and female vascular endothelial cells. *J Endocrinol Invest.* 2014 Sep;37(9):861-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24947177>
37. Cordero A, Alegria E. Sex differences and cardiovascular risk. *Heart.* 2006;92(2):145-146. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1860754/>
38. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1979 Jan;90(1):85-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/217290>
39. Wilson PW, Anderson KM, Harris T, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of change in total cholesterol and HDL-C with age: the Framingham Study. *J*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7963277>

40. Wim K. Lagrand, Cees A. Visser, Willem T. Hermens, Hans W. M. Niessen, Freek W. A. Verheugt, Gert-Jan Wolbink, C. Erik Hack. C-Reactive Protein as a Cardiovascular Risk Factor More Than an Epiphenomenon?. *Circulation*. 1999;100:96-102. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/100/1/96>
41. Pfützner A, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2006 Feb;8(1):28-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16472048>
42. Rhodes B, Fürnrohr BG, Vyse TJ. C-reactive protein in rheumatology: biology and genetics. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 May;7(5):282-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21468143>
43. Keshet R, Boursi B, Maoz R, Shnell M, Guzner-Gur H. Diagnostic and prognostic significance of serum C-reactive protein levels in patients admitted to the department of medicine. *Am J Med Sci*. 2009 Apr;337(4):248-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19365169>
44. Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011 Jul-Aug;48(4):155-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035340>
45. Organización Mundial de la Salud. Fact sheet: Diez datos sobre la obesidad. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>

### ANEXO 01: OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADORES	VALOR FINAL	ESCALA	TECN. E INSTRUM.
<u>Dependiente:</u> Proteína C reactiva	Marcador de inflamación y enfermedad cardiovascular	Concentración de PCR en suero	.....mg/L	Numérica de razón	Turbidimetría
<u>Independientes:</u> Sexo	Condición fenotípica del evaluado	Según DNI	1. Varón 2. Mujer	Categórica dicotómica	Ficha de recolección de datos
Edad	Tiempo de vida del evaluado	Años de vida según DNI	.....años	Numérica discreta	
Riesgo coronario	Cálculo estimado según concentración de HDL y colesterol total	Colesterol total / HDL	....(valor final del cociente)	Numérica de razón	
Colesterol	Lípidos importantes en el metabolismo del evaluado	Concentración de colesterol total y fraccionado en suero	.....mg/dL	Numérica de razón	Espectrofotometría de luz visible
Triglicéridos		Concentración de triglicéridos en suero	.....mg/dL	Numérica de razón	

## ANEXO 02: MATRÍZ DE CONSISTENCIA

**TÍTULO: NIVELES DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN PACIENTES CON RIESGO CORONARIO ATENDIDOS EN EL HOSPITAL AUGUSTO HERNÁNDEZ MENDOZA DE ICA**

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPOTESIS	VARIABLES	INSTRUMENTOS
<p><b>General:</b> ¿Cuáles son los niveles de proteína c reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza del Distrito de Ica?</p> <p><b>Específico:</b> ¿Cuáles son los niveles de proteína c reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza del Distrito de Ica según sexo?</p> <p>¿Cuáles son los niveles de proteína c reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández</p>	<p><b>General:</b> Determinar los niveles de proteína c reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza del Distrito de Ica</p> <p><b>Específico:</b> Determinar los niveles de proteína c reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza del Distrito de Ica según sexo</p> <p>Determinar los niveles de proteína c reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández</p>	<p><b>General:</b> Los niveles de proteína C reactiva de pacientes con riesgo coronario se encuentran fuera del rango normal</p> <p><b>Específico:</b> Los niveles de proteína C reactiva en pacientes con riesgo coronario presentan diferencias significativas según sexo</p> <p>Los niveles de proteína C reactiva en pacientes con riesgo coronario presentan diferencias significativas según grupos etarios</p> <p>Los niveles de proteína C reactiva en pacientes con riesgo</p>	<p>Proteína C reactiva</p> <p>Sexo</p> <p>Edad</p> <p>Riesgo coronario</p> <p>Colesterol</p> <p>Triglicéridos</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p> <p>Turbidimetría</p> <p>Espectrofotometría de luz visible</p>

<p>Mendoza del Distrito de Ica según grupos etarios?</p> <p>¿Cuáles son los niveles de proteína c reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza del Distrito de Ica según concentración de colesterol y triglicéridos?</p>	<p>Mendoza del Distrito de Ica según grupos etarios</p> <p>Correlacionar los niveles de proteína c reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza del Distrito de Ica según concentración de colesterol y triglicéridos</p>	<p>coronario presentan diferencias significativas según concentración de colesterol y triglicéridos</p>		
--	--	---	--	--

### ANEXO 03: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

<b>CÓDIGO DE INVESTIGACIÓN</b>			
<b>LUGAR Y FECHA DE ENTREVISTA</b>			
<b>ENTREVISTADOR</b>			
<b>I. Datos del seleccionado</b>			
Apellidos y nombres			
Sexo	Varón ( )	Mujer ( )	Edad (años)
<b>II. Pruebas de laboratorio</b>			
Colesterol (mg/dL)		HDL (mg/dL)	
LDL (mg/dL)		VLDL (mg/dL)	
Triglicéridos (mg/dL)		PCR (mg/dL)	
Riesgo coronario			

## ANEXO 04: GRÁFICOS

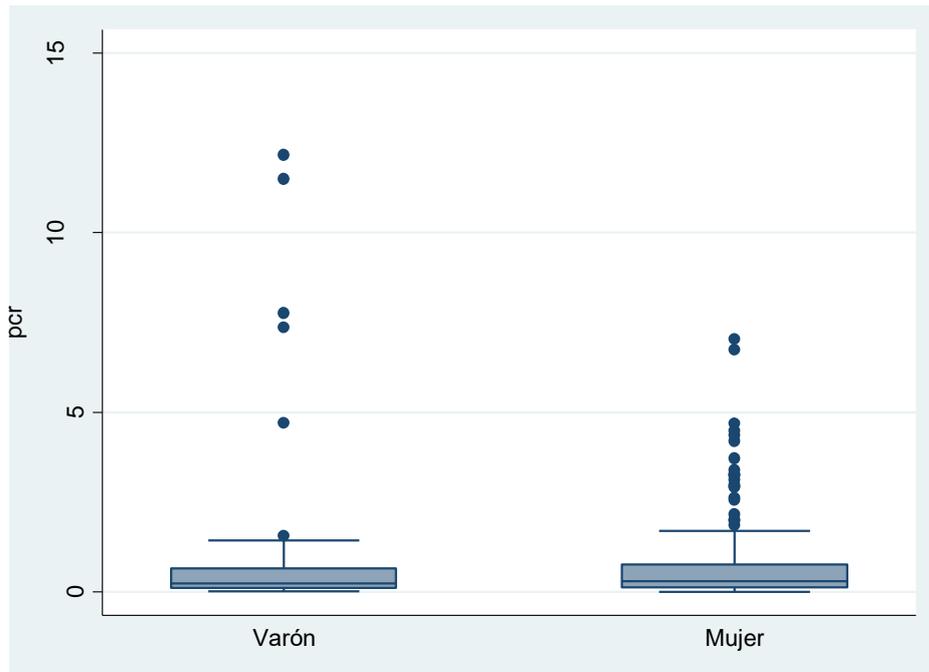


Gráfico 1. Distribución de concentración de PCR según sexo

**Interpretación:** La mediana de las concentraciones de PCR entre varones y mujeres es similar, no presentando diferencias significativas, aunque se aprecia una mayor dispersión de la concentración de PCR en los varones.

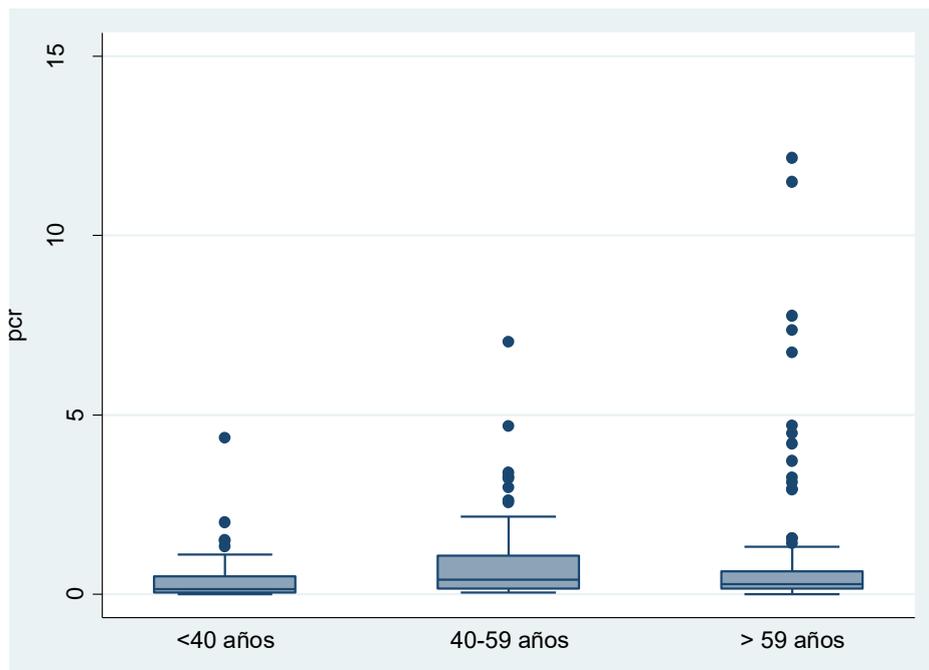


Gráfico 2. Distribución de concentración de PCR según grupos etarios

**Interpretación:** La mediana de las concentraciones de PCR entre grupos etarios es similar, no presentando diferencias significativas, aunque se aprecia una mayor dispersión de la concentración de PCR en los mayores

de 59 años.

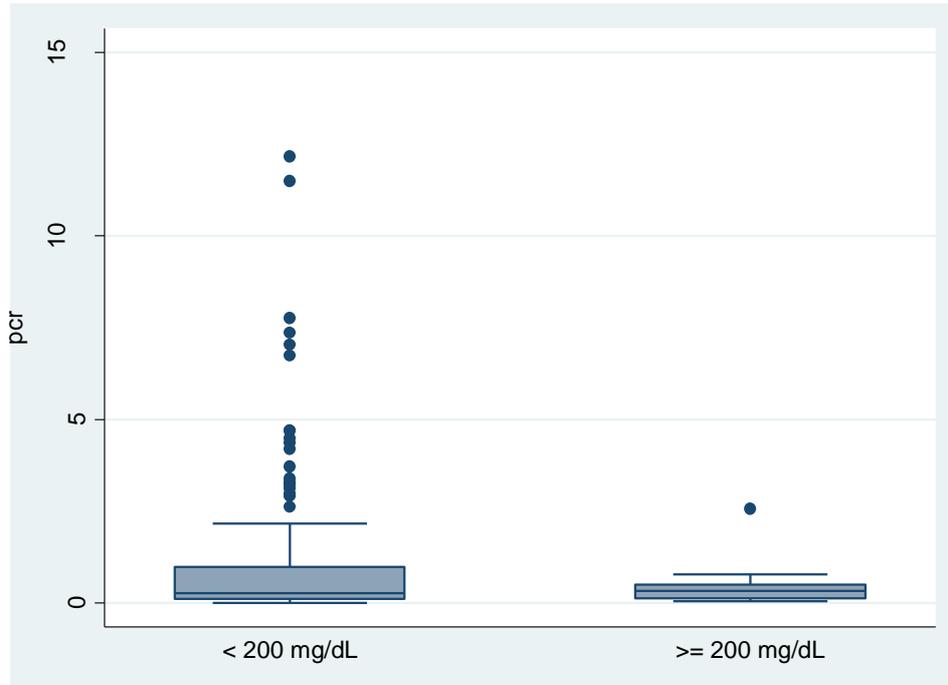


Gráfico 3. Distribución de concentración de PCR según colesterol total

Interpretación: La mediana de las concentraciones de PCR entre personas con valores normales y elevados de colesterol son similares, no presentando diferencias significativas, aunque se aprecia una mayor dispersión de la concentración de PCR en aquellos con menor concentración de colesterol.

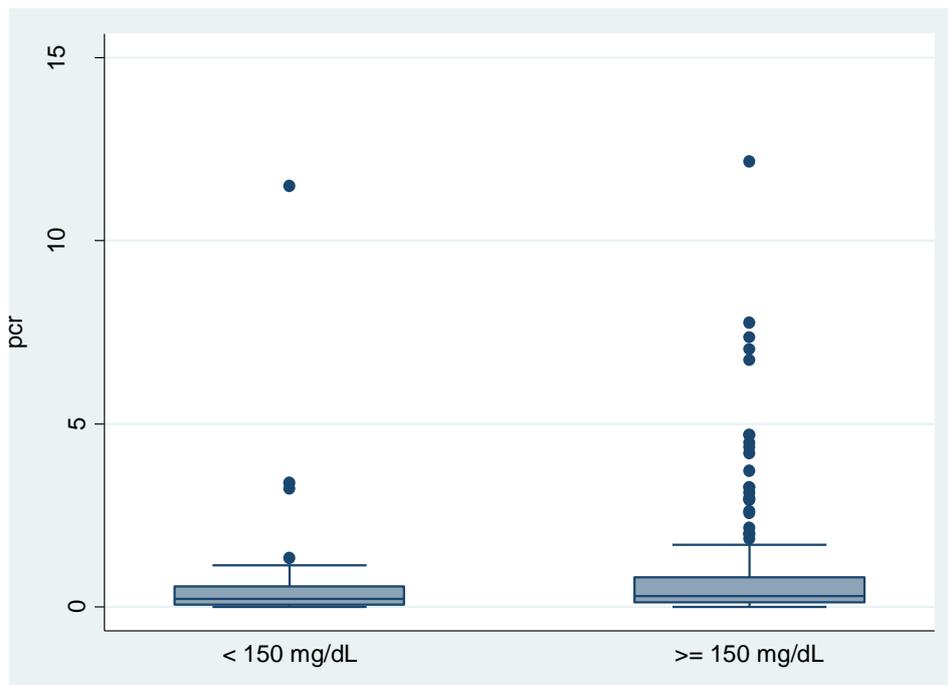


Gráfico 4. Distribución de concentración de PCR según triglicéridos

Interpretación: La mediana de las concentraciones de PCR entre personas con valores normales y elevados de **triglicéridos** son similares, no presentando

diferencias significativas, aunque se aprecia una mayor dispersión de la concentración de PCR en aquellos con **mayor** concentración de **triglicéridos**.

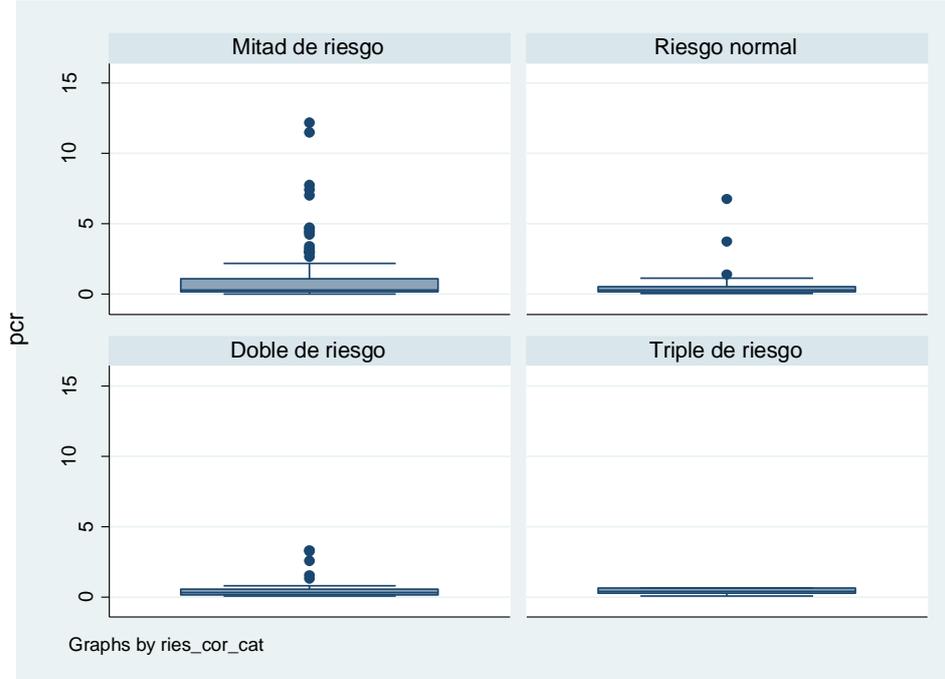


Gráfico 5. Distribución de concentración de PCR según riesgo coronario

Interpretación: La mediana de las concentraciones de PCR entre personas con **distintos niveles de riesgo coronario son similares**, no presentando diferencias significativas, aunque se aprecia una mayor dispersión de la concentración de PCR en aquellos con **la mitad de riesgo coronario**.

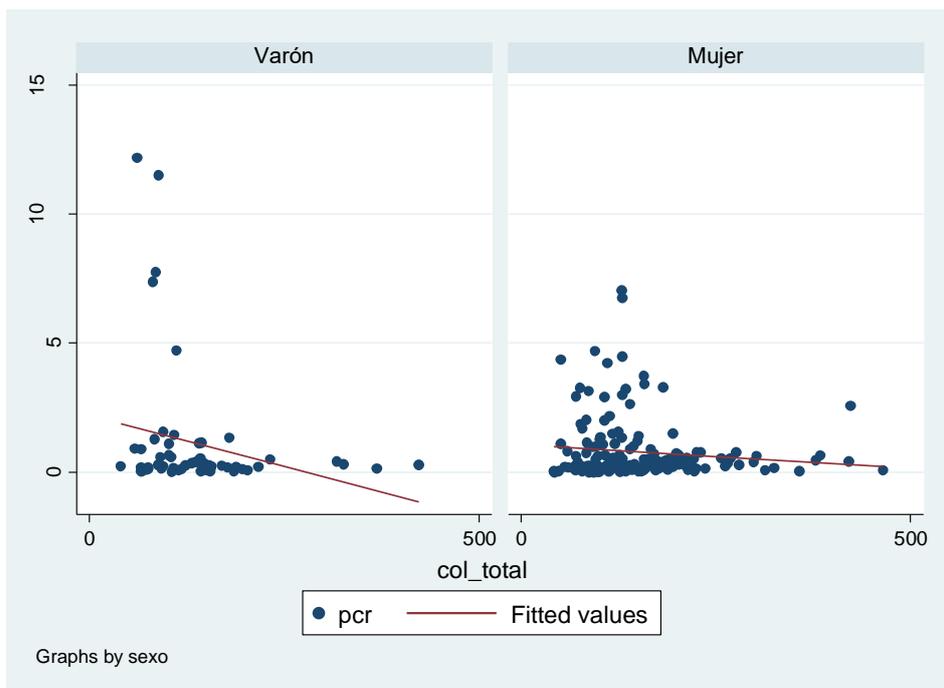


Gráfico 6. Correlación entre concentración de PCR y colesterol total según sexo

Interpretación: **Se observa un mayor nivel de correlación inversa entre la concentración de PCR y colesterol total en los varones, comparado a las**

mujeres.

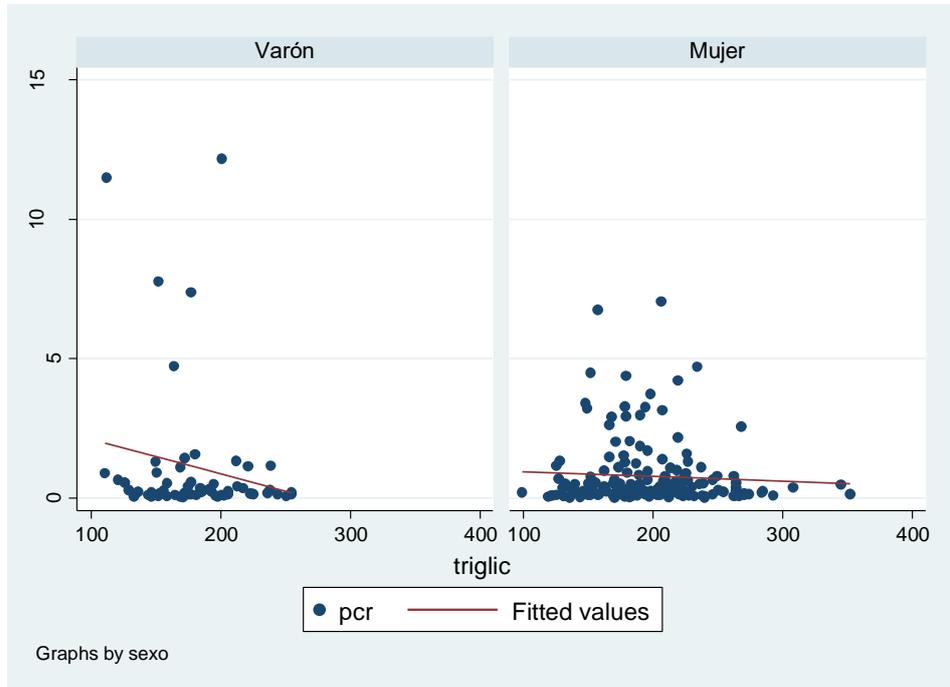


Gráfico 7. Correlación entre concentración de PCR y triglicéridos según sexo

Interpretación: **Se observa un mayor nivel de correlación inversa entre la concentración de PCR y triglicéridos en los varones, comparado a las mujeres.**

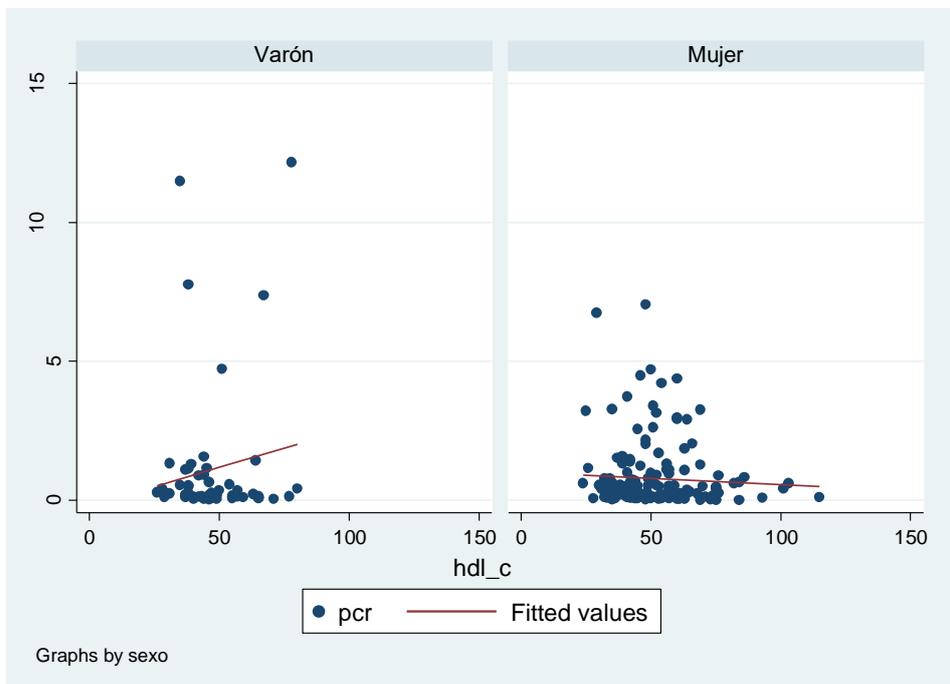


Gráfico 8. Correlación entre concentración de PCR y HDL según sexo

Interpretación: **Se observa un nivel de correlación directo entre la concentración de PCR y HDL en los varones, en contraste a las mujeres, donde se aprecia una correlación inversa.**

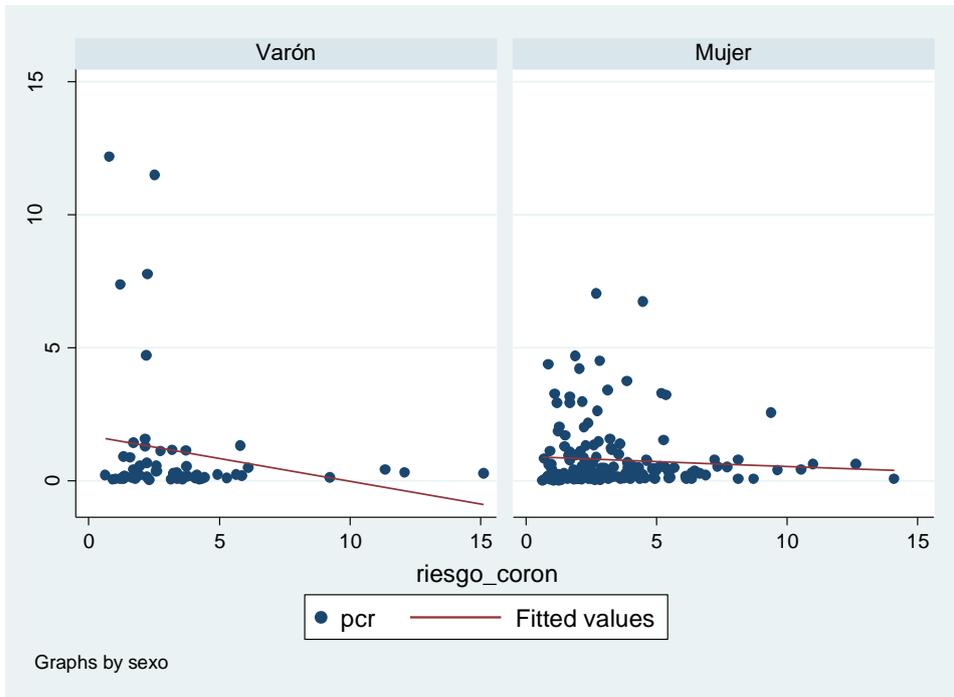


Gráfico 9. Correlación entre concentración de PCR y riesgo coronario según sexo

Interpretación: **Se observa un nivel de correlación inverso entre la concentración de PCR y riesgo coronario en los varones, en contraste a las mujeres, donde se aprecia una correlación directa.**

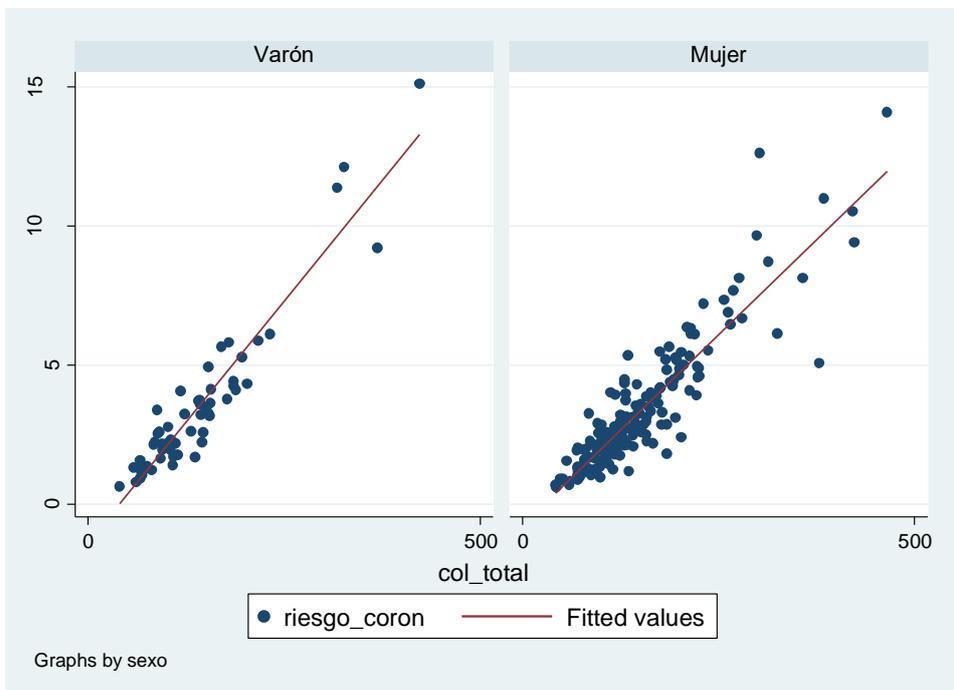


Gráfico 10. Correlación entre riesgo coronario y concentración de colesterol total según sexo (Rho varones=0.911, Rho mujeres=0.884)

Interpretación: **Se observa un alto nivel de correlación directa entre la concentración de PCR y colesterol total, son valores muy similares entre ambos.**

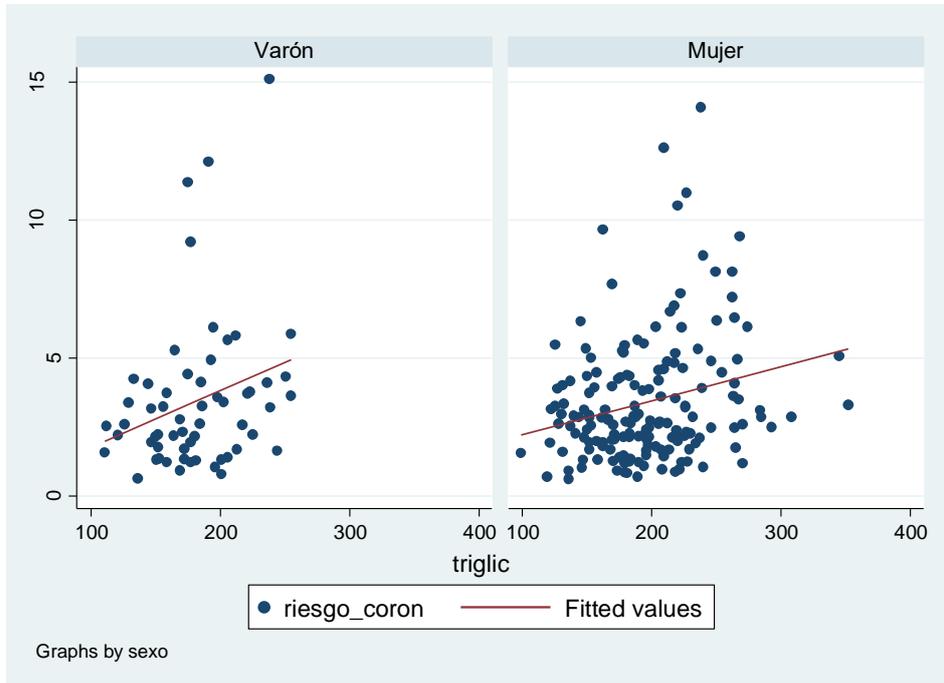


Gráfico 11. Correlación entre riesgo coronario y concentración de triglicéridos según sexo (Rho varones=0.280, Rho mujeres=0.206)

Interpretación: **Se observa un nivel de correlación directa entre la concentración de PCR y triglicéridos en ambos sexos, presentando valores similares.**

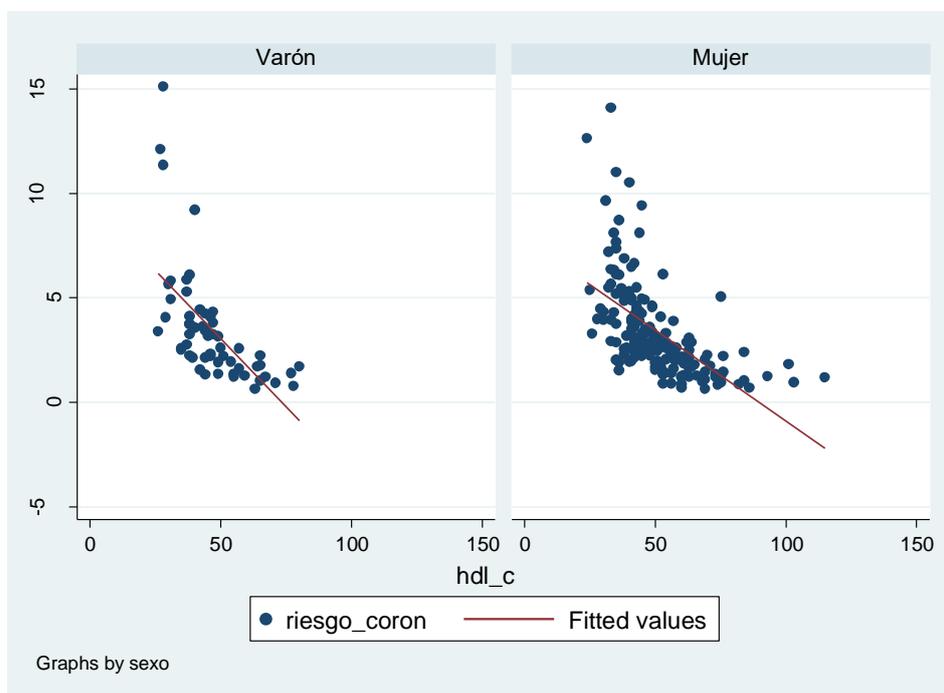


Gráfico 12. Correlación entre riesgo coronario y concentración de HDL según sexo (Rho varones= -0.768, Rho mujeres= -0.733)

Interpretación: **Se observa un alto nivel de correlación inverso entre la concentración de PCR y HDL en ambos sexo, presentando valores similares.**

ANEXO 05: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL HNAHM DE ICA

CARTA N° 2323 -DHIV-AHM-GRA-ICA-ESSALUD-2017

Ica, 11 AGO. 2017

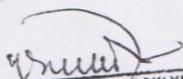
Señor  
MARTÍN VILLA BARRIOS  
Presente.-

ASUNTO : INFORME APROBACIÓN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
REFERENCIA : CARTA N° 16-Comité Ética en Investigación-2017

*Cordialmente saludo a usted a la vez informarle que el Comité de Ética en Investigación informa que el Proyecto de Investigación titulado “ Niveles de Proteína C Reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza de Ica, periodo enero 2016 – mayo 2017, ha sido aprobado.*

*Asimismo , indica hacer llegar al comité el avance cuando la ejecución del proyecto demore más de dos meses , así como la entrega del informe final de proyecto de investigación.*

Atentamente,

  
DRA. MARIA ESTHER KUROKI YSHII  
DIRECTORA  
HOSPITAL IV "AUGUSTO HERNANDEZ MENDOZA"  
RED ASISTENCIAL ICA  
sSalud

MEKY/mlm  
NIT 3747-2017-4381

“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”



CARTA N° 16 – Comité de Ética en Investigación - 2017.

Ica, 10 de Agosto del 2017.

Señora:

MARIA ESTHER KUROKI YSHII.

Directora del Hospital IV “Augusto Hernández Mendoza”.

Red Asistencial Ica – EsSalud.

Presente.-

ASUNTO: Informe de Proyecto de Investigación: “Niveles de Proteína C reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza de Ica, periodo enero 2016 – Mayo 2017”.

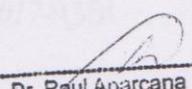
REFERENCIA: Proveído N° 8476 HIV AHM RAICA 2017.

Es grato dirigirme a Usted para saludarla cordialmente y a la vez manifestarle que reunido el Comité de Ética en Investigación de la Red Asistencial Ica, decide que el Informe del Proyecto de Investigación: “Niveles de Proteína C reactiva en pacientes con riesgo coronario atendidos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza de Ica, periodo enero 2016 – Mayo 2017” con autor Villa Barrios, Martín.

Se concluye con la aprobación del mismo. Deberá hacerse llegar a este comité informe de avance, cuando la ejecución del proyecto demore más de dos meses; asimismo deberá hacerse llegar informe Final del Proyecto de Investigación.

Sin otro particular, me despido de Usted.

Atentamente,

  
Dr. Raúl Aparcana Uribe  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA  
EN INVESTIGACIÓN  
RED ASISTENCIAL ICA  
EsSalud