



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA MADRE Y MAESTRA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIDAD DE RESIDENCIAS MÉDICAS

**RELACIÓN HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES NO DIABÉTICOS QUE ACUDEN
AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HRUJMCB DURANTE EL
PERÍODO OCTUBRE 2023-ENERO 2024**

Por

Reyes Cruz, Lisbeth Silveria – 1014-6496

Fernández Ulerio, Yarisel- 1014-6477

Asesor Oficial

Dr. Wascar Figueroa, MD

Asesora Metodológica

Lic. Rosa Ortiz, MSc.

*Trabajo de investigación presentado
como requisito final para optar al grado
de Magister en Medicina Interna.*

Santiago de los Caballeros

República Dominicana

Marzo, 2024



Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra
Vicerrectoría Académica
Facultad de Ciencias de la Salud
Decanato de Postgrado

Formulario de Cesión Derechos de Autor al Repositorio Institucional Investigare

Este documento establece los derechos que usted otorga relacionados a la publicación de su trabajo académico, mediante su inclusión en el *repositorio del sistema de biblioteca de esta institución (PUCMM)*. No habrá ningún pago para usted por esta publicación y por el otorgamiento de los derechos de esta.

Usted confirma que

Este trabajo académico es original propio que no infringe los derechos de autor de otros; en caso de no ser un trabajo completamente original, declara que tiene los permisos necesarios por escrito de este otorgamiento por parte de demás autores.

El contenido de este trabajo académico no contiene ningún material que sea difamatorio, viole los derechos de privacidad, o revele la información confidencial.

Este trabajo académico no se ha publicado en parte o en su totalidad, y usted no publicara este trabajo académico en ningún otro lugar sin el consentimiento del repositorio institucional.

Este trabajo académico se ha conducido respetando los principios éticos establecidos por la institución.

Usted otorga los derechos de autor de este trabajo académico al repositorio institucional (PUCMM), a nivel mundial, de manera perpetua y sin pagos; y en la medida requerida por los términos de este acuerdo. Conservara en todo momento el derecho a ser reconocido como el autor del trabajo académico. Además, acepta que el repositorio de la PUCMM tiene el derecho de tratar este trabajo académico como se considere oportuno (por ejemplo, derecho a imprimir, publicar, comercializar, comunicar y distribuir en todos los medios, editar la forma del trabajo, registrar los derechos de autor, cumplir con la política editorial establecida por el repositorio, entre otros).

He leído, entiendo y acepto los términos anteriores.

Nombre del Programa: Residencias Médicas

Título del Trabajo: Relación hemoglobina glicosilada y factores de riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos que acuden al servicio de medicina interna del HRUJMCB en el periodo octubre 2023-enero 2024

Nombre (s) y Apellidos, Matrícula y Cedula de Identidad y Electoral:

Lisbeth Silveria Reyes Cruz, 1014-6496, Cedula 402-2527069-9

Yarisel Fernández Ulerio, 1014-6477, Cedula 402-2400210-1

Fecha: (día, mes, año): **18-03-2024**

Firma: **Lisbeth Reyes, Yarisel Fernández**

*“Las opiniones y consideraciones emitidas
en el presente trabajo de investigación
son de la exclusiva responsabilidad de sus autores”*

TABLA DE CONTENIDO

RESPONSABILIDAD DE AUDITORIA	iii
ACTA DE APROBACIÓN	iv
DEDICATORIA	vi
AGRADECIMIENTOS	viii
RESUMEN	ix
LISTA DE TABLAS	xi
LISTA DE FIGURAS	xii
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Antecedentes del problema	2
1.2 Importancia y justificación del estudio	21
1.3 Planteamiento del problema	22
2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	24
2.1 Objetivo General	24
2.2 Objetivos Específicos	24
3. MARCO TEÓRICO DE REFERENCIA	25
3.1 Riesgo cardiovascular	25
3.1.1 Estimación del riesgo cardiovascular global.	26
3.2 Factores de riesgo modificables y no modificables	26
3.3 Hemoglobina glicosilada	27
3.3.1 Factores que alteran la glicación de la hemoglobina	29
3.4 Disglucemia	30
3.5 Metabolismo de lípidos y proteínas.	31
3.5.1 Absorción de ácidos grasos de cadena larga	31
3.5.2 Absorción de los ácidos grasos de cadena corta.	32
3.6 Aterosclerosis	34

3.6.1 Lipoproteínas y ASCVD.	34
3.6.2 Clasificación de las dislipidemias.	36
3.7 Aterosclerosis subclínica.	38
3.8 Síndrome metabólico.	39
3.8.1 Factores de riesgo para síndrome metabólico.	40
3.8.2 Fisiopatología del síndrome metabólico.	41
3.9 Resistencia a la insulina.	42
3.10 Sobrepeso y obesidad	44
4. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS	46
4.1 Hipótesis de investigación	46
4.2 Hipótesis nula	46
5. PRESENTACIÓN DE VARIABLES	47
5.1 Definición de variables	47
6. MÉTODOS Y TÉCNICAS	49
6.1 Tipo de estudio	49
6.2 Población	49
6.3 Muestra	50
6.4 Criterios de inclusión y exclusión	50
6.5 Variables y su operacionalización	51
6.6 Instrumento de recolección de datos	51
6.7 Procedimiento de recolección de datos	52
6.8 Procesamiento de datos	53
6.9 Plan de análisis	53
6.10 Consideraciones éticas	53
7. PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS	55
8. DISCUSIÓN	65

CONCLUSIONES	68
RECOMENDACIONES	69
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
APÉNDICES	78
Apéndice 1: Cuadro de operacionalización de variables	78
Apéndice 2: Instrumento de recolección de datos	81
Apéndice 3: Consentimiento Informado	84
Apéndice 4: Carta de solicitud a COBE-FACS	87
Apéndice 5: Carta de autorización a biblioteca	88
ANEXOS	89
Anexo 1: Instrumento de recolección de datos y validación	89
Anexo 2: Consentimiento informado y validación	92
Anexo 3: Carta de autorización de docencia médica	95
Anexo 4: Reporte de similitud de Ithenticate	96
Anexo 5: Carta de autorización de COBE-FACS	97

ACTA DE APROBACIÓN

ASESORES

Dr. Wascar Figueroa
Asesor Oficial

Lcda. Rosa Ortiz
Asesor Metodológico

Lic. Cecilia Tejada
Encargada Unidad de Residencias Médicas

JURADOS EVALUADORES

Grado Nombre Apellido

Grado Nombre Apellido

Grado Nombre Apellido

Calificación final

Fecha

DEDICATORIA

Dedicatoria

A Dios, Gracias señor por todo lo que me has concedido, por escuchar con atención mis oraciones, darme fe y fortaleza y abrirme todas las puertas para poder lograr mis metas.

A mis padres Lisandro Reyes y Agustina Cruz, por la formación que me han dado, por confiar en mí y darme todo su apoyo para hacer posible el logro de mis objetivos, por amarme y cuidar de mí. Por estar pendiente en todo momento y ser mis amigos, mis ejemplos a seguir, mi todo.

A mis hermanos Lisandro y Augusto, porque siempre estuvieron para apoyarme cuando los necesité.

A mi esposo Juan Miguel Rodríguez por formar parte importante de mi vida, por compartir los momentos más difíciles de la carrera y brindarme tu apoyo incondicional siempre.

A mi familia y amigos; abuela, tíos, primos, que estuvieron siempre presente y pendientes a mi formación y crecimiento académico.

A mi compañera de tesis Yarisel, por su confianza, respaldo y tolerancia, formamos un gran equipo de trabajo para lograr esta meta.

A mis compañeros y profesores, con los que compartí gran parte de mi formación, por aportar de una manera u otra al cumplimiento de mis propósitos y hacer este camino más llevadero.

Lisbeth S. Reyes

Dedicatoria

A Dios, quien me ha dado la fuerza, la sabiduría y la perseverancia para completar este camino académico. Su amor y guía han sido mi inspiración constante a lo largo de este viaje. Con profunda gratitud, dedico este trabajo a su honor y gloria.

A mis padres, Víctor Fernández y Zoila Celine Ulerio, quienes han sido mi inspiración y mi mayor apoyo a lo largo de toda mi vida. Su amor incondicional, sacrificio y dedicación han sido pilares sobre los cuales he construido mi camino académico. Gracias por creer en mí, por alentarme en cada paso del camino y por ser mis más grandes ejemplos de perseverancia y tenacidad.

A mis hermanos, Víctor Alfonso Fernández y Marleny Fernández, porque con su apoyo, comprensión y afecto moral, estuvieron siempre conmigo en los momentos más difíciles de mi formación, cuando necesité fuerzas y ánimo para poder afrontar el presente y continuar mis estudios.

A mi compañera de tesis, Lisbeth Reyes, quien ha sido mi compañera de viaje en este emocionante y desafiante recorrido académico. Tu apoyo, colaboración y amistad han sido fundamentales para superar los obstáculos y alcanzar nuestros objetivos.

A mis compañeros de carrera, quienes han sido parte fundamental de mi experiencia como médico residente. A través de nuestros desafíos compartidos, risas y momentos de estudio, hemos creado recuerdos inolvidables.

A mis profesores de grado, quienes con su dedicación, conocimiento y apoyo incondicional me han guiado en mi formación académica. Gracias por su enseñanza y orientación, han sido una inspiración invaluable en mi camino hacia el conocimiento.

Yarisel Fernández Ulerio

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por habernos acompañado y guiado a lo largo de nuestra carrera, por ser nuestra fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarnos una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

Le damos gracias a nuestros **padres y familiares**, por todo el apoyo brindado a lo largo de nuestra vida, por los valores que nos han inculcado, y por habernos dado la oportunidad de tener una excelente educación. Principalmente por ser un excelente ejemplo de vida a seguir.

A nuestro asesor científico, el Dr. Wascar Figueroa, por brindarnos su enseñanza y por orientarnos en el transcurso de desarrollo de la investigación.

A nuestra asesora metodológica, la Lic. Rosa Ortiz, por su constante y paciente seguimiento, sus relevantes aportes, críticas, y comentarios durante el desarrollo de la tesis.

Al Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez por acogernos y permitirnos la recolección de información para el desarrollo de esta tesis.

RESUMEN

RELACIÓN HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES NO DIABÉTICOS QUE ACUDEN AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HRUJMCB DURANTE EL PERIODO OCTUBRE 2023-ENERO 2024.

Reyes, L. Fernández, Y.

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares se encuentran entre las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Es importante la identificación temprana de aquellos individuos propensos. La hemoglobina glicosilada ha demostrado tener importancia significativa como factor predictor para el desarrollo de estas afecciones, sin embargo, aún no hay suficientes estudios de investigación que avalen su uso en pacientes no diabéticos.

Objetivo: Determinar la asociación entre hemoglobina glicosilada y factores de riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos que acuden al servicio de medicina interna del HRUJMCB periodo octubre 2023-enero 2024.

Métodos y técnicas: se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal, incluyendo una muestra de 100 pacientes con rango de edad entre 40-69 años que acudieron al servicio de medicina interna en el Hospital Regional Universitario José María Cabral Y Báez que cumplieron los criterios de inclusión, en el período octubre 2023-enero 2024. Se utilizó un instrumento de recolección que consistía en un cuestionario con 4 secciones sobre los datos generales, riesgo de aterosclerosis subclínica, características cardiometabólicas de los pacientes y factores de riesgo cardiovascular según las escalas convencionales. En el análisis estadístico se utilizó chi cuadrado para asociar variables cualitativas, como tabaquismo y sexo. Del mismo modo, se utilizó el coeficiente de correlación para evaluar la asociación entre variables cuantitativas como niveles de hemoglobina glicosilada, edad, niveles de colesterol.

Resultados: El 64% de los pacientes eran de sexo masculino, el 44% pertenecía al grupo etario de 51-60 años. El 76.7% de los pacientes con hemoglobina glicosilada (HbA1C) mayor a 5.7% tenían un índice tobillo brazo entre 1.0-1.4. Solo un 30% tenía niveles de HbA1C entre 5.7-6.4%. El nivel tensional más frecuente con dicho valor de HbA1C fue mayor de 140/90 mmhg, resultando esta asociación estadísticamente significativa. 76% de los pacientes tenía un colesterol total menor de 200 mg/dl, 55% un HDL menor de 40 mg/dl, y el 59% tenía un LDL menor de 100 mg/dl. El índice de masa corporal más predominante fue de 18.5-24.9.

Conclusión: Se concluyó que el mayor porcentaje de pacientes tenían un índice tobillo brazo normal independientemente de los niveles de hemoglobina glicosilada, de las características cardiometabólicas al relacionarlas con la hemoglobina glicosilada, la única que tuvo asociación significativa fue la hipertensión arterial. Las escalas de riesgo cardiovascular Framingham, AHA/ACC, OPS y los niveles de hemoglobina glicosilada, no tuvieron concordancia. La HbA1c se podría utilizar como biomarcador para la valoración del riesgo cardiovascular en no diabéticos, pero se necesitan más investigaciones para determinar dicha asociación.

Palabras claves: hemoglobina glicosilada, riesgo cardiovascular, no diabéticos.

ABSTRACT

ASSOCIATION OF GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN NON-DIABETIC PATIENTS WHO COME TO THE INTERNAL MEDICINE SERVICE OF HRUJMCB DURING THE PERIOD OCTOBER 2023- JANUARY 2024.

Reyes, L. Fernández, Y.

Introduction: The Cardiovascular diseases are among the main causes of mortality worldwide. Early identification of those prone individuals is important. Glycosylated hemoglobin has been shown to be significant as a predictive factor for the development of these conditions; however, there are still not enough research studies to support its use in non-diabetic patients.

Objective: Determine the association between glycosylated hemoglobin and cardiovascular risk factors in non-diabetic patients who come to the internal medicine service of HRUJMCB during the period october 2023-january 2024.

Methods and techniques: An observational, descriptive and cross-sectional study was carried out, including a sample of 100 patients with an age range between 40-69 years who attended the internal medicine service at the José María Cabral Y Báez Regional University Hospital who met the criteria inclusion, in the period October 2023-January 2024. A collection instrument was used that consisted of a questionnaire with 4 sections on general data, risk of subclinical atherosclerosis, cardiometabolic characteristics of the patients and cardiovascular risk factors according to conventional scales. In the statistical analysis, chi square was used to associate qualitative variables, such as smoking and sex. Similarly, the correlation coefficient was used to evaluate the association between quantitative variables such as glycated hemoglobin levels, age, cholesterol levels.

Results: 64% of the patients were male, 44% belonged to the age group of 51-60 years. 76.7% of patients with glycosylated hemoglobin (HbA1C) greater than 5.7% had an ankle-brachial index between 1.0-1.4. Only 30% had HbA1C levels between 5.7-6.4%. The most frequent blood pressure level with said HbA1C value was greater than 140/90 mmHg, making this association statistically significant. 76% of patients had total cholesterol less than 200 mg/dl, 55% had HDL less than 40 mg/dl, and 59% had LDL less than 100 mg/dl. The most predominant body mass index was 18.5-24.9.

Conclusion: It was concluded that the highest percentage of patients had a normal ankle-brachial index regardless of the levels of glycated hemoglobin, of the cardiometabolic characteristics when relating them to glycated hemoglobin, the only one that had a significant association was arterial hypertension. The Framingham cardiovascular risk scales, AHA/ACC, OPS and glycated hemoglobin levels did not have agreement. HbA1c could be used as a biomarker to assess cardiovascular risk in non-diabetics, but more research is needed to determine this association.

Keywords: glycosylated hemoglobin, cardiovascular risk, non-diabetics

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Características sociodemográficas de los participantes.....	56
Tabla 2: Prueba Índice tobillo-brazo de los pacientes.....	57
Tabla 3: Nivel de Hemoglobina glicosilada de los participantes.....	57
Tabla 4: Características cardiometabólicas de los participantes.....	57
Tabla 5: Escalas convencionales de riesgo cardiovascular de los participantes.....	59
Tabla 6: Relación entre los niveles de hemoglobina glicosilada y las características sociodemográficas.....	60
Tabla 7: Relación entre los niveles de hemoglobina glicosilada y la aterosclerosis subclínica detectada por índice tobillo-brazo.....	61
Tabla 8: Identificar las características cardiometabólicas de acuerdo con los niveles de hemoglobina glicosilada.....	62
Tabla 9: Determinar la relación entre las escalas convencionales de riesgo cardiovascular y los niveles de hemoglobina glicosilada.....	64

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Clasificación de las dislipidemias.....	36
Figura 2: Flujograma de los participantes del estudio.....	50

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN

Las patologías cardiovasculares cada día son más habituales, severas y representan un riesgo aumentado en cuanto a morbilidad y mortalidad se refiere en gran parte del mundo, actualmente están siendo superadas por patologías de origen oncológico. La morbilidad y mortalidad secundario a afecciones cardiovasculares constituye actualmente la mayor preocupación tanto del personal médico y encargados de Salud Pública a nivel mundial, así como de la población en general. No se puede considerar únicamente un padecimiento que afecta en mayor proporción a los países tercermundistas, considerando que la incidencia de infarto de miocardio va en ascenso a nivel mundial y en todos los niveles socioeconómicos. ¹

Las afecciones cardiovasculares se encuentran entre las causas de muerte principales en todo el mundo y República Dominicana no es la excepción. Según datos obtenidos de la Asociación Americana del Corazón, cada 40 segundos un individuo presenta en EE.UU un infarto agudo al miocardio. Del mismo modo, la Organización Mundial de la Salud ha estimado que para el año 2030 aproximadamente 23.6 millones de entes fallecerán debido a algún padecimiento cardiovascular. En el caso de República Dominicana, según la OMS en el año 2016 se informó un 35 por ciento de mortalidad proporcional originado por dichos padecimientos. ²

Por lo mencionado anteriormente, es sumamente importante identificar de manera temprana cuales son aquellos individuos que tienen más probabilidades de desarrollar enfermedades cardiovasculares para de esta manera optimizar el pronóstico y las condiciones en que estos viven a largo plazo. Una prueba que se realiza rutinariamente en pacientes diabéticos ha demostrado tener importancia significativa como factor predictor de desarrollo de estas comorbilidades, sin embargo, no hay suficientes estudios de investigación que avalen su uso en pacientes no diabéticos.

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) es un marcador de los niveles de glicemia plasmática a los 3 meses, utilizado rutinario en pacientes diabéticos como parte del screening diagnóstico. Ha sido confirmado que los niveles de glucosa plasmática incrementados a largo plazo suponen un riesgo para padecer enfermedad cardiovascular. Los estudios han confirmado que un valor elevado de HbA1c en pacientes con diabetes conduce a un incremento de la mortalidad general y de la

mortalidad por enfermedad cardiovascular. Ha sido comprobado que la HbA1c puede ser un biomarcador para determinar la gravedad de la enfermedad cardiovascular en los pacientes que padecen diabetes, sin embargo, no existen investigaciones locales en este país que avalen su uso en pacientes no diagnosticados con la misma como predictor de riesgo cardiovascular.³

Tomando esto en cuenta se puede determinar si la HbA1c tiene valor predictivo para mortalidad y desarrollo de complicaciones cardiovasculares, pudiendo transformarse en un instrumento útil en el cribado inicial de estos pacientes.

Por lo antes expuesto, el objetivo del estudio fue determinar la relación que existe entre hemoglobina glicosilada y factores de riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos que acudieron al servicio de medicina interna del HRUJMCB durante el periodo octubre 2023-enero 2024.

1.1 Antecedentes del problema

XuHuang. et al, 2023, en su trabajo de investigación científico: *Asociación de la hemoglobina A1c con la incidencia de hipertensión: un gran estudio prospectivo*, su propósito fue valorar la relación entre la HbA1c y la incidencia de hipertensión en la población general, ya que, aunque la hemoglobina A1c (HbA1c) está estrechamente relacionada con la diabetes, aún se desconoce su relación con la incidencia de hipertensión. En este gran estudio prospectivo con una mediana de seguimiento de 2 años, incluimos a 4074 participantes de la Encuesta de Salud y Nutrición de China (CHNS). En comparación con los participantes sin hipertensión incidente, los participantes con hipertensión incidente tenían niveles más altos de HbA1c ($P < 0,05$). En el estudio de regresión COX univariable, la HbA1c se relacionó con el riesgo de hipertensión. En el análisis de regresión de COX multivariable ajustado por variables de confusión, la HbA1c seguía estando estrechamente relacionada con la probabilidad de hipertensión y el análisis de subgrupos mostró que la relación entre la HbA1c y la hipertensión siguió siendo significativa en los subgrupos de mujeres, menor que en los estudiantes de secundaria y no obesos. La curva ROC (característica operativa relativa) también mostró que la HbA1c podía predecir el riesgo de hipertensión. Por lo tanto, se determinó que la HbA1c se asoció lineal y positivamente con la incidencia de hipertensión.³

Se realizó una investigación por Duan H. et al, 2023 titulada “*Resultados de eventos vasculocerebrales por oclusión de grandes vasos en pacientes diabéticos frente a no diabéticos*”

con hiperglucemia aguda por estrés”. Este estudio evaluaba si la hiperglucemia inducida por el estrés es un predictor de peores resultados a 3 meses para pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo (AIS) tratados con tratamiento endovascular (EVT) y afectados por su estado de glucosa en sangre anterior. Este estudio retrospectivo recolectó datos de 576 pacientes con AIS por oclusión de grandes vasos (LVO) tratados por EVT desde marzo de 2019 hasta junio de 2022. La muestra estuvo compuesta por 230 y 346 pacientes con y sin diabetes mellitus (DM), respectivamente, en función de su estado diabético premórbido. El pronóstico fue valorado usando con la escala de Rankin modificada a los 3 meses después de la AIS. Se definió mal pronóstico como mRS>2. La hiperglucemia inducida por el estrés se evaluó mediante la proporción de glucosa en ayunas a hemoglobina glicosilada (GAR). Cada grupo se estratificó en cuatro grupos por cuartiles de GAR (Q1-Q4). Se utilizó un análisis de retroceso logístico binario para identificar la asociación entre los diferentes cuartiles de GAR y el resultado clínico después de la EVT. El resultado de los pacientes con accidente cerebrovascular agudo LVO tratados con EVT parece estar influenciado por el estado de diabetes premórbida. Sin embargo, el mal pronóstico a los 3 meses en pacientes con DM no se correlaciona de forma independiente con la hiperglucemia inducida por estrés. Esto podría deberse al daño a largo plazo de la hiperglucemia persistente y la respuesta adaptativa de los pacientes diabéticos al estrés después de un daño isquémico agudo en el cerebro. ⁴

Han L. et al, 2023, en un estudio denominado *Impacto de la hemoglobina glicosilada en el deterioro neurológico temprano en pacientes con evento vasculocerebral isquémico agudo leve manejados con trombólisis intravenosa*, que tenía el objetivo de analizar la asociación de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y los resultados funcionales de END y 90 días, debido a que en personas con ictus isquémico agudo leve manejados con trombólisis intravenosa, la relación entre el estado de hiperglucemia crónica y su deterioro neurológico temprano (END) y los resultados clínicos no está del todo esclarecida. La investigación comprendió 267 pacientes con evento vasculocerebral isquémico leve agudo. La incidencia de END y los resultados funcionales a los 90 días se evaluaron entre subgrupos. END se definió en este estudio como un aumento de al menos 1 punto en la puntuación de la escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de la Salud (NIHSS) dentro de las 72 h posteriores a la admisión, con un resultado excelente de 0-1 en la escala de Rankin modificada (mRS). 90 días después del inicio del ictus. La asociación entre HbA1c y END y los resultados relacionados con la clínica en

pacientes con evento vasculocerebral leve se evaluó mediante regresión logística posterior al ajuste los factores de confusión. Además, utilizamos curvas de cualidades operativas del receptor (ROC) para predecir el valor predictivo de HbA1c para la incidencia de END. Hubo 38 pacientes que sufrieron END y 105 pacientes que tuvieron resultados funcionales discapacitados a los 90 días. En el análisis multivariante, los aumentados niveles de hemoglobina glicosilada se relacionaron con END. Con HbA1c superior al 7,75%, la curva ROC predijo un mayor riesgo de END. Sin embargo, no se asociaron con los resultados funcionales de los pacientes a los 90 días. Por lo tanto, se concluyó que los niveles de HbA1c fueron un predictor independiente de END en pacientes con accidente cerebrovascular leve, mientras que no hubo efecto sobre los resultados funcionales a los 90 días. El impacto de la HbA1c en el pronóstico funcional puede ser un factor contribuyente más que un factor directo.⁵

Por otra parte, se realizó un estudio titulado: *La asociación entre la hemoglobina glicosilada y la hipertensión recién diagnosticada en una población sudanesa no diabética: un estudio transversal*, realizado por Omar SM. et al, 2022. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se considera confiable como prueba diagnóstica y para el seguimiento de los pacientes con diabetes. También indica complicaciones cardiovasculares relacionadas con la DM. No obstante, solo se han realizado limitadas investigaciones sobre este tema. Realizaron un estudio transversal para investigar la asociación entre la hipertensión recién diagnosticada y la HbA1c entre adultos sudaneses no diabéticos. Las características sociodemográficas de los participantes de la muestra se recogieron mediante un cuestionario y se midió la HbA1c mediante un aparato Ichroma. Trescientos ochenta y cuatro participantes sanos se inscribieron en este estudio. La mediana de edad fue de 56,0 años y el 72,1 % de los participantes eran mujeres. La mediana de índice de masa corporal fue de 31,2 kg/m². Ciento quince (29,9%) participantes presentaron hipertensión de nuevo diagnóstico. Los resultados del análisis multivariante mostraron que la edad; IMC; Los niveles de HbA1c se asociaron positivamente con hipertensión recién diagnosticada. Para un nivel de HbA1c de 5,0 % o más, la sensibilidad y la especificidad de la hipertensión recién diagnosticada fueron del 91,3 % y del 28,2 %, respectivamente. Se encontró que los participantes que presentaron niveles de HbA1c de 5,0 % o más tenían un mayor riesgo de hipertensión recién diagnosticada. Las conclusiones obtenidas de este estudio indicaron una alta incidencia de hipertensión recién diagnosticada, y los niveles de HbA1c se asociaron positivamente con la hipertensión recién diagnosticada.⁶

En la investigación realizada por Moore-Harrison T. et al, en el 2022 titulada: *Factores de riesgo cardiometabólico y predicciones de enfermedades cardiovasculares en adultos mayores africanos y europeos americanos*, su objetivo fue determinar si los factores de riesgo cardiometabólicos responden en patrones similares y están relacionados de manera similar con la obesidad según la raza y la función física en adultos mayores africanos y europeos americanos con características físicas y ambientales similares. Para recoger los datos, se empleó un diseño de investigación comparativo entre los adultos jóvenes africanos (AA) y europeos americanos mayores (EA). Los participantes fueron una muestra conveniente de 106 adultos mayores. Dentro de sus resultados se destacan: En primer lugar, Los AA mayores tenían un HDL un 17,6 % más alto ($p < 0,05$) que el EA y, paradójicamente, un 9 % más ($p > 0,05$) de triglicéridos que el EA). sus valores no alcanzaron los niveles de riesgo de ECV. Los valores de glucosa para los dos grupos fueron idénticos ($p > 0,05$), pero AA tenía un 7,6 % más de HbA1c ($p < 0,05$). En segundo lugar, ni la glucosa (<125 mg/dl) ni la HbA1c ($<7,0$ %) se encontraban en niveles que constituyeran un riesgo de padecer patología cardiovascular. La glucosa se relacionó con la HbA1c y el IMC en AA, pero solo con el IMC en EA. Finalmente, concluyen que los AA mayores eran más obesos, pero aparte de la obesidad, tenían perfiles de riesgo de CMO algo similares a los EA mayores. La PAS fue un factor de riesgo de ECV para cada grupo de población, mientras que AA tenía un perfil de HDL favorable y EA tenía un perfil de HbA1c favorable. Sin embargo, la diferencia de HbA1c puede ser engañosa, ya que los valores de glucosa similares en AA tendían a tener valores de HbA1c más altos. Esta postura concuerda con los conceptos que se proponen desarrollar al trazar la prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c) es una medida más estable de la glicemia a lo largo plazo.⁷

Otra investigación es la realizada por Rajendran S. et al, 2022, titulada: *Asociación del índice de glucosilación de la hemoglobina con factores de riesgo cardiovascular en adultos no diabéticos: un estudio transversal*, cuyo objetivo fue explorar la asociación que existe entre el índice de glucosilación de la hemoglobina (HGI) con los factores de riesgo cardiovascular en pacientes adultos no diabéticos. Fue un estudio transversal que envolvió a 200 adultos entre 20 y 60 años. La hemoglobina glicosilada prevista (HbA1c) se calculó a partir de la ecuación de regresión lineal. El HGI se calculó mediante la fórmula $HGI = HbA1c \text{ medida} - HbA1c \text{ prevista}$. Los sujetos del estudio fueron clasificados en tres grupos de acuerdo a sus terciles HGI. Se compararon los factores de riesgo cardiovascular entre los grupos y se realizó la prueba de

correlación de Pearson para correlacionar el HGI con los elementos de riesgo cardiovascular. Sus resultados concluyeron que el colesterol total sérico, los triglicéridos, el LDL-C y el VLDL-C mostraron un aumento significativo con el aumento de HGI en individuos no diabéticos. El colesterol total sérico, los triglicéridos, LDL-C y VLDL-C mostraron una correlación positiva estadísticamente significativa con HGI. Finalmente concluyeron que existe una correlación estadísticamente significativa de HGI con el perfil de lípidos séricos, un factor de riesgo cardiovascular significativo en individuos no diabéticos.⁸

Dong N. et al, 2022 realizaron una investigación titulada *Los niveles elevados de hemoglobina glicosilada se relacionan con malos resultados en el accidente cerebrovascular isquémico agudo*. La hiperglucemia al ingreso es un elemento de riesgo establecido para el resultado funcional en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo. Sin embargo, la asociación de la hemoglobina glicosilada y el pronóstico de pacientes con evento vasculocerebral isquémico agudo de la circulación anterior (AACIS) sigue siendo controvertida. Este estudio tenía el propósito de explorar si los niveles elevados de HbA1c se asocian con el efecto funcional en pacientes con AACIS. Se inscribieron 326 pacientes con AACIS hospitalizados en el primer hospital afiliado a la universidad de Soochow desde marzo de 2018 hasta enero de 2021. Los pacientes fueron divididos en tres categorías según la HbA1c inicial: $HbA1c \leq 6,5 \%$, $6,5 \% < HbA1c \leq 8,0 \%$ y $HbA1c > 8,0 \%$. Las puntuaciones de 0-1 y 0-2 en la escala de Rankin modificada de 90 días se definieron como resultado funcional excelente y favorable, respectivamente. La mejoría neurológica temprana se consideró como una reducción en el puntaje de la Escala de accidente cerebrovascular de los Institutos Nacionales de Salud (NIHSS) ≥ 4 puntos en comparación con la del ingreso, o una puntuación NIHSS de 0-1 al alta. La asociación entre HbA1c y el resultado clínico en pacientes con isquemia aguda se evaluó mediante retroceso logístico y se adaptó por factores de confusión. También se realizaron análisis de subgrupos por clasificación TOAST. Se determinó que el nivel de HbA1c fue un predictor independiente de peor resultado funcional en pacientes con AACIS, particularmente en aquellos con aterosclerosis de las grandes arterias.⁹

Wang L. et al, 2022 en una investigación que tenía por objeto comprobar el impacto de la hiperglucemia de estrés en el deterioro neurológico temprano en pacientes con evento vasculocerebral isquémico agudo manejados con trombólisis intravenosa. Se ha informado

ampliamente que la hiperglucemia de estrés contribuye a un mal pronóstico en pacientes que experimentan un accidente cerebrovascular isquémico agudo (AIS). Sin embargo, su valor predictivo para el deterioro neurológico temprano (END) después de la administración intravenosa de activador del plasminógeno de tipo tisular recombinante (IV-rtPA) a pacientes que tienen AIS aún no está claro. Se incluyeron en este estudio un total de 798 pacientes consecutivos tratados con IV-rtPA. El índice de hiperglucemia de estrés (SHR) se calculó como el nivel de glucosa plasmática en ayunas al ingreso (mg/dl)/hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%). La END se definió como una puntuación de la escala de accidente cerebrovascular de los Institutos Nacionales de la Salud (NIHSS) ≥ 4 puntos 24 h después de la IV-rtPA, y un resultado funcional deficiente al alta se definió como una puntuación de la escala de Rankin modificada (mRS) de 3-6 al alta. Se consideró que tenían diabetes mellitus las personas con historia de diabetes o HbA1c $\geq 6,5\%$. Los pacientes se agruparon según los valores de SHR. Se utilizó regresión logística multivariante para evaluar el riesgo de END para pacientes dentro de categorías específicas de SHR. Se concluyó que una SHR más alta predijo que los pacientes con hiperglucemia de estrés grave tenían un mayor riesgo de END y un mal resultado funcional al alta después de IV-rtPA.¹⁰

Liu X et al, 2022 realizaron un estudio de correlación multicéntrico cuyo propósito era determinar la asociación entre el índice de hiperglucemia de estrés y el resultado de los pacientes con evento vasculocerebral isquémico agudo sometidos a terapia endovascular. En un estudio de registro multicéntrico para RESCUE-RE (un estudio de registro para cuidados intensivos de evento vasculocerebral isquémico agudo después de la recanalización), se inscribieron pacientes elegibles con accidente cerebrovascular de obstrucción de grandes vasos dentro de las 24 horas posteriores al inicio que recibieron tratamiento endovascular entre julio de 2018 y mayo de 2019. SHR se calculó como el grado de glicemia en ayunas dividida por el nivel de glucosa promedio estimada y luego se clasificó en cuatro grupos según los cuartiles (grupo Q 1, grupo Q 2, grupo Q 3 y grupo Q 4). El resultado primario fue un resultado neurológico deficiente en el día 90 desde el inicio del accidente cerebrovascular [definido como una escala de Rankin modificada (mRS) de 3 a 6]. Los resultados secundarios incluyeron deterioro neurológico temprano (END), deceso en los tres meses posteriores al inicio del evento cerebrovascular y hemorragia intracraneal sintomática. Se determinó como conclusión que una SHR más alta se correlacionó con un resultado neurológico deficiente a los 3 meses en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo relacionado con obstrucción de arterias grandes que recibieron terapia endovascular.¹¹

Chao G. et al, 2021 efectuaron un estudio de investigación titulado *Papel y factores de riesgo de los niveles de hemoglobina glicosilada en la detección temprana de enfermedades*, cuyo fin era esclarecer la correlación que existe entre la hemoglobina glicosilada (HbA1c), estudiar diversos factores clinico-epidemiológicos, e investigar los factores de riesgo que afectan la HbA1c, con el objeto de establecer las bases para estudiar enfermedades relacionadas con HbA1c y manejo de estas. Un total de 23.933 sujetos fueron incluidos en este estudio. Entre los resultados se obtuvo que: El nivel de HbA1c de los hombres fue significativamente más alto que el de las mujeres, el nivel de HbA1c del grupo con diabetes fue más alto que el del grupo sin diabetes, y el nivel de HbA1c del grupo con hígado graso fue más alto que el del grupo sin hígado graso. En el grupo sin diabetes, el nivel de HbA1c subió con el incremento del peso. La edad, el sexo (masculino), el hígado graso, la circunferencia de la cintura, la tensión arterial sistólica, los triglicéridos, el BUN, la tiroxina libre y los glóbulos rojos fueron los factores de riesgo para nivel elevado de HbA1c, mientras que el colesterol HDL, el ácido úrico, la creatinina, la triyodotironina libre y la hemoglobina fueron factores protectores. Finalmente se concluyó que la glucemia, la edad, el peso, el sexo, el hígado graso, los lípidos en sangre y el ácido úrico están relacionados con el aumento del nivel de HbA1c. La HbA1c puede usarse como marcador para la detección temprana de enfermedades crónicas.¹²

Otra investigación es la realizada por Inoue K et al, 2021, titulada: *Niveles bajos de HbA1c y mortalidad cardiovascular o por todas las causas entre personas sin diabetes: la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de EE.UU. 1999–2015*. Su propósito fue inquirir la relación entre los niveles bajos de HbA1c y la mortalidad entre la población de Estados Unidos. Para recoger la información, los encargados de la investigación utilizaron datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de USA (NHANES) 1999–2014. Había 39 520 colaboradores de ≥ 20 años. La cohorte analítica final contenía 39 453 participantes. Dentro de sus resultados al analizar las características de acuerdo a los niveles de hemoglobina glicosilada, probabilidad de muerte cardiovascular y por todas las etiologías y diferencia de riesgo a los 5 y 10 años entre los participantes con hemoglobina glicosilada baja (HbA1c; 4,0 % a <5,0 %) en comparación con aquellos con HbA1c de nivel medio (5,0 % a <5,7 %) se destacan: En primer lugar, Se observaron 5118 (13 %) muertes por todas las causas y 1116 (3 %) muertes cardiovasculares. En comparación con un nivel medio de HbA1c, la HbA1c baja se asoció con un aumento del 30 % (IC del 95 %, 16 a 48) y del 12 % (IC del 95 %, 3 a 22) de muerte por cualquier

etiología a 5 años y a los 10 años de seguimiento, respectivamente. No encontramos evidencia de que los niveles disminuidos de HbA1c estuvieran asociados con el riesgo de muerte cardiovascular. En segundo lugar, El grupo de diabetes, pero no el grupo de prediabetes, también mostró un riesgo incrementado de muerte por todas las causas. Finalmente, concluyen los adultos con niveles bajos de HbA1c tenían un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. Este planteamiento concuerda con las opiniones que se pretenden desarrollar al establecer que la hemoglobina glicosilada es uno de los principales biomarcadores de diagnóstico de la diabetes, y es bien sabido que los niveles elevados de HbA1c se asocian con un riesgo incrementado de muerte por todas las causas, así como de las patologías cardiovasculares (ECV).¹³

Kayali Y. y Özder A., 2021, realizaron un trabajo de investigación, *La hemoglobina glicosilada A1c predice enfermedad arterial coronaria en pacientes sin diabetes*. Su meta fue investigar el valor de la HbA1c para predecir enfermedad arterial coronaria. Se cribaron retrospectivamente los pacientes ingresados en la consulta de cardiología para angiografía. Se excluyeron los pacientes con diabetes o con HbA1c de 6,5 o superior. Se obtuvieron datos comparativos de HbA1c según los grupos de estenosis. Se utilizó un análisis de retroceso logístico con fines de inquirir los factores de riesgo que afectan la positividad de la estenosis. Del grupo de estudio, 120 pacientes no presentaban estenosis en ninguna arteria coronaria, 56 pacientes presentaban estenosis mayor a 50 % en una arteria coronaria y 71 pacientes presentaban estenosis mayor a 50 % en más de una arteria coronaria. Hubo discrepancias con significancia estadística entre las mediciones de HbA1c según el grado de estenosis ($p = 0,001$ y $p < 0,01$, respectivamente). El estudio demostró que la HbA1c se puede utilizar como un biomarcador autónomo para determinar la probabilidad y la severidad de la afección de las arterias coronarias en personas no diabéticas y como un marcador útil en la predicción de la EAC en la atención primaria.¹⁴

En un estudio realizado por Sinning C. et al, 2021 titulado: *Asociación de los niveles de hemoglobina glicosilada A1c con resultados cardiovasculares en la población general: resultados del consorcio Biomar CaRE (Biomarcador para evaluación de riesgo cardiovascular en Europa)* que tenía como objetivo evaluar la asociación de HbA1c con resultados cardiovasculares en la población general. Se examinaron los datos de seis estudios prospectivos de cohortes basados en la población en toda Europa que incluyeron a 36 180 participantes. La HbA1c se evaluó junto con los factores de riesgo cardiovascular clásicos (FRCV) para comprobar la asociación con la

mortalidad cardiovascular, la incidencia de patologías cardiovasculares (ECV) y la muerte general en pacientes sin diabetes (N = 32 496) y con diabetes (N = 3684). Se concluyó que la HbA1c se asocia de manera autónoma con la muerte cardiovascular, la mortalidad global y las afecciones cardiovasculares en la población general europea. Se observó una asociación mayormente monótonamente creciente entre los niveles de HbA1c y los resultados. Los niveles elevados de HbA1c se asociaron con la incidencia de afecciones cardiovasculares y mortalidad general en participantes no diabéticos, lo que subraya la importancia de los valores de hemoglobina glicosilada en la población general.¹⁵

Bao Y. et al, 2021 realizan un metaanálisis: *Hemoglobina glicosilada como marcador para predecir los resultados de pacientes con accidente cerebrovascular (isquémico y hemorrágico): revisión sistemática y metaanálisis*. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) ha surgido como un biomarcador útil que refleja el adecuado manejo glucémico promedio durante los últimos 3 meses, y los niveles no se alteran por cambios transitorios a corto plazo en los valores de glicemia. No obstante, su valor pronóstico en las condiciones neurológicas agudas como el accidente cerebrovascular aún no está bien establecido. El presente metaanálisis se realizó para evaluar la relación de la HbA1c con resultados como la mortalidad, las complicaciones neurológicas tempranas y la dependencia funcional en pacientes con accidente cerebrovascular. Se incluyeron un total de 22 estudios (15 estudios sobre accidente cerebrovascular isquémico agudo y siete estudios sobre accidente cerebrovascular hemorrágico). Para las personas con evento vasculocerebral isquémico agudo, se demostró que cada aumento de unidad en HbA1c se relacionó con un riesgo incrementado de mortalidad dentro de 1 año, mayor riesgo de mal resultado funcional a los tres meses y un riesgo incrementado de hemorragia intracraneal clínicamente manifiesta dentro de 24 h de admisión. En aquellos con HbA1c $\geq 6,5$ %, hubo un mayor riesgo de mortalidad en el plazo de 1 año desde el ingreso, mayor riesgo de resultados funcionales deficientes a los 3 y 12 meses, así como un mayor riesgo de hemorragia intracraneal sintomática (sICH, por sus siglas en inglés) dentro de las 24 h posteriores al ingreso. En pacientes con ictus hemorrágico, se encontró que cada aumento de unidad en HbA1c se asoció con un riesgo más alto de mal resultado funcional dentro de los primeros 3 meses desde el momento de la admisión por accidente cerebrovascular. En aquellos con HbA1c $\geq 6,5$ %, hubo un riesgo más alto de mal resultado funcional al año. Los hallazgos indican que la hemoglobina glicosilada (HbA1c) podría servir como un marcador útil

para predecir los resultados en individuos con evento vasculocerebral y ayudar en la implementación de estrategias de manejo preventivo adecuadas lo antes posible.¹⁶

Se realiza investigación por Mi J. et al, 2020, titulado: *Asociación del índice de glucosilación de la hemoglobina y su interacción con la obesidad/antecedentes familiares de hipertensión en el riesgo de tensión arterial elevada: una encuesta transversal comunitaria*. En este estudio, se prueba la relación entre HGI y el riesgo de hipertensión, y exploramos más a fondo las posibles influencias de interacción de HGI con otros factores similares en el riesgo de hipertensión entre los individuos chinos. Los sujetos elegibles fueron elegidos de una encuesta transversal basada en la comunidad en China. Recolectamos datos e indicadores clínicos relevantes para cada participante. El HGI se calculó como "HbA1c medida-HbA1c predicha" y se dividió en cuatro categorías según el cuartil. Específicamente, 1777 participantes elegibles fueron seleccionados en esta encuesta transversal. Hubo 433 sujetos que fueron identificados con hipertensión (24,4%). Se observó un incremento importante en la prevalencia de hipertensión del Q1 al Q4 de HGI. El modelo logístico multivariable demostró que los sujetos en el grupo HGI más alto tenían un riesgo sustancialmente mayor de ser hipertensos que los sujetos en el primer cuartil de HGI. Además, se detectó una interacción significativa entre los antecedentes familiares de hipertensión y el HGI sobre el riesgo de hipertensión. También se encontró que el efecto interactivo entre HGI y la obesidad abdominal era significativo. Por lo tanto, se concluyó que el HGI alto se relacionó de manera autónoma con la probabilidad de padecer hipertensión. Además, HGI compartió significativamente interacciones con la obesidad y los antecedentes familiares de hipertensión que influyeron en el riesgo de hipertensión.¹⁷

Se realizó una investigación por Song J. et al, 2020, titulada *Niveles elevados de hemoglobina glicosilada y sus efectos interactivos sobre el riesgo de hipertensión en la población china no diabética: una encuesta transversal*. Este estudio investigó el efecto de la asociación y la posible interacción de la hemoglobina glicosilada y otros factores sobre el riesgo de hipertensión entre adultos chinos no diabéticos. Se realizó una encuesta transversal y se inscribieron 1462 sujetos no diabéticos. El trabajo implementó un cuestionario, pruebas antropométricas y medidas bioquímicas para cada uno de los participantes elegibles. Los niveles de HbA1c se cuantificaron y agruparon por cuartiles. Las correlaciones entre la HbA1c y la hipertensión, la hipertensión sistólica aislada (ISH) y el riesgo de hipertensión diastólica aislada (IDH) se investigaron mediante

análisis logísticos. Se concluyó que los niveles más altos de HbA1c aumentaron significativamente el riesgo de hipertensión e ISH, pero no IDH entre adultos chinos no diabéticos. Además, el riesgo de hipertensión también se vio agravado por la HbA1c regulada al alza de manera sinérgica junto con la obesidad abdominal y los antecedentes familiares de hipertensión.

18

Por otra parte, se efectuó una investigación cuyo propósito era determinar la *correlación entre la hemoglobina glicosilada normal alta como factor de riesgo de enfermedad coronaria con el factor de riesgo de Framingham a 10 años en pacientes no diabéticos* efectuado por Bhatt K et al en el 2020. Se inscribieron un total de 100 pacientes con enfermedad de las arterias coronarias, que se encontraban entre los 18 y 80 años. Se realizó un examen físico y sistémico completo, incluido los signos vitales. Se calculó el puntaje de riesgo de 10 años de Framingham, la altura, el peso, se obtuvo medida de la cadera, así como de la cintura, la relación cintura-cadera y el IMC. Se midieron HbA1c y la proteína C reactiva de alta sensibilidad (HsCRP) y otras investigaciones de rutina necesarias para realizar el diagnóstico de enfermedad coronaria. Se utilizó el chi cuadrado para descubrir la relación entre HsCRP y HbA1c alta y se calculó el coeficiente de semejanza. Las conclusiones determinaron que los pacientes con enfermedad arterial coronaria tenían una alta prevalencia de HsCRP alta. Hubo una asociación significativa entre la hemoglobina glicosilada y HsCRP alta ($P = 0,04$). Encontraron asociación entre la HbA1c normal alta y el puntaje de riesgo de Framingham en individuos sin diabetes. Sin embargo, no existe ninguna correlación lineal entre la HbA1c normal alta y el puntaje de riesgo de Framingham 10 ($r = 0,02$). Descubrieron que el puntaje de riesgo de Framingham a 10 años tiene una relación lineal con la edad y el sexo del individuo. Implica que la enfermedad arterial coronaria calculada utilizando la puntuación de riesgo de Framingham a 10 años aumenta con el aumento de la edad. Pero la hemoglobina glicosilada predice el riesgo de afección de las arterias coronarias independientemente de la edad del paciente. Predice un riesgo bajo en pacientes mujeres jóvenes en comparación con pacientes varones jóvenes en nuestro estudio. La hemoglobina glicosilada no se ve influenciada por la edad y el sexo del paciente. ¹⁹

Otra investigación es la realizada por Pedraza E., en el 2019, titulada: *Hemoglobina glicosilada como predictor de muerte y complicaciones en individuos con infarto agudo al miocardio con segmento ST elevado*, cuya meta fue comprobar si la hemoglobina glicosilada tiene

valor pronostico para determinar morbimortalidad cardíaca en el período hospitalario en individuos que fueron diagnosticados con infarto agudo al miocardio con segmento ST elevado. Los datos fueron tomados del archivo del hospital del historial clinico de los participante que se les realizo hemoglobina glicosilada en el periodo de realización. Dentro de sus resultados se destacan: Hubo discrepancias con significancia estadística entre los conglomerados en las variables condición al alta ($p = 0,001$; $V = 0,489$) y el desarrollo de complicaciones cardíacas más graves ($p = 0,050$; $V = 0,307$). El estudio del estadístico C de la HbA1c estableció el poder predictivo de muerte tanto en paciente con diabetes como en no diabéticos, así como de agravamiento de condiciones cardiacas en diabéticos y no diabéticos. El punto de corte se estableció en 78 %, superior a este la hemoglobina glicosilada fue un elemento pronóstico de muerte. Finalmente, concluyen que la hemoglobina glicosilada tiene mucho valor para predecir mortalidad y desarrollar eventos cardíacos adversos durante la estancia hospitalaria, tanto en individuos con diabetes como aquellos sin diabetes que padecen infarto agudo al miocardio con segmento ST elevado. Por lo que su importancia estableció un detector precoz de mortalidad de manera independiente y mayores eventos cardíacos adversos. Este planteamiento concuerda con las hipótesis que se pretenden a desarrollar al establecer que al; evidenciar hemoglobina glicosilada con niveles incrementados nos permite utilizarla como biomarcador precoz de riesgo cardiovascular en los individuos que no son diagnosticados con diabetes.²⁰

Se encontró el estudio realizado por Ul-Haque I. et al, 2019 titulado: *El papel de la hemoglobina glicosilada A1c en la determinación de la gravedad de la afección de las arterias coronarias en sujetos diabéticos y no diabéticos en Karachi*. El objetivo del estudio era indicar que el aumento de los niveles de HbA1c sugiere que existe un riesgo aumentado de enfermedad de las arterias coronarias, lo que puede confirmarse aún más mediante la puntuación SYNTAX, el grado de estenosis y el número de vasos afectados. Una muestra de 177 sujetos con diabetes y 378 sin diabetes, todos mayores de 18 años, fueron incluidos en la investigación. Se calcularon y compararon los niveles de HbA1c ($>5,6$ %), la puntuación SYNTAX, la hipertensión, el número de vasos sanguíneos afectados y otros elementos demográficos, como la edad, el tabaquismo y las medidas corporales, para diabéticos y no diabéticos. Se obtuvo como resultado que la HbA1c fue mayor en comparación con los sujetos no diabéticos. Se encontró que la edad > 53 años era un predictor de puntuación SYNTAX ≥ 23 en pacientes diabéticos. Se encontró que el sexo masculino y el tabaquismo son predictores independientes de la enfermedad de tres vasos en la población no

diabética. No hubo una relación significativa entre la puntuación SYNTAX y los niveles de HbA1c en no diabéticos y diabéticos. En conclusión, no existe correlación entre niveles elevados de HbA1c y puntuación SYNTAX ≥ 23 .²¹

En otro ámbito, Geva M. et al, 2019 realizaron una investigación: *La asociación entre la glicemia en ayunas y la hemoglobina glicosilada en el rango de prediabetes y el desarrollo futuro de hipertensión*. Su objetivo fue evaluar la asociación entre el valor de la glicemia en ayunas (GPA) y de HbA1c en el rango de prediabetes y el desarrollo de HTA en una gran cohorte de sujetos normotensos. Se investigaron a 5016 participantes normotensos sin diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular que fueron evaluados anualmente en un centro médico terciario. Los sujetos se dividieron en grupos normoglucémicos y prediabéticos. La normoglucemia se definió como hemoglobina glicosilada $< 5,7\%$ y FPG < 100 mg/dl. La prediabetes se definió según los criterios de la ADA, es decir, $6,5\% > \text{HbA1c} \geq 5,7\%$ o glucosa alterada en ayunas (GAI): 126 mg/dl $> \text{GPA} \geq 100$ mg/dl. El estudio evidenció que la GPA en el rango de la prediabetes, aunque no la hemoglobina glicosilada, se asocia de manera independiente y significativa con el desarrollo futuro de HTA. Por lo tanto, estos hallazgos resaltan aún más el papel predictivo fundamental de IFG para el desarrollo de hipertensión en oposición al papel independiente limitado de los valores anormales de HbA1c.²²

Factores de riesgo cardiometabólicos en individuos tailandeses con prediabetes tratados en una clínica de prevención de alto riesgo: relación inesperada entre el HDL y la glucemia en hombres, fue un estudio de investigación realizado por Srivanichakorn W. et al, 2019. Rara vez se han estudiado las relaciones entre el riesgo cardiometabólico y la glucemia en personas en evaluación clínica y tratamiento por riesgo cardiometabólico y con prediabetes. En esta investigación se determinó la asociación entre la glucemia y los factores de riesgo cardiometabólicos en participantes de clínicas con prediabetes. Se realizó un análisis transversal de los datos recopilados en un centro en Tailandia. Los pacientes que acudieron a la clínica tenían un alto riesgo de diabetes o enfermedad cardiovascular, con hemoglobina A1c (HbA1c) 39 - <48 mmol/mol o glicemia en ayunas $5,6$ - $<7,0$ mmol/L. Se exploraron las relaciones entre la glucosa en plasma y los factores de riesgo cardiometabólicos. Los resultados fueron los siguientes: De 357 participantes, dos o más alteraciones metabólicas relacionadas con la resistencia a la acción de la insulina estaban presentes en el 84%; El 61% tomaba una estatina y el 75% un antihipertensivo.

Indistintamente de la edad, sexo, la adiposidad, el uso de medicamentos, la posible hepatopatía grasa no alcohólica y la interacción sexo-glucemia, ni la GPA (glucosa plasmática en ayunas) ni la HbA1c se asociaron con variación en ningún otro factor de riesgo cardiometabólico. El HDL disminuyó con los niveles de HbA1c en mujeres, pero aumentó con GPA en hombres. Finalmente se concluyó que en general, en los tailandeses tratados por alto riesgo cardiometabólico y con prediabetes definida por GPA y/o HbA1c, ni la GPA ni la HbA1c se asociaron con otros factores de riesgo cardiometabólico. Sin embargo, según el sexo, el HDL mostró la relación esperada con la glucemia en las mujeres, pero a la inversa en los hombres.²³

Se realizó un trabajo de investigación por Rodríguez-Segade S. et al en el 2019, denominado: *Prediabetes definida por HbA 1c y por glucosa en ayunas: diferencias en factores de riesgo y prevalencia*, cuya meta era investigar, en una muestra de adultos no diabéticos de una comunidad española, las diferencias entre la prediabetes definida por HbA1c ("H-prediabetes") y la glicemia en ayunas (FPG) ("F-prediabetes") en cuanto a la incidencia y el papel de los factores de riesgo potenciales. Un total de 1328 participantes no diabéticos de ≥ 18 años se clasificaron como normoglucémicos, H-prediabéticos [HbA1c entre 5,7- 6,4%] o F-prediabéticos (glicemia en ayunas 5,6-6,9 mmol/L). Se utilizaron análisis multivariados para comparar los impactos de los elementos de riesgo en la incidencia de prediabetes H, prediabetes F y sus combinaciones conjuntivas y disyuntivas ("prediabetes HaF" y "prediabetes HoF", respectivamente). El 29,9% de los participantes eran prediabéticos HoF, el 21,7% prediabéticos H, el 16,3% prediabéticos F y solo el 8,1% prediabéticos HaF. Se concluyó que en esta población, el factor de riesgo más sensible para la detección de prediabetes fue edad, seguido de la insulina en ayunas, el colesterol LDL, el IMC, la HCM (hemoglobina corpuscular media), el sexo masculino y el ácido úrico, con diferencias según la definición de prediabetes. HCM, una medida indirecta de la supervivencia de los eritrocitos, influye significativamente en la prevalencia de la prediabetes definida por HbA1c. Este estudio sugiere que la detección de individuos con factores de riesgo seleccionados puede identificar una alta proporción de personas prediabéticas.²⁴

Grecia Parra et al, en el 2019, realizaron un trabajo de investigación titulado: *Hemoglobina glicosilada como factor de riesgo en pacientes sin diabetes con ictus isquémico*, quienes plantearon que la hemoglobina glicosilada (HbA1c) ha mostrado ser un indicador de riesgo cardiovascular más efectivo que la glicemia, para desarrollar enfermedades cerebrovasculares.

Realizaron una investigación observacional, correlacional y de corte transversal. Se utilizó una muestra de 45 pacientes. Para recolectar la información esta fue mediante observación utilizando un cuestionario realizado por el investigador. Concluyeron que el mayor grupo etario fue de 60 a 69 años, 48,9 por ciento seguido de 50 a 59 años, 20 por ciento. 62,2 por ciento eran sexo masculino y 37,8 por ciento mujeres, con predominio estadísticamente significativo de los varones. 37,8 por ciento refirió ingesta social de alcohol étílico, 11,1 por ciento tomaban alcohol hasta tornarse ebrios. 55,6 por ciento refirió consumo de tabaco. Las comorbilidades más comunes fueron presión arterial elevada (HTA) 73,3 por ciento, la Falla Renal Crónica (ERC) 17,8 por ciento y el EPOC 11,1 por ciento. 30,3 por ciento de los hipertensos se encontraban descontrolados mientras 69,7 por ciento no estaba descontrolado. 50 por ciento de los que padecían enfermedad renal crónica tenían ERC Grado dos y el otro 50 por ciento se ubicaba en el Grado tres de ERC, ninguno requería terapia renal sustitutiva. En definitiva, se obtuvo que la media de HbA1c en individuos no diabéticos se asoció a un riesgo más elevado de mortalidad e incidencia de ictus; además, que la misma se constituye un marcador predictor de mortalidad.²⁵

Se encontró el estudio realizado por Ewid M. et al, en el 2019 titulado: *La hemoglobina glicosilada predice la enfermedad arterial coronaria en adultos sin diabetes*, cuyo propósito fue determinar la hemoglobina glicosilada (HbA1c) como predictor de enfermedad arterial coronaria en pacientes sin diabetes de perfil de bajo riesgo viviendo en la región de Al Qassim de Arabia Saudita. Realizaron un estudio transversal que se centró en pacientes con disglucemia, que generalmente son pasados por alto y descuidados en la práctica clínica. Incluyó a 38 pacientes que acudieron a la clínica ambulatoria de Prince Sultan Cardiac Center, Al Qassim para la valorar su dolor de pecho. Proporcionaron datos demográficos y su estimación de HbA1c siguió los parámetros del Programa Nacional de Estandarización de la Glicohemoglobina. Todos los pacientes se sometieron a angiografía por tomografía computarizada coronaria (CCTA) para evaluar el dolor torácico. Se obtuvieron las siguientes conclusiones: La tensión arterial media de los pacientes fue ($91,2 \pm 11,9$ mmHg), el IMC ($28,3 \pm 5,8$ kg/m²), el nivel de colesterol sérico ($174 \pm 33,1$ mg/dl) y los niveles de HbA1c (media $5,7 \pm 0,45$, mediana 5,7 y rango 4,7). -6,4%). Dieciocho pacientes no presentaron estenosis de la arteria coronaria (47,4%), 12 estenosis mínimas (31,6%), 3 estenosis leves (7,9%), 3 estenosis moderadas (7,9%) y 2 estenosis severas (5,3%). Se detectó una correlación moderada entre la HbA1c y los porcentajes de CAS ($r = 0,47$, $p < 0,05$), así como entre la HbA1c y el número de vasos coronarios afectados ($r = 0,53$, $p < 0,001$). Los

investigadores concluyeron que la hemoglobina glicosilada se puede utilizar como biomarcador predictivo de enfermedad arterial coronaria en sujetos sin diabetes de bajo riesgo.²⁶

Otra investigación realizada por Wang H. et al, 2019, cuya finalidad era determinar el impacto de los valores elevados de HbA1c en el resultado funcional en individuos con evento vasculocerebral isquémico agudo. En este estudio, se incluyeron un total de 408 pacientes con primer accidente cerebrovascular isquémico agudo. Se clasificaron los sujetos en tres categorías de acuerdo con el nivel de HbA1c: nivel bajo de HbA1c (HbA1c <5,7%), nivel moderado de HbA1c (HbA1c 5,7-6,4%) y nivel alto de HbA1c (HbA1c \geq 6,5%). Los resultados neurológicos deficientes se definieron como una puntuación en la escala de Rankin modificada (mRS) de 2 a 6 a los 3 meses después del accidente cerebrovascular. La relación entre el valor de HbA1c y los resultados clínicos se evaluó mediante análisis de regresión logística multivariable. El nivel moderado de HbA1c estuvo presente en 126 (30,9%) pacientes y el nivel alto de HbA1c en 129 (31,6%) pacientes. Después del ajuste por posibles variables de confusión, tanto los pacientes en el grupo de nivel alto de HbA1c como en el grupo de nivel moderado de HbA1c tuvo resultados neurológicos deficientes significativamente más altos que el grupo en el nivel bajo de HbA1c. Cuando se analizó por separado según si padecían diabetes o no, el nivel de HbA1c como variable continua también se asoció con resultados desfavorables a los tres meses en los individuos diabéticos, pero no en el grupo de no diabéticos. Finalmente, se concluyó que el nivel de HbA1c más alta al ingreso fue un marcador autónomo de resultado funcional adverso en sujetos con evento vasculocerebral isquémico. Tomando en cuenta este punto, un exhaustivo control de la glucemia debe ser necesario en los pacientes con diabetes de riesgo elevado.²⁷

Otra investigación es la realizada por Verdoia M., en el 2018, titulada: *Hemoglobina glicosilada y enfermedad arterial coronaria en pacientes sin diabetes mellitus*, su objetivo fue evaluar la relación entre HbA1c y CAD (enfermedad cardiovascular aterosclerótica) en una serie consecutiva de sujetos sin diabetes. Para obtener los datos, la muestra estuvo constituida por pacientes a los que se les realizó angiografía coronaria en el periodo de abril de 2007 y octubre de 2012 en el Ospedale "Maggiore della Carità", Novara, Italia, y que no cumplieron con los criterios diagnósticos de diabetes mellitus. Dentro de sus resultados al examinar las particularidades clínicas, angiográficas y demográficas según terciles de hemoglobina glicosilada se destacan: En primer lugar, HbA1c se asoció con el envejecimiento ($p < 0,001$); hipercolesterolemia ($p = 0,01$);

insuficiencia renal ($p=0,006$); hipertensión ($p=0,002$); infarto de miocardio previo ($p=0,004$); intervención coronaria percutánea previa ($p=0,01$); indicación de angiografía ($p=0,01$); uso de ARA II ($p=0,01$); betabloqueantes ($p=0,03$); nitratos ($p=0,02$); estatinas ($p=0,008$); antagonistas del calcio ($p=0,01$); diuréticos ($p<0,001$); ácido acetilsalicílico ($p<0,001$); glucemia basal ($p<0,001$); triglicéridos ($p=0,02$); y ácido úrico ($p=0,04$). En segundo lugar, la HbA1c, pero no la glucemia en ayunas, se asoció significativamente con la prevalencia de CAD (OR ajustado = 1,51, IC del 95 % = 1,15, 1,97, $p = 0,002$). HbA1c se asoció significativamente con C-IMT y la prevalencia de placas carotideas. Finalmente, concluyen que entre los pacientes no diabéticos, una HbA1c más alta inclusive entre los límites de la normalidad, se asocia significativamente con el riesgo de CAD. Se necesitan grandes estudios futuros para evaluar si una prevención cardiovascular más agresiva puede reducir el riesgo de EAC entre los pacientes con $HbA1c \geq 5,8\%$. Este postulado concuerda con las hipótesis que se desean a desplegar al establecer que el metabolismo anormal de la glucosa es un determinante importante de la enfermedad arterial coronaria (EAC) y la mortalidad en los países desarrollados.²⁸

Mitsios JP et al en el 2018 en su trabajo *Relación entre la hemoglobina glicosilada y el riesgo de evento vasculocerebral*, quienes argumentaron que el incremento en el valor de hemoglobina A1c (HbA1c) estaba asociado con la aparición de complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus; sin embargo, esta relación no se había establecido para el riesgo de accidente cerebrovascular, una complicación macrovascular. Razón por la que realizaron una revisión metódica de estudios de cohortes observacionales y de casos que evaluaron la asociación entre el aumento de los valores de hemoglobina glicosilada y la probabilidad de desarrollar accidente cerebrovascular en adultos (≥ 18 años) con y sin DM 1 o tipo 2. Se utilizaron metanálisis de modelos de efectos al azar para medir los cocientes de riesgo (CRI) ajustados agrupados y su precisión. En comparación con el rango de HbA1c no relacionado con la diabetes mellitus ($<5,7\%$), el rango de HbA1c de la diabetes mellitus ($\geq 6,5\%$) se relacionó con un mayor peligro de primer evento vasculocerebral, mientras que la prediabetes mellitus con un rango de HbA1c (5,7–6,5 %) no lo fue. Por cada incremento del 1 % de HbA1c (o equivalente), el HR promedio (intervalo de confianza del 95 %) para el primer accidente cerebrovascular fue 1,12 (0,91, 1,39) en las cohortes sin diabetes mellitus y 1,17 (1,09, 1,25) en las cohortes con diabetes mellitus. Se concluyó que un nivel creciente de HbA1c se asocia con un mayor riesgo de evento vasculocerebral por primera vez en cohortes con diagnóstico de diabetes mellitus y un mayor

riesgo de evento vasculocerebral isquémico por primera vez en cohortes sin diabetes mellitus. Estos hallazgos sugieren que pueden ser necesarios objetivos de control glucémico de HbA1c más intensivos para una prevención óptima del accidente cerebrovascular isquémico.²⁹

En la investigación realizada por Jarmul J.A, en el 2018 titulada: *Interpretación de la hemoglobina A1C en combinación con Factores de riesgo convencionales para predecir el riesgo cardiovascular*, su objetivo fue modelar la distribución esperada de HbA1C en individuos sin diabetes o problemas cardiovasculares, tomando en cuenta los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tradicionales, así como de la raza/etnicidad. Así como demostrar, usando una herramienta basada en Excel que integra la HbA1C esperada de un paciente, distribución y su riesgo ASCVD de 10 años previo a la prueba, cómo se puede usar dicha información para estimar el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a 10 años que incorpora HbA1C. Para recoger los datos, los investigadores usaron para comprender los efectos de la medición de HbA1C sobre el riesgo cardiovascular (CVD) previsto en el marco de otros factores de riesgo CVD, desarrollamos un modelo de retroceso lineal para la HbA1C que se espera utilizando el género, la raza/etnicidad y otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales en el Instituto Nacional de Nutrición y Salud 2011-2012. Dentro de sus resultados al analizar la escala de riesgo cardiovascular con el nivel de hemoglobina glicosilada esperado se destacan: La proporción de individuos con HbA1C $\geq 6,5\%$ para resaltar los posibles casos de diabetes no diagnosticada estratificada por raza/etnicidad y género. En esta población analítica de personas no diabéticas, las mujeres y los hombres negros no hispanos tienen la mayor proporción de personas con HbA1C $\geq 6,5\%$ con un 7,6 % y un 6,7 %, respectivamente. Encontramos que la distribución esperada de HbA1C tiene un efecto modesto en riesgo de ASCVD posterior a la prueba en individuos con riesgo medio de ASCVD previo a la prueba. Con un incremento de los puntos post test en pacientes con HbA1C $\geq 6,5\%$. El aumento de la edad fue un fuerte predictor del aumento esperado de HbA1C. En este perfil de paciente, tener una HbA1C $\geq 6,5\%$ da como resultado un riesgo post-test que es aproximadamente equivalente al riesgo pre-test de un paciente idéntico cinco años mayor. Finalmente, concluyen que la HbA1C tiene efectos modestos sobre el riesgo previsto de ECV aterosclerótica cuando se considera en el marco de los factores de riesgo convencionales. Este planteamiento concuerda con las ideas que se pretenden desdoblarse al establecer que la hemoglobina A1C (HbA1C) se relaciona con un riesgo incrementado de enfermedad

cardiovascular, sin embargo, su uso para la predicción de eventos de enfermedad cardiovascular (ECV) en combinación con los factores de riesgo convencionales no han sido bien definidos.³⁰

Jung JY et al, 2018, realizaron un estudio científico titulado: *Riesgo a largo plazo de hipertensión en normogluemia y prediabetes, y su relación con el cambio del estado glucémico*. Aunque la creciente evidencia ha sugerido la asociación significativa entre la disglucemia y la hipertensión, esta asociación está menos descrita en la prediabetes. Además, no está claro cómo varía el riesgo de hipertensión según el cambio del estado glucémico. Cinco mil cuatrocientos trece coreanos no diabéticos se dicotomizaron en grupo de normogluemia (NG) y prediabetes y se les dio seguimiento durante 10 años. El análisis de subgrupos se realizó en hemoglobina glicosilada subdividida (HbA1c) con <5,7 %, 5,7-5,9 % y 6,0-6,4 % y glucosa a las 2 horas después de la carga (2 h-PG) con <140, 140-169 y 170- 199 mg/dl. Los estados glucémicos son NG, prediabetes y diabetes mellitus (DM), que se utilizan para evaluar el cambio del estado glucémico durante el seguimiento en NG basal y prediabetes basal. Como resultado, en comparación con NG, la prediabetes no se asoció significativamente con la probabilidad de tensión arterial elevada. HbA1c $\geq 5,7\%$ y PG a las 2 h ≥ 140 mg/dl se asociaron marginalmente con el riesgo de hipertensión. En el análisis de subgrupos, solo 2 hr-PG de 170-199 mg/dl mostró un riesgo significativamente mayor de hipertensión. Comparándolo con el mantenimiento del estado glucémico, la progresión del estado glucémico tuvo un riesgo significativamente mayor de hipertensión y prediabetes. Por lo tanto, se concluyó que la progresión del estado glucémico fue un fuerte determinante para desarrollar hipertensión arterial.³¹

Para el año 2018, Zhang X. et al realizaron una investigación: *Pronóstico de la hemorragia intracerebral con diabetes mellitus recién diagnosticada según los criterios de hemoglobina A1c*. Su objetivo fue evaluar la prevalencia de diabetes de recién diagnóstico (NDDM) en sujetos con hemorragia intracerebral (HIC) utilizando los criterios de HbA1c e investigar la prognosis a largo plazo. Los datos de individuos con HIC sin antecedentes de DM se derivaron de la Regulación anormal de glucosa en pacientes con evento vasculocerebral agudo en China. La NDDM se definió como un valor de glicemia en ayunas (FPG) de 7,0 mmol/L o superior, un resultado de prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) de 2 horas de 11,1 mmol/L o superior, o un nivel de hemoglobina glicosilada mayor o igual a 6,5 %. Se evaluó la prevalencia de NDDM con diferentes métodos de detección. Se estimó la asociación entre la NDDM y el pronóstico a 1 año. Se

incluyeron en el análisis 357 pacientes con HIC, y 131 (36,7%) fueron diagnosticados como NDDM utilizando los nuevos criterios. La NDDM estuvo presente en 31 (8,7 %), 98 (27,5 %) y 68 (19,0 %) pacientes con HIC, según los criterios de FPG, OGTT de 2 horas y HbA1c, respectivamente. La NDDM se asoció de forma independiente con un resultado funcional deficiente al año (odds ratio 1,93; intervalo de confianza del 95 %, 1,10-3,38, P = 0,02). Sin embargo, la NDDM no mostró una asociación significativa con la muerte al año y la recurrencia del accidente cerebrovascular ($p > 0,05$ para ambos). Se concluyó que más de una tercera parte de los sujetos con HIC sin diagnóstico previo de DM fueron diagnosticados de NDDM con los nuevos criterios. La NDDM según los nuevos criterios fue un factor de riesgo autónomo de resultado funcional deficiente, pero no de mortalidad y recurrencia de accidente cerebrovascular al año del inicio de la HIC.³²

1.2 Importancia y justificación del estudio

Las patologías cardiovasculares figuran como la causa de muerte primordial en todo el mundo, incluyendo gran parte de los países pertenecientes al continente Americano, en donde se estima que estas son la causante de 1,9 millones de fallecimientos al año. Se ha pronosticado que para el año 2030, casi 23.6 millones de sujetos morirían a causa de una de estas patologías.³³

Estimar el riesgo cardiovascular es de vital importancia, con fines de exponer los factores que lo determinan y trabajar en base a ellos para prevenir, tratar y controlar. Interviniendo en el momento adecuado con acciones intensivas y de alto impacto, ya que la mayor parte de estas enfermedades están relacionadas con factores de riesgo modificables, que al trabajarlos de manera oportuna se podrían reducir los recursos destinados al manejo de estas, una vez se desarrollan.

Las enfermedades cardiovasculares suponen un costo económico inmenso que atañe especialmente a países de ingresos medianos bajos, como en nuestro caso, Republica Dominicana. Con fines de optimizar la precisión para estimar el riesgo cardiovascular, se han estudiado herramientas que podrían modificar la categoría de riesgo y permitir la realización de intervenciones tempranas, entre ellos la hemoglobina glicosilada.

Según Garmendia en el 2021, la medición habitual de hemoglobina glicosilada en individuos no sintomáticos aumenta la capacidad para identificar a sujetos con mayor predisposición a padecer enfermedad aterosclerótica subclínica, no solo teniendo en cuenta los factores de riesgo cardiovascular concurrentes.³⁴

La hemoglobina glicosilada es una prueba diagnóstica asequible, ampliamente disponible y empleado en la práctica clínica diaria. La utilización de esta, ayudará a ajustar mejor el riesgo cardiovascular de cada individuo sin ningún costo añadido prácticamente.

1.3 Planteamiento del problema

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), principalmente la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular constituyen una de las causantes de mortalidad e incapacidad primordiales entre los habitantes de las Américas. Para el año 2019, en aproximado 2 millones de personas fallecieron debido a afecciones cardiovasculares. La República Dominicana ocupa el 4to lugar dentro de los países de la región del caribe con tasa más elevada de muerte por ECV.³⁵

Es sumamente significativo implementar herramientas que sean capaces de detectar el riesgo de padecer dichas patologías antes de que se manifiesten y cuál sería su impacto a nivel cardiovascular, constituyendo uno de los mayores problemáticas a nivel global.

Un equipo de estudiosos del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares dio un paso importante en esta dirección al confirmar que la medición habitual de hemoglobina glicosilada (un marcador que indica el nivel de glicemia en plasma que se realiza generalmente para el seguimiento de la diabetes) en individuos no diagnosticados con diabetes nos permite identificar a las que tienen más riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica.³⁶

El Dr. Xavier Roselló, cardiólogo del Hospital Universitario Son Espases (Palma de Mallorca), afirma de que la hemoglobina glicosilada es una prueba que se realiza de manera habitual y por lo tanto, podría aplicarse de forma inmediata en la práctica clínica con fines de determinar el nivel de aterosclerosis subclínica.³⁶

La hemoglobina glicosilada ofrece un valor añadido además de los factores de riesgo que generalmente se utilizan (tensión arterial elevada, dislipidemia, hábito tabáquico). Es por esto que es más valiosa para la clasificación de aquellos individuos que tienen mayor y menor riesgo de enfermedad aterosclerótica. La enfermedad aterosclerótica generalmente es detectada en una etapa avanzada. Es decir, cuando ha provocado agravio. Como un ataque al corazón, un derrame cerebral u otros eventos cardiovasculares. La prognosis de los individuos se modifica drásticamente cuando han manifestado cualquiera de estos sucesos clínicos. Constituyendo la identificación temprana de la enfermedad que provoca estos eventos (aterosclerosis) sea de suma importancia con fines de optimizar la cantidad y calidad de vida de los habitantes.³⁷

El valor de este biomarcador para la predicción de complicaciones microvasculares y macrovasculares en pacientes diabéticos está bien establecido, sin embargo, los estudios dirigidos a investigar su relación en no diabéticos aún son escasos. Además, si a esto añadimos variables de riesgo cardiovascular como género, edad, consumo de tabaco, perfil lipídico, índice tobillo-brazo, etc. podríamos estadificar el riesgo del paciente de desarrollar complicaciones cardiovasculares por lo que se podrían implementar soluciones a tiempo y disminuir morbi-mortalidad.

Por lo expuesto anteriormente, en el presente estudio se planteó la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es la relación entre hemoglobina glicosilada y factores de riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos que acuden al servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez en el periodo de octubre 2023- enero del año 2024?

CAPITULO 2

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

2.1 Objetivo General

Determinar la asociación entre hemoglobina glicosilada y factores de riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos que acuden al servicio de medicina interna del HRUJMCB periodo octubre 2023-enero 2024.

2.2 Objetivos Específicos

Establecer la relación entre los niveles de hemoglobina glicosilada y las características sociodemográficas de pacientes no diabéticos que acuden al servicio de medicina interna del HRUJMCB periodo octubre 2023-enero 2024.

Determinar la relación entre los niveles de hemoglobina glicosilada y la aterosclerosis subclínica detectada por índice tobillo-brazo en pacientes no diabéticos que acuden al servicio de medicina interna del HRUJMCB periodo octubre 2023-enero 2024.

Identificar las características cardiometabólicas de acuerdo con los niveles de hemoglobina glicosilada en pacientes no diabéticos que acuden al servicio de medicina interna del HRUJMCB periodo octubre 2023-enero 2024.

Determinar la relación entre las escalas convencionales de riesgo cardiovascular y la hemoglobina glicosilada como determinante de riesgo en pacientes no diabéticos que acuden al servicio de medicina interna del HRUJMCB periodo octubre 2023-enero 2024.

CAPITULO 3

MARCO TEÓRICO DE REFERENCIA

3.1 Riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular se define como la probabilidad de que un sujeto padezca un evento cardiovascular en un tiempo en específico. En otro ámbito, los factores de riesgo cardiovascular son las características biológicas o costumbres adquiridas que suelen evidenciarse con una periodicidad mayor en los individuos que padecen enfermedades cardiovasculares (cardiopatía coronaria, hipertensión arterial, enfermedad vasculocerebral, y demás). Las patologías cardiovasculares suelen ser de causa multifactorial, por lo que, se deben considerar los factores de riesgo en el marco de los demás. Los factores de riesgo cardiovasculares han sido divididos en dos grupos: no modificables entre los que se encuentra el sexo, la edad, antecedentes familiares y los modificables, entre los que están hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, sedentarismo y obesidad.³⁸

Está claramente establecido que la enfermedad cardiovascular se asocia de manera estrecha a los factores de riesgo cardiovascular que se pueden modificar, también denominados clásicos, sobre todo al hábito tabáquico, hipercolesterolemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial, además de la edad, que es un factor de riesgo del grupo de los no modificables.³⁹

Se estima que superior al 90% de los infartos de miocardio, se justifican por los factores de riesgo cardiovascular modificables, los cuales han sido identificados como los de mayor importancia en la génesis de la aterosclerosis. Existe muchos factores de riesgo hasta el momento identificados, pero el papel que tienen en la aterosclerosis es mínimo. El identificar y tratar de forma precoz los factores de riesgo cardiovascular favorece a disminuir la incidencia de eventos tanto coronarios como cerebrales, es por esto lo importante de promover las medidas de prevención y estimar el riesgo que tiene ese paciente de padecer un suceso cardiovascular en los siguientes 5 a 10 años. Los factores de riesgo suelen aglomerarse con un efecto multiplicador de sus consecuencias letales, lo que compone el principal objetivo de la valoración del riesgo cardiovascular, así como de la aprensión primaria.³⁹

3.1.1 Estimación del riesgo cardiovascular global.

Entre los principales pasos que se necesitan llevar a cabo a la hora de valorar a individuos con factores de riesgo es la estimación del riesgo cardiovascular, debido a que existen ciertas decisiones que deberán ser tomadas de acuerdo al valor del riesgo cardiovascular, por ejemplo, el momento de iniciar la terapia con fines de disminuir el colesterol y el objetivo de la terapia a iniciar.

El riesgo cardiovascular total es la posibilidad de que en un tiempo específico ocurra un evento vascular tomando en cuenta los factores de riesgo cardiovascular que el sujeto posee, que corresponde a una población en específico. En base a esto, no existe un sistema universal para la medición del riesgo cardiovascular. Sin embargo, existen ciertas escalas que nos permiten clasificar el riesgo cardiovascular relativo.⁴⁰

3.2 Factores de riesgo modificables y no modificables

Los factores de riesgo interactúan entre ellos de manera que al sumarlos poseen un impacto multiplicador sobre el riesgo total. Dentro de los factores no modificables primordiales que podemos citar se encuentran: la edad, el sexo y la genética. Existen algunos que sí son propensos a eliminación o transformación y estos corresponderían al objetivo principal de las medidas de prevención tanto primarias como secundarias.⁴¹

- **Edad:** con la edad el espesor de las paredes cardíacas aumenta, las arterias pierden su elasticidad, lo que afecta la función del corazón bomba.
- **Sexo:** el sexo masculino está relacionado con un riesgo mayor de patologías cardiovasculares, riesgo que tiende a igualarse con las mujeres en la menopausia. Debido a la falta de protección hormonal.
- **Herencia genética:** Los padecimientos cardíacos suelen ser hereditarios, factores de riesgo tal como la obesidad, tensión arterial elevada y diabetes de igual modo pueden transferirse entre generaciones. Algunas enfermedades cardiovasculares tienen mayor prevalencia en ciertas etnias. Los negros tienen hipertensión más severa y riesgo cardiovascular mayor que los caucásicos.
- **Obesidad y sobrepeso:** La obesidad se engloba dentro de los factores modificables, es un factor de riesgo significativo para la generación o contribución de enfermedades cardiovasculares. Esta está asociada a múltiples factores de riesgo cardiovascular como

dislipidemia, la hipertensión, la diabetes, marcadores de inflamación y ambiente pro coagulante.

- **Tabaquismo:** El monóxido de carbono y la nicotina inducen un estado de hipercoagulabilidad, incremento de la demanda cardíaca, vasoconstricción coronaria, liberación de catecolaminas, induce defectos en el metabolismo lipídico y altera el funcionamiento del endotelio.
- **Inactividad física:** El ejercicio favorece el mantenimiento de un peso saludable y contrarresta el riesgo cardiovascular debido a que incrementa la sensibilidad a la insulina, reduce la síntesis de citoquinas proinflamatorias por el tejido adiposo, disminución de la agregación y adhesividad plaquetarias e incremento del flujo de sangre coronario.⁴¹
- **Anticonceptivos orales.** Las píldoras anticonceptivas en sus orígenes tenían altos niveles de estrógeno y progestágeno, y al utilizarlas se incrementaban las posibilidades de padecer una patología cardiovascular o un evento cerebral, sobre todo en el sexo femenino de 35 años o más y fumadoras.⁴²

3.3 Hemoglobina glicosilada

La hemoglobina es una molécula proteica que se encuentra en los eritrocitos, esta está compuesta por dos dímeros de globina, y cada dímero de globina está asociado a un grupo hemo. En adultos, la hemoglobina posee distintas designaciones tomando en cuenta el tipo de dímero que constituye la molécula. Cerca del 97% pertenece a HbA (α_2, β_2), entre un 1.5- 3.5% concierne a A2 (α_2, δ_2) y de Hemoglobina A han sido reconocidos por escisión de cargas y se llamaron tomando en cuenta el orden de elución: A0, A1a, A1b y A1c. La significancia de este descubrimiento en asociación a la Diabetes Mellitus fue considerada por Rahbar y col., que, mediante electroforesis en gel, obtuvo aumento de esas fracciones de hemoglobina en los pacientes con Diabetes Mellitus. La glicosilación se refiere a la modificación de forma enzimática que modifica el funcionamiento de la proteína, su vida media o la interacción con otras moléculas proteicas. La glicación hace referencia a la asociación no enzimática de un monosacárido, que habitualmente es la glucosa con un grupo amino de una proteína. Aunque la hemoglobina ha sido la proteína glicada más utilizada y estudiada, también se han valorado otras, entre ellas la albúmina glicada, la fructosamina así como los productos de glicación avanzada. El primer paso de la interacción entre glucosa y hemoglobina es la densificación entre el carbonilo de la glucosa y la amina primaria libre de la hemoglobina, creando una base de Schiff también llamada reacción

temprana de Maillard. Dicha base no es firme y se puede disociar o sufrir una reordenación de Amadori, con fines de crear una cetoamina invariable.

Haciendo referencia a la hemoglobina glicosilada, la unión de la glucosa se realiza de manera covalente con el residuo valina NH₂- terminal de la cadena β de la hemoglobina A, conformando alrededor de un 5-7 % de toda la hemoglobina. La glicación podría suceder en diferentes lugares, como el residuo valina de la cadena α , en la lisina de la cadena α o β , del mismo modo con otros tipos de hexosas, de las que se puede mencionar la fructosa 1-6 difosfato o glucosa 6-fosfato.

La vida media de un glóbulo rojo es de 117 días en individuos de sexo masculino y 106 días en sujetos de sexo femenino. Una muestra de sangre posee glóbulos rojos en distintas etapas del desarrollo, con diversos niveles de exposición a la glicemia, los de sobrevivida más alta tienen mayor exposición y los más nuevos son más cuantiosos. Esas diferencias son las que establecen que los niveles de glucosa de los 30 días más próximos a la toma de la muestra aportan cerca de un 50% a la síntesis de la hemoglobina glicosilada, en tanto que el período 90 a 120 días aporta sólo en un 10%. La transformación de la hemoglobina no es reversible y la velocidad de formación de la misma refleja el ambiente glucémico continuamente. Lo que se ha expuesto nos permite comprender porque la hemoglobina glicosilada es el reflejo del estatus glucémico, exponiendo el promedio de la glicemia plasmática en los últimos 3 meses.

En 1992 el Colegio Americano de Patólogos reportó diferencias en los resultados de hemoglobina glicosilada, manifestando que para una misma muestra se podrían obtener niveles entre 4% y 8.1%. Por estos resultados se comprobó que era necesario establecer una estandarización; el Programa Nacional de Estandarización de la Glicohemoglobina (NGSP) en Estados Unidos ha introducido el método HPLC que fue usado en la investigación DCCT, el cual calculaba hemoglobina glicosilada. En Suecia se planteó un método diferente como pauta, lo mismo se hizo en Japón, lo cual generó incertidumbre respecto a cuál sería el método ideal. La Federación Internacional de Química Clínica y Laboratorio (IFCC), intentando crear un programa internacional de estandarización, organizó un equipo de trabajo en hemoglobina glicosilada, cuyo fin era delimitar una técnica sencilla de referencia internacional. Se propuso el método HPLC aunado a la espectrometría de masa o con electroforesis capilar con rastreo UV, fue aceptada la utilización de este por las sociedades nacionales de química clínica y por una red de laboratorios.

No obstante, los laboratorios se mantuvieron efectuando sus ensayos particulares, aunque calibrados y contrastados con estas indicaciones.

La hemoglobina glicosilada para la valoración del control y el estado clínico de los individuos diagnosticados con DM obtuvo relevancia a partir del DCCT el cual valoró la terapia con insulina intensificada comparándola con el convencional, en Diabetes Mellitus tipo 1. En el grupo intensificado se obtuvo una media de glicemia <155 mg/dl, con hemoglobina glicosilada media de 7.2%, contrastado con el convencional 231 mg/dl y hemoglobina glicosilada de 9.1%, teniendo estas diferencias significancia estadística. El riesgo de que surjan complicaciones microangiopáticas fue menor en los sujetos con tratamiento intensificado (retinopatía 76%, macroalbuminuria 44%, neuropatía 64%, microalbuminuria 34%), igual que la progresión (retinopatía preproliferativa a proliferativa 47%, microalbuminuria 43%, macroalbuminuria 56%, y neuropatía 57%). Por su parte con las complicaciones macroangiopáticas no se obtuvieron discrepancias relevantes entre los dos grupos. Entre los resultados que se deben tomar en cuenta fue que la correlación entre la hemoglobina glicosilada y el riesgo de complicaciones microangiopáticas era lineal, aunque todavía no es posible identificar un nivel donde el riesgo ya no exista.

3.3.1 Factores que alteran la glicación de la hemoglobina

- Anemia ferropénica. Distintas investigaciones epidemiológicas y clínicas han señalado que la anemia por déficit de hierro incrementa la hemoglobina glicosilada de forma independiente de los valores de glicemia, consecuencia de la extensión de la vida útil de los hematíes, debido a esto el nivel de corte de la hemoglobina glicosilada es controvertido y un mal análisis de estos puede conllevar a fallas.⁴³
- Enfermedad renal crónica. Al disminuir la eritropoyesis en paciente con ERC, esto conlleva a un incremento en la sobrevivencia del eritrocito y por lo tanto aumento de los niveles de hemoglobina glicosilada.⁴⁴
- Ácido acetil salicílico, vitamina C y E. Ha sido expuesto en diversos estudios que la ingesta por tiempo prolongado de ácido acetilsalicílico y elevadas cantidades de vitaminas C y E, así también otros compuestos contra el estrés oxidativo disminuyen la velocidad con la que las proteínas se glican. En ensayos in vitro se determinó que la vitamina C se acopla a la hemoglobina, conformando con esta una unión estable, que disminuye el nivel de

hemoglobina glicosilada ya que esta va a competir con la glucosa por la asociación a los grupos NH₂-terminales de la hemoglobina, probablemente mediante una interacción iónica.⁴⁴

- Pacientes esplenectomizados. Cuando la vida media de los glóbulos rojos se alarga debido a una disminución en su aclaramiento característico de estos pacientes.⁴⁵

3.4 Disglucemia

Las anomalías en el metabolismo de la glucosa están fuertemente relacionadas al desarrollo de trastornos vasculares, resultados de intervenciones vasculares y enfermedades cardiovasculares a largo plazo. morbilidad y mortalidad. Múltiples evidencias que ha surgido en los últimos tiempos sugieren que el cuidado de los pacientes de cirugía vascular puede mejorar con una mejor atención a los niveles de glucosa sérica.⁴⁶

La denominada disglucemia es un término que incluye cuatro variables o dominios diferentes del control glicémico, dichas variables son las siguientes: la hiperglucemia por estrés propiamente dicha, la variabilidad de la glucemia y la hipoglucemia, fue reconocido más recientemente el tiempo en rango objetivo como una nueva variable con vital importancia pronóstica.⁴⁷

La hiperglucemia de estrés es un incremento transitorio de la glicemia durante el estrés fisiológico agudo en ausencia de disfunción de la homeostasis de la glucosa. Su presencia se ha descrito en pacientes críticamente enfermos que están sujetos a muchos insultos fisiológicos. La liberación de las principales hormonas del estrés y esteroides, la sobrecarga de catecolaminas y el glucagón participan en la generación de un ambiente insulinoresistente con aumento en la producción hepática de glucosa y degradación del glucógeno. De hecho, la respuesta fisiopatológica observada, que parece regular una situación de estrés, es dañina porque induce deterioro mitocondrial, lesión celular relacionada con el estrés oxidativo, daño endotelial y disfunción de varios canales celulares.⁴⁸

Variabilidad glicémica. La variabilidad glucémica se refiere a las oscilaciones en los niveles de glicemia, generalmente se define por la medición de las fluctuaciones de la glucosa u otros parámetros afines a la homeostasis de la glucosa durante un intervalo de tiempo determinado (es decir, dentro de un día, entre días o a más largo plazo). Varios estudios verificaron que la VG

no solo se asoció con la posibilidad de desarrollar complicaciones relacionadas con la diabetes e hipoglucemia, sino que también se relacionó simultáneamente con la alta incidencia de mortalidad. A pesar de su importancia clínica, no hay consenso sobre el método óptimo para caracterizarla.⁴⁹

Tiempo en rango. El tiempo en rango (TIR) es una métrica intuitiva que indica la proporción de tiempo que el nivel de glucosa de una persona está dentro de un rango objetivo deseado. Las guías recientes establecen objetivos de 'tiempo en rangos' para personas con diabetes que deseen utilizar estas métricas. En gran parte de los sujetos con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, un tiempo en rango > 70 %, un tiempo por debajo del rango < 3,9 mmol/l de < 4 % y un tiempo por encima del rango < 3,0 mmol/l de <1 % son objetivos recomendados, con objetivos menos estrictos para mayores o de alto riesgo y para menores de 25 años.⁵⁰

3.5 Metabolismo de lípidos y proteínas.

3.5.1 Absorción de ácidos grasos de cadena larga

Ácidos grasos de cadena larga (longitud de la cadena mayor a 14 carbonos) se absorben al sistema linfático y no directamente a la sangre. La teoría propuesta por Bergstrom (Premio Nobel, 1982) sigue los siguientes pasos.

1. Formación de micelas

Los productos de la digestión, 2 monoglicéridos, ácidos grasos de cadena larga, colesterol, fosfolípidos y lisofosfolípidos están incorporados en agregados moleculares llamadas micelas. Las micelas son partículas esféricas con un exterior hidrofílico y un núcleo interior hidrofóbico (Debido a su acción detergente, las sales biliares ayudan a formar los agregados micelares. La formación micelar es esencial para la absorción de vitaminas liposolubles, como vitamina A, D y K. Las micelas se alinean en las microvellosidades superficiales de la mucosa yeyunal. Los ácidos grasos 2-MAG y otros productos de la digestión difunden de manera pasiva hacia las células de la mucosa.

2. Circulación enterohepática de las sales biliares

Las sales biliares que se quedan detrás se reabsorben principalmente en el íleon y regresan al hígado para ser re-excretados (circulación enterohepática). Cerca del 98% de lípidos ingeridos en la dieta diaria se absorben normalmente. Una vez dentro de la célula de la mucosa intestinal, los ácidos grasos de cadena larga se esterifican para formar los triacilglicéridos. Los ácidos grasos

primero son activados como acilCoA por la enzima, acilCoA sintetasa o la tioquinasa. Esto necesita la lisis de dos enlaces de la alta energía. Dos ácidos grasos activados reaccionan con el monoacilglicerol (MAG) para formar el triacilglicérido (TAG). La mayoría de las moléculas sigue esta ruta del MAG. El glicerol libre absorbido desde el lumen intestinal entra directamente hacia el torrente sanguíneo. El glicerol libre no está disponible para re-esterificación. Pero las células pueden convertir la glucosa a glicerol fosfato, y entonces agregan 3 moléculas de los grupos acil para sintetizar TAG. Los TAG, colesterol éster y moléculas de fosfolípidos junto con las apoproteínas B48, y el apo-A son incorporadas en los quilomicrones.

El quilo (líquido lechoso) de las células mucosas intestinales es transportado hacia el conducto torácico y entonces vaciado en la circulación linfática. El suero puede parecer lechoso posterior a una comida rica en grasas (lipemia de sobremesa), debido a la presencia de quilomicrones en la circulación. Normalmente la lipemia se elimina dentro de algunas horas por la absorción de quilomicrones por los tejidos.

3.5.2 Absorción de los ácidos grasos de cadena corta.

Se ha evidenciado que los ácidos grasos de cadena corta, también denominados SCFA (en leche, mantequilla) y ácidos grasos de cadena mediana (MCFA) (aceite de coco y leche materna) no necesita la re-esterificación. En segundo lugar, pueden entrar directamente hacia los vasos sanguíneos, después hacia la vena portal y finalmente al hígado donde se utilizan inmediatamente para energía. Su absorción es rápida. Se absorben mejor que los de cadena larga.

Secuencia en la absorción lipídica

El primer paso es la digestión menor de triacilglicérols en boca y estómago por la lipasa (ácido-estable) salival. Digestión mayor de todos los lípidos en el lumen del duodeno/yeyuno por las enzimas pancreáticas lipolítica. El ácido biliar facilita la formación de micelas. Absorción pasiva de los productos de la lipólisis de la micela hacia la célula epitelial intestinal. Re-esterificación del 2-monoacilglicerol con los ácidos grasos libres dentro del enterocito intestinal. Ensamble de los quilomicrones conteniendo Apo B48 triacilglicerol, ésteres del colesterol y fosfolípidos.

Los 2 lípidos plasmáticos clínicamente más relevantes son el colesterol y los triglicéridos (TG). Las funciones fisiológicas del colesterol incluyen: constituyente de la membrana a nivel

celular; precursor de la síntesis hormonal esteroidea, ácidos biliares y oxisteroles; y modificador de moléculas de señalización neuronal. Los TG constituyen una fuente de energética para el músculo y tejido adiposo. El colesterol y los TG circulan secuestrados dentro del núcleo hidrofóbico de las partículas esféricas de lipoproteínas, protegidos del plasma acuoso por fosfolípidos y apolipoproteínas superficiales. Las especies de lipoproteínas, como los quilomicrones (CM), las proteínas lipídicas de muy baja densidad (VLDL), las de densidad intermedia (IDL), LDL y HDL se distinguen por características como función, tamaño, densidad, contenido relativo de lípidos y su definición. apolipoproteínas. Estos últimos constituyentes proporcionan estabilidad a las partículas y pueden servir como ligandos para receptores y como cofactores para moléculas transportadoras y de procesamiento. ⁵¹

El colesterol plasmático se deriva principalmente de la síntesis hepática, con quizás solo 15% a 20% originado en la dieta. El colesterol proveniente de la comida es absorbido por las células entéricas en la parte superior del intestino delgado por medio del transportador llamado Niemann-Pick C1-like 1. En el hígado, el colesterol puede adquirirse del plasma mediante la captación de lipoproteínas o puede sintetizarse de novo a través de un proceso de varios pasos, para el cual la enzima HMGCR (3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa) es limitada. El C libre hepático se esterifica para el tránsito en lipoproteínas en forma de éster de colesterol (CE). ⁵¹

Los TG plasmáticos se originan tanto de fuentes dietéticas como de la síntesis hepática. Dichos ácidos grasos de la dieta son absorbidos por proteínas transportadoras de ácidos grasos enterocíticos y se sintetizan en TG mediante un proceso de varios pasos que incluye diacilglicerol O-aciltransferasa. El empaquetamiento de TG y CE en lipoproteínas nacies tanto en el intestino como en el hígado requiere proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (9, 10). En el intestino, la proteína GTPasa SAR1B intracelular codificada por el gen SAR1B también es esencial para el ensamblaje de las partículas de CM. La edición específica de tejido del ARNm de APOB da lugar a la apo B-48 intestinal y la apo B-100 hepática, que son exclusivas de las partículas CM y VLDL, respectivamente. ⁵¹

Los CM contienen aproximadamente 90% de TG, y el lípido restante comprende colesterol libre de la dieta. Los CM atraviesan los linfáticos intestinales y entran en la circulación a través del conducto torácico. Los CM son eliminados de forma rápida de la circulación a través de la hidrólisis mediada por lipoproteína lipasa (LPL), y los tejidos periféricos absorben los ácidos

grasos liberados. La LPL intracelular es escoltada a la superficie endotelial por el factor de maduración de lipasa 1 y está unida a la proteína de unión a HDL 1 anclada a glicosilfosfatidilinositol. La actividad de la LPL es potenciada por la apo C-II y la apo A-V, e inhibida por la apo C-III (C3) y las proteínas similares a la angiopoyetina 3 y 4 (ANGPTL3 y ANGPTL4). Los restos de quilomicrones agotados en TG son eliminados hepáticamente por la proteína tipo 1 relacionada con el receptor de LDL.⁵¹

La principal lipoproteína sintetizada y secretada por el hígado es VLDL, que contiene TG y CE/C en una proporción de 3 a 4:1 junto con una única molécula definitoria de apo B-100. Los TG dentro de las VLDL circulantes se hidrolizan por las LPL, lo que genera partículas remanentes aterogénicas como IDL, que contiene concentraciones aproximadamente iguales de TG y CE/C. Se produce un enriquecimiento adicional de colesterol después de que CE de HDL se intercambie por TG de lipoproteínas que contienen apo B, un proceso intermediado por la CETP (proteína de transferencia de éster de colesterol). Aquel agotamiento adicional de TG y el enriquecimiento de CE por la lipasa hepática (HL) genera LDL, que finalmente es eliminada por los receptores de LDL hepáticos (LDLR), con la ayuda de la proteína adaptadora 1 de LDLR (LDLRAP1) (17). Los LDLR se reciclan continuamente hasta que son objeto de degradación por la proproteína convertasa PCSK9. Las CE se descomponen en colesterol libre mediante la lipasa ácida lisosomal. Lp (a) tiene un itinerario metabólico independiente (no mostrado).⁵¹

HDL media la conducción reversa de colesterol desde la periferia hasta el hígado. HDL pre-beta que contiene apo A-I (A1) pobre en lípidos adquiere colesterol de las células periféricas mediante el transportador A1 del casete de unión a ATP y, después de un procesamiento posterior por lecitina: LCAT (colesterol aciltransferasa), forma HDL maduro. Este es remodelado por HL y por el intercambio de lípidos mediado por CETP. Las partículas de HDL son endocitadas por el receptor eliminador B1 (SR-B1) en los hepatocitos, y el contenido de colesterol se dirige hacia la secreción en la bilis.⁵¹

3.6 Aterosclerosis

3.6.1 Lipoproteínas y ASCVD.

Está bien establecido un papel causal directo de las partículas de LDL y el LDL-C en la patogenia de ASCVD, y se observa un riesgo creciente con LDL-C elevado. Un número excesivo de partículas de LDL plasmáticas, especialmente después de sufrir modificaciones como la

oxidación, son captadas por los receptores depuradores de los macrófagos de la pared de las arterias, generando células espumosas que son la base de las placas ateroscleróticas. La oxidación de LDL dentro de la pared arterial también conduce a la producción de señales de citocinas y al reclutamiento de células inflamatorias, lo que contribuye aún más a la aterogénesis. Puede ocurrir un evento vascular oclusivo cuando una placa se rompe, lo que lleva a un ataque cardíaco, ecv o isquemia de extremidades periféricas.

Al contrario, el papel directo de HDL en la mediación de ASCVD es incierto. A partir de estudios epidemiológicos, el HDL-C bajo es un factor de riesgo autónomo de ASCVD. El cociente TC:HDL-C, que se refleja en el cociente apo B:A-I, es más predictivo del riesgo de ASCVD que cualquiera de los componentes del cociente, lo que sugiere indirectamente un papel del HDL-C bajo en ASCVD. Sin embargo, muchos individuos con HDL-C bajo aislado como resultado de variantes genéticas no muestran una mayor tendencia hacia ASCVD. Además, las terapias de aumento de HDL-C no han logrado demostrar el beneficio de ASCVD.

HDL (lipoproteínas de alta densidad) constituyen un papel clave para la protección contra dicha formación de las placas de ateroma debido, a que como se mencionó anteriormente, la pre-b1-HDL interactúa con el transportador ABCA1, permitiendo que el colesterol sea incorporado por los tejidos de la periferia y otras lipoproteínas, secuestrándolo y lo transporta a nivel hepático mediante el TIC.⁵²

El papel de los TG en la predisposición al riesgo de ASCVD es menos controvertido. Es difícil discernir una relación directa porque los TG elevados a menudo se asocian con HDL-C deprimido. Los análisis que se han ajustado por factores de confusión han concluido en gran medida que los triglicéridos elevados constituyen un factor de riesgo autónomo para ASCVD; esto es especialmente cierto para los niveles de TG sin ayuno. Además, los experimentos de aleatorización mendeliana que intentaron evaluar el riesgo genético de HTG de forma aislada también han mostrado una asociación con ASCVD.⁵¹

3.6.2 Clasificación de las dislipidemias.

Tipo	Lipoproteína aumentada	Lípidos	Aspecto plasma
I	QM	TG+++ / CT+	Transparente con un anillo cremoso sobrenadante
IIa	LDL	CT+++ / TG N	Transparente
IIb	LDL+VLDL	CT++ / TG++	Turbio
III	IDL	CT++ / TG++	Turbio
IV	VLDL	CT N o + / TG+++	Turbio
V	QM y VLDL	TG+++ / CT+	Turbio con anillo cremoso sobrenadante

Figura 1

Clasificación etiológica

1. Primarias. Constituye aquellas anomalías sobre el metabolismo de los lípidos de etiología genética, hereditaria o aquellas situaciones en que se anulan otras causantes.

Predominancia de incremento del colesterol

- Hipercolesterolemia familiar dominante autosómica en sus dos variantes: heterocigoto e homocigoto (donde se presenta un defecto en el gen *LDLR*; gen *APOB*, y defecto funcional de *PCSK9*, gen *PCSK9*).
- Hipercolesterolemia familiar recesiva autosómica (ocurre una alteración de proteína, *LDLRAP1* y el gen *LDLRAP1*).
- Variantes en los genes de la *APOE* que cursan con hipercolesterolemia familiar como fenotipo clínico.
- Hipercolesterolemia poligénica familiar (o multifactorial).

Predominio de la elevación de triglicéridos.

Incremento de VLDL: como ocurre en la hipertrigliceridemia familiar

Incremento de VLDL: Hipertrigliceridemia esporádica

Incremento de quilomicrones o aumento de VLDL y quilomicrones): Quilomicronemia

En común, aquellas formas de incremento triglicérido severa (triglicéridos en sangre mayor a 1,000 mg/dl) son comúnmente poligénicas, por presencia de variedades patogénicas en

APOA5, LMF1, LPL, GDP1, APOC2, GPIHBP1, APOE y su asociación a factores externos, generando una elevación de lipoproteinemia tipo V.

Las variantes con hipertrigliceridemia moderada (Triglicéridos en plasma entre 200 a 999 mg/dl) son multigénicas por polimorfismos en heterocigosis de los genes LMF1, APOC2, GCKR, LPL, APOA5, APOB, APOE, GPIHBP1, CREBH1, en ciertas instancias asociado a factores externos (como el tipo de dieta, obesidad, entre otros).

Mixtas (elevación del nivel de colesterol y triglicéridos)

- Incremento LDL y de VLDL (Hiperlipidemia mixta).
- Hiperlipidemia mixta esporádica.
- Hiperlipidemia combinada familiar (IIb).

2. Secundarias. Cuando la hiperlipidemia está asociada a alteraciones que modifican el metabolismo de lípidos, normalizándose si el desencadenante desaparece.

- La Hipertrigliceridemia que desarrolla el fenotipo tipo 1, 4 o 5. Presencia de resistencia a la insulina y obesidad, Diabetes mellitus, consumo de alcohol, Lupus eritematoso sistémico, pancreatitis aguda, alteraciones lipodistrofias, gammaglobulinemias, anticonceptivos orales, gestación y lactancia materna, falla renal crónica y trasplante de riñón, VIH, terapia antirretroviral, hepatitis aguda, medicamentos (ácido retinoico, estrógenos, betabloqueantes, resinas de intercambio, glucocorticoides, estrés y demás).⁵³
- Hipercolesterolemia con fenotipo 2/ 3. Ocasionada por colestasis, síndrome nefrótico, Hipotiroidismo, hepatoma, anorexia nerviosa, fármacos (ciclosporina, progestágenos, tiazidas, etc).⁵³

La aterosclerosis es una afección que desencadena un proceso crónico e inflamatorio desde la niñez y se desencadena con el pasar de los años, en la mayor parte no presenta clínica persé; se va a distinguir por la modificación, oxidación y retención lipídica en forma de estrías de grasas en la pared arterial que consecutivamente se transformará en placas que producen engrosamiento de la pared arterial dañada, reduciendo su luz o diámetro de forma crónica, sin embargo, si las placas se rompen pueden causar trombosis y una taponamiento completo o parcial del vaso arterial afectado. Si los niveles plasmáticos de LDL están aumentados de manera constante, puede lograr penetrar las paredes arteriales, depositándose y acumulándose intracelular, liberando radicales

libres de O₂, provocando oxidación de colesterol LDL y produciendo liberación de células proinflamatorias; el engrosamiento arterial por este estrés hemodinámico va a favorecer que estos cambios se inicien en las células endoteliales. Comienzan a liberar al torrente moléculas tales como células de músculo liso quimiocinas y molécula vascular de adhesión celular, que finalmente atraerán neutrófilos, linfocitos, monocitos hacia la pared arterial, secretando colágeno fibras elásticas y proteoglicanos hasta la matriz extracelular, esos monocitos en el tejido periférico se convertirán en macrófagos, fagocitando a los lípidos y convirtiéndose en células espumosas que se acumularan en los vasos arteriales, todo esto conlleva a una cascada inflamatoria para la creación del fibroadenoma que se presenta regularmente en la décima y tercera década de vida.⁵⁴

La proliferación de los macrófagos, que interviene en la progresión de la lesión va a amplificar la reacción inflamatoria y va a estimular células endoteliales y proinflamatorias, lo que beneficia que se liberen proteoglicanos y se produzca apoptosis celular, creándose una colección lipídica con centro necrosado y tejido fibrótico a nivel periférico y en el interior del endotelio, con lo que se refuerza la lesión, conocida como placa de ateroma fibrótica, persistiendo por el resto de la vida.⁵⁴

3.7 Aterosclerosis subclínica.

La historia y curso natural de la enfermedad aterosclerótica va a incluir un prolongado período silencioso, no sintomático o preclínico. Esta afección, denominada aterosclerosis subclínica (EAS), es muy común en la población adulta. Por lo regular, puede permanecer clínicamente desapercibida durante toda la vida y se ha asociado con morbilidad y mortalidad cardiovascular. La intervención en la etapa preclínica es sumamente primordial para la prevención de eventos cardiovasculares, por lo cual es inmensamente indispensable contar con metodologías diagnósticas que logren permitir una evaluación temprana de la enfermedad a partir de la detección de varios hallazgos anatómicos, funcionales o serológicos conocidos como marcadores de EAS, clasificando así a los individuos en la categoría de riesgo apropiada.⁵⁵

Índice tobillo-brazo (ITB).

El ITB es una medida que permite determinar la correlación que existe entre la PAS (presión arterial sistólica) de los miembros superiores y la parte distal de las inferiores. Se usa para evaluar la permeabilidad vascular de las extremidades inferiores y diagnosticar la enfermedad

arterial periférica desde 1969. En muchos casos, esta patología no tiene manifestación clínica y, gracias a la medición de índice tobillo brazo, se puede detectar cuando aún no es sintomática.⁵⁶

La medición se lleva a cabo con el paciente en reposo (preferiblemente 5-10 minutos), en posición decúbito supino, utilizando un esfigmomanómetro de adecuado tamaño, colocado sobre el tobillo y un monitor Doppler portátil de 5-10 MHz; posteriormente se registra la presión arterial sistólica de las arterias tibiales anterior y posterior de ambos miembros, después de lo cual se mide en la parte superior del brazo de ambos brazos y se selecciona la más alta.⁵⁷

El valor normal de ITB es mayor a 1, un valor menor de 0.9 tiene una especificidad de 96 por ciento y una sensibilidad de 79, en correlación con enfermedad arterial periférica. Un valor menor a 0,5 ayuda a identificar aquellos con incrementado riesgo de progresión a la etapa más avanzada de la enfermedad (que se caracteriza por el dolor en el reposo, presentación de úlceras, inclusive requiriendo amputación).⁵⁷

Un valor entre 0,9 y 1 se considera límite y se deben realizar otras pruebas de diagnóstico. El ITB mayor 1,4 puede estar ocasionado por rigidez o calcificación de las arterias, se relaciona primordialmente a diabetes, enfermedad renal crónica y pacientes de edad avanzada (las arterias no se comprimen con un esfigmomanómetro).⁵⁷

La aterosclerosis es un padecimiento crónico que en la mayor parte de situaciones, se instaaura asintomáticamente, debido a que gran parte de la población afectada no desarrolla manifestaciones clínicas hasta etapas avanzadas, por lo tanto, es importante detectar las formas subclínicas, pues su presencia nos ayuda para la predicción de las funciones de riesgo actuales y el tratamiento preventivo reduce el riesgo de muerte.⁵⁸

3.8 Síndrome metabólico.

Síndrome X o también conocido como síndrome de resistencia a la insulina, es una enfermedad clínica crónica caracterizada por diversos factores de riesgo que representan un inconveniente de salud pública mundial.⁵⁹ tiene una prevalencia significativa que está directamente relacionado con patologías crónicas no transmisibles que ocasionan alta morbilidad y mortalidad, incluyendo obesidad central, triglicéridos elevados, dislipidemia aterogénica, hiperglucemia e hipertensión arterial.⁶⁰

La presencia de obesidad central, la hipertrigliceridemia, la disminución del colesterol de proteínas lipídicas de alta densidad, la hiperglucemia y la hipertensión son las cardinales características del síndrome metabólico.⁶⁰

3.8.1 Factores de riesgo para síndrome metabólico.

Obesidad y sobrepeso. No obstante, este trastorno metabólico se detalló en primera instancia a principios del siglo XX, la epidemia global de obesidad ha tomado últimamente el poder impulsor detrás de su descubrimiento. La obesidad central es una característica clave de esta enfermedad, y su prevalencia refleja la intensa asociación entre el aumento de la adiposidad y la circunferencia de la cintura. A pesar de esto, los pacientes de peso normal también pueden ser resistentes a la insulina y padecer dicha afección.

Sedentarismo y vida poco saludable. La no actividad física predice episodios de enfermedad cardiovascular y el riesgo de mortalidad asociado. La mayor parte de elementos del síndrome metabólico están asociados con el sedentarismo, incluido el aumento de panículo adiposo (especialmente la grasa central), el colesterol HDL bajo y los triglicéridos, la presión arterial y los niveles glicémicos elevados en individuos con una predisposición genética. Comparando a las personas que ven televisión o videos o usan una computadora por menos de una hora en 24 horas, quienes ven más de 4 horas al día tienen el doble de riesgo de desarrollar síndrome metabólico.

Senectud. El síndrome X, afecta aproximadamente el 50 por ciento de la población americana de 50 años o más, y posterior a los 60 años, se presenta con más frecuencia en las féminas que en los hombres. La dependencia de la edad de la prevalencia de esta patología se observará en la mayoría de los grupos de población del mundo.

Diabetes Mellitus. Esta enfermedad está incluida en las definiciones de NCEP del síndrome metabólico. Se cree que el 75 por ciento de los afectados con diabetes mellitus tipo 2 o intolerancia a la glucosa desarrollan síndrome metabólico. Su presencia se asocia con una aumentada tasa de enfermedad cardiovascular que en pacientes con diabetes tipo 2 o tolerancia anormal a la glucosa que no desarrollan el síndrome.

Enfermedad cardiovascular. Los pacientes con síndrome metabólico tienen el doble de probabilidades de fallecer de una afección cardiovascular que las que no lo presentan, y su riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio o un accidente cerebrovascular es tres veces mayor. La prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con cardiopatía es de aproximadamente 50 por ciento, en pacientes con enfermedad coronaria de inicio temprano (antes de 45 años) de un 35 por

ciento y muy alta en mujeres. Con apropiada rehabilitación cardiaca y cambios en el estilo de vida sedentario (como modificación dietética, realizar ejercicios, pérdida de peso y, en algunos casos, medicamentos), se puede reducir la incidencia del síndrome.

Lipodistrofia. Suelen estar asociados con el síndrome metabólico. Tanto la lipodistrofia genética (como por ejemplo la lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip y la lipodistrofia parcial familiar de Dunnigan) como la adquirida (lipodistrofia relacionada con el VIH en individuos que reciben terapia antirretroviral) pueden causar grave resistencia a la insulina y desarrollar varios elementos del síndrome metabólico.

3.8.2 Fisiopatología del síndrome metabólico.

La hipótesis unificadora y más ampliamente aceptada para explicar la patología del síndrome metabólico es la resistencia a la insulina debido a la falta de acción de la insulina, que no se comprende completamente. El inicio de la resistencia a la insulina está señalado por hiperinsulinemia posprandial, seguida de hiperinsulinemia en ayunas y finalmente hiperglucemia.

Un factor temprano importante que influye en el desarrollo de la resistencia a la insulina es un exceso de ácidos grasos en el torrente sanguíneo.

Los ácidos grasos se unen a la proteína denominada albúmina plasmática, surgiendo principalmente de los depósitos de triglicéridos en el tejido adiposo, que son liberados por las enzimas lipídicas intracelularmente. De igual forma, los ácidos grasos provienen de la lipólisis de las proteínas ricas en grasas en los tejidos por la acción de la lipoproteína lipasa. La insulina media la no lipólisis y estimula la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo. Vale la pena señalar que la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo es el modo de acción de la insulina sensible. Por lo tanto, con el desarrollo de la resistencia a la insulina, el aumento de la lipólisis produce más ácidos grasos, lo que reduce aún más el efecto no lipolítico de la insulina. El exceso de ácidos grasos aumenta la disponibilidad de sustrato y provoca resistencia a la insulina al alterar la vía distal. Los ácidos grasos van a producir afectación de la captación de glucosa intermediada por insulina y se acumularán como triglicéridos en el músculo esquelético y cardíaco, mientras que la producción hepática de glucosa aumenta y los triglicéridos se amontonan.

De similar forma, la resistencia a la leptina brotó como un posible mecanismo patológico que podría explicar el desarrollo del síndrome metabólico. Fisiológicamente, la leptina disminuye el apetito, favoreciendo el consumo energético e incrementa la sensibilidad a la insulina. Asimismo, probablemente regula la función a nivel cardiaco y vascular mediante un mecanismo

que depende de óxido nítrico. No obstante, ante la presencia de obesidad conduce en hiperleptinemia, con resistencia a la leptina a nivel cerebral y en otros tejidos, provocando inflamación, resistencia insulínica, hiperlipidemia y un sinnúmero de afecciones cardiovasculares, como, por ejemplo: hipertensión arterial, aterosclerosis, cardiopatía isquémica y fallo cardíaco.

La hipótesis sobre estrés oxidativo provee una teoría unificadora del envejecimiento y la susceptibilidad al síndrome metabólico. Los estudios en individuos obesos que son resistentes a la insulina o en diabéticos tipo 2, hijos de diabéticos y envejecientes han identificado una alteración en la fosforilación oxidativa mitocondrial que causa acúmulo de triglicéridos y moléculas lipídicas similares en el músculo.

Recientemente, el microbioma a nivel intestinal se ha convertido en un factor importante en el desarrollo de la obesidad y los padecimientos metabólicos asociados, incluido el síndrome metabólico. Aunque los mecanismos aún no se conocen, la interacción de la predisposición genética, la dieta y la microflora intestinal son extremadamente importantes.⁶¹

3.9 Resistencia a la insulina.

La RI es un estado patológico en la que las células que dependen de la insulina, como músculo esquelético y adipocitos, no responden adecuadamente a la normalidad niveles circulatorios de insulina. Como la insulina juega un papel clave en la entrada de glucosa intracelular, cualquier alteración en la señal de insulina transducción se asocia con hiperglucemia debido a la incapacidad de las células para captar glucosa. IR es una característica común de la mayoría de los tipos de trastornos metabólicos, como la obesidad, la dislipidemia, síndrome metabólico, hipertensión y aterosclerosis, grasas no alcohólicas trastorno hepático (NAFLD), DM tipo 2 y algunos casos de T1DM.⁶²

Dado que la transducción de señales de insulina es compleja e involucra muchas enzimas y proteínas moduladoras, cualquier defecto en la expresión/función de estas. Los agentes pueden alterar la señalización normal de insulina que conduce a IR en tejidos periféricos. Aumenta la resistencia a la insulina en los hepatocitos el nivel de glucosa en plasma debido a la reducción de la síntesis de glucógeno.⁶²

Este efecto se ve agravado por la incapacidad del músculo esquelético y adipocitos para captar glucosa. Si bien la fisiopatología exacta de la RI no está clara, los defectos en la transducción de señales de insulina juegan un papel destacado como se describe a continuación

- Regulación al alza de la proteína tirosina fosfatasa 1B

La proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) es una proteína no transmembrana tirosina fosfatasa que actúa como un potente modulador negativo de señalización de insulina al revertir la fosforilación inducida por insulina en residuos de tirosina de IRS-1 y, por lo tanto, altera la transducción de señales de insulina.

También es un regulador negativo de la leptina, señalización y así previene el aumento de peso y la sobrealimentación. Los modelos animales de knockouts de PTP1B tienen un riesgo reducido de IR y obesidad y muestran una mayor sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos. La inhibición de PTP1B ha sido sugerido como una terapia potencial para la sobreexpresión es un candidato principal para IR y obesidad.

- Mediadores inflamatorios y adipoquinas

Los mediadores inflamatorios siempre han aparecido como candidatos promotores de la RI. Las citocinas inflamatorias inducidas por la obesidad se correlacionan estrechamente con IR. Muchas citoquinas y mediadores inflamatorios, particularmente factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la proteína 1 quimiotáctico de monocitos (MCP-1), la proteína C reactiva (PCR) y las interleucinas son sobre expresadas en IR.

En animales deficiencia en elementos antiinflamatorios, como el receptor TNF- α , están protegidos contra IR. El propio TNF- α altera la insulina señalización a través de la fosforilación de serina de IRS-1 y reduce la expresión GLUT-4 acortando así la entrada de glucosa en las células. La inhibición de la vía de señalización IKK β (una subunidad de la quinasa I κ B), un elemento clave en la inflamación de los tejidos, es acompañado de una mejor sensibilidad a la insulina. Las adipoquinas son una gran familia de citoquinas que incluye leptinas, adiponectina y apelina, que son generadas y liberadas por adipocitos y están implicados en la obesidad y la RI.⁶²

- Sobrecarga de radicales libres

Los radicales libres se producen continuamente en el curso normal metabolismo y juegan un papel destacado en la señalización celular. Sin embargo, cuando ocurre una sobrecarga de producción, la oxidación se desarrolla estrés. El estrés oxidativo y la IR están estrechamente relacionados. En muchos estudios se ha informado un aumento de los radicales libres, junto con una reducción de los antioxidantes en los adipocitos y las células del músculo esquelético. Como lo demuestran los biomarcadores de oxidación daños tales como malondialdehído (MDA), carbonilos de proteínas, 4-hidroxi- 2-nonenal, hidroperóxidos, productos de oxidación de proteínas, 3-nitrotirosina, productos finales de glicación avanzada, metabolitos de carbohidratos y 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OH-dG); estos pueden potencialmente reducir la sensibilidad a la insulina y aumentar la IR en los tejidos periféricos. Expresión y función de los radicales libres. las enzimas generadoras, como la NADPH oxidasa, también aumentan en estos tejidos. El estrés oxidativo puede inducir IR al alterar la señal de insulina transducción y causando la desregulación de las adipoquinas.⁶²

3.10 Sobrepeso y obesidad

La obesidad es un padecimiento crónico, frecuente, y de compleja etiología, que se caracteriza por un desequilibrio energético debido al sedentarismo, al consumo excesivo de energía o a ambos. Se produce a través de una combinación de factores celulares, metabólicos, genéticos, moleculares, sociales, conductuales y psicológicos. Su definición consiste en una acumulación excesiva de tejido adiposo en asociación con el peso corporal, que perjudica la salud y bienestar del individuo.⁶³

Se ha descrito que el principal factor para el desarrollo de obesidad es un desbalance energético positivo, ósea, una condición en donde los requerimientos energéticos que ingresan al cuerpo exceden el consumo. Esto generalmente se debe a un aumento en la ingesta alimentaria, una disminución en el gasto energético (regularmente debido a la baja actividad física), o ambos.

Este trastorno se muestra en muchas formas diferentes, y los patrones de acumulación de lípidos varían de una persona a otra, inclusive con diferentes grados de acumulación, y causan diferentes riesgos para la salud. Con base en lo anterior, se planteó que, dada la heterogeneidad de su presentación, más que obesidad, existen obesidades.

Además, la obesidad es un factor de riesgo para enfermedad de las arterias coronarias. Por lo regular, aumenta el colesterol total y los niveles de triglicéridos y reduce el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Por el contrario, la obesidad central o abdominal puede aumentar la producción de colesterol de lipoproteínas de densidad baja, lo que aumenta el riesgo de aterosclerosis y enfermedad de las arterias coronarias. Por otro lado, la obesidad se ha asociado con procesos inflamatorios crónicos de bajo grado.⁶³

Existen criterios para definir la obesidad en adultos en función del índice de masa corporal (valores iguales o mayores a 25 indican sobrepeso y valores iguales o superiores a 30 indican obesidad); para los infantes, se recomiendan curvas con percentiles o puntajes IMC-Z para esta población.⁶⁴

Teniendo en consideración el índice de masa corporal se puede clasificar de la siguiente manera:

Bajo peso: IMC menor 18,5 kg/m², Normopeso: IMC 18,5 – 24,9 kg/m², Sobrepeso: IMC 25 -29 kg/m², Obesidad grado 1 (bajo riesgo): IMC 30-34 kg/m², Obesidad grado 2 (riesgo moderado): IMC 35-39,9 kg/m², Obesidad grado 3 u obesidad mórbida (riesgo alto): IMC 40-49,9 kg/m², Obesidad grado 4 u obesidad extrema (riesgo muy alto): IMC mayor a 50 kg/m².⁶⁴

CAPITULO 4

FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

4.1 Hipótesis de investigación

La hemoglobina glicosilada tiene valor predictivo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes no diabéticos.

4.2 Hipótesis nula

La hemoglobina glicosilada no puede ser utilizado como valor predictivo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes no diabéticos.

CAPITULO 5

PRESENTACIÓN DE VARIABLES

5.1 Definición de variables

Posterior a identificar las variables que se desean medir con cada objetivo, se definen estas de manera conceptual:

- **Sexo:** El término sexo hace referencia a los rasgos biológicos, anatómicos, fisiológicos y cromosómicos de los humanos, en particular, lo concerniente a funciones de la reproducción.
- **Edad:** Tiempo vivido por una persona expresado en años.
- **Estado civil:** Es el grupo de condiciones de un individuo, que establecen su situación jurídica y le conceden un conjunto de derechos y deberes.
- **Procedencia:** Este término se utiliza para referirse al origen, la iniciación que ostenta algo, un objeto, una persona y del cual el mismo proviene.
- **Educación:** El nivel más alto que una persona ha completado, este se calcula a partir del programa de máximo nivel que ha superado o validado, habitualmente, por la respectiva certificación.
- **Índice tobillo-brazo:** Método fácil que contrasta la presión arterial en los miembros superiores e inferiores. Se va a calcular realizando la división entre la presión sistólica de la arteria tibial posterior o pedia por la presión sistólica de la arteria radial.
- **Presión arterial:** Estima la fuerza que ejerce la sangre contra una unidad de superficie de la pared vascular.
- **Hábito tabáquico:** El hábito tabáquico es definido como el consumo habitual de cualquier producto del tabaco, el mismo es una pauta adquirida por la persona que fuma, que constituye un sistema de creencias que le provoca una satisfacción tanto física como psicológica.

- **Colesterol total:** Es una sustancia grasosa que se va encontrar presente en todas las células del cuerpo, el colesterol total en sangre es la suma del colesterol que transportan las moléculas de LDL, HDL entre otras lipoproteínas.
- **HDL:** Es un tipo de lipoproteína circulante por los líquidos biológicos, que poseen alta densidad, su metabolismo permite recuperar el colesterol que se deposita en exceso en las membranas celulares de los tejidos periféricos.
- **LDL:** Es un tipo de lipoproteína circulante por los líquidos biológicos, posee densidad baja, su función es transportar el colesterol desde el hígado a las demás células del organismo.
- **Triglicéridos:** Los Triglicéridos son un tipo de lípidos que se forman a partir del glicerol y los ácidos grasos, representan la principal forma en la que se almacena energía en el organismo.
- **HBA1c:** Es el valor de la fracción de hemoglobina a la que se adhiere glucosa.
- **Aterosclerosis subclínica:** Este término se utiliza para denotar que hay cierto grado de evidencia de lesión de la pared de las arterias sin ningún tipo de manifestación clínica.
- **Índice de masa corporal:** Es la relación entre la masa corporal y la estatura de una persona.
- **Escala de Framingham:** La escala Framingham evalúa la posibilidad de que suceda una enfermedad cardiovascular para una variable en específico.
- **Escala OPS:** ayuda a estimar el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular relevante, tales como infarto de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular, en diez años. Se basa en el formulario que la OMS propone para estimar el riesgo cardiovascular en muchos países de América Latina y el Caribe, zona denominada AMR-B. Este puntaje de riesgo surge de una adaptación a algunas particularidades de la región, sobre la base del estudio de Framingham.
- **ACC/AHA CV Calculadora de riesgo:** es una calculadora que nos permite predecir el riesgo a 10 años de que se presenten las siguientes complicaciones de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), infarto de miocardio no fatal, muerte por enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular mortal o no mortal.

CAPITULO 6

MÉTODOS Y TÉCNICAS

6.1 Tipo de estudio

La presente investigación fue de tipo observacional, descriptivo, prospectivo de fuente primaria y de corte transversal.

- Observacional: es decir solo se observó sin intervenir. Se basa substancialmente en la observar los sucesos como ocurren en su forma natural con fines de analizarlos más adelante.
- Descriptivo: debido a que no existió un grupo control o de comparación.
- Fuente primaria: ya que posee datos originales que han sido publicados en primera ocasión y que la misma no se ha infiltrado, interpretada o estimada por ninguna otra persona, dentro de estas se incluyen las entrevistas.
- De corte transversal: debido a que el estudio estableció que la exposición y el suceso o desarrollo, sucede al mismo tiempo o en un punto específico del tiempo. En primer lugar, examinamos a todos los participantes que consintieron la ejecución de este estudio de investigación. Realizamos una exploración física del paciente que consistió en la toma de cifras tensionales y medición del índice tobillo brazo. Preguntamos sobre antecedentes tóxicos (consumo de tabaco), edad, sexo, entre otras. Posteriormente realizamos la prueba de HbA1c disponible en el laboratorio del centro.

Finalmente, determinamos la relación que existió entre los resultados de dicha prueba con los factores de riesgo de la escala de Framingham, OPS y AHA/ACC que antes mencionamos y se clasificó en riesgo leve, moderado y severo que tienen estos pacientes de desarrollar eventos cardiovasculares en el futuro.

Unidad de análisis: pacientes no diabéticos que acudieron al servicio de medicina interna durante el periodo establecido y que cumplieron los criterios de inclusión.

6.2 Población

El universo estuvo constituido por los pacientes que fueron atendidos en el área de consulta del departamento de medicina interna del HRUJMCB, durante el periodo octubre 2023-enero

2024. Siendo aproximadamente una población de 564 pacientes que no contaron con diagnóstico de diabetes mellitus ni evento cardiovascular agudo.

6.3 Muestra

Como se desconocía la población exacta se realizó un muestreo no probabilístico por accidente. No se utilizó el cálculo de una muestra, ya que se incluyó la totalidad de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión durante el periodo de tiempo establecido. La muestra fue 100 pacientes.

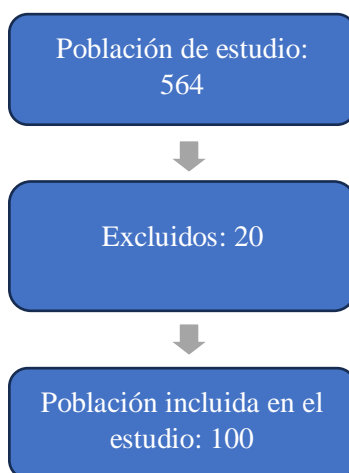


Figura 2: Flujograma de los participantes del estudio

6.4 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Pacientes entre 40-69 años que hayan sido evaluados por el servicio de medicina interna del Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez, periodo octubre 2023-enero 2024.
- Pacientes que estén de acuerdo en participar del estudio y hayan firmado el consentimiento.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan cursado con eventos cardiovasculares.
- Pacientes que cumplan con criterios diagnósticos de diabetes mellitus.
- Pacientes con hemoglobinopatías.

6.5 Variables y su operacionalización

Después de identificar las variables que se desean medir en el estudio y de acuerdo a los objetivos de la investigación se procede a operacionalizarlas, con el fin de determinar los indicadores que permitan realizar su medición de forma empírica y cualitativa. Se identificaron 17 variables, las cuales fueron operacionalizadas tomando en cuenta distintos aspectos: tipo, definición operacional, dimensión, indicador y escala. Del mismo modo, se describió el tipo y definición conceptual para facilitar su comprensión. La definición operacional, por su parte se describe para comprender el contexto en que esta variable se adapta y utiliza en este estudio. La dimensión corresponde a subvariables o variables con un nivel más cercano al indicador. El indicador se refiere a como se obtendrá la información perteneciente a esa variable. (ver apéndice 1)

6.6 Instrumento de recolección de datos

El instrumento de recolección de información de este estudio de investigación se realizó en 4 secciones:

Sección 1 - Datos generales y características sociodemográficas: en esta sección consta de 5 acápites para recoger información personal de los participantes, que está relacionada con las variables del estudio y sus características sociodemográficas, tales como: edad, sexo, estado civil, lugar de procedencia y nivel educativo.

Sección II – Medición del riesgo de aterosclerosis subclínica: en esta parte se midió el índice tobillo brazo en los pacientes seleccionados para determinar el riesgo que tenían de padecer aterosclerosis asintomática.

Sección III- Características cardiometabólicas: en este acápite se realizaron estudios paraclínicos tales como perfil lipídico y niveles de hemoglobina glicosilada. Se evaluó al paciente y se tomaron los niveles tensionales para determinar si el paciente era hipertenso o no y se preguntó sobre el antecedente de tabaquismo, ambos factores demostrados de riesgo cardiovascular.

Sección IV: Factor de riesgo cardiovascular.

Se emplearon escalas certificadas de riesgo tales como la escala de Framingham, OPS y AHA/ACC para determinar cuáles pacientes son más propensos de desarrollar eventos cardiovasculares en el futuro. Los cálculos fueron realizados en línea en las aplicaciones MDCalc

y CardioCal, donde se digitan datos como edad, sexo, hábito tabáquico, colesterol total, HDL, raza, presión sistólica, si padece diabetes mellitus o no.

El instrumento se validó con la realización de una prueba piloto con un 10% de la muestra que equivale a 20 participantes.

6.7 Procedimiento de recolección de datos

La recolección de los datos se inició posterior a la aprobación del tema de investigación por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias de Salud (COBE-FACS) de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, así como el departamento de docencia médica del Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez.

Como segundo paso, se procedió a seleccionar la población, en los pacientes ingresados por el departamento de medicina interna del HRUJMCB durante el período octubre 2023-enero 2024. Se obtuvo una muestra aplicando los criterios de inclusión y exclusión, a los cuales se les detalló en qué consistía el estudio, el objetivo del mismo, y si el participante estuvo de acuerdo se procedió a firmar el consentimiento informado donde se expusieron los riesgos y beneficios que obtendrá con su participación, destacando la voluntariedad del mismo y el respeto y cumplimiento de los principios bioéticos.

Seguido de la firma del consentimiento informado se aplicó el instrumento creado por los investigadores, brindando toda la información necesaria para el correcto llenado del mismo. El tamaño de la muestra fue de 100 pacientes.

La aplicación del instrumento constó de diferentes secciones, la primera sección se detallaron las características sociodemográficas del participante. La cual consta de 5 preguntas, para dilucidar el sexo, edad, estado civil, procedencia y nivel de escolaridad. En la sección 2 se evalúa la presencia de aterosclerosis subclínica mediante la obtención del índice tobillo-brazo, en este se determinó a su vez, características cardiometabólicas como los niveles de tensión arterial, hábito tabáquico y perfil lipídico del paciente. La sección 3, se aplicaron las escalas de Framingham, OPS y ACC/AHA con fines de establecer la relación entre estas y los niveles de hemoglobina glicosilada.

Luego de completado el instrumento de recolección se les dio las gracias a los participantes por su colaboración y el instrumento fue codificado junto al consentimiento informado y guardados en sobre manila separados, para cuidar la confidencialidad de los datos.

6.8 Procesamiento de datos

Una vez culminada la recolección de los datos, la información fue procesada en una base de datos en Microsoft Excel 2023, en donde se plasmaron las variables e informaciones concernientes. De esa base de datos, la información se exportó a un paquete estadístico denominado SPSS. En este programa se trabajaron las etiquetas, valores, mediciones y análisis estadísticos de las variables. Es importante destacar, que todas estas variables fueron introducidas con un código específico. Los datos procesados finalmente fueron presentados en tablas y gráficos dependiendo de la variable que se esté valorando.

6.9 Plan de análisis

El análisis estadístico fue univariado por distribución de frecuencia en cada variable individual y bivariado con los cruces de variables para relacionarlas en base a los objetivos planteados. Cabe destacar, que en una primera fase se realizó un proceso en base a estadística descriptiva en la que se elaboraron tablas de frecuencia y gráficos.

En una segunda fase, con los datos obtenidos se realizaron cruces de variables con la prueba estadística Chi Cuadrado para variables cualitativas. Se admitió un margen de error de un 5% y un nivel de confianza de un 95%. El valor de $p < 0.05$ se establece como estadísticamente significativo.

Tomando en cuenta los objetivos específicos de la investigación se realizaron los siguientes cruces:

- Niveles hemoglobina glicosilada versus características sociodemográficas
- Niveles hemoglobina glicosilada versus arterioesclerosis subclínica
- Niveles hemoglobina glicosilada versus características cardiometabólicas
- Niveles hemoglobina glicosilada versus escalas de riesgo cardiovascular

6.10 Consideraciones éticas

Para la realización de recolección de datos de este estudio de investigación dispusimos de un equipo de investigadores comprometidos con el cumplimiento de los principios éticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia propuestas en el reporte Belmont.

Principio de autonomía, se cumplió interrogando al paciente antes de empezar la entrevista si está dispuesto a participar en este estudio de investigación. En caso de estar de acuerdo, se procedió a explicar en qué consistía el estudio, procedimiento y riesgos mediante la administración de consentimiento informado. Después de haber leído, entendido la información y los investigadores haber aclarado todas las dudas referentes al documento suministrado, si aún el participante estaba de acuerdo en participar en el estudio, se le solicitó firmar el documento de consentimiento informado. Además de esto, se le informó al participante que si luego de haber firmado, decidía retirarse de la investigación, se encontraba en toda la libertad de hacerlo y no recibiría ni preguntas ni quejas por parte de los investigadores; en cuanto a la información de este, sería destruida y no utilizada.

En cuanto al principio de beneficencia, se garantizó la protección de identidad a cada uno de los participantes en el estudio, manteniendo con la mayor confidencialidad posible los datos obtenidos por medio del instrumento de recolección de datos. Con el propósito de mantener en alto la dignidad de cada uno de los participantes. Además, durante la recolección todo participante fue tratado con respeto. Garantizando su integridad física, mental y emocional. De igual forma los participantes podrán adquirir información acerca del resultado de sus pruebas.

El principio de no maleficencia se respetó en vista que el participar en la investigación conlleva riesgos mínimos. Solo fueron realizados estudios de laboratorios mínimos como la HbA1c y perfil lipídico, realizado por personal capacitado, cumpliendo con todas las medidas de bioseguridad. La evaluación clínica por realizar a cada participante fue vía un protocolo de trabajo previamente analizado, con el fin de garantizar el bienestar del individuo.

El principio de justicia se respetó seleccionando a aquellos participantes que cumplieran con los criterios de inclusión con el fin de evitar sesgo por preferencias de nacionalidad, educación, religión, entre otros. De igual manera, se respetó mediante el trato igualitario a cada participante, de manera que no hubo privilegios entre los participantes. Finalmente, el presente estudio buscará cumplir con los estatutos establecidos por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias de la Salud (COBE FACS) durante todo el proceso de este.

CAPITULO 7

PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS

Tabla 1: Características sociodemográficas de los participantes (n=100).

	No.	%
Sexo		
Femenino	36	36,0%
Masculino	64	64,0%
Edad		
40-50	30	30,0%
51-60	44	44,0%
61-70	26	26,0%
Estado civil		
Soltero	61	61,0%
Casado	14	14,0%
Unión libre	24	24,0%
Divorciado	1	1,0%
Viudo	0	0,0%
Procedencia		
Rural	43	43,0%
Urbana	57	57,0%
Nivel educativo		
Ninguno	7	7,0%
Primaria	54	54,0%
Secundaria	33	33,0%
Universitario	6	6,0%

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Con relación a las características sociodemográficas el 64,0% de los pacientes pertenecen al sexo masculino, mientras que un 36,0% al femenino. De los grupos de edad, el más prevalente fue de 51-60 años con 44,0%, seguido del grupo de 40-50 años con 30,0% y por último de 61-70 años con un porcentaje de 26,0%. El estado civil predominante fue soltero en un 61,0%, seguido de unión libre con 24,0%, casado un 14,0% y solo 1 paciente divorciado. El 57,0% de los pacientes

eran de procedencia urbana y un 43,0% rural. Con respecto al nivel educativo el 54,0% de los pacientes terminaron la primaria, seguido de la secundaria en un 33,0%, el 7,0% no alcanzaron ningún nivel educativo y por en última instancia 7,0% de ellos fueron universitarios.

Tabla 2: Prueba Índice tobillo-brazo de los participantes (n=100).

	No.	%
Índice Tobillo-brazo		
1,0-1,40	74	74,0%
0,91-0,99	7	7,0%
0,41-0,90	19	19,0%
0,00-0,40	0	0,0%

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Con respecto a la frecuencia de los resultados de la prueba de índice tobillo brazo, se evidenció que el más frecuente fue el que oscila entre 1,0-1,40 para un 74,0%. En segundo lugar, 0-41-0,90 correspondiendo a un 19,0% y en último lugar, 0,91-0,99 con un porcentaje de 7,0%.

Tabla 3: Nivel de Hemoglobina glicosilada de los participantes (n=100).

	No.	%
Nivel HBA1C		
<5,6	70	70,0%
5,7-6,4	30	30,0%

Fuente: Instrumento de recolección de datos

En cuanto al resultado de la prueba de hemoglobina glicosilada, se evidenció que el nivel más predominante fue menor a 5,6 con un porcentaje de 70,0%, y de 30,0% para unos niveles de HBA1C entre 5,7-6,4.

Tabla 4: Características cardiometabólicas de los participantes (n=100).

	No.	%
Nivel de Presión arterial		
<120/80	30	30,0%
120-129/80-84	11	11,0%
130-139/85-89	21	21,0%

>140/90	38	38,0%
Hábito tabáquico		
Fumador	31	31,0%
No fumador	69	69,0%
Colesterol Total		
<200 mg/dl	76	76,0%
200-250 mg/dl	20	20,0%
>250 mg/dl	4	4,0%
Colesterol HDL		
<40 mg/dl	55	55,0%
40-59 mg/dl	33	33,0%
> 60 mg/dl	12	12,0%
Colesterol LDL		
<100 mg/dl	59	59,0%
100-129 mg/dl	28	28,0%
>130 mg/dl	13	13,0%
Triglicéridos		
<150 mg/dl	67	67,0%
150-249 mg/dl	27	27,0%
>250 mg/dl	6	6,0%
IMC		
<18,5	4	4,0%
18,5-24,9	36	36,0%
25-29,9	35	35,0%
>30	25	25,0%

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Concerniente a las variables que conforman las características cardiometabólicas evidenciamos lo siguiente; el nivel tensional más frecuente fue >140/90 con un 38,0%, seguido de <120/80 con un 30,0%, un 21% para niveles entre 130-139/85-89 y en último lugar, niveles tensionales entre 120-129/80-84 con un 11,0%. La siguiente característica clínica evaluada fue el hábito tabáquico, evidenciándose que el 69,0% de los pacientes no eran fumadores, mientras el

31,0% sí. En cuanto a los niveles de colesterol total, se determinó que el 76% correspondía con cifras de <200 mg/dl, en segunda instancia con un 20,0% se encuentra entre 200-250 mg/dl, y aquellos pacientes que tenían niveles >250 mg/dl tenían un porcentaje de 4,0%. Con respecto a los niveles de colesterol HDL, el 55,0% de los individuos tenía cifras <40 mg/dl para un 55,0%, seguido de 40-59 mg/dl con un 33,0% y > 60 mg/dl con 12,0%. Para el colesterol LDL, el 59,0% de pacientes tenían <100 mg/dl, un 28,0% tenían cifras entre 100-129 mg/dl y solo un 13,0% correspondía a >130 mg/dl. Continuando con los niveles de triglicéridos, el 67,0% presentaba cifras de <150 mg/dl, aquellos entre 150-249 mg/dl tenían un porcentaje de 27,0% seguido de 6,0% para >250 mg/dl. Por último, evidenciamos que el índice de masa corporal más frecuente en los pacientes del estudio correspondía a 18,5-24,9 para un 36,0%, seguido casi por igual de 25-29,9 con 35,0%, aquellos con un IMC >30 tenían 25,0%, y un 4,0 para un índice de <18,5.

Tabla 5: Escalas de riesgo cardiovascular (n=100).

	No.	%
Escala Framingham		
Bajo	55	55,0%
Intermedio	22	22,0%
Alto	23	23,0%
Escala OPS		
Bajo	44	44,0%
Moderado	37	37,0%
Alto	17	17,0%
Muy alto	2	2,0%
Critico	0	0,0%
Escala AHA/ACC		
Bajo	52	52,0%
Intermedio	22	22,0%
Alto	26	26,0%

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Con respecto a la frecuencia de escalas de riesgo cardiovascular, concluimos que en la escala de Framingham el porcentaje más frecuente corresponde a riesgo bajo para un 55,0%, en segundo lugar, riesgo alto con un 23,0; seguido en última instancia de riesgo intermedio para un porcentaje

de 22,0%. En cuanto a la escala OPS, el 44,0% correspondía a riesgo bajo, un 37,0% a moderado, 17,0% a alto y sólo 2,0% de los pacientes a riesgo muy alto, no habiendo ningún paciente en riesgo crítico. Por último, en la escala de AHA/ACC determinamos que el 52,0% de los individuos pertenecía a riesgo bajo, 26,0% encajaba en alto y solo un 22,0% en intermedio.

Tabla 6: Relación entre los niveles de hemoglobina glicosilada y las características sociodemográficas

	Nivel HBA1C <5,6 f (%)	Total N=100 5,7-6,4 f (%)	
Sexo			
Femenino	23 (32,9%)	13 (43,3%)	p=0.317
Masculino	47 (67,1%)	17 (56,7%)	
Edad			
40-50	21 (30,0%)	9 (30,0%)	
51-60	29 (41,4%)	15 (50,0%)	p=0.624
61-70	20 (28,6%)	6 (20,0%)	
Estado Civil			
Soltero	39 (55,7%)	22(73,3%)	
Casado	11 (15,7%)	3 (10,0%)	p=0.115
Unión libre	20 (28,6%)	4 (13,3%)	
Divorciado	0 (0,0%)	1 (3,3%)	
Viudo	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Procedencia			
Rural	27 (38,6%)	16 (53,3%)	p=0.172
Urbana	43 (61,4%)	14 (46,7%)	
Nivel Educativo			
Ninguno	6 (8,6%)	1 (3,3%)	
Primaria	38 (54,3%)	16 (53,3%)	
Secundaria	21(30,0%)	12 (40,0%)	p=0.578
Universitario	5 (7,1%)	1 (3,3%)	

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Con respecto a los datos demográficos comparándolo con los niveles de hemoglobina glicosilada, del total de pacientes que presentaron una hemoglobina glicosilada <5,6 el 67,1% correspondían al sexo masculino y el 32,9% al sexo femenino. Por otro lado, del total de pacientes con hemoglobina glicosilada entre 5,7-6,4% correspondían al sexo masculino el 56,7% y al sexo femenino el 43,3%. Con relación a los grupos de edad, del total de paciente que presentaron un nivel de hemoglobina glicosilada <5,6% un 41,4% pertenece al grupo de 51-60 años, el 30% de 40-50 años, y el 28,6% de 61-70 años. Con relación al nivel de hemoglobina glicosilada y estado civil, del total de pacientes con nivel de hemoglobina glicosilada <5,6 el 55,7% se encontraban solteros, el 28,6% se encontraban en unión libre y un 15,7% casados. De los pacientes con hemoglobina glicosilada con niveles de 5,7-6,4 el 73,3% se encontraban, un 13,3% en unión libre, un 10% casado y un 3,3% divorciado.

Hablando de la procedencia los pacientes con hemoglobina glicosilada <5,6% el 61,4 % proceden de zona urbana y el menor porcentaje (38,6%) proceden de la zona rural. Aquellos con hemoglobina glicosilada de 5,7-6,4% el 53,3% procedían de la zona rural y el otro 46,7% de zona urbana. Sobre el nivel educativo de los pacientes con hemoglobina glicosilada <5,6% el 8,6 %, 54,3%, 30% y 5,7% correspondían a ningún nivel, primaria, secundaria y universitario respectivamente. En aquellos con niveles de 5,6 – 6,4% el 53,3% correspondían a nivel primario, 40% secundario, 3,3% universitario y 3,3% ninguno. Tras analizar el valor de P no tuvo significancia estadística.

Tabla 7: Relación entre los niveles de hemoglobina glicosilada y la aterosclerosis subclínica detectada por índice tobillo-brazo

	Nivel HBA1C	Total N=100	
	<5,6	5,7-6,4	
	f (%)	f (%)	
Índice Tobillo-brazo			
1,0-1,40	51 (72,9%)	23 (76,7%)	
0,91-0,99	6 (8,6%)	1 (3,3%)	
0,41-0,90	13 (18,6%)	6 (20,0%)	p=0.642
0,00-0,40	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Con relación a la hemoglobina glicosilada y la aterosclerosis subclínica, se obtuvo como resultado que el mayor porcentaje de pacientes con hemoglobina glicosilada <5,6%, un 72,9%

tuvieron un índice tobillo brazo de 1,0-1,40 correspondiente a un resultado normal. Seguido del 18,6% de los pacientes obtuvieron un índice de 0,41-0,90 lo que se traduce en riesgo moderado de enfermedad arterial periférica y un 8,6% entre 0,91-0,99. Aquellos con niveles de hemoglobina glicosilada de 5,7 – 6,4% el mayor porcentaje, 76,7% obtuvo un índice tobillo brazo entre 1,0-1,40, un 20% tuvo un resultado de 0,41-0,90 lo que habla de enfermedad arterial periférica moderada y un 3,3% de 0,91 – 0,99. Tras analizar el valor de P no tuvo significancia estadística.

Tabla 8: Identificar las características cardiometabólicas de acuerdo con los niveles de hemoglobina glicosilada

	Nivel HBA1C	Total N=100	
	<5,6	5,7-6,4	
	f (%)	f (%)	
Nivel de Presión arterial			
<120/80	28 (40,0%)	2 (6,7%)	
120-129/80-84	6 (8,6%)	5 (16,7%)	
130-139/85-89	11 (15,7%)	10 (33,3%)	p= 0.005
>140/90	25 (35,7%)	13 (43,3%)	
Hábito tabáquico			
Fumador	26 (37,1%)	5 (16,7%)	
No fumador	44 (62,9%)	25 (83,3%)	p=0.042
Colesterol Total			
<200 mg/dl	54 (77,1%)	22 (73,3%)	
200-250 mg/dl	13 (18,3%)	7 (23,3%)	p=0.850
>250 mg/dl	3(4,3%)	1 (3,3%)	
Colesterol HDL			
<40 mg/dl	38 (54,3%)	17 (56,7%)	
40-59 mg/dl	23 (32,9%)	10 (33,3%)	p=0.920
> 60 mg/dl	9 (12,9%)	3 (10,0%)	
Colesterol LDL			
<100 mg/dl	39 (55,7%)	20 (66,7%)	
100-129 mg/dl	21 (30,0%)	7 (23,3%)	p=0.589
>130 mg/dl	10(14,3%)	3 (10,0%)	
Triglicéridos			

<150 mg/dl	49 (70,0%)	18 (60,0%)	
150-249 mg/dl	18 (25,7%)	9 (30,0%)	p= 0.450
>250 mg/dl	3 (4,3%)	3 (10,0%)	
IMC			
<18,5	4 (5,7%)	0 (0,0%)	
18,5-24,9	26 (37,1%)	10 (33,3%)	p=0.218
25-29,9	26 (37,1%)	9 (30,0%)	
>30	14 (20,0%)	11 (36,7%)	

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Relacionando las características cardiometabólicas con los niveles de hemoglobina glicosilada, en cuanto a la hipertensión arterial, el 40% de los pacientes con niveles de hemoglobina glicosilada <5,6% tenían niveles de presión arterial <120/80, seguido por el 35,7% que la tenían >140/90, un 15,7 % la tenían entre 130-139/85-89, del mismo modo un 8,6% tuvieron niveles de 120-129/80-84. De los que tuvieron hemoglobina glicosilada de 5,7-6,4% un 43,3% tuvieron niveles de presión arterial >140/90, el 33,3% tuvieron niveles de tensión arterial de 130-139/85-89, un 16,7% de 120-129/80-84 y el menor porcentaje (6,7%) <120/80. Relacionando el hábito tabáquico y los niveles de hemoglobina glicosilada el mayor porcentaje de paciente con hemoglobina glicosilada entre < 5,6% eran no fumadores (62,9%), y el menor porcentaje (37,1%) eran fumadores. Aquellos con niveles de hemoglobina glicosilada de 5,7 a 6,4% el 83,3% de los pacientes eran no fumadores y el 16,7% fumadores. Con relación al colesterol total en pacientes con niveles de hemoglobina glicosilada < 5,6% el 77,1% tenían niveles de colesterol total menor a 200 mg/dl, un 18,3% obtuvieron resultados entre 200-250 mg/dl, y un 4,3% tuvieron unos resultados > 250 mg/dl. En aquellos con niveles de hemoglobina glicosilada de 5,7-6,4% el 73,3% de los pacientes tuvieron niveles de colesterol total < 200 mg/dl, el 23,3% entre 200-250 mg/dl y un 3,3% mayor de 250 mg/dl. El colesterol HDL por su parte, comparándolo con niveles de hemoglobina glicosilada, el 54,3% de los pacientes con niveles de hemoglobina glicosilada <5,6% tuvieron niveles de HDL <40 mg/dl, seguido por el 32,9% de los pacientes que tuvieron niveles entre 40-59 mg/dl, solo un 12,9% tuvieron >60 mg/dl. En aquellos con niveles de hemoglobina glicosilada de 5,7-6,4% el 56,7% de los pacientes, obtuvieron un nivel de HDL <40 mg/dl, el 33,3% de 40-59 mg/dl y el 10% mayor de 60 mg/dl. Comparando los niveles de LDL con hemoglobina glicosilada, en los pacientes con niveles de hemoglobina glicosilada <5,6% el mayor porcentaje de los pacientes (55,7%) tuvieron niveles de LDL <100 mg/dl, seguido por el 30% de

los pacientes que tuvieron niveles entre 100-129 mg/dl y un 14,3% > 130 mg/dl. En los pacientes con niveles de hemoglobina glicosilada de 5,7-6,4% el 66,7% tuvieron un nivel de LDL < 100 mg/dl, el 23,3% obtuvo un nivel entre 100-129 mg/dl, y un 10% mayor de 130 mg/dl. Respecto a los triglicéridos y nivel de hemoglobina glicosilada, en aquellos con niveles de hemoglobina glicosilada <5,6 el 70% de los pacientes tuvieron niveles de triglicéridos < 150 mg/dl, un 25,7% tuvieron niveles de triglicéridos de 150-249 mg/dl y un 4,3% presento niveles > 250 mg/dl. En aquellos con niveles de hemoglobina glicosilada de 5,7-6,4 %, el 60% tenía niveles de triglicéridos <150 mg/dl, el 30% tenía niveles de 150- 249 mg/dl, y un 10% > 250 mg/dl. Al relacionar en IMC con los niveles de hemoglobina glicosilada, en aquellos con niveles de hemoglobina glicosilada < 5,6 %, el 37,1% de los pacientes tenían un IMC de 18,5-24,9 y entre 25- 29,9 el 20% presentaban un IMC > 30 y un 5,7% tenían un IMC <18,5. En los pacientes con niveles de hemoglobina glicosilada de 5,7-6,4 el 36,7% de los pacientes tenían un IMC > 30, el 33,3% de 18,5-24,9 y un 30% entre 25-29,9. De las variables antes cruzada solo los niveles de tensión arterial tuvieron significancia estadística, los demás no.

Tabla 9: Determinar la relación entre las escalas convencionales de riesgo cardiovascular y la hemoglobina glicosilada

	Nivel HBA1C <5,6 f (%)	Total N=100 5,7-6,4 f (%)	
Escala Framingham			
Bajo	38 (54,3%)	17 (56,7%)	p=0.894
Intermedio	15 (21,4%)	7 (23,3%)	
Alto	17 (24,3%)	6 (20,0%)	
Escala OPS			
Bajo	31 (44,3%)	13 (43,3%)	p=0.942
Moderado	26 (37,1%)	11 (36,7%)	
Alto	12 (17,1%)	5 (16,7%)	
Muy alto	1 (1,4%)	1 (3,3%)	
Critico	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Escala AHA/ACC			
Bajo	38 (54,3%)	14 (46,7%)	p=0.450

Intermedio	13 (18,6%)	9 (30,0%)
Alto	19 (27,1%)	7 (23,3%)

Fuente: Instrumento de recolección de datos

En cuanto a la comparación de la escala de Framingham y niveles de hemoglobina glicosilada, los pacientes con niveles <5,6% el 54,3% de los pacientes tuvieron un riesgo bajo, un 24,3% obtuvo un riesgo alto y un 21,4% riesgo moderado. En aquellos con niveles de hemoglobina glicosilada de 5,7-6,4% el 56,7% tuvo un riesgo bajo, 23,3% un riesgo intermedio y un 20% riesgo alto. Al relacionar la escala de la OPS en los pacientes con niveles de hemoglobina glicosilada <5,6% el 44,3% tuvo riesgo bajo, 37,1% riesgo moderado, 17,1% riesgo alto, el 1,4% muy alto. En aquellos con niveles entre 5,7- 6,4% el mayor porcentaje (43,3%) obtuvo un riesgo bajo, el 36,7% moderado, un 16,7% alto y un 3,3% muy alto. Comparando la escala AHA/ACC en aquellos con niveles de hemoglobina glicosilada <5,6% el 54,3% tuvo un riesgo bajo, el 18,6% se les otorgo riesgo intermedio y el 27,1% riesgo alto. En aquellos con niveles de hemoglobina glicosilada de 5,7-6,4% el 46,7% tuvieron un riesgo bajo, el 30% riesgo intermedio y un 23,3% riesgo alto. Tras analizar el valor de P no tuvo significancia estadística.

CAPITULO 8

DISCUSIÓN

La relación entre los niveles de hemoglobina glicosilada en personas no diabéticas y riesgo cardiovascular es un tema de investigación en curso. Algunos estudios sugieren que incluso niveles ligeramente elevados dentro del rango considerado normal pueden estar asociados con un mayor riesgo cardiovascular en personas no diabéticas.

El presente estudio tenía como objetivo determinar la relación entre niveles de hemoglobina glicosilada y riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos, alcanzado una muestra de 100 pacientes.

Comparando las características sociodemográficas del presente estudio, donde se determinó que la edad prevalente estuvo entre 51-60 años, representando un 41.4% de la población, y el sexo predominante fue el masculino con un 64,0%; resultados que fueron similares con la investigación realizada por Omar SM et al en el año 2022, en el que la mediana de edad fue de 56 años, sin embargo, difirió en que aproximadamente el 72% de la población estudiada eran mujeres.⁶ En ese mismo ámbito, el estudio realizado por Grecia Parra et al en 2019, si mostró datos que coincidían con nuestros resultados, donde el 62,2% eran sexo masculino.²⁵

En cuanto a la relación de los niveles de hemoglobina glicosilada con el riesgo de aterosclerosis subclínica, un 20% de los pacientes obtuvo un índice tobillo brazo de 0,41-0,90, traduciéndose en riesgo de enfermedad arterial periférica. De igual forma, el estudio realizado en el 2021 por Xavier Rossello et al, mostró similitud donde el 43,8% de los participantes del estudio con HbA1c entre 5,5% y 6,4% se encontraban en las categorías de mayor riesgo de aterosclerosis subclínica.⁶⁵ Sin embargo, cabe destacar que el mayor porcentaje de los participantes de nuestra investigación tenían niveles normales de índice tobillo brazo entre 1,0-1,40 no demostrando resultados estadísticamente significativos en la muestra estudiada.

Con relación a las características cardiometabólicas, comparando nuestros resultados con los del estudio realizado por XuHuang. et al, en el 2023, los participantes con hipertensión incidente tenían niveles más altos de HbA1c ($P < 0,05$), coincidiendo estos resultados con los nuestros donde el 43.3% de los pacientes con niveles de hemoglobina glicosilada mayor a 5.7%

tenían niveles de presión arterial en rango de hipertensión, lo cual fue estadísticamente significativo ($p: 0.005$).³

En cuanto a los niveles de hemoglobina glicosilada relacionada al perfil lipídico de los pacientes, aquellos con niveles entre 5,7-6,4% el 56,7%, obtuvieron un nivel de HDL <40 mg/dl. Datos que concuerdan con los resultados de Chao G et al en el año 2021, donde por cada unidad adicional de HDLC, el riesgo de HbA1c elevada disminuyó en un 48,0%, demostrándose una relación entre HDLC y HBA1C inversamente proporcional, de igual forma demostraron que por cada unidad de aumento de TG, el riesgo de HbA1c elevada aumentó en un 10,2%, contrastando en esta parte con nuestros resultados donde aquellos con niveles de hemoglobina glicosilada de 5,7-6,4 %, el 60% tenían niveles de triglicéridos <150 mg/dl.¹² Por otra parte, la investigación realizada por Rajendran S et al en 2022 mostraron una correlación estadísticamente significativa del índice de glicación de la hemoglobina con el perfil lipídico (colesterol total sérico, los triglicéridos, LDL-C y VLDL-C), un factor de riesgo cardiovascular significativo en individuos no diabéticos.⁸ Diferenciándose de los resultados de nuestro estudio, donde aquellos pacientes con niveles de HbA1c entre 5.7-6.4% el mayor por ciento en 66.7% tuvieron niveles normales de LDL.

Al revisar el índice de masa corporal, en un estudio realizado por Ewid, M et al en el 2019, se demostró que el 65,5% de los pacientes tenían un IMC > 28 (sobrepeso u obesidad), teniendo el 55,3% de los participantes estudiados niveles de HBA1C entre 5,7-6,4%. Datos que coinciden con los nuestros donde aquellos pacientes con niveles de HbA1C entre 5,7-6,4% un 66.7% tenían un IMC > 25 (sobrepeso u obesidad).²⁶

Con relación a las escalas convencionales de valoración de riesgo cardiovascular y su relación con niveles de HbA1c, en un estudio realizado por Jarmul JA et al en el 2018, se demostró que la distribución esperada de HbA1C varía en función de las características clínicas individuales y que la incorporación de la distribución de HbA1C predicha tiene un efecto modesto sobre el riesgo de ASCVD a 10 años después de la prueba.³⁰ En nuestro estudio los pacientes con niveles de HbA1C entre 5,7-6,4% solo un 30% tenía riesgo intermedio en la escala AHA/ACC, el mayor porcentaje (46,7%) tuvo un riesgo bajo.

En esa misma vertiente, en relación a la escala de riesgo de Framingham y niveles de hemoglobina glicosilada en una investigación realizada por Bhatt K et al en 2020, encontraron asociación entre la HbA1c normal alta y el puntaje de riesgo de Framingham en individuos sin

diabetes. ¹⁹ comparando con nuestros resultados donde el 23,3% un riesgo intermedio y un 20% riesgo alto de los pacientes con niveles de hemoglobina glicosilada de 5,7-6.4%, pero la mayor cantidad de pacientes tuvieron un riesgo bajo en 56,7%.

Es importante resaltar que en la presente investigación contamos con fortalezas que permitieron el desarrollo del trabajo. Disponemos de un centro con fácil acceso a los pacientes y que, a la vez al tratarse de un hospital regional, nos provee una población adecuada para la realización de investigaciones. Además, contamos con un laboratorio interno donde se realizaron las analíticas pertinentes que fueron parte de las variables que se estudiaron. Por otra parte, obtuvimos aprobación de un comité de bioética.

Del mismo modo, durante el trayecto también se presentaron distintas limitaciones, como disponibilidad restringida de analíticas especiales en laboratorio, poca organización en el área de consulta, donde algunos pacientes captados no continuaban seguimiento por el mismo médico, teniendo estos que ser excluidos de la investigación, el tiempo de estudio que interfiere directamente en la calidad de la muestra e insuficientes estudios similares a nivel local y nacional para poder comparar los resultados.

Finalmente, con la realización de esta investigación se está contribuyendo con el primer estudio a nivel nacional sobre este tópico, que proporcionará una fuente de apoyo para análisis conjunto con futuras investigaciones y se busca optimizar la valoración del riesgo cardiovascular en los pacientes que acuden al servicio de medicina interna del HRUJMCB, pudiendo implementarse la HbA1c en pacientes sin diagnóstico de diabetes, como un biomarcador que nos permita valorar el riesgo de complicaciones cardiovasculares no solo basado en escalas convencionales.

CONCLUSIONES

Las siguientes conclusiones están basadas en los resultados obtenidos de la población estudiada:

- Con relación a los factores sociodemográficos el género predominante fue el masculino, el grupo de edad más prevalente fue de 51-60 años de edad, el mayor porcentaje de los pacientes su estado civil era soltero, de procedencia urbana y el nivel educativo que alcanzó la mayoría fue primaria.
- Entre los objetivos planteados en esta investigación estaba determinar si existía relación entre los niveles de hemoglobina glicosilada y los resultados del índice tobillo brazo. Evidenciándose que el mayor porcentaje de pacientes tenían un índice tobillo brazo normal independientemente de los niveles de hemoglobina glicosilada, concluyéndose que dichos valores no influyen en el desarrollo de aterosclerosis subclínica en los pacientes estudiados.
- Al analizar la asociación de las características cardiometabólicas y los niveles de hemoglobina glicosilada se encontró que cifras tensionales elevadas (grado I o más) se asocian de manera significativa con niveles elevados de hemoglobina glicosilada, sin embargo, para el resto de las variables (hábito tabáquico, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, e índice de masa corporal) no hubo correlación.
- En esta investigación tratamos de demostrar si existía relación entre las escalas de riesgo cardiovascular Framingham, AHA/ACC, OPS y los niveles de hemoglobina glicosilada, constatándose que no hubo concordancia entre dichas variables.

RECOMENDACIONES

- Al personal de salud, hacer promoción sobre la importancia de la consulta preventiva, con fines de valoración de riesgo cardiovascular relativo y así tomar medidas eficaces a tiempo y evitar el impacto de las enfermedades cardiovasculares.
- Realizar nuevos trabajos de investigación con una muestra mas amplia y durante un tiempo prolongado, donde se evalúe la hemoglobina glicosilada como factor de riesgo cardiovascular y posible modificador de las escalas de riesgo convencionales.
- Al HRUJMCB la implementación del record digital en el area de consulta y sistematizar la asignacion de citas, de modo que el seguimiento del paciente sea mas efectivo.
- Al SNS (Servicio nacional de salud) estandarizar las pruebas de hemoglobina glicosilada de acuerdo al programa nacional de estandarización de la hemoglobina glicosilada (NGSP), con fines de evitar sesgos y obtener resultados mas confiables.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Delgado J, Sánchez-Lara N. Factores modificables de riesgo coronario y riesgo cardiovascular global. Revista Finlay [revista en Internet]. 2021 [citado 2023 Mar 21]; 11(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/946>
2. Castillo MM, Méndez AG, Espinal AG, Lerebours EP, editores. Enfermedad cardiovascular en jóvenes: asesino silente [Internet]. Diario Salud; 2021. Disponible en: <https://www.diariosalud.do/articulos/enfermedad-cardiovascular-en-jovenes-asesino-silente/>
3. XuHuang, Qin C, Guo X, Cao F, Tang C. Association of hemoglobin A1c with the incidence of hypertension: A large prospective study. Frontiers in Endocrinology [Internet]. 16 de enero de 2023;(2023). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.1098012>
4. Duan, H., Yun, H. J., Rajah, G. B., Che, F., Wang, Y., Liu, J., Tong, Y., Cheng, Z., Cai, L., Geng, X., & Ding, Y. Large vessel occlusion stroke outcomes in diabetic vs. non-diabetic patients with acute stress hyperglycemia. Frontiers in Neuroscience. 27 de enero 2023;(2023). Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1073924>
5. Han L, Hou Z, Ma M, Ding D, Wang D, Qi C. Impact of glycosylated hemoglobin on early neurological deterioration in acute mild ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. Frontiers in Aging Neuroscience. 12 de enero 2023;(2023). Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1073267>
6. Omar SM, Musa IR, Abdelbagi O, Sharif ME, Adam I. The association between glycosylated haemoglobin and newly diagnosed hypertension in a non-diabetic Sudanese population: a cross-sectional study. BMC Cardiovascular Disorders [Internet]. 10 de Mayo 2022 ;(2022). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02649-y>
7. Moore-Harrison T, Keane K, Jerome Brandon L. Cardiometabolic risk factors and cardiovascular disease predictions in older African and European Americans. Preventive Medicine Reports. 10 de octubre 2022 ;(2022) Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2022.102019>

8. Rajendran S, Mishra S, Madhavanpillai M, Vishnupriya G. Association of hemoglobin glycation index with cardiovascular risk factors in non-diabetic adults: A cross-sectional study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, Volumen 16, Número 9, Septiembre de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102592>
9. Dong N, Shen XZ, Xuan Wu, Xianghong Guo, Qi C. Elevated Glycated Hemoglobin Levels Are Associated With Poor Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 3 de febrero de 2022;(2022). Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.821336>
10. Wang L, Cheng Q, Ting Hu 4 N, Wei X, Tao-Wu, Bi X. Impact of Stress Hyperglycemia on Early Neurological Deterioration in Acute Ischemic Stroke Patients Treated With Intravenous Thrombolysis. *Frontiers in Neurology*. Volumen 13. 13 de mayo 2022; (2022). Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.870872>
11. Liu X, Nie XM, Pu YH, Yan HY, Pan YS, Liu LP. The association between stress hyperglycemia ratio and outcome of patients with acute ischemic stroke undergoing endovascular treatment. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 19 de julio 2022;(2022).Disponible en: doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20211214-02788
12. Chao G, Zhu Y, Chen L., Role and Risk Factors of Glycosylated Hemoglobin Levels in Early Disease Screening, *Journal of Diabetes Research*, vol. 2021, Article ID 6626587, 8 pages, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6626587>
13. Inoue K, Nianogo R, Telesca D, Goto A, Khachadourian V, Tsugawa Y, Sugiyama T, Mayeda ER, Ritz B. Low HbA1c levels and all-cause or cardiovascular mortality among people without diabetes: the US National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2015. *International Journal of Epidemiology*. 2021 Aug 30; 50(4):1373-1383. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa263>
14. Kayali Y, Özder A. Glycosylated hemoglobin A1c predicts coronary artery disease in non-diabetic patients. *Journal of clinical laboratory analysis [Internet]*. 9 de octubre de 2020;(2020). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jcla.23612>
15. Sinning, C., Makarova, N., Völzke, H. et al. Association of glycated hemoglobin A1c levels with cardiovascular outcomes in the general population: results from the BiomarCaRE (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe) consortium.

- Cardiovascular Diabetology 20, 223 (2021). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01413-4>
16. Bao Y, Gu D. Glycated Hemoglobin as a Marker for Predicting Outcomes of Patients With Stroke (Ischemic and Hemorrhagic): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in neurology* [Internet]. 31 de marzo de 2021;12 (2021). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.642899>
 17. Mi J., Song J, Zhao Y, Wu X. Association of hemoglobin glycation index and its interaction with obesity/family history of hypertension on hypertension risk: a community-based cross-sectional survey. *BMC Cardiovascular Disorders* [Internet]. el 4 de noviembre de 2020;(2020). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-020-01762-0>
 18. Song J, Wei N, Zhao Y, Jiang Y, Wu X, Gao H. Elevated glycosylated hemoglobin levels and their interactive effects on the risk of hypertension in the non-diabetic Chinese population: a cross-sectional survey. *BMC Cardiovascular Disorders* [Internet]. el 12 de mayo de 2020;(2020). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-020-01501-5>
 19. Bhatt K, Nama D, Divani G. A Study of Correlation between High Normal Glycosylated Hemoglobin as Risk Factor for Coronary Heart Disease with Framingham 10 Year Risk Factor in Non-Diabetic Patients. *The Journal of the Association of Physicians of India*. [Surat]: Government Medical College, Surat; 2020
 20. Pedraza-Rodríguez EM, González VVE, Alfonso IA, et al. Glycated hemoglobin as predictor of mortality and complications in patients with acute myocardial infarction with st-segment elevation. *Rev cubana med*. 2019;58(2):1-16.
 21. Ul-Haque I, Deen ZU, Shafique S, Rehman SIU, Zaman M, Basalat ST, et al. The Role of Glycated Hemoglobin A1c in Determining the Severity of Coronary Artery Disease in Diabetic and Non-Diabetic Subjects in Karachi. *Cureus*. 24 de junio de 2019;(2019). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.4982>
 22. Geva M, Shlomain G, Berkovich A, Maor E, Leibowitz A, Tenenbaum A, et al. The association between fasting plasma glucose and glycated hemoglobin in the prediabetes range and future development of hypertension. *Cardiovascular Diabetology* [Internet]. el 27 de abril de 2019;(2019). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-019-0859-4>
 23. Srivanichakorn W, Godsland IF, Washirasaksiri C, Phisalprapa P, Charatcharoenwitthaya P, Pramiotina, et al. Cardiometabolic risk factors in Thai individuals with prediabetes

- treated in a high-risk, prevention clinic: Unexpected relationship between high-density lipoprotein cholesterol and glycemia in men. *Journal of Diabetes Investigation* [Internet]. el 2 de noviembre de 2018;(Mayo 2019). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12967>
24. Rodriguez-Segade, S., Rodriguez, J., Camiña, F. et al. Prediabetes defined by HbA1c and by fasting glucose: differences in risk factors and prevalence. *Acta Diabetol* 56, 1023–1030 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01342-5>
25. Parra, Grecia, et al. Glycosilated hemoglobin as a risk factor in non-diabetic patients with ischemic ictus. *Salus*, vol. 23, no. 3, 2019, pp. 6–13, www.redalyc.org/journal/3759/375967800003/html/.
26. Ewid, M., Sherif, H., Billah, S.M.B. et al. Glycated hemoglobin predicts coronary artery disease in non-diabetic adults. *BMC Cardiovasc Disord* 19, 309 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12872-019-01302-5>
27. Wang H, Cheng Y, Chen S, Li X, Zhu Z, Zhang W. Impact of Elevated Hemoglobin A1c Levels on Functional Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of national stroke association*. 8 de noviembre de 2018; (Febrero 2019). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.026>
28. Verdoia M, Schaffer A, Casetti E, Barbieri L, Di Ruocco MV, Perrone-Filardi P, Marino P, De Luca G; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Glycosylated hemoglobin and coronary artery disease in patients without diabetes mellitus. *Am J Prev Med*. 2014 Jul;47(1):9-16. doi: 10.1016/j.amepre.2018.02.002. Epub 2014 Apr 18. PMID: 24750972.
29. Mitsios JP, Ekinici EI, Mitsios GP, Churilov L, Thijs V, Chao G, Zhu Y, Chen L. Relationship between Glycated Hemoglobin and Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, vol. 7, no. 11, 5 June 2018, <https://doi.org/10.1161/jaha.117.007858>. Accessed 26 Jan. 2022.
30. Jarmul JA, Pignone M, Pletcher MJ. Interpreting Hemoglobin A1C in Combination With Conventional Risk Factors for Prediction of Cardiovascular Risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018 Sep;8(5):501-7. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.001639.
31. Jung JY, Oh C-M, Choi J-M, Ryoo J-H, Park SK. Long-Term Risk of Hypertension in Normoglycemia and Prediabetes, and Their Relation to the Change of Glycemic State

- American Journal of Hypertension [Internet]. el 21 de junio de 2018;31 (3 Agosto 2018). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpy094>
32. Zhang, X., Jing, J., Zheng, H., Jia, Q., Zhao, X., Liu, L., Wang, C., Meng, X., Pan, Y., Wang, Y., Wang, Y., & Investigators for ACROSS-China. Prognosis of Intracerebral Hemorrhage with Newly Diagnosed Diabetes Mellitus According to Hemoglobin A1c Criteria. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 27(5), 1127–1133. (Mayo 2018). <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdi>
 33. OPS. Día Mundial del Corazón: Enfermedades cardiovasculares causan 1,9 millones de muertes al año en las Américas [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. 2021. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7257:2012-dia-mundial-corazon-enfermedades-cardiovasculares-causan-1-9-millones-muertes-ano-americas&Itemid=0&lang=fr#gsc.tab=0
 34. Garmendia, C. M. (2021, Junio 11). MedEcs. Retrieved from <https://www.medecs.com.ar/2021/06/11/utilidad-de-la-hemoglobina-glicosilada-en-pacientes-asintomaticos-con-riesgo-cardiovascular-intermedio/>
 35. OPS. La Carga de Enfermedades Cardiovasculares en la Región de las Américas, 2000-2019 [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/enlace/carga-enfermedades-cardiovasculares>
 36. Gómez A. Un análisis de glucosa muestra el riesgo cardiovascular en personas sin diabetes. 2021; Disponible en: https://www.alimente.elconfidencial.com/bienestar/2021-06-01/estudio-espanol-analisis-glucosa-riesgo-cardiovascular_3107827/
 37. Interactivo EM. La hemoglobina glicosilada predice el riesgo cardiovascular de los pacientes no diabéticos. *El Médico Interactivo* [Internet]. 2021; Disponible en: <https://elmedicointeractivo.com/la-hemoglobina-glicosilada-predice-el-riesgo-cardiovascular-de-los-pacientes-no-diabeticos/>
 38. Chevez Elizondo, D, Amador, K, Salas Ureña F. (Ed.). (2020). Factores de riesgo cardiovascular (Vol. 4). <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/108/188> ³⁸

39. Sonia Kunstmann, Int. Fernanda Gainza, Herramientas para la estimación del riesgo cardiovascular, *Revista Médica Clínica Las Condes*, Volume 29, Issue 1, 2018, Pages 6-11.
40. Mostaza JM, Pintó X, Armario P. Estándares SEA 2019 para el control global del riesgo cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler* [Internet]. 2019;31 Suppl 1:1–43. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0214916819300464?token=571D8EFCF87A2DDFCD8B5640751E63782D431898722AFC0AC1DD3CC3EB08792D03DA8AE5B502BBBCBF1CCC784D80DD9D&originRegion=us-east-1&originCreation=20230327175016>
41. Delgado, J. A. S., & Lara, N. E. S. (2021). Factores modificables de riesgo coronario y riesgo cardiovascular global. *Finlay*, 11(2), 152–159. <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/946/1985>
42. Linares Espinal G. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables en los pacientes que acuden a la consulta de medicina familiar en el centro de primer nivel de atención Yolanda Guzmán a partir de los 20 años de edad en el período mayo-octubre 2021, santo domingo, d. n. [Santo Domingo]: UNPHU; 2021.
43. Bravo JJM. La anemia ferropénica provoca un aumento de HbA1c independientemente de los niveles de glucosa plasmática [Internet]. *Live-Med*. 2020 [citado el 20 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.livemed.in/es/blog/la-anemia-ferropenica-provoca-un-aumento-de-hba1c-independientemente-de-los-niveles-de-glucosa-plasmatica/>
44. De'Marziani G, E. A. E. (2018). Hemoglobina glicada (hba1c). Utilidad y limitaciones en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrol dial traspl*, 38, 67–69
45. In- De'Marziani, G., & Elbert, A. (2018). Vista de Hemoglobina glicada (HbAa1c). Utilidad y limitaciones en pacientes con enfermedad renal crónica. *Rev Nefrol Dial Traspl*. <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/300/3011>
46. Duwayri Y, Jordan WD Jr. Diabetes, dysglycemia, and vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2020 Feb;71(2):701-711. doi: 10.1016/j.jvs.2019.05.027. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31327619.
47. José T. Real, Juan F. Ascaso, *Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias*, *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, Volume 33, Supplement 1, 2021, Pages 3-9, ISSN 0214-9168,

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.008>.(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214916821000097>)

48. Scheen M, Giraud R, Bendjelid K. Stress hyperglycemia, cardiac glucotoxicity, and critically ill patient outcomes current clinical and pathophysiological evidence. *Physiol Rep*. 2021 Jan;9(2):e14713. doi: 10.14814/phy2.14713. PMID: 33463901; PMCID: PMC7814494.
49. Zhou, Z., Sun, B., Huang, S. et al. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it?. *Cardiovasc Diabetol* 19, 102 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01085-6>
50. Advani A. Positioning time in range in diabetes management. *Diabetologia*. 2020 Feb;63(2):242-252. doi: 10.1007/s00125-019-05027-0. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31701199
51. Berberich AJ, Hegele RA. Un enfoque moderno para la dislipidemia. *Endocr Rev*. 2022 13 de julio; 43 (4): 611-653. doi: 10.1210/endrev/bnab037. PMID: 34676866; PMCID: PMC9277652.
52. Hernández PG, Laguna MKD, Reyes GM, et al. Lipoproteínas de alta densidad y riesgo cardiovascular. *Rev Educ Bioquímica*. 2019;38(4):93-99
53. José T. Real, Juan F. Ascaso, *Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias, Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, Volume 33, Supplement 1, 2021, Pages 3-9, ISSN 0214-9168, <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.008>.(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214916821000097>)
54. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. *Medicina interna de Mexico*. 2018;34:910–23
55. Enfermedad aterosclerótica Subclínica. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular* [Internet]. 2019;25. Disponible en: <file:///C:/Users/Downloads/Dialnet-EnfermedadAteroscleroticaSubclinica-7162478.pdf>
56. Antezana-Llaveta Gabriela, Ayala-Elías Zeila, Velásquez-Castaños María Reneé. Índice Tobillo-Brazo como Determinante de Enfermedad Arterial Obstructiva Periférica en Adultos Mayores. *Gac Med Bol* [Internet]. 2021 [citado 2023 Mar 20]; 44(2): 162-166. Disponible en:

- [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S101229662021000200162](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S101229662021000200162&lng=es)
&lng=es. <https://doi.org/10.47993/gmb.v44i2.287>
57. Lombardi. F, Beigelman R. Índice Tobillo Brazo [Internet]. SAC | Sociedad Argentina de Cardiología. Sociedad Argentina de Cardiología; 2018. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/paso-a-paso/indice-tobillo-brazo/>
58. Elizalde Mendez, P. (2018). Correlación entre el índice tobillo brazo, hallazgos electrocardiograficos como daño macrovascular en pacientes con diagnostico de hipertensión arterial que asisten a consulta externa de medicina interna en el centro de salud n°4 chimbacalle [pontificia universidad católica del ecuador]. <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/14989/Correlaci%20c3%b3n%20ITB-EKG.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
59. Maslov, L. N., Naryzhnaya, N. V., & Boshchenko, A. A. (2019). ¿Es el estrés oxidativo de los adipocitos causa o consecuencia del síndrome metabólico? Pub Med. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6240632/>
60. Cao, R. Y., Zheng, H., Redfearn, D., & Yang, J. (2019). FNDC5: A novel player in metabolism and metabolic syndrome. *Biochimie*, 158, 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.01.001>
61. Fauci, Wilson, Harrison TR. Principios de Medicina Interna (2 T.). 20a ed. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: McGraw-Hill Professional Publishing; 2019.
62. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Resistencia a la insulina: revisión de los mecanismos moleculares subyacentes. *J Cell Physiol*. 2019 junio;234(6):8152-8161. doi:10.1002/jcp.27603. Epub 2018 14 de octubre. PMID: 30317615.
63. Kaufer-Horwitz M, Pérez Hernández JF. La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos [Internet]. Scielo. 2022. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2448-57052022000100147&script=sci_arttext
64. Cean E, Muresan B. Tipos, clasificación y grados de obesidad [Internet]. CEAN. 2022. Disponible en: <https://ceangroup.com/tipos-grados-obesidad/>
65. Rossello, X, Raposeiras-Roubin, S, Oliva, B. et al. Glycated Hemoglobin and Subclinical Atherosclerosis in People Without Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun, 77 (22) 2777–2791. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.335>

APÉNDICES

Apéndice 1: Cuadro de operacionalización de variables

Dominio	Variables	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala
<i>Características sociodemográficas</i>	Sexo	Característica fenotípica que puede ser observada en el participante	A. Mujer B. Hombre	1ra sección Pregunta # 1 del instrumento	Nominal
	Edad	Periodo de tiempo de vida hasta la actualidad expresado por el participante	C. 40-50 D. 51-60 E. 61-70	Pregunta # 2 del instrumento	Nominal
	Estado civil	Situación en la que se encuentra una persona en determinado momento de su vida personal	A. Soltero B. Casado C. Unión libre D. Divorciado/a E. Viudo/a.	Pregunta # 3 del instrumento	Nominal
	Procedencia	Lugar de residencia del participante	A. Rural B. Urbana	Pregunta # 4 del instrumento	Nominal
	Educación	Nivel educativo alcanzado por el participante	A. Ninguno B. Primaria C. Secundaria D. Universitaria	Pregunta # 5 del instrumento	Ordinal
	<i>Riesgo de aterosclerosis subclínica</i>	Índice tobillo-brazo	Predictor de mortalidad vascular. Método rápido y simple para detectar precozmente la existencia de enfermedad arterial periférica (EAP) durante su fase asintomática.	E. 1,0 a 1,40 F. 0,91 a 0,99 G. 0,41 a 0,90 H. 0,00 a 0,40	2da sección del instrumento, pregunta # 6

*Características
cardiometabólicas*

HBA1c	Concentración sérica de hemoglobina glicada.	A. <5.6 B. 5.7- 6.4	3ra sección del instrumento, pregunta # 7	Nominal
Presión arterial	Cifras tensionales elevadas con valores de PAS mayor a 140 y PAD mayor a 90	A. <120/80 mmHg B. 120-129/80-84 mmHg C. 130-139/85-89 mmHg D. >140/90 mmHg	Pregunta # 8 del instrumento	Nominal
Hábito tabáquico	Pacientes que fumaron 1 cigarrillo o más durante los últimos 6 meses y mantenía dicho hábito hasta el presente.	A. Fumador. B. No fumador.	Pregunta # 9 del instrumento	Nominal
Colesterol total	Concentración sanguínea de una clase de lípidos.	A. < 200 mg/dl B. 200- 250 mg/dl C. > 250 mg/dl	Pregunta # 10 del instrumento	Nominal
HDL	Concentración sanguínea de una clase de lípidos.	A. < 40 mg/dl B. 40-59 mg/dl C. > 60 mg/dl	Pregunta # 11 del instrumento	Nominal
LDL	Concentración sanguínea de una clase de lípidos.	D. < 100 mg/dl E. 100-129 mg/dl F. > 130 mg/dl	Pregunta # 12 del instrumento	Nominal
Triglicéridos	Concentración sanguínea de una clase de lípidos.	A. < 150 mg/dl B. 150- 240 mg/dl. C. >250 mg/dl	Pregunta # 13 del instrumento	Nominal
IMC	Es una medida entre el peso y la talla de una persona que nos ayuda a evaluar su estado nutricional	A. <18.5 B.18.5-24.9 C. 25-29.9 D. > 30	Pregunta # 14 del instrumento	Nominal

<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>	Escala de Framingham	Evalúa la probabilidad de que ocurra una enfermedad cardiovascular para una variable determinada	A. Riesgo bajo B. Intermedio C. Alto	4ta sección del cuestionario, pregunta 15	Nominal
	Escala de OPS	Evalúa la probabilidad de que ocurra una enfermedad cardiovascular para una variable determinada	A. Bajo B. Moderado C. Alto D. Muy alto E. Muy crítico	Pregunta 16 del instrumento	Nominal.
	Escala AHA/ACC	Evalúa la probabilidad de que ocurra una enfermedad cardiovascular para una variable determinada	A. Riesgo bajo B. Intermedio F. Alto	Pregunta 17 del instrumento	Nominal

Apéndice 2: Instrumento de recolección de datos

Código _____



Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina

Instrumento de Recolección de datos**RELACIÓN HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES NO DIABÉTICOS**

Asesor: Dr. Wascar Figueroa

Investigadores: Lisbeth S. Reyes C., Yarisel Fernández U.

Fecha: / /

SECCIÓN I: DATOS GENERALES Y CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

1. ¿Cuál es su sexo?
 - a) Hombre
 - b) Mujer

2. ¿Cuántos años tienes?
 - a) 40-50
 - b) 51-60
 - c) 61-70

3. ¿Cuál es su estado civil?
 - a) Soltero
 - b) Casado
 - c) Unión libre
 - d) Divorciado/a
 - e) Viudo/a.

4. ¿Cuál es su lugar de procedencia?

- a) Rural
- b) Urbana

5. ¿Cuál es su nivel educativo?

- a) Ninguno
- b) Primaria
- c) Secundaria
- d) Universitario

SECCIÓN II: RIESGO DE ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA

6. Resultado de prueba Índice tobillo-brazo

- a) 1,0 a 1,40
- b) 0,91 a 0,99
- c) 0,41 a 0,90
- d) 0,00 a 0,40

SECCIÓN III: CARACTERÍSTICAS CARDIOMETABÓLICAS

7. Nivel de HBA1C

- a) <5.6
- b) 5.7- 6.4

8. Niveles de Presión arterial (mmHg)

- a) <120/80 mmHg
- b) 120-129/80-84 mmHg
- c) 130-139/85-89 mmHg
- d) >140/90 mmHg

9. Es fumador

- a) Si
- b) No

10. Nivel de Colesterol total (mg/dl)

- a) < 200 mg/dl
- b) 200- 250 mg/dl
- c) > 250 mg/dl

11. Nivel de Colesterol HDL (mg/dl)

- a) < 40 mg/dl
- b) 40-59 mg/dl
- c) > 60 mg/dl

12. Nivel de Colesterol LDL (mg/dl)

- a) < 100 mg/dl
- b) 100-129 mg/dl
- c) >130 mg/dl

13. Nivel de Triglicéridos (mg/dl)

- a) < 150 mg/dl
- b) 150- 240 mg/dl.
- c) >250 mg/dl

14. Índice de Masa corporal (Kg/m²)

- a) <18,5
- b) 18,5-24,9
- c) 25-29,9
- d) >30

SECCIÓN IV: RIESGO CARDIOVASCULAR

15. Resultado de Escala de Framingham

- a) Bajo
- b) Intermedio
- c) Alto

16. Resultado de Escala de la OPS

- a) Bajo
- b) Moderado
- c) Alto
- d) Muy alto
- e) Crítico

17. Resultado de Escala AHA/ACC

- a) Bajo
- b) Intermedio
- c) Alto

Apéndice 3: Consentimiento Informado



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA MADRE Y MAESTRA
DECANATO DE POSTGRADO
UNIDAD DE RESIDENCIA MÉDICAS

RELACION HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES NO DIABÉTICOS.

Reyes L, Fernández Y

Consentimiento informado

No. Expediente: _____

Distinguido señor(a):

El propósito de esta información es ayudarle a tomar la decisión de participar o no en una investigación médica. presente documento detalla toda la información necesaria acerca de esta investigación médica. Debe ser leído detenidamente y comprendido de manera que pueda tomar la decisión de contribuir o no en el estudio. Tomando en cuenta los objetivos y características del estudio usted cuenta con las características para ser participante del mismo. Este estudio de investigación tiene como objetivo determinar la relación entre los niveles de hemoglobina glicosilada y factores de riesgo cardiovascular en pacientes que acuden al servicio de medicina interna del Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez. Esta será llevada a cabo por médicos residentes de medicina interna que se encuentran cursando el último año, en conjunto con especialistas del área en dicho centro.

Una vez tome la decisión de firmar este documento, los investigadores procederán a iniciar las con el cuestionario. En caso de que durante el desarrollo de la entrevista surjan dudas,

el entrevistador se encargara de ofrecer todos los datos necesarios para hacer más comprensible el proceso.

La entrevista consta de 3 acápite: el primero se detallan sus datos personales como edad, sexo, procedencia. El segundo recopila información relacionada a las enfermedades que padece, sus hábitos tóxicos y se incluirán algunos hallazgos de laboratorio. En el tercero combinando los datos obtenidos anteriormente se llenarán unas escalas con fines de estimar su riesgo cardiovascular. Por lo anteriormente descrito es importante que comprenda que los investigadores tendrán acceso a su expediente médico, respetando los principios bioéticos.

Al participar en esta investigación no obtendrá beneficios ni correrá riesgos directos, sin embargo, con esta se proporcionará información necesaria que le permitirá conocer más sobre sus padecimientos y que en base a esto se puedan tomar medidas para prevenir complicaciones mayores.

Los resultados conseguidos durante el proceso de investigación con los participantes no tendrán costo alguno para el voluntario. Todo el importe de la investigación, herramientas, material gastable necesarios para obtener la información serán total responsabilidad del equipo investigador.

Todos los datos que el participante proporcione serán manejados de manera confidencial. Sin embargo, los resultados serán presentados como parte de un trabajo de investigación para la obtención de una titulación. La identidad de los participantes se mantendrá en cubierto. Existe la posibilidad de que los resultados, sean publicados en lo adelante en revistas científicas, congresos o presentación de posters.

Su participación en esta investigación es completamente voluntaria, y usted tiene derecho de retirarse del mismo, en cualquier momento si así lo desea y considera pertinente. Si usted decide no continuar en la investigación, sus resultados serán eliminados y la información obtenida no será utilizada. Respetando sus derechos, es importante que usted conozca que no se tomarán acciones en su contra por retirarse del estudio cuando lo desee.

Si tiene preguntas sobre esta investigación médica usted puede llamar al Dr. Wascar Figueroa, asesor clínico responsable del estudio (809) 715-3055.

En caso de preguntas sobre sus derechos como participante usted puede llamar al Lic. Diego López presidente del Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias de la Salud (COBE-

FACS), en la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra (PUCMM) al teléfono (809) 580-1962, extensión 4518 o al email: cobe-facs@pucmm.edu.do

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Mediante este documento se me ha explicado el propósito, riesgos, beneficios y los derechos que me asisten y que puedo retirarme si lo considero necesario en el momento que desee. Firmo este documento voluntariamente y no por algún tipo de obligación, permitiendo el acceso a la información del expediente médico. No estoy renunciando a ningún derecho que me asista. Se me comunicará cualquier suceso que ocurra durante la investigación y que pueda tener importancia directa para mi estado de salud. Se me ha informado que tengo derecho a reevaluar mi participación según me parezca. Al momento de firmar, se me entregará una copia firmada de este documento.

FIRMAS

PARTICIPANTE:

Nombre

Firma

INVESTIGADOR:

Nombre

Firma

Nombre

Firma

Fecha

Apéndice 4: Carta de solicitud a COBE-FACS

Santiago de los Caballeros

Mayo 2023

A:

Comité de Bioética Facultad de Ciencias de la Salud

Luego de un cordial saludo, en esta ocasión nos dirigimos ante la parte interesada con la finalidad de presentar el anteproyecto titulado Relación hemoglobina glicosilada y factores de riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos. Al mismo tiempo, solicitarles de manera ponderada su autorización a los residentes de segundo año del Departamento de Medicina Interna Lisbeth Reyes y Yarisel Fernández.

Realizaremos un estudio de tipo observacional, descriptivo, prospectivo de fuente primaria y de corte transversal, se utilizará un consentimiento informado donde se respetará la confidencialidad mediante la utilización de códigos, se utilizará un instrumento de recolección que consistirá en un cuestionario con 4 secciones sobre los datos generales, riesgo de aterosclerosis subclínica, características cardiometabólicas de los pacientes y factores de riesgo cardiovascular según las escalas convencionales. Además de que se cuenta con la aprobación del Centro Hospitalario para realizar el estudio.

Agradeciendo de antemano su colaboración, se despiden de ustedes.

Atentamente,

Dra. Lisbeth Reyes

Dra. Yarisel Fernández

Dr. Wascar Figueroa, asesor clínico

Lic. Rosa Ortiz, MSc, asesora metodológica

Apéndice 5: Carta de autorización a biblioteca**01 de marzo del 2024****Santiago de los Caballeros, República Dominicana****Biblioteca Central****Sistema de Bibliotecas****Su despacho.****Distinguido Miembros del Sistema de Biblioteca:**

Luego de un cordial saludo y a través de la presente, nuestro equipo de investigación le autoriza al Sistema de Bibliotecas de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra los derechos de difusión de la tesis de grado titulada: “Relación hemoglobina glicosilada y factores de riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos que acuden al servicio de medicina interna del HRUJMCB durante el periodo octubre 2023-enero 2024”.

Se despiden,

Lisbeth Reyes Cruz

Yarisel Fernández Ulerio

ANEXOS

Anexo 1: Instrumento de recolección de datos y validación

Código _____



Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra
 Facultad de Ciencias de la Salud
 Escuela de Medicina
Instrumento de Recolección de datos

RELACIÓN HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES NO DIABÉTICOS

Asesor: Dr. Wascar Figueroa

Investigadores: Lisbeth S. Reyes C., Yarisel Fernández U.

Fecha: / /

SECCIÓN I: DATOS GENERALES Y CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

1. ¿Cuál es su sexo?
 - a) Hombre
 - b) Mujer

2. ¿Cuántos años tienes?
 - a) 18-35
 - b) 36-55
 - c) 56-70

3. ¿Cuál es su estado civil?
 - a) Soltero
 - b) Casado
 - c) Unión libre
 - d) Divorciado/a
 - e) Viudo/a.



4. ¿Cuál es su lugar de procedencia?

- a) Rural
- b) Urbana

5. ¿Cuál es su nivel educativo?

- a) Ninguno
- b) Primaria
- c) Secundaria
- d) Universitario

SECCIÓN II: RIESGO DE ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA

1. Resultado de prueba Índice tobillo-brazo

- a) Mayor 1.40
- b) 1,0 a 1,40
- c) 0,91 a 0,99
- d) Menor de 0,90
- e) 0,41 a 0,90
- f) 0,00 a 0,40

SECCIÓN III: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A. Nivel de HBA1C

- a) <5.6
- b) 5.7- 6.4

B. Niveles de Presión arterial (mmHg)

- a) <120/80 mmHg
- b) 120-129/80-84 mmHg
- c) 130-139/85-89 mmHg
- d) >140/90 mmHg

C. Es fumador

- a) Si
- b) No

D. Nivel de Colesterol total (mg/dl)

- a) < 200 mg/dl



- b) 200- 250 mg/dl
 - c) > 250 mg/dl
- E. Nivel de Colesterol HDL (mg/dl)
- a) < 40 mg/dl
 - b) 40-59 mg/dl
 - c) > 60 mg/dl
- F. Nivel de Colesterol LDL (mg/dl)
- a) < 100 mg/dl
 - b) 100-129 mg/dl
 - c) >130 mg/dl
- G. Nivel de Triglicéridos (mg/dl)
- a) < 150 mg/dl
 - b) 150- 240 mg/dl.
 - c) >250 mg/dl
- H. Índice de Masa corporal (Kg/m²)
- a) <18,5
 - b) 18,5-24,9
 - c) 25-29,9
 - d) >30

SECCIÓN IV: FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

1. Resultado de Escala de Framingham
 - a) Riesgo bajo
 - b) Moderado
 - c) Alto
 - d) Muy alto

2. Resultado de Escala de Reynolds
 - a) Bajo
 - b) Moderado
 - c) Alto

3. Resultado de Escala AHA/ACC
 - a) Bajo
 - b) Moderado

 - c) Alto
 - d) Muy alto



Anexo 2: Consentimiento informado y validación

1

Apéndice 3: Consentimiento Informado



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA MADRE Y MAESTRA
DECANATO DE POSTGRADO
UNIDAD DE RESIDENCIA MÉDICAS

RELACION HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES NO DIABÉTICOS.

Reyes L, Fernandez Y

Consentimiento informado

No. Expediente:

Distinguido señor(a):

El propósito de esta información es ayudarle a tomar la decisión de participar o no en una investigación médica. presente documento detalla toda la información necesaria acerca de esta investigación médica. Debe ser leído detenidamente y comprendido de manera que pueda tomar la decisión de contribuir o no en el estudio. Tomando en cuenta los objetivos y características del estudio usted cuenta con las características para ser participante del mismo. Este estudio de investigación tiene como objetivo determinar la relación entre los niveles de hemoglobina glucosilada y factores de riesgo cardiovascular en pacientes que acuden al servicio de medicina interna del Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez. Esta será llevada a cabo por médicos residentes de medicina interna que se encuentran cursando el último año, en conjunto con especialistas del área en dicho centro.

Una vez tome la decisión de firmar este documento, los investigadores procederán a iniciar las con el cuestionario. En caso de que durante el desarrollo de la entrevista surjan dudas, el entrevistador se encargara de ofrecer todos los datos necesarios para hacer más comprensible el proceso.

La entrevista consta de 3 acápite: el primero se detallan sus datos personales como edad, sexo, procedencia. El segundo recopila información relacionada a las enfermedades que padece, sus hábitos tóxicos y se incluirán algunos hallazgos de laboratorio. En el tercero combinando los datos obtenidos anteriormente se llenarán unas escalas con fines de estimar su riesgo cardiovascular. Por lo anteriormente descrito es importante que comprenda que los investigadores tendrán acceso a su expediente médico, respetando los principios bioéticos.

Al participar en esta investigación no obtendrá beneficios ni correrá riesgos directos, sin embargo, con esta se proporcionará información necesaria que le permitirá conocer más sobre sus padecimientos y que en base a esto se puedan tomar medidas para prevenir complicaciones mayores.

Los resultados conseguidos durante el proceso de investigación con los participantes no tendrán costo alguno para el voluntario. Todo el importe de la investigación, herramientas, material gastable necesarios para obtener la información serán total responsabilidad del equipo investigador.

Todos los datos que el participante proporcione serán manejados de manera confidencial. Sin embargo, los resultados serán presentados como parte de un trabajo de investigación para la obtención de una titulación. La identidad de los participantes se mantendrá en cubierto. Existe la posibilidad de que los resultados, sean publicados en lo adelante en revistas científicas, congresos o presentación de posters.

Su participación en esta investigación es completamente voluntaria, y usted tiene derecho de retirarse del mismo, en cualquier momento si así lo desea y considera pertinente. Si usted decide no continuar en la investigación, sus resultados serán eliminados y la información obtenida no será



utilizada. Respetando sus derechos, es importante que usted conozca que no se tomarán acciones en su contra por retirarse del estudio cuando lo desee.

Si tiene preguntas sobre esta investigación médica usted puede llamar al Dr. Wascar Figueroa, asesor clínico responsable del estudio (809) 715-3055.

En caso de preguntas sobre sus derechos como participante usted puede llamar al Lic. Diego López presidente del Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias de la Salud (COBE-FACS), en la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra (PUCMM) al teléfono (809) 580-1962, extensión 4518 o al email: cobe-facs@pucmm.edu.do

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Mediante este documento se me ha explicado el propósito, riesgos, beneficios y los derechos que me asisten y que puedo retirarme si lo considero necesario en el momento que desee. Firmo este documento voluntariamente y no por algún tipo de obligación, permitiendo el acceso a la información del expediente médico. No estoy renunciando a ningún derecho que me asista. Se me comunicará cualquier suceso que ocurra durante la investigación y que pueda tener importancia directa para mi estado de salud. Se me ha informado que tengo derecho a reevaluar mi participación según me parezca. Al momento de firmar, se me entregará una copia firmada de este documento.

FIRMAS

PARTICIPANTE:



Nombre

Firma

INVESTIGADOR:

Nombre

Firma

Nombre

Firma

Anexo 3: Carta de autorización de docencia médica



HOSPITAL REGIONAL JOSE MARIA CABRAL Y BAEZ
 GERENCIA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIONES
 Santiago, República Dominicana
 RNC 402064319

Santiago, República Dominicana
 Noviembre 17, 2023

A: Dr. Wascar Figueroa
 Asesor Oficial

Lic. Rosa Ortiz, MSc
 Asesora metodológica

Dres. Lisbeth S. Reyes, Yarisel Fernández,
 Investigadores, médicos residentes del Depto. de Medicina Interna

Asunto: Respuesta a solicitud de realizar tesis de postgrado.
 Relación hemoglobina glicosilada y factores de riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos

Distinguidos Dres.:

Gracia y paz a ustedes y los suyos.
 En atención a las consideraciones hechas por el Comité de Investigación del Departamento de Docencia (ver copia anexa), es necesario revisión y discusión con sus asesores y realizar las correcciones de lugar para mejorar su propuesta de investigación.
 En el inter, se autoriza la recolección de información mientras se incorporan cambios sugeridos pertinentes a su propuesta de investigación.

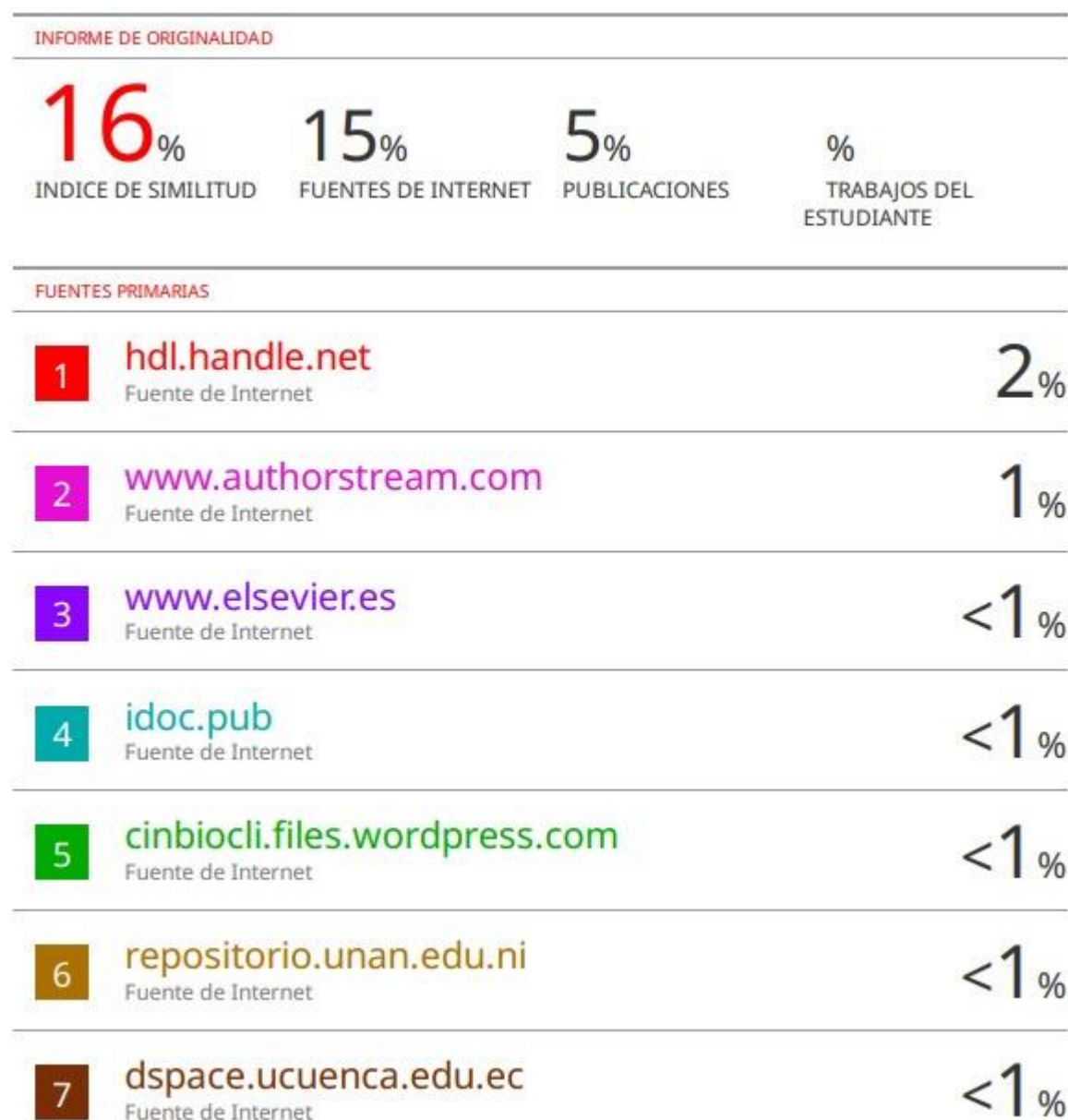
Con sentimientos de alta estima,



E. Loyo
Esthela Loyo de López MD, FACP,
 Titular de la Gerencia de Enseñanza e Investigaciones/
 Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez
 Santiago, Rep. Dominicana.
 docencia@hospitalcabralybaez.com



Anexo 4: Reporte de similitud de Ithenticate



Anexo 5: Carta de autorización de COBE-FACS.



**COMITÉ DE
BIOÉTICA**
Facultad de
Ciencias de la Salud

COBE-FACS-RM-030-3-2022-2023

Septiembre 20, 2023

Dr. Wascar Figueroa
Asesor Oficial

Distinguido doctor Figueroa:

El Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias de la Salud (COBE-FACS) en Sesión Ordinaria ha revisado y efectuado una Valoración ética de la propuesta de investigación con el título: "Relación hemoglobina glicosilada y factores de riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos" Y con ID/ COBE-FACS-RM-030-3-2022-2023; Resuelve que dicho Proyecto se ajusta:


- A los principios generales de investigación establecidos por los diferentes códigos internacionales.
- A las normas y criterios éticos establecidos en los códigos nacionales de ética o leyes vigentes del país.
- A los principios, normas y valores sobre investigación establecidos por la PUCMM.

Y para que conste, los abajo firmantes certifican que la propuesta de investigación que se presentó a través del COBE-FACS, ha sido examinada y **APROBADA**.


Para el inicio de la recolección de datos, todos los documentos deben estar sellados por el COBE-FACS, lo que incluye el instrumento de recolección de datos y consentimiento informado. La aprobación expirará en un año a partir de la fecha de aprobación del estudio mencionada anteriormente, y si el estudio va a continuar, el investigador debe recibir la aprobación del COBE-FACS para la continuación del mismo antes de la fecha de vencimiento.

Cualquier cambio a la investigación debe enviarse por escrito al COBE-FACS para su revisión y aprobación antes de la implementación. El Comité de Bioética debe ser informado inmediatamente de cualquier reacción adversa grave, si se presentan problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otros, independientemente de si el evento ocurrió en el sitio aprobado por el Comité. Los prejuicios locales o las actitudes negativas en la comunidad hacia la realización del proyecto de investigación se informarán de inmediato.

Por lo que dicha investigación se puede llevar a efecto a partir de esta certificación.


Lic. Diego Lopez Lujan
Presidente




Lic. Miguel José Henríquez
En funciones de Secretario

Copia Estudiantes: Yarisel Fernández Ulerio y Lisbeth Silveria Reyes.

/br