



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA

**MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL ESTRÉS EN PACIENTES FEMENINAS CON  
REACCIONES A ESTRÉS GRAVE Y TRASTORNOS DE ADAPTACIÓN,  
CON REFERENCIA A LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: ANTI-HSP60 Y  
LDL-OXIDADA**

**AUTORA:  
Karla Beatriz Molina Pérez**

Madrid, Septiembre 2015



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA

**MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL ESTRÉS EN PACIENTES FEMENINAS CON  
REACCIONES A ESTRÉS GRAVE Y TRASTORNOS DE ADAPTACIÓN,  
CON REFERENCIA A LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: ANTI-HSP60 Y  
LDL-OXIDADA**

(Trabajo presentado ante el honorable tribunal para la obtención del grado de Doctor  
en Patología Existencial e Intervención en Crisis)

**Autora:** Karla Beatriz Molina Pérez.

**Directores:** Dr. José María Poveda de Agustín.

Dr. José Regino Peña.

Madrid, Septiembre del 2015



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA

**JOSÉ MARÍA POVEDA DE AGUSTÍN**, Profesor del departamento de Psiquiatría de La Facultad de Medicina de la Universidad de Madrid.

#### **CERTIFICO**

Que **Karla Beatriz Molina Pérez**, ha realizado bajo mi dirección, el trabajo: **“MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL ESTRÉS EN PACIENTES FEMENINAS CON REACCIONES A ESTRÉS GRAVE Y TRASTORNOS DE ADAPTACIÓN, CON REFERENCIA A LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: ANTI-HSP60 Y LDL-OXIDADA”**. Dicho trabajo reúne a mi juicio las condiciones de originalidad y rigor necesarios.

Por eso avalo su presentación para ser juzgada.

---

Madrid, Septiembre del 2015



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA

**JOSÉ REGINO PEÑA**, Profesor de La Facultad de Medicina de la Universidad de Carabobo.

#### **CERTIFICO**

Que **Karla Beatriz Molina Pérez**, ha realizado bajo mi dirección, el trabajo: **“MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL ESTRÉS EN PACIENTES FEMENINAS CON REACCIONES A ESTRÉS GRAVE Y TRASTORNOS DE ADAPTACIÓN, CON REFERENCIA A LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: ANTI-HSP60 Y LDL-OXIDADA”**. Dicho trabajo reúne a mi juicio las condiciones de originalidad y rigor necesarios.

Por eso avalo su presentación para ser juzgada.

---

Madrid, Septiembre del 2015

## **DEDICATORIA**

A mi hijo Luciano Andrés, mi razón de vida.  
A mi madre y hermanos de sangre y de vida,  
por ser como son, su apoyo incondicional  
es parte del logro de este trabajo de investigación

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad de Los Andes

A la Universidad Autónoma de Madrid

Al Dr. José María Poveda

Al Dr. José Regino Peña.

A la Dra. Ingrid Tortolero.

Al Dr. Felix Angeles

A mis compañeros del Doctorado.

A todos los que de una u otra forma me ayudaron a cumplir este sueño.

## INDICE GENERAL

	<b>Pp.</b>
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO.....	v
INDICE GENERAL.....	vi
INDICE DE CUADROS.....	vii
INDICE DE GRAFICOS.....	xi
INDICE DE FIGURAS.....	xiii
RESUMEN.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
INTRODUCCIÓN.....	1
I. EL PROBLEMA.....	7
1.1 Planteamiento del Problema.....	7
1.2 Objetivos de la Investigación.....	16
1.2.1 Objetivo General.....	16
1.2.2 Objetivos Específicos.....	16
1.3 Justificación de la Investigación .....	17
II. REFERENTES TEÓRICOS.....	20
2.1 Antecedentes de la Investigación.....	20
2.2 Bases Teóricas.....	28
2.2.1 Estrés y su Proceso.....	28
2.2.2 Clasificación.....	32
2.2.3 Estrés Oxidativo.....	34
2.2.4 Estrés psicológico y su fisiopatología.....	37
2.2.5 Trastornos ocasionados por el Estrés.....	39
2.2.6 Escala de Holme y Rahe.....	41
2.2.7 Índice de Reactividad al Estrés .....	41

2.2.8 Adaptación.....	44
2.2.9 Trastornos de Adaptación.....	46
2.2.10 Fisiología femenina.....	50
2.3 Estrés en la Mujer.....	53
2.4 Anatomía de las Arterias.....	55
2.4.1 Rol de los lípidos.....	58
2.5 Marcadores bioquímicos de estrés: Hsp60 y LDL-Oxidada.....	64
2.6 Aterogénesis.....	68
2.7 Índice de Castelli o índice aterogénico.....	75
III. MARCO METODOLÓGICO.....	78
3.1. Enfoque de la investigación.....	78
3.2. Tipo de investigación.....	78
3.3. Diseño de la investigación.....	78
3.4. Sistema de Variables.....	79
3.5 Población.....	80
3.6. Muestra.....	80
3.7. Materiales y métodos.....	81
3.8 Análisis estadístico.....	90
3.9 Camino metodológico.....	92
3.10 Hipótesis.....	92
IV. RESULTADOS.....	94
4.1 Comparación de la escala de reajuste social de Holmes y Rahe.....	94
4.2 Comparación de índice de reactividad al estrés en los grupos de estudio.....	98
4.3 Correlación entre escala de Holmes y Rahe, índice de reactividad al estrés, índice de Castelli, parámetros bioquímicos tensión arterial.....	111



V. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	114
VI. CONCLUSIONES.....	131
6.1 Conclusiones.....	131
6.2 Recomendaciones.....	134
Referencias bibliográficas.....	136
Anexos.....	152

## INDICE DE CUADROS

	Pp.
1. Características de las Lipoproteínas.....	61
2. Riesgo de enfermedad coronaria asociado con el HDL- colesterol o colesterol bueno.....	75
3. Riesgo de enfermedad coronaria asociado con el índice de Castelli.....	76
4. Sistema de Variables.....	79
5. Valores de Referencia en los Sueros Controles.....	89
6. Camino Metodológico.....	92
7. Comparación de la escala de Holmes y Rahe por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero del 2012 a Diciembre del 2014.....	95
8. Comparación múltiple de la escala de Holmes y Rahe por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero del 2012 a Diciembre del 2014.....	96
9. Comparación del índice de reactividad al estrés por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero del 2012 a Diciembre del 2014.....	98
10. Comparación múltiple del índice de reactividad al estrés por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero del 2012 a Diciembre del 2014.....	100
11. Comparación de los marcadores bioquímicos por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la	

Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero del 2012 a Diciembre del 2014.....	102
12. Comparación múltiple marcadores bioquímicos por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero del 2012 a Diciembre del 2014.....	103
13. Comparación del índice de Castelli por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.....	105
14. Comparación múltiple del índice de Castelli por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.....	106
15. Comparación de la tensión arterial por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.....	108
16. Comparación múltiple de la tensión arterial por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.....	109
17. Comparación de la antropometría y analitos triglicéridos y glucosa por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.....	111
18. Correlación del Holmes Rahe y los parámetros bioquímicos con el resto de las variables. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.....	112

19. Correlación del índice de reactividad al estrés, índice de Castelli y tensión arterial. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.....	113
---	-----

## INDICE DE GRAFICOS

	<b>Pp.</b>
1. Clasificación del Estrés.....	34
2. Etiopatogenia del trastorno de adaptación. ....	48
3. Evolución de las lesiones por ateroma.....	74
4. Diferencias absolutas y porcentuales de la escala de Homes Rahe entre grupos de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA.....	97
5. Diferencias absolutas y porcentuales del índice de reactividad al estrés entre grupos de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.....	101
6. Diferencias absolutas y porcentuales de los parámetros bioquímicos entre grupos de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.....	104
7. Diferencias absolutas y porcentuales del índice de Castelli entre grupos de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.....	107
8. Diferencias absolutas y porcentuales de la tensión arterial entre grupos de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.....	110

## INDICE DE FIGURAS

	<b>Pp.</b>
1. Esquema de la fisiopatología del estrés.....	38
2. Corte transversal de una arteria.....	56
3. Estructura de la LDL.....	59
4. Esquema del metabolismo de las lipoproteínas.....	63
5. Formación de la placa de ateroma.....	69
6. Metabolismo de las LDL-Ox.....	71

## RESUMEN

### **Marcadores bioquímicos del estrés en pacientes femeninas con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación, con referencia a la enfermedad cardiovascular: anti-hsp60 y ldl-oxidada**

**Directores:** Dr. José María Poveda.  
Dr. José Regino Peña.

**Autora:** Karla Beatriz Molina Pérez.

La mujer en sus diferentes roles está sujeta a exigencias que la hacen propensa al estrés al desenvolverse en ambientes de estresores laborales, familiares y personales. Con el objetivo de analizar la relación entre la escala de Holmes y Rahe (EHR), el índice de reactividad al estrés (IRE-32) y los marcadores bioquímicos de estrés como potenciadores de enfermedad cardiovascular en pacientes femeninas con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación; se realizó una investigación cuantitativa de caso-control, en la que se estudiaron pacientes diagnosticadas en la unidad de psiquiatría del IAHULA; mujeres con valores en la EHR > 250 y un grupo control. Se midió el IRE-32, la tensión arterial, la circunferencia de la cintura; los anticuerpos anti Hsp-60, la LDL-oxidada, la glicemia, el perfil lipídico y el índice de Castelli. La prueba de Tukey arrojó diferencias significativas entre los grupos de estudio para: Holmes y Rahe, IRE, LDL-oxidada, anti Hsp-60 y el índice de Castelli. La EHR presentó relación lineal positiva con el IRE global  $P(0,001)$ , con la LDL-oxidada  $P(0,016)$  y con el índice de Castelli  $P(0,003)$ . La proteína anti-Hsp60 presentó una relación lineal directa con el índice de Castelli  $P(0,005)$ . Se concluye que a mayor estrés cotidiano mayor índice de reactividad al estrés y mayor riesgo aterogénico por el consecuente aumento de la LDL oxidada, el índice de Castelli y los anti Hsp60 y que si el estrés es crónico, como es el caso de las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación, este riesgo es potencialmente mayor. Se recomienda medir la Escala de Holmes y Rahe, IRE-32, LDL-oxidada, anti Hsp60 e índice de Castelli en todas las pacientes con estrés agudo y crónico como potenciadores de riesgo cardiovascular.

**Palabras claves:** Estrés, LDL-oxidada, anti-Hsp60, riesgo cardiovascular  
Índice de Castelli.

## ABSTRACT

**Biochemical markers of stress in female patients with reactions to severe stress and disorders of adaptation, with reference to cardiovascular disease: anti-Hsp60 and LDL-oxidized.**

**Directors:** Dr. José María Poveda.  
Dr. José Regino Peña.

**Author:** Karla Beatriz Molina Pérez.

Women in their different roles are subject to requirements that make them stress-prone, due to the fact that they are surrounded by environments with different stressors elements (work, family and personal life). A research was conducted in order to analyze the relationship between Holmes and Rahe (EHR) scale, the reactivity to stress (IRE-32) index and biochemical markers of stress as enhancers of cardiovascular disease in female patients with reactions to severe stress and adjustment disorders. Through a quantitative analysis of case-control, we studied patients diagnosed in the Psychiatric Unit at the Hospital of The University of Los Andes (IAHULA). Subjects were both, women with values in the EHR > 250, and a control group. The IRE-32, blood pressure, waist circumference, Hsp-60 antibodies, the oxidized-LDL, glycemia, lipid profile and Castelli index were measured. Tukey's test showed significant differences between study groups in the following measures: Holmes and Rahe, IRE, oxidized-LDL, anti Hsp-60 and the index of Castelli. In addition, the EHR presented a positive linear relation with the global IRE P (0.001), with the oxidized-LDL (0,016) P and P Castelli (0.003) index and the protein anti-Hsp60 presented a direct linear relation with the index of Castelli P (0.005). It is concluded that increased daily stress leads to higher rate of reactivity to stress and more atherogenic risk due to the increase of oxidized LDL, the index of Castelli and the anti-Hsp60. Moreover, if the stress is chronic, as in the case of patients with reactions to severe stress and adjustment disorders, this risk is potentially higher. It's recommended to measure the EHR, IRE-32, oxidized-LDL, anti-Hsp60 and Catelli index in all the patients with acute and chronic stress as cardiovascular risk enhancers.

**KEYWORDS:** Stress, oxidized-LDL, anti-Hsp60, cardiovascular risk, Castelli index



## INTRODUCCIÓN

El mundo de hoy tiene altas exigencias para todas las personas, pues en la cotidianidad desempeñan diversos roles que demandan tiempo y esfuerzo físico, psicológico y emocional. Tanto hombres como mujeres padecen de estrés y, actualmente, la relevancia del papel de las féminas se hace notar en el crecimiento económico de los países, pues son madres, profesionales y emprendedoras; y esto las sujeta a metas sociales muy altas que las hacen propensas al estrés.

Hans Selye (1907-1982) definió el término estrés (del griego *stringere* = tensión) como la respuesta no específica del organismo a cualquier demanda del exterior. También consideró que algunas enfermedades como la hipertensión arterial y los trastornos emocionales o mentales eran la consecuencia de los cambios fisiológicos que resultan de un estrés prolongado. Actualmente se manejan dos tipos de estrés, el distrés y el eustrés. El distrés se refiere a las consecuencias perjudiciales y dañinas por un estrés excesivo y el eustrés se aplica al estrés mínimo y es hasta cierto punto benéfico; dicho estrés se genera ante una situación en particular. Desde el punto de vista médico, el estrés es una respuesta adaptativa de los sistemas endocrino, nervioso, respiratorio, entre otros, a estímulos externos e internos (Mucio, 2007).

El estrés incrementa la síntesis y liberación de cortisol, el cual sirve para la movilización de energía contribuyendo al aumento de la vigilancia, enfocar la atención y a la formación de la memoria. También favorece la liberación de norepinefrina en la amígdala, corteza pre frontal e hipocampo, y tiene una

función de alarma general incrementando la vigilancia, la atención y la formación de la memoria del miedo (Cortés y Cruz, 2011).

Con el consiguiente aumento del cortisol, se da una respuesta metabólica a corto plazo aumentando la neoglucogénesis y la resistencia insulínica, elevación de la presión arterial y la preparación del sistema inmune ante un posible agente patógeno. La descarga adrenérgica como sistema de alarma tiene efectos sobre el aparato cardiovascular y también metabólico produciendo un aumento de la glucemia, lo que lleva a alteraciones en la coagulación aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular y de síndrome metabólico (Pilnik, 2010).

Comín y col. (2012) denominan estresores a los estímulos que provocan el desencadenamiento del estrés en un momento determinado. Los principales estresores sociales que afectan al individuo son: Factores laborales, Factores familiares, Factores personales.

Es oportuno destacar el aporte de las mujeres en el proceso productivo el cual se traduce en el crecimiento del Producto Interno Bruto (PIB), ya que sin su trabajo los niveles de pobreza extrema no se hubieren reducido a nivel mundial (Banco Mundial, 2012). Pero estos avances han traído beneficios y perjuicios en su salud, que se asocian con un estado de cansancio mental provocado por la demanda de un rendimiento superior al normal, lo que suele provocar trastornos físicos y mentales.

Los problemas de salud que padecen las mujeres bajo estrés crónico son de diferente naturaleza, y se afirma que pese haberse superado su expectativa de vida, la sensación subjetiva de salud y calidad de vida es menor para ellas frente al hombre (Valls, 1995).

En todo caso, las personas estresadas experimentan sensación de insatisfacción y malestar; y, en una época en que se considera que *el tiempo es oro*, el estrés psicológico es un problema de Salud Pública, dado que surge de la contradicción entre las demandas del estilo de vida y los requerimientos de reposo, descanso y reparación celular propios del cuerpo humano y de la psique.

El ritmo de vida somete constantemente al ser humano a presiones que tienen potencialidad para generar tres tipos de estrés: físico, emocional o psicológico, además que existen distintos factores que pueden influir en la forma que tiene cada ser humano de asumir las situaciones estresantes.

Por otra parte la alostasis, se refiere a los procesos integrativos y adaptativos necesarios para mantener la estabilidad total del organismo, (Mucio, 2007). También, Sterling (1988); McEwen (2002) y (Pilnik, 2010). La definen como el nivel de actividad necesario del organismo para mantener la estabilidad en ambientes en constante cambio, indispensable para la supervivencia. Ahora bien, cada uno de estos procesos adaptativos tiene un efecto en el organismo, cuando la alostasis trabaja en exceso genera un costo para el organismo, lo que se conoce como carga alostática.

La American Psychological Association (2015) indicó: “El estrés excesivo puede empeorar factores de riesgo existentes como la hipertensión y altos niveles de colesterol”<sup>1</sup>.

Específicamente en las mujeres, las consecuencias del estrés se asocian entre otras a la enfermedad cardiovascular (Armario, Hernández y Martín,

---

<sup>1</sup> Según la American Psychological Association, las personas que reaccionan con coraje o muestran hostilidad frecuente- conducta común en personas bajo estrés-, tienen mayor riesgo a padecer enfermedad del corazón.

2002). Desde la relevancia que presenta la personalidad Tipo A, hasta el ataque cardíaco, pasando por la formación de los ateromas.

Considerando que las mujeres que han tenido reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación han sometido su organismo a un estrés crónico, es lógico pensar que presentarían un cuadro fisiológico favorable a la formación de ateromas y a la aparición de enfermedad cardiovascular asociada a estrés.

En el Estado Mérida, el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), cuenta con una Unidad de Psiquiatría que se organiza en varias secciones: a) La emergencia psiquiátrica, que se encuentra en la emergencia general de adultos, b) La consulta externa, que cuenta con las pacientes que son referidos por otros médicos del hospital, de los ambulatorios y otros centros de salud del Estado Mérida, c) La sección de salud mental infanto-juvenil y de familia, que atiende a pacientes menores de 15 años, d) La sección de psiquiatría de enlace, que atiende a pacientes mayores de 15 años y adultos (Sánchez, 2008).

En la presente investigación se propone analizar la relación entre los marcadores bioquímicos de estrés en pacientes femeninas con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación y el índice de reactividad al estrés como potenciadores de la enfermedad cardiovascular. Para lo que se seleccionaron pacientes diagnosticadas con esta patología en la Unidad de Psiquiatría del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), y otros dos grupos de pacientes: unas con niveles de estrés sicosocial elevado (al aplicar la escala de Holmes y Rahe) y otras con niveles bajos. La investigación se estructura de la siguiente manera:

El Capítulo I presenta el Problema de Investigación, la descripción del

fenómeno de estudio, el propósito de la investigación y su justificación.

El Capítulo II en el que se desarrolló el Marco Teórico, los Antecedentes relacionados con la Investigación, las bases teóricas: Definición de estrés, clasificación, el estrés oxidativo, ateromas, constitución de las arterias, rol de los lípidos, aterogenesis, trastornos por estrés y los marcadores bioquímicos de estrés.

El Capítulo III muestra el Marco Metodológico de la Investigación; la cual, es empírica de campo, controlada, donde se utilizan escalas de medición ya estandarizadas para la medición del estrés psicosocial y el índice de reactividad al estrés. Además se utilizaron kits comerciales en las determinaciones de los marcadores bioquímicos en estudio. El diseño de investigación es de caso-control. En este capítulo se presenta además las variables en estudio, la población y la muestra, los materiales y los métodos utilizados y el análisis estadístico, la hipótesis sustantiva e hipótesis secundarias.

El Capítulo IV, en el que se presenta los resultados obtenidos presentando las medias y las desviaciones estándar obtenidas, además de las diferencias en porcentaje en diferentes tablas y gráficos. Y para su interpretación el test de diferencias de medias ANOVA y el test de comparaciones múltiples de diferencia honestamente significativa de Tukey además de la correlación de Pearson de algunas variables

El Capítulo V presenta las discusiones de los resultados, indicando primero si se lograron o no los objetivos de la investigación, segundo, si se rechazan o no las hipótesis secundarias planteadas, Tercero, en función de la literatura, específicamente contrastando los resultados obtenidos con los resultados que se presentan en los antecedentes indicándose si los hallazgos

difieren o no de los de la literatura y cuarto, en función de la o las teoría/s del marco teórico, en el sentido de si los datos brindan mayor o menor soporte a la teoría de base de la investigación.

El Capítulo VI contiene las conclusiones en función de los objetivos y las hipótesis resumiendo la comparación ya efectuada en el capítulo anterior entre los resultados obtenidos con los de los antecedentes e indicando brevemente si los datos brindan mayor o menor soporte a la teoría de base de la investigación. En este capítulo se presentan además algunas recomendaciones.

# CAPITULO I

## EL PROBLEMA

“Abundantes beneficios esperan a quienes  
descubren el secreto de encontrar  
la oportunidad en la crisis” (Proverbio Chino)

### 1.1 Planteamiento del problema

La vida está llena de retos y sucesos que pueden perturbar el bienestar físico, emocional y psicológico de las personas; como consecuencia de un mundo globalizado que tiene exigencias que en superan con creces las posibilidades humanas y esto puede acarrear efectos negativos en su salud.

En las sociedades con influencia occidental, el establecimiento constante de metas como tener un empleo que proporcione un estatus de vida alto, una pareja, una familia, adquirir bienes de consumo, etc.; puede llevar a quienes no logran cumplirlas a estados de estrés que pueden desencadenar en trastornos de adaptación. Algunos consideran como principales causas de estrés el exceso de trabajo, la ansiedad por el futuro, los trastornos del sueño y el pensamiento negativo, entre otros (Nicuesa, 2012).

González y Cruzado (s/f), indican: “El organismo humano tiene una capacidad limitada para integrar experiencias, y cuando dicha capacidad asimilativa es sobrepasada, aparecen disfunciones orgánicas o desajustes en el comportamiento que se pueden cronificar con el paso del tiempo” (p. 11).

El ser humano posee cuatro (4) dimensiones: Biológica, psicológica, social y espiritual, que son irrenunciables e inseparables y las mismas

generan diferentes necesidades cuya satisfacción tendrá diferentes grados de prioridad y su magnificación supondría un desequilibrio (Cabanyes, 2012). De tal manera, que las exigencias con las que lucha el ser humano y lo enfrentan a su ser, con lo que debería y podría llegar a ser; tienen potencial para influir en su salud física y mental.

Afirma Gorjón (2009) que: “El estrés es un trastorno biopsicosocial. La sociedad globalizada, exige y demanda cada día individuos aptos y capacitados para enfrentar y resolver cada uno de los problemas de índole laboral, social y emocional que se le presentan”. Esto significa que el hombre moderno está obligado a dar respuesta a situaciones en los diferentes ámbitos de su vida y esto activa sus mecanismos biológicos de defensa.

De hecho, las situaciones estresantes tienen un impacto metabólico en el organismo humano:

Las hormonas inician una reacción en cadena en el organismo: el corazón late más rápido y la presión arterial sube; la sangre es desviada de los intestinos a los músculos para huir del peligro; y el nivel de insulina aumenta para permitir que el cuerpo metabolice más energía.

Estas reacciones permiten evitar el peligro. A corto plazo, no son dañinas. Pero si la situación persiste, la fatiga resultante será nociva para la salud general del individuo.

Períodos prolongados de estrés pueden ser la causa de enfermedades cardiovasculares fundamentalmente (Gorjón, 2009).

Químicamente, el cuerpo humano tiene reacciones defensivas frente al estrés y esto afecta su estado de bienestar o equilibrio ocasionando daños en la salud de quienes lo padecen de manera crónica como consecuencia del fracaso adaptativo del individuo a su realidad cotidiana.



Entre los factores que ocasionan este estado de alteración en las personas se suma el ambiente de trabajo. Santos (2015) dice: “el estrés relacionado al trabajo puede conducir a diversos problemas que afectan la salud fisiológica y psicológica, así como el proceso cognitivo y las conductas del trabajador”.

De tal forma que trabajar en un contexto laboral “estresante” produciría respuestas psicológicas y metabólicas; y, si la exposición al estrés es crónica y el trabajador no se adapta, será propenso a hipertensión, patologías coronarias o desequilibrios hormonales, incluso otros tipos de patologías de carácter psicológico o psiquiátrico, como lo es el *burnout*<sup>2</sup> o la depresión (Serrano, Moya y Salvador, 2009).

Según el tipo de estrés se observan reacciones fisiológicas de *tipo oxidativo*, es decir, el que ocurre cuando hay una pérdida del equilibrio entre la producción de los radicales libres, que tienen un efecto oxidante y los sistemas antioxidantes del organismo. Estos radicales libres pueden oxidar los carbohidratos, lípidos y proteínas, además de estar relacionados con la *apoptosis*<sup>3</sup> (Villa y cols., 2000).

El estrés oxidativo produce un exceso de radicales libres que pueden iniciar el proceso aterosclerótico al dañar las paredes de los vasos sanguíneos (Pérez, 2000; Villa, Nava, Frati y Ponce, 2000), siendo los lípidos los más susceptibles de sufrir oxidación (Ramos, Batista, Gómez y Zamora, 2006).

---

<sup>2</sup>Se define como el síndrome del trabajador quemado y es un tipo de estrés laboral crónico. Se caracteriza por un progresivo agotamiento físico y mental, una falta de motivación absoluta por las tareas realizadas y por cambios de comportamiento en quienes lo padecen (Estrés laboral. INFO, 2013).

<sup>3</sup> Es el proceso ordenado por el que la célula muere ante estímulos extra o intracelulares (Medicina Molecular, medmol.es/glosario).

En la respuesta inmunitaria al estrés o agentes estresantes físicos y químicos, tanto en las células procariotas y eucariotas se inducen proteínas, al aumentar la transcripción de genes específicos que codifican para una pequeña clase de dichas proteínas llamadas *Proteínas de estrés* (hsp). Dichas proteínas se describieron asociadas con hipertermia, por lo que se les llamó proteínas de choque térmico (del inglés *Heat Shock Proteins*). También se vincula a varios agentes físicos y químicos que inducen su expresión como la hipertermia, hipoxia, irradiación ultravioleta, etanol, peróxido de hidrógeno, y se relacionan con condiciones fisiopatológicas que incluyen trauma tisular, isquemia e infecciones virales y microbianas (Latchman, 1998).

Las proteínas del estrés (hsp) se agrupan en familias, las cuales se clasifican en atención a sus pesos moleculares. De ellas, la familia hsp60 ("*Heat Shock Protein 60*") está presente en bacterias, mitocondrias y cloroplastos y se han denominado "chaperoninas" por su papel en el plegamiento y ensamblaje de proteínas, por su unión a otras proteínas modulando su función, transporte y su estado conformacional (ibid.).

Las Hsp60 incrementan su expresión dentro de las lesiones arterioscleróticas, y se ha observado una respuesta humoral y celular a estos antígenos en personas con arteriosclerosis carotídea y coronaria. Existen evidencias que estas proteínas pueden ser expresadas en la superficie endotelial o ser liberadas por células dañadas o muertas.

En efecto, la expresión de Hsp60 en la placa de ateroma ha sido correlacionada con la gravedad de la arteriosclerosis. Esta respuesta inmunoespecífica a la inflamación puede aumentar frente a antígenos arteriales, y por tanto, producir arteriosclerosis (Ramos, Batista, Gómez y Zamora, 2006). Dichas proteínas tienen funciones de protección para la sobrevivencia celular y

son expresadas por las células endoteliales sujetas a diferentes formas de estrés.

En un estudio realizado por Peña en el 2008, se observó una diferencia entre los promedios de Anti-Hsp60 en los hombres con cardiopatía isquémica comparado con los controles, señalando que la concentración elevada de esta proteína podría guardar relación con la presencia y desarrollo de la enfermedad coronaria, infiriéndose una relación fisiopatogénica.

Peña (2008) concluyó que los eventos vitales según la *escala de Holmes y Rahe*<sup>4</sup> que preceden a la aparición de la enfermedad podrían representar un factor de riesgo de la misma. Dicho autor además observó una correlación de Pearson baja positiva entre la proteína Hsp60 y los eventos vitales, indicando ello una posible relación entre la elevación de la proteína (mecanismo fisiopatogénico) y la enfermedad coronaria.

Investigaciones muestran la relación entre los sucesos vitales según la escala de Holmes y Rahe y el *Índice de reactividad al estrés* (IRE ó IRS32), según la escala de González de Rivera<sup>5</sup>, indicando que es mayor el riesgo para enfermedades en aquellos sujetos que presentan valores altos en las dos escalas. (González, Morera y Monterrey, 1989) Asimismo, estudios recientes señalan una correlación positiva entre los factores psicosociales y carencias existenciales en hombres (Peña, 2009) y en mujeres (Quintini, 2009) con cardiopatía isquémica.

---

<sup>4</sup> La escala de Holmes y Rahe es una lista de 43 acontecimientos vitales a los que se otorga una puntuación en función de lo estresantes que son para la persona que los experimenta. La puntuación no viene dada solamente por ser sucesos negativos, sino por la incertidumbre que genera en la persona que los experimenta (RB Psicólegs, 2012, disponible: psicolegs.wordpress.com).

<sup>5</sup> El índice de reactividad al estrés (IRE) se define como "el conjunto de pautas habituales de respuesta cognitiva, emocional, vegetativa y conductual ante situaciones percibidas como potencialmente nocivas, peligrosas o desagradables" (Monterrey, González de Rivera, de las Cuevas y Rodríguez Pulido, 1991, p. 1).

Si bien es cierto que los estrógenos ayudan a manejar el estrés de una mejor manera que el sexo masculino, los estudios han demostrado que las mujeres tienen un mayor riesgo de sufrir una enfermedad del corazón después de la menopausia, como consecuencia de la disminución de esta hormona (Centro de Información Cardiovascular del Texas Herat Institute, 2014).

En todo caso y, a nivel mundial, entre las enfermedades no transmisibles, la cardiovascular es considerada como la primera causa de muerte. Para el año 2004 según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la República Bolivariana de Venezuela registró una tasa de mortalidad debido a esta causa de 209 por cada 100.000 habitantes (OMS, 2009).

Asimismo, el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) de Venezuela<sup>6</sup> indicó que las enfermedades del corazón son la primera causa de muerte y en el Estado Mérida la enfermedad cardíaca, según este ente, también ocupa el primer lugar como causa de mortalidad (MPPS, 2006).

Debe añadirse que entre las enfermedades cardíacas, la cardiopatía isquémica es la más frecuente; pues incluye una progresión de condiciones patológicas tales como la erosión y rotura de las placas arteriales coronarias, activación de plaquetas y trombos.

Una de las causas de la cardiopatía isquémica es la formación de ateromas resultantes del engrosamiento y endurecimiento de las paredes de las arterias causado por depósitos de placas de colesterol-lípidos-calcio en el revestimiento de las arterias (Boronat y cols., 2005; Bishop, Fody y Schoeff., 2007; Delgado y cols., 2012).

---

<sup>6</sup> Según su Anuario de mortalidad 2006, elaborado por la Dirección de Información y Estadísticas de Salud, adscrita a la Dirección General de Epidemiología.

El trombo está compuesto por fibrina, plaquetas y células sanguíneas, y su formación es condicionada por la pérdida del equilibrio entre la lesión endotelial, estasis e hipercoagulabilidad. Esta anomalía puede estar relacionada con la ruptura del ateroma, la erosión superficial de la íntima, la disminución plasmática de los inhibidores de la coagulación y/o la activación descontrolada de mecanismo de coagulación (Altman, Rouvier y Scazzioti, 2000; Delgado y cols., 2012).

Algunos autores señalan que la predisposición a la trombosis está relacionada con:

a) Antecedentes familiares y personales, etnia, edad y ~~género~~ sexo (Herrmann y cols., 2004; Zeltser y cols., 2004).

b) Estilo de vida: obesidad, sedentarismo, tabaquismo, comportamiento psicológico y estrés mental (Flegal, Graubard, Williamson y Gail, 2005; Wang y Liao, 2004; Zimlichman y cols., 2004; Strike y cols., 2004).

c) Factores hemostáticos: factor VII, fibrinógeno, factor de Von Willebrand, antitrombina, proteína C, proteína S, disminución del inhibidor del mecanismo extrínseco de activación de la coagulación (*tissue Factor Pathway inhibitor*, TFPI), disminución de la actividad fibrinolítica (Cushman y col, 2003; Lowe y col, 2004);

d) Factores fisiológicos: embarazo, menopausia, uso de anticonceptivos orales (Azoulay, 2004; Walker, 2003; Zimlichman y cols., 2004).

e) Patologías: dislipemias, diabetes, hiperhomocisteinemia, neoplasias, cirugías, politraumatismos, sepsis, asma, adicción a la marihuana (Cazalets y col., 2003; Curb y col., 2004; Lahoz y Mostaza, 2007; Lin, y col., 2003; Moreno, y Fuster, 2004; Paganini y col, 2003; Yildirim y col., 2004).<sup>7</sup>

---

<sup>7</sup> El Ministerio de Sanidad y Consumo, la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Arterioesclerosis en el año 2000, mencionan que entre los factores de riesgo para desarrollar enfermedad

Asimismo, la tabla del *Adult Treatment Panel III* (ATP III: *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*, 2001) utiliza para la estimación de riesgo coronario la edad, el sexo, el colesterol total y el colesterol HDL, la presión arterial sistólica y el tabaquismo durante el último mes, además de ubicar a los pacientes diabéticos automáticamente en el grupo de alto riesgo.

Evidentemente, que el estrés es un factor de riesgo que genera ciertos procesos fisiológicos relacionados directa e indirectamente con la formación de ateromas.

En la aterosclerosis se ha estudiado el papel que desempeña la modificación oxidativa de las lipoproteínas aterogénicas en la presencia y progresión de ésta. Se observa que la concentración elevada de la lipoproteína de baja densidad (LDL), constituye uno de los mayores factores de riesgo para la aterosclerosis pues promueve la formación de la placa de ateroma. Calmarza (2008), indicó:

En la actualidad es aceptada la teoría oxidativa de la arteriosclerosis que considera la lesión arterial inicial, la estría grasa y progresión a la placa de ateroma, íntimamente asociadas a la acumulación de macrófagos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que han sido mínimamente oxidadas.

Es de advertir que la modificación oxidativa de las lipoproteínas aterogénicas se encuentra relacionada con el estrés psicológico.

En el entendido que el estrés crónico es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y, visto que las mujeres tienen un ritmo de vida

---

aterosclerótica están: la dislipemia (colesterol total y colesterol de la LDL elevado, colesterol de la HDL bajo y triglicéridos elevados), el tabaquismo, la elevación de la presión arterial, la elevación de la glucemia y la historia familiar de enfermedad coronaria prematura.

acelerado que puede afectar su salud, como consecuencia de los desequilibrios orgánicos que ocasiona.

Se puede decir entonces que el estrés aumenta la HSP60, entonces produce cambios bioquímicos metabólicos que pueden traer como consecuencia el desequilibrio de los oxidantes anti-oxidantes, lo que a su vez provocaría la oxidación del colesterol de la LDL, contribuyendo así a la progresión del ateroma y por ende al progreso de la enfermedad coronaria.

Por ello, en la presente investigación se plantea conocer ¿Cuál es la relación entre la escala de Holmes y Rahe, el índice de reactividad al estrés y los marcadores bioquímicos de estrés como potenciadores de enfermedad cardiovascular en pacientes femeninas con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación?.

## **1.2. Objetivos**

### **1.2.1. Objetivo General**

Analizar la relación entre la escala de Holmes y Rahe, el índice de reactividad al estrés y los marcadores bioquímicos de estrés como potenciadores de enfermedad cardiovascular en pacientes femeninas con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación.

### **1.2.2. Objetivos Específicos**

1. Clasificar los grupos de estudio según el diagnóstico de reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación y la escala reajuste social de Holmes y Rahe.

2. Determinar el índice de reactividad al estrés en los grupos de estudio

3. Analizar la presencia de marcadores bioquímicos de estrés en los grupos de estudio.

4. Relacionar los valores obtenidos entre la escala de Holmes y Rahe, el índice de reactividad al estrés y los marcadores bioquímicos de estrés como potenciadores de enfermedad cardiovascular en pacientes femeninas con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación.



### 1.3 Justificación de la Investigación

La realización de la investigación es importante desde el punto de vista médico, debido a que el estrés es un problema de salud pública que debe minimizarse para mejorar la calidad de vida de la población. La OMS (1990) y la OPS (1990) referidas por Reyes, Ibarra, Torres y Razo (2012), indicaron que el estrés era una de las enfermedades del siglo XX y por sus dimensiones se ha convertido en un problema que debe ser atendido por las instituciones estatales.

En el estado físico y psicológico de toda persona influye un suceso perturbador, así como condiciones ambientales positivas y negativas y cualquier cambio para el que no esté preparado se puede convertir en un factor estresor. Visto que el estrés es uno de los factores que puede desencadenar enfermedades cardiovasculares, el estudio tiene relevancia pues según la OMS estas patologías representan la principal causa de muerte en el mundo y la lesión aterosclerótica es una de las causas más frecuentes entre estas enfermedades.

La formación de estas lesiones es el resultado de diversos factores de riesgo, ya mencionados<sup>8</sup>, y a nivel clínico se puede mencionar el síndrome metabólico<sup>9</sup>, como condición que predispone y agrava la posibilidad de sufrir enfermedades cardiovasculares.

---

<sup>8</sup> Para su control a nivel del laboratorio bioquímico se utilizan las determinaciones de rutina como perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos) y la glucosa.

<sup>9</sup> El *Síndrome metabólico* es un conjunto de alteraciones que se caracteriza por la presencia de factores de riesgo lipídicos y no lipídicos de origen metabólico que se encuentran estrechamente relacionados con un estado de resistencia insulínica que representan un importante riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Según el *Adult Treatment Panel III* (ATP-III), se establece el diagnóstico de SM cuando hay tres o más de los siguientes hallazgos: Obesidad abdominal (circunferencia de cintura >102 cm en varones y >88 cm en mujeres), Hipertrigliceridemia (>150 mg/dl), HDL bajo (<40 mg/dl en varones; <50 mg/dl en mujeres), HTA (>130/85 mmHg) y Glucemia en ayunas elevada (>110 mg/dl).

Los nuevos conocimientos de los posibles mecanismos de la formación de ateromas indican que posiblemente un aumento de la LDL oxidada y de la Hsp60, en conjunto con el padecimiento del síndrome metabólico potencian la formación del ateroma, por lo que las determinaciones de la mayoría de estos analitos, su comparación entre sí y con los marcadores ya existentes, es necesaria para establecer si dichas determinaciones pueden ser utilizadas como una herramienta que pueda contribuir al diagnóstico y pronóstico precoz de estas enfermedades cardiovasculares que tanto afectan a la sociedad moderna.

El estudio tiene relevancia social, dado que conocer la relación que existe entre el estrés y la enfermedad cardiovascular en las mujeres, es útil para contribuir con su prevención y mejorar así su expectativa de vida. Evidentemente la mujer tiene una gran responsabilidad en sus trabajos y como sostén de familia, conducta observada particularmente en el Estado Mérida de Venezuela. El hecho de determinar estos marcadores bioquímicos como potenciadores de riesgo contribuiría a establecer el cuadro clínico de las pacientes femeninas tratadas en la Unidad de Psiquiatría del IAHULA y hacer el seguimiento correspondiente.

También destaca la relevancia económica del estudio, debido a que un diagnóstico oportuno de riesgo a la enfermedad cardiovascular es de utilidad para ofrecer a las pacientes femeninas un tratamiento adecuado, que beneficia a la sociedad merideña garantizando su incorporación con continuidad al proceso productivo regional y la crianza de sus hijos.

Además, sirve para dar a conocer la importancia que tiene para la sociedad en general, el manejo del estrés logrando así una mejor calidad de vida.

Lo que justifica entonces la presente investigación, y le da el nivel doctoral a la misma, es que hasta ahora no se ha analizado la relación entre el conjunto de todos estos elementos. Es de suponer que existe una relación directa entre la escala de Holmes y Rahe, el índice de reactividad al estrés y los marcadores bioquímicos de estrés (factores metabólicos y antropométricos: Tensión arterial, circunferencia abdominal, glicemia, perfil lipídico, índice de Castelli antiHsp60 y LDL-oxidada) como potenciadores de enfermedad cardiovascular en pacientes femeninas con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación.

Ello sugiere que la interacción de estos indicadores guarda una relación fisiopatogénica con la aparición de la enfermedad arterioesclerótica y que a su vez estas pacientes con estrés crónico presentan un mayor riesgo, comparadas con aquellas con un alto nivel de estrés psicosocial y con las de un bajo nivel de estrés psicosocial o grupo control.

Lo que se quiere asociar y demostrar es que a mayor estrés psicosocial y mayor índice de reactividad al estrés mayor riesgo hay de padecer enfermedades, si esto se hace crónico puede conllevar a reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación, lo que provoca alteraciones de los marcadores bioquímicos habituales para riesgo cardiovascular como lo son el perfil lipídico y la tensión arterial, la circunferencia abdominal. Además es lógico pensar que aumentara notablemente la proteína de estrés, y el desequilibrio oxidativo con la concomitante oxidación de la LDL lo que potencia el riesgo cardiovascular confirmándose dicho riesgo con la determinación del índice de Castelli, el cual es un marcador económico, sencillo y práctico para predecir el riesgo a enfermedades cardiovasculares (aterogénicas) con significado clínico ya evidenciado, sin embargo tampoco hay investigaciones de este índice en este tipo de pacientes.

## **CAPITULO II**

### **REFERENTES TEÓRICOS**

“Ahora que tenemos todas las comodidades, nos  
ahogamos en un vaso de agua  
(Josefa Ramona Tejón)”

Esta parte del trabajo de grado presenta las teorías y conocimientos existentes sobre el tema a investigar, sustentado en las referencias bibliográficas, lo que conlleva una investigación secundaria previa a la obtención de datos (Piñango, 2007, p. 94). En virtud de lo anterior, se presentan aspectos teóricos relacionados con el tema objeto del presente estudio.

#### **2.1 Antecedentes de la Investigación**

Como antecedentes se mencionan los estudios que guardan relación con este trabajo. Es de comentarse que en varias investigaciones se observa la relación que tienen los cambios bioquímicos metabólicos que produce el estrés, específicamente el desequilibrio de los oxidantes y anti-oxidantes, condición que favorece la oxidación del colesterol de la LDL, lo que conllevaría a la progresión del ateroma y por ende el progreso de la enfermedad coronaria.

Es de señalarse que se ha comprobado que el estrés aumenta la Hsp60 y esta proteína se vincula con la enfermedad coronaria, de allí que es relevante conocer la relación de este trastorno con el aumento de la Hsp60 y la LDL oxidada como potenciadores de enfermedades cardíacas.

La investigación de Guerra (2000), cuyo título es “Estrés Oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes”, para el Servicio de Medicina

Interna del Hospital de Navarra y publicado en la Revista Anales de Medicina Interna. Es una investigación descriptiva.

Según la investigadora, la oxidación es un proceso bioquímico de pérdida de electrones siempre asociado a otro de captación que se denomina reducción. Este es un proceso normal para la vida pues participa en los procesos de obtención de energía celular. Cuando se produce un exceso de oxidación se produce el estrés oxidativo, que es una realidad compleja en todos los niveles biológicos, que no se pueden medir ni definir en un solo parámetro.

La autora concluye que hay una multitud de enfermedades que se han relacionado con el estrés oxidativo y la generación de radicales libres. Por eso terapias antioxidantes y dietas ricas o enriquecidas con antioxidantes parecen prevenir o al menos disminuir el deterioro funcional orgánico originado por un exceso de estrés oxidativo.

Dicho estudio se menciona como antecedente investigativo, por cuanto estudia el estrés oxidativo y cita la aterosclerosis como una de las enfermedades vinculada a este proceso que afecta el equilibrio celular.

El trabajo de Corzo (2004), titulado “Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en trabajadores de empresa metalmecánica”, presentado para optar al grado de Magíster Scientiarum en Salud Ocupacional de la Universidad del Zulia. Es un estudio observacional, de tipo trasversal, en el que se realizó una historia médico- ocupacional y examen físico, electrocardiograma de reposo y pruebas de laboratorio analítico (hematología completa, colesterol, triglicéridos, creatinina y examen de orina).

El objeto de trabajo es la determinación de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en trabajadores de empresa metalmecánica. Los

resultados fueron clasificados y caracterizados según estándares convencionales. La evaluación del riesgo cardiovascular mediante la ecuación Framingham determinó una media y desviación estándar de  $8.2 \pm 0.5$  puntos para los hombres y  $5.3 \pm 0.2$  para las mujeres; no obstante, el puntaje clasificó la probabilidad del evento coronario a 10 años, como bajo riesgo cardiovascular en 34 hombres y cinco mujeres, y riesgo cardiovascular alto en 1 hombre (2.5%) (Hipertenso, obesidad moderada, colesterol elevado, fumador y mayor de 40 años). Los factores de riesgo cardiovascular determinador en el estudio, permitirán tomar medidas de prevención y control que modifiquen las causas que afectan la salud de los trabajadores.

Este estudio es importante debido a que muestra la influencia que tiene el estrés, en la concurrencia de factores como la obesidad y el aumento de colesterol en sangre.

El estudio de Orozco (2009), titulado “Relaciones interpersonales asimétricas docente- estudiante, acoso psicológico, psicopatologías, reactividad interna al estrés, desgaste profesional en estudiantes de la facultad de odontología en la Universidad de Carabobo”. Trabajo publicado, presentado para optar al grado de Doctora en Patología Existencial e Intervención en Crisis, de la Universidad Autónoma de Madrid.

Se trata de un estudio de tipo descriptivo- correlacional, cuyo propósito es construir una aproximación teórica para orientar la comprensión de las relaciones interpersonales asimétricas entre los docentes-estudiantes, y como las situaciones estresantes confluyen a incrementar esta realidad, afectando el equilibrio biosicosocial del estudiante.

La orientación metodológica seguida por Orozco es la matriz epistémica de la complejidad con momentos cuantitativos y cualitativos guía el estudio.

Entre los aspectos teóricos se refleja: el acoso psicológico, los trastornos psicopatológicos, el agotamiento emocional, las respuestas internas al estrés.

La muestra estuvo constituida por 146 estudiantes universitarios y los instrumentos utilizados son: el LIPT -60 versión española a escala, el Índice de Reactividad al Estrés de González de Rivera (IRE-32), el SCL90, versión española y el MBI de Malasha.

Los resultados del primer momento se analizaron con pruebas paramétricas y no paramétricas, encontrándose los valores más altos en las dimensiones OBS, SOM y DEP, en cuanto a los valores del IRE fueron ligeramente más elevados en postgrado. La muestra según el sexo femenino, presenta los valores más elevados.

Con relación al LIPT 60, se destaca la subescala Intimidación manifiesta (IM), tanto en pregrado como en postgrado, con respecto al MBI, en los estudiantes presentan agotamiento emocional. Se concluyó que las situaciones estresantes que atraviesan los estudiantes y las relaciones interpersonales con el docente, son asumidas según la estructura dialogal de cada participante y a la temporalidad de esa relación.

El estudio es antecedente por cuanto hace referencia a la predisposición que existe en las mujeres a sufrir de estrés como consecuencia de las relaciones docente- estudiante, entendiendo que el mismo se incrementa en atención a la forma como cada persona lo internaliza.

Otro trabajo es el de Rodríguez (2002) titulado “Estrés y psicopatología en población normal, trastornos médico -funcionales y enfermos psiquiátricos”. El estudio se realizó en tres grupos de población diferentes: un grupo de

población no clínica, un grupo clínico de pacientes afectados con Disfunción Témpero-Mandibular y otro grupo clínico compuesto por pacientes psiquiátricos. Es un estudio de campo, empírico y transversal, con metodología correlacional-comparativa simple, presentado para la Universidad Complutense de Madrid.

Los objetivos específicos del trabajo son los siguientes: a.- Caracterizar y diferenciar los diferentes grupos de población respecto a su reactividad al estrés y su sintomatología psicopatológica; b.- En los grupos poblacionales estudiados, buscar relaciones diferenciales entre la sintomatología psicopatológica y la reactividad al estrés; b. 1.- Relacionar perfiles de sintomatología psicopatológica con niveles de reactividad al estrés en cada grupo poblacional; b.2.- Diferenciar dimensiones de estrés y psicopatología según el grupo poblacional, analizando cómo las variables de estrés y psicopatología se organizan y relacionan entre sí, según la población.

El estudio concluye que en los tres grupos estudiados existen diferencias significativas en reactividad al estrés y en sintomatología psicopatológica, con una tendencia tal que las mayores puntuaciones se producen en el grupo de mayor grado de desajuste comportamental (el grupo de enfermos psiquiátricos), mientras que las menores puntuaciones se observaron en el grupo no clínico. Por otra parte, la psicopatología no es exclusiva de las personas con trastorno mental, pues también se puede conseguir en las personas no clínicas o "normales". Se recomienda la utilización de métodos terapéuticos fomentadores de la disminución de la reactividad al estrés neurovegetativa mediante la estimulación trofotrófica.

Se utilizó como antecedente de investigación por cuanto estudia el estrés y estudia los aspectos clínicos de este trastorno sus efectos en la salud física y mental de las personas, advirtiendo que si bien está asociado a la enfermedad



mental, puede estar presente en personas que no presentan rasgos clínicos de este tipo de padecimiento.

En el estudio de Ventura, Blanco, Tuñon, Muñoz, Madrigal, Moreno, Céniga y Egido (2009), titulado “Biomarcadores en la medicina cardiovascular”, publicado en la Revista Española de Cardiología. Se explica que uno de los mayores retos de la medicina cardiovascular es encontrar la manera de predecir el riesgo de un sujeto de sufrir un evento trombótico agudo.

Destaca que en las últimas décadas, hay un gran interés en la búsqueda de biomarcadores diagnósticos y pronósticos que puedan ser identificados en sangre. Entre ellos, la proteína C reactiva ultrasensible es la más conocida. Otros, como el ligando de CD40 soluble, pueden predecir eventos cardiovasculares. Se señala que hasta el momento no hay un biomarcador aceptado en la práctica clínica y que actualmente, existen diversas técnicas de alto rendimiento como la proteómica, que permite la detección de múltiples biomarcadores potenciales.

Se concluye que la búsqueda de nuevos biomarcadores mediante técnicas proteómicas permitirá conocer nuevas proteínas que tengan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. Esas proteínas deberán tener poca variabilidad y se debe poder analizarlas con técnicas estándar y con bajo coste económico y de tiempo. Finalmente, el uso de un conjunto de biomarcadores (multimarcador) dará más información del grado de afección del individuo, así como de su pronóstico y su respuesta a un tratamiento.

La utilización de estos multimarcadores, en combinación con técnicas de imagen no invasivas, podría dar en el futuro la llave para prevenir las enfermedades cardiovasculares. Estas aproximaciones pueden identificar en un

futuro próximo nuevos biomarcadores que, junto con las técnicas de imagen, pueden ayudar a mejorar la predicción de eventos vasculares agudos.

Dicho estudio sirve de antecedente de investigación, en virtud que muestra la importancia que tienen estas sustancias en los estudios de la propensión de las personas a las enfermedades cardiovasculares, lo cual es utilidad para su diagnóstico y prevención.

El estudio de Pereira, Reyes, Domínguez, Rodríguez y Sánchez (2012), titulado “Colesterol Inmune y Aterosclerosis Coronaria demostrada por Angiografía”, presentado para el Instituto Nacional de Endocrinología y publicado en la Revista Cubana de Endocrinología. Es un estudio descriptivo, transversal en el que se analizaron 102 pacientes atendidos en la consulta de Cardiopatía Isquémica del Instituto Nacional de Cardiología y Cirugía Cardiovascular a quienes se les realizó una angiografía coronaria como parte del estudio.

El propósito es conocer la utilidad clínica del colesterol inmune como marcador diagnóstico para la aterosclerosis coronaria, así como asociar el colesterol inmune con otros parámetros lipídicos. Se observó que la concentración de este colesterol fue menor en sujetos supuestamente normales que en pacientes con aterosclerosis coronaria, y a su vez dentro de estos últimos fue mayor en pacientes con grado 3 de estenosis.

Se comprobó que existe una asociación positiva entre los niveles de colesterol inmune, colesterol total, y c-LDL, en el suero de los pacientes estudiados y el grado de severidad de la enfermedad arterial coronaria. No se demostró asociación entre el colesterol inmune y el resto de las variables lipídicas estudiadas.

De tal manera que niveles de “colesterol inmune” iguales o superiores a 17 mg/mL incrementan el riesgo de la aterosclerosis coronaria desde 1,3 a 8 veces, comportándose como mejor predictor de la severidad de la lesión coronaria y presencia de la aterosclerosis coronaria que los marcadores de riesgo lipídicos más comúnmente conocidos.

Dicha investigación sirve de antecedente investigativo, debido a que muestra la importancia del colesterol inmune en la detección de aterosclerosis coronaria. Se estudian los niveles de este biomarcador que aumentan el riesgo a sufrir de esta enfermedad.

## **2.2 Bases Teóricas**

Las bases teóricas se definen como "... los fundamentos y áreas del conocimiento que están relacionadas con el tema tratado" (Piñango, 2007, p. 96). Se muestran las teorías relacionadas con el tema objeto de estudio, relacionadas con el estrés y la enfermedad cardiovascular.

### **2.2.1 Estrés y su Proceso**

El estrés es una reacción fisiológica del organismo en la que concurren diversos mecanismos de defensa para enfrentar una situación que se percibe como amenazante. Es la sensación presente en el individuo de una tensión física o emocional que provoca frustración, nervios y furia. También es una forma de respuesta del organismo ante una acción agotante.

Selye (1936), referido por Orozco (2009), dice que la palabra estrés fue utilizada para "los estímulos capaces de desencadenar la Reacción de Lucha o Huida", además:

Selye consideró que ciertas enfermedades como la hipertensión, cardíacas y trastornos emocionales o mentales eran el resultado de cambios fisiológicos resultante de un estrés prolongado y que estas alteraciones podrían estar predeterminadas genéticamente. Considerando al estrés como un Síndrome o conjunto de reacciones fisiológicas no específicas del organismo a diferentes agentes nocivos del ambiente de naturaleza física o química (p. 73).

Evidentemente, es un trastorno que se deriva de una serie de factores externos visto que es una reacción a determinados estímulos externos al ser humano, que tienen repercusiones en el equilibrio biológico de quienes lo experimentan de manera crónica.

La American Psychological Association (2015), dice que se describe con frecuencia como "una sensación de agobio, preocupación y agotamiento... es

cualquier experiencia emocional molesta que venga acompañada de cambios bioquímicos, fisiológicos y conductuales predecibles” (s/p.).

Es de resaltar que esta sensación pone a la persona en un estado de alerta, le hace sentir que tiene situaciones que debe resolver de manera apremiante, y ciertamente es beneficioso en determinadas circunstancias pues está vinculado con el instinto de supervivencia. No obstante, experimentarlo continuamente afecta adversamente el sistema inmunitario, cardiovascular, neuroendocrino y nervioso central del individuo.

En la década de 1930, Hans Selye observó que todos los enfermos a quien estudiaba, independientemente de la enfermedad que padecieran presentaban síntomas comunes como cansancio, pérdida de peso y de apetito, astenia, entre otras y por eso llamó a este conjunto de síntomas el Síndrome de estar Enfermo.

En 1950 publicó su investigación más famosa “Estrés. Un estudio sobre la ansiedad”. El término estrés proviene de la física y fue adoptado por la psicología para denominar el conjunto de síntomas psicofisiológicos que constituyen la respuesta a cualquier demanda a la que sea sometida una persona.

Selye (1936), referido por Orozco (2009, p. 74), señaló que la respuesta al estrés se caracterizaba por las siguientes fases:

1. *Reacción de alarma*: En esta etapa el estímulo hace que el organismo experimente una sensación de amenaza se produce la alerta, activando el hipotálamo a que algunas glándulas liberen hormonas específicas como por ejemplo A.C.T.H (Adrenal Cortico Trohic Hormone) que manda mensajes a las

glándulas suprarrenales para que liberen cortisona, que a su vez estimula al hipotálamo en la liberación de adrenalina. Esta reacción es la respuesta normal a un agente específico y se produce en todo individuo que es sometido a una agresión.

2. *Estado de resistencia*: Se produce cuando el organismo está sometido en forma prolongada a una amenaza de agentes lesivos, físicos, químicos, biológicos o sociales y el organismo busca su adaptación a dichas demandas. En esta fase se puede llegar al equilibrio entre el medio ambiente interno y el externo.

3. *Fase de Agotamiento*: Esta es la etapa en la cual se produce por la disminución progresiva del organismo a situaciones de estrés prolongado, con un estado de deterioro y pérdida importante de las capacidades fisiológicas y con ello sobrevive la fase de agotamiento en la cual la persona puede sucumbir ante las demandas, ya que se reducen al mínimo sus capacidades de adaptación e interrelación con el medio.

Estas fases o etapas se experimentan cuando concurren factores desencadenantes. En un primer momento la persona se siente amenazada (estado de alerta), luego siente la necesidad de mantenerse en su estado de bienestar o confort (resistencia), y esto le genera cansancio (fase de agotamiento).

Labrador (1990), comentado por Orozco (2009), explica que la reacción al estrés ocasiona daños:

La respuestas sugieren que se activen una gran cantidad de recursos (a nivel fisiológico, cognitivo y conductual), ocasionando un desgaste importante para el organismo, sí la situación estresante desaparece, el organismo tiene la capacidad de recuperarse, pero sí la situación persiste con cierta intensidad, frecuencia y duración, pueden aparecer trastornos psicofisiológicos y psicopatológicos (p. 76).

De tal forma que la alteración fisiológica y psicológica resultante del estrés modifica el equilibrio de su funcionamiento orgánico y lo predispone a una cantidad considerable de enfermedades. Es así como una respuesta natural y necesaria para la supervivencia del organismo se confunde en una patología y esta confusión se debe a que este mecanismo de defensa puede acabar, bajo determinadas circunstancias frecuentes en ciertos modos de vida, desencadenando problemas de salud.

Cuando esta respuesta natural se da en exceso se produce una sobrecarga de tensión que afecta el organismo y provoca la aparición de enfermedades y anomalías patológicas que impiden el normal desarrollo y funcionamiento del cuerpo humano.

El efecto que tiene la respuesta estrés en el organismo abarca:

- Predominio del sistema nervioso simpático (vasoconstricción periférica, midriasis, taquicardia, taquipnea, ralentización de la motilidad intestinal, etc.).
- Liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), de cortisol y encefalina.
- Aumento en sangre de la cantidad circulante de glucosa, factores de coagulación, aminoácidos libres y factores inmunitarios.

Estos mecanismos los desarrolla el cuerpo para aumentar las probabilidades de supervivencia frente a una amenaza a corto plazo, no para que se los mantenga indefinidamente.

A mediano plazo, el estado de alerta sostenido afecta las reservas del organismo y puede producir diversas patologías como trombosis, ansiedad, depresión, inmunodeficiencia, trastornos de atención, diabetes, inmunodepresión, etc.

En todo caso, la reacción al estrés varía de individuo a individuo puesto que la misma es el resultado de condiciones genéticas y el desarrollo cognitivo y emocional. Cada persona según su sexo, edad, familia y medio ambiente, historia y cultura tendrá diferentes clases de estrés.

Llevar una vida afectada por el estrés tiene varias implicaciones. Por un lado se encuentran las alteraciones fisiológicas y por otro las de tipo emocional. Se trata de un trastorno que aumenta la sensación de agravio en las relaciones sociales, familiares y laborales, al tiempo que distorsiona la realidad. Vivir bajo estrés implica un deterioro físico, psicológico y relacional.

### **2.2.2 Clasificación**

Existen diversas clasificaciones del estrés. Millar y Dell, referidos por American Psychological Association (2015), presenta la siguiente:

- *Estrés agudo*. Proviene de las demandas y las presiones del pasado inmediato y se anticipa a las demandas y presiones del futuro próximo, como es breve no produce grandes lesiones y los síntomas más comunes son desequilibrio emocional: combinación de ira o irritabilidad, ansiedad y depresión, las tres emociones del estrés, así como problemas gastrointestinales. Este estrés se experimenta cotidianamente en las diferentes situaciones de la vida.

Este tipo de estrés es un trastorno de ansiedad, a medio camino del trastorno de estrés postraumático, en el que la persona sufre, temporalmente pero de forma aguda, un cuadro de ansiedad fisiológica, como respuesta a la experimentación de uno o varios sucesos altamente estresantes, donde se ha puesto en peligro la integridad física de uno mismo o de los demás.

- *Estrés Agudo Episódico*. Se experimentan por sujetos con vidas



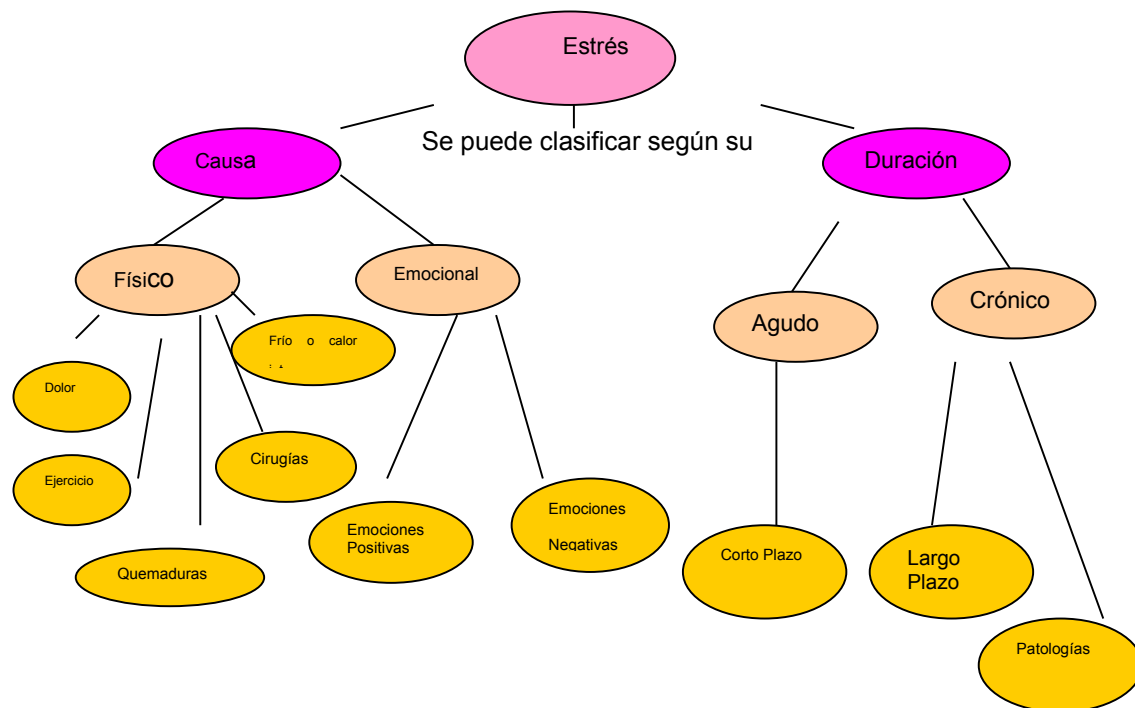
desordenadas o agitadas, dando la impresión de estar en crisis o en un caos. Las personas que padecen de este estrés, reaccionan de forma descontrolada, muy emocional, ansiosa y tensa. Siempre tiene prisa y su irritabilidad se convierte en hostilidad. Las relaciones interpersonales se deterioran y el lugar de trabajo se convierte en un sitio muy estresante para ellos.

Se indica que la personalidad "Tipo A" propensa a los problemas cardíacos es similar al caso extremo de estrés agudo episódico, pues tienen un impulso de competencia excesivo, agresividad, impaciencia y un sentido agobiador de urgencia. Además poseen una forma de hostilidad sin causa aparente, pero bien racionalizada y una inseguridad muy arraigada y este tipo de personalidades crea con frecuencia dicho estrés. Se trata de personas muy resistentes al cambio.

- *Estrés Crónico*. Este es un tipo de estrés agotador que desgasta a las personas cotidianamente, destruyendo su cuerpo, mente y vida. Este tipo de estrés se asocia con la pobreza, las familias disfuncionales, un trabajo que no satisface a la persona.

Es un tipo de estrés que se experimenta cuando una persona no ve una salida a su situación deprimida. La persona se ve sin esperanzas y abandona la búsqueda de soluciones y es el resultado de experiencias que afectan profundamente la personalidad. Sus efectos en la salud de la persona van desde el suicidio, el ataque al corazón, la apoplejía e incluso el cáncer.

González (2011) esquematiza el estrés atendiendo a los siguientes criterios:



**Gráfico 1. Clasificación del Estrés.**

**Fuente: González, 2011, disponible: [fisio-med.blogspot](http://fisio-med.blogspot.com).**

Este Gráfico presenta una clasificación del estrés orientada en los criterios de causa y duración, dividiéndolo en físico y emocional, así como agudo y crónico, esto según el ámbito de la vida humana que se vea afectado y desequilibrado como consecuencia de la situación estresante.

### **2.2.3 Estrés Oxidativo**

El término oxidación se asignó a la combinación del oxígeno con otros elementos, por lo que se define como “el proceso mediante el cual hay pérdida aparente de electrones de un átomo o ión” (Profesor en Línea, s/f., p. [www.profesorenlinea. cl](http://www.profesorenlinea.cl)). La oxidación es entonces la pérdida de electrones

experimentada por un elemento o un ión en beneficio de otro que se comporta como agente oxidante.

En general, las funciones normales de las células producen radicales libres y mediante el proceso oxidativo del oxígeno estos elementos van dañando las células en una especie de reacción en cadena que solamente puede ser frenada por los antioxidantes. Esta es una de las principales causas de envejecimiento.

La contaminación ambiental, las radiaciones, el humo del cigarrillo, agentes químicos, agentes infecciosos e incluso sustancias químicas que produce el propio organismo contribuyen directamente con la oxidación de las células.

Cuando el radical libre consigue robar al electrón que necesita para aparear su electrón libre, la molécula estable que lo cede se convierte a su vez en un radical libre, por quedar un electrón desapareado, comenzando de esta forma una reacción en cadena que destruye las células.

El continuo ataque de los radicales libres puede afectar e incluso dañar las estructuras de células, las cuales no funcionarán de forma adecuada y podrán desencadenar en enfermedades y procesos crónicos degenerativos.

El estrés oxidativo se define como la pérdida del equilibrio entre la producción de radicales libres o de especies reactivas de oxígeno y los sistemas de defensa antioxidante. De la misma manera:

El estrés oxidativo patológico es causado por un desequilibrio entre la producción de oxígeno reactivo y la capacidad de un sistema biológico de detoxificar rápidamente reactivos intermedios o reparar el daño resultante...

Este entorno reductor es preservado por las enzimas que mantienen el estado reducido a través de un constante aporte de energía metabólica. Desbalances en este estado normal redox pueden causar efectos tóxicos a través de la producción de peróxidos y radicales libres que dañan los componentes de la célula, incluyendo las proteínas, los lípidos y el ADN (Laboratorio de Estrés Oxidativo, 2015).

Se entiende que este proceso unido al creciente deterioro del óxido nítrico, contribuye al desarrollo de aterosclerosis, al provocar la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad y se produce a partir de la producción de especies reactivas de oxígeno, aniones superóxidos y moléculas de peróxido de hidrógeno; las que causan daño oxidativo y provocan la aparición de cascadas celulares.

De la misma manera, Ríos (2003) indicó:

El estrés oxidativo es un estado de la célula en el cual se encuentra alterada la homeostasis óxido- reducción intracelular, es decir el balance entre prooxidantes y antioxidantes. Este desbalance se produce a causa de una excesiva producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) y / o por deficiencia en los mecanismos antioxidantes, conduciendo al daño celular<sup>10</sup>.

En resumen, el estrés oxidativo se produce cuando hay un desequilibrio entre los radicales libres y los antioxidantes lo que ocasiona daños en el tejido celular. Las principales especies reactivas del oxígeno son el radical superóxido ( $O_2^-$ ), el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y el radical oxidrilo (HO). Una de las principales fuentes de EROs<sup>11</sup> es la cadena respiratoria donde ocurren transferencias de electrones.

---

<sup>10</sup> En analogía del término "estrés oxidativo", Hauslanden y Stambler han denominado "estrés nitrosativo" a la excesiva o desregulada formación del radical óxido nítrico (NO) y especies reactivas del Nitrógeno (ERNs) derivadas del mismo. Hauslanden y Stambler (1999), referido por Ríos (2003). El Estrés oxidativo y destino celular. Disponible: [www. Quimicaviva.qb.fcer](http://www.Quimicaviva.qb.fcer).

<sup>11</sup> Especies reactivas del Oxígeno.

En la misma, aproximadamente un 3% de los electrones provenientes de NADH, por la incompleta reducción del oxígeno, se desvían hacia la formación de EROs, que son capaces de oxidar macromoléculas biológicas, tales como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.

#### **2.2.4 Estrés psicológico y su fisiopatología**

Se ha explicado que el estrés en principio es una reacción que garantiza la supervivencia del ser humano. El problema se presenta cuando se convierte en un estado que lo agobia continuamente y es en este ámbito donde se vuelve patológico afectando la estabilidad de la persona. Fonseca (2008) señaló sobre el enfoque psicológico del estrés:

En este enfoque se enfatiza la interpretación que el individuo hace de la situación estresora y como es capaz de enfrentarlo.

Aquí se trata de explicar como las diferencias personales o individuales hacen diferente la reacción ante una misma situación. Analiza la capacidad del individuo para soportar o superar el estrés (p. 11).

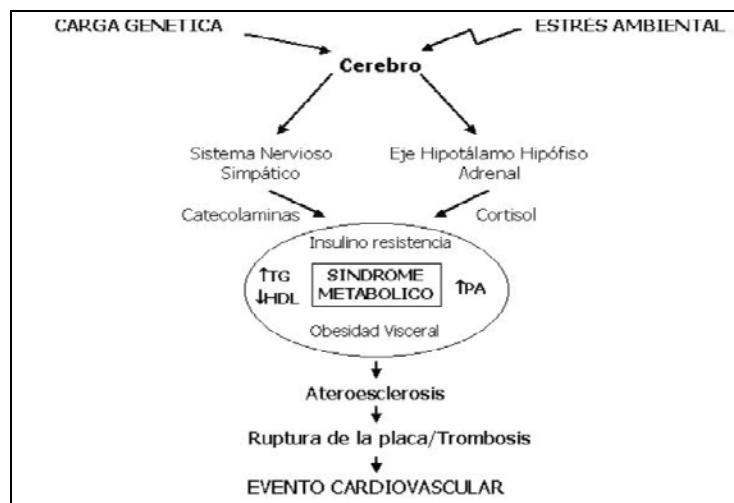
En efecto, este tipo de estrés se experimenta por la persona que se siente afectada por una situación y considera que no tiene los recursos emocionales para superarla. Es de señalarse que el estrés tiene tres grupos de efectos:

1. Consecuencias a nivel fisiológico. En este grupo se ubican las enfermedades que se derivan de este trastorno, debido a las alteraciones que produce:

- *La vía simpático adrenérgica o vía de Cannon*, implica la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas del simpático y de adrenalina en la médula suprarrenal. La respuesta de “alarma” desencadena factores que preparan al organismo para la lucha o la huida: hay taquicardia y aumento de la presión arterial, vasodilatación en los músculos esqueléticos y vasoconstricción en el área esplácnica y renal, liberación de glucosa en el hígado y de ácidos

grasos en el tejido adiposo, midriasis, y un estado de “alerta” en el sistema nervioso central (Coviello, 2006; Pinel, 2009).

- *La vía de Selye*, hipotálamo-hipófisis adrenal se inicia con la secreción de hormona liberadora de corticotrofina (CRH) del núcleo paraventricular en la eminencia media y de allí por transporte de los vasos hipotálamo hipofisarios al lóbulo anterior de la hipófisis donde produce la secreción de adrenocorticotrofina (ACTH) la que induce la liberación de cortisol en la corteza suprarrenal (Coviello, 2006; Pinel, 2009).



**Figura 1.** Esquema de la fisiopatología del estrés.

**Fuente:** Coviello A. *Estrés, hipertensión arterial y psicósomática. Revista de la Facultad de Medicina 2006; 7(1).*

2. Consecuencias a nivel psíquico. Se observan sentimientos como tristeza, falta de motivación, inutilidad, culpa o desesperanza, lo que trae como consecuencia un agotamiento.

3. Consecuencias a nivel conductual. Es menester referirse a la baja concentración del individuo que ocupa su tiempo en pensar en sus problemas. La persona al sentirse mal físicamente no estará concentrada e inclusive podrá ser agresiva.

### **2.2.5 Trastornos ocasionados por el Estrés**

Guerra (2000) menciona como procesos patológicos más significativos los siguientes:

1. *El envejecimiento*. El envejecimiento y la muerte pueden ser el resultado de la activación de genes específicos en un momento determinado del ciclo celular (apoptosis). La teoría de los RLO del envejecimiento supone que de este resulta de la acumulación de lesiones orgánicas debidas al RLO. También se da detectado una menor actividad proteólítica que en las células jóvenes, una disminución de las concentraciones de antioxidantes e inactivación de las enzimas detoxificadoras de RLO y una acumulación de proteínas oxidadas no degradadas.

2. *Ateroesclerosis*. La ruptura de placas, la trombosis y el evento cardiovascular, es la respuesta al estrés de la angiotensina II, molécula que interviene, ya sea por su aumento circulante o tisular del sistema renina angiotensina cerebral, siendo ésta un mediador inflamatorio que promueve el estrés oxidativo y un factor protrombótico que favorece el remodelado miocárdico y vascular, y la fibrosis (Yang, Wan y Zhu , 1996; Rosmond, 2005).

Guerra (2000), indicó que está demostrada la estrecha relación entre RLO y LDL y su aumento tiene un conocido valor predictivo directo en la aparición de ateroesclerosis (p. 327).

3. *Cáncer*. Se comenta que el desarrollo tumoral es un proceso complejo que se caracteriza por la presencia de necrosis celular del tejido sano, crecimiento incontrolado de células cancerosas, neovascularización de la zona afectada para asegurar el aporte de oxígeno y nutrientes al tumor, entre otros muchos fenómenos. Los radicales libres estimulan el crecimiento de células musculares lisas, lo que sugiere un papel del estrés oxidativo en la neovascularización tumoral o angiogénesis (Ibid.).

4. *La catarata senil*. El cristalino está sujeto a recibir radiaciones diversas, causantes de procesos químicos irreversibles, que con el tiempo producen su opacificación. Los radicales libres generados en el cristalino dan lugar al entrecruzamiento, desnaturalización, degradación de sus proteínas y otros efectos que afectan su normal funcionamiento (Guerra, 2000, p. 329).

5. *Insuficiencia renal aguda (IRA), crónica (IRC) y diálisis*. El daño tubular por isquemia es en parte ocasionado por el estrés oxidativo de la IRA. Los pacientes con hemodiálisis, tienen un aumento del estrés oxidativo, por una inadecuada eliminación de los RLO continuamente generados y esta situación lleva a la peroxidación lipídica (ibid.).

6. *Diabetes Mellitus*. Los altos niveles de glucosa característicos de la diabetes inducirían la glicosilación no enzimática de proteínas que altera su estructura. A concentraciones altas de glucosa, típicas de estados diabéticos, la producción de RLO se incrementa en presencia de metales de transición (ibid.).

7. *Hipertensión arterial*. Esta patología puede ser considerada como un conjunto de resultados sistémicos de las lesiones (vasculares, parenquimatosas, etc.) producidas por los RLO. Se ha encontrado el aumento de la peroxidación de lípidos, tanto en el plasma como en las membranas



celulares, así como el aumento en la cantidad total de lípidos y la disminución de la capacidad antioxidante.

La hipertensión arterial acelera la aterosclerosis, en parte por la sinergia entre la elevación de la presión sanguínea y por otros estímulos aterogénicos que inducen el estrés oxidativo en los vasos arteriales.

### **2.2.6 Escala de Holme y Rahe**

En 1967, los psiquiatras Thomas Colmes y Richard Rahe realizaron un estudio consistente en el análisis de los registros médicos de más de 5000 personas y elaboraron una lista de 43 acontecimientos vitales a los que se le otorga una puntuación en función de lo estresantes que pueden ser para la persona que los experimenta.

Para aplicarla se seleccionan de la lista los acontecimientos experimentados en el último año, y se suman sus puntuaciones. Si el número resultante se encuentra por debajo de 150 sólo hay un pequeño riesgo de enfermar a causa del estrés, entre 151 y 299 el riesgo es moderado, por encima de 300 puntos, el riesgo es importante (Ver anexo 1).

Como se puede ver, esta escala muestra de mayor a menor el grado de impacto que tienen en la vida de una persona determinados sucesos o acontecimientos, de cuya sumatoria dependerá el riesgo que tiene a enfermar por estrés.

### **2.2.7 Índice de Reactividad al Estrés**

González de Rivera (1989, 1991), citado por Orozco (2009, pp. 78-81), clasifica el estrés en función del lugar de entrada psicopatogénico y su grado de participación en la respuesta (ver anexo 2), definiendo tres factores:

1. *Factor interno*: Proveniente de las respuesta del individuo, lo que denomino Índice de Reactividad al Estrés y se define como: “el conjunto de pautas de respuestas neurovegetativas, cognitivas, conductuales y emocionales, ante situaciones percibidas como potencialmente nocivas, peligrosas y desagradables” (Op. cit., p. 78). En este caso se analizan las reacciones biológicas que afectan el organismo.

2. *Factores externos*: Comprende el estudio de los estresores medioambientales que puedan sobrecargar los mecanismos de defensa y regulación homeostática del individuo. Esto es atinente por ejemplo a las relaciones interpersonales, entre otras.

3. *Factores moduladores*: Representados por las variables del medio ambiente como las del individuo que no están vinculadas con la respuesta de estrés, pero actúan condicionando, modulando la interacción entre factores externos y factores internos de estrés.

Estos factores permiten afirmar que el estrés es visto González de Rivera, como un proceso cognitivo continuo de evaluación de recursos y demandas o en relación a las variables moduladoras que suavizan los efectos aditivos e interactivos de factores internos y externos.

Para el estudio de las reacciones internas del estrés González de Rivera, elaboró el cuestionario de “Índice de Reactividad al Estrés”, el cual permite establecer una medida de la forma de reaccionar habitual de las personas ante situaciones estresantes. Su aporte se evidencia en que cuantifica aspectos de respuestas cognitivas, emocional, vegetativa y conductual de las persona ante situación de estrés.

El (IRE-32), en cada uno de los ítems califica la intensidad de las pautas de respuestas habituales de acuerdo a una escala de Likert, que va de 0 (no experimento en absoluto esa reacción), 1 (si la experimento un poco), 2 (si la experimento moderadamente), 3 (si la experimento con bastante intensidad), 4 (sí la experimento con bastante o mucha intensidad). Los índices se obtienen mediante el conteo simple de los ítems seleccionados representando el índice de reactividad al estrés (Orozco, 2009, p. 80).

Además en el Índice de Reactividad se consideran las sub-escalas, que presentan las siguientes pautas habituales de respuestas:

- IRE Emocional: (IRE Emo), Depresión, entusiasmo, mayor energía, aprensión, miedo a enfermar, ansiedad, temores, angustias, agresividad, irritabilidad.

- IRE Cognitivo: (IRE Cog), Pensar sobre otra cosa, olvidar el problema, Intentar razonar la situación, culpar a algo o alguien, necesidad de estar solo, necesidad de estar acompañado, humor reírse de la situación.

- IRE Conductual: (IRE Cod), Aumento de la actividad, disminución de la actividad, rascarse, morderse las uñas, beber, fumar o tomar algo, comprobar repetidamente que todo está en orden, Inquietud, agitación, temblores, tics, espasmos.

- IRE vegetativo: (IRE Veg), Ahogos, disneas, palpitaciones, taquicardia, pérdida de apetito, dificultad para dormir, náusea, mareos, molestias abdominales, digestivas, cansancio, fatiga, micción frecuente, diarrea, aumento del interés sexual, disminución de interés sexual, cefaleas, parestesia, adormecimiento corporal.

Se entiende que el índice de reactividad propuesto por González de Rivera, abarca cuatro (4) aspectos del ser humano que deben estar

equilibrados para que se encuentre en armonía: Emocional, cognitivo, conductual y vegetativo.

### **2.2.8 Adaptación**

Los seres vivos han diseñado mecanismos para adaptarse y evolucionar, como consecuencia de los cambios medioambientales. Von Bertalanffy<sup>12</sup> (citado por Cazau) estudió el proceso de transformación experimentado por los organismos vivos para garantizar su supervivencia, atendiendo los siguientes aspectos:

1. *Cambio en el ser vivo y cambio ambiental.* En el ambiente se producen cambios, pero también estos ocurren en el ser vivo y los mismos pueden ser de tres tipos: a) Periódicos y autónomos originados en el sistema mismo (ejemplo funcionamiento orgánico); b) Cambios ocasionales provocados por estímulos externos al organismo, y cuya finalidad es hacer retornar al estado uniforme, c) Cambios a largo plazo, que tienen lugar en el contexto lugar vital.

Se afirma que el segundo tipo de cambio es el que ocurre en respuesta a los cambios ambientales y es el que describe adecuadamente el fenómeno de la adaptación, descrito como el comportamiento del ser vivo destinado a compensar los desequilibrios ocasionados por el entorno para preservar su estado uniforme. Biológicamente, los seres vivos cuentan con una fisiología que les permite diseñar mecanismos de adaptación y esto pone en evidencia su potencialidad para generar fuerzas contra cualquier perturbación. En aquéllos

---

<sup>12</sup> Ludwig Von Bertalanffy. Biólogo y filósofo reconocido por la teoría de sistemas, concepción totalizadora de la biología, en la que se conceptualiza el organismo como un sistema abierto, en constante intercambio con otros sistemas circundantes por medio de interacciones complejas. Habla de las relaciones simbióticas (sistemas que se necesitan uno al otro), sinérgicas (es una relación que no es necesaria para resulta útil para mejorar el funcionamiento), homeostáticas (nivel de adaptación permanente del sistema), entropía (desgaste por el transcurso del tiempo o por funcionamiento).

casos en los que el organismo exhibe adaptación el sistema ha podido autorregularse y llegar a la homeóstasis.

*2. Finalidades del comportamiento adaptativo.* Cualquier comportamiento de esta naturaleza posee por lo menos tres condiciones: a) Debe haber una perturbación de origen externo, b) Debe existir una capacidad del sistema de compensar la perturbación, c) Esta compensación debe estar orientada hacia un fin o meta. En efecto, se produce la circunstancia externa al organismo que altera el funcionamiento “normal” lo que obliga al sistema a crear un mecanismo o recurso que le permita enfrentarla y este proceso tiene como objetivo la superación del obstáculo, y consiguientemente, la supervivencia.

Para Von Bertalanffy este proceso es continuo, ya que, el organismo siempre buscaría nuevas situaciones que generaran desequilibrio para tender al estado uniforme y esta particularidad permite explicar el proceso evolutivo, debiendo advertirse que la adaptación va más allá de la biología trascendiendo a los diferentes ámbitos de la vida.

Así lo afirma Caruano (2013), quien indica que no sólo existe la adaptación biológica, puesto que el ser humano se adapta psicológica y socialmente “el objetivo de la adaptación psicológica se dirige al mantenimiento de la propia identidad y la autoestima” y la adaptación social “depende de las experiencias socioculturales de la sociedad de la que la persona es miembro”. La adaptación psicológica y social guarda relación con los aspectos de la vida humana que requieren ser equilibrados, frente a los embates externos, para que el individuo se sienta bien consigo mismo y con los demás.

En todo caso, la adaptación no es una capacidad o habilidad congénita, es un fenómeno que se desarrolla de modo paulatino y cuyo mecanismo regulador

se va formando en la propia experiencia que alcanza el organismo en su relación con el medio exterior (Rodríguez, 2013). En otras palabras, adaptarse refleja la lucha por la supervivencia y la vida es cambio, pues todo fluye y nada permanece en todos los seres vivos y con mayor razón en la vida humana sometida a constantes modificaciones externas al hombre.

Las jornadas cotidianas tienen diferentes retos que rompen con lo planificado inicialmente, siendo la flexibilidad como habilidad humana, la principal herramienta para facilitar este proceso y asumir lo positivo del cambio, pero sin lugar a dudas, este proceso de adaptación está acompañado a nivel emocional de un poco de estrés, porque cuando el ser humano tiene que abandonar su zona de confort y salir del terreno seguro y conocido se siente incómodo.

### **2.2.9 Trastornos de Adaptación**

El estrés como reacción se desarrolla por factores diversos que pueden ocasionar en quien lo experimenta trastornos de adaptación, como por ejemplo la muerte de un ser querido, la aceptación de los cambios generales en la vida o catástrofes inesperadas. De tal forma que son determinantes las estrategias de las que disponga para salir adelante, inteligencia, flexibilidad, factores genéticos y habilidades sociales, entre otros (Clínica DAM Madrid, 2015).

La sociedad globalizada tiene estímulos con un alto potencial estresor para todas las personas. Rodríguez (2013) comentó:

Todos los seres humanos han experimentado de una u otra forma las consecuencias y los síntomas ocasionados por la presencia del estrés, factor presente, constantemente, en la vida y el quehacer de los individuos. En la actualidad se asocia más que nunca la presencia de un agente estresor ante manifestaciones de ansiedad, depresión e irritabilidad; puesto que se hacen cada vez más

acuciantes factores como el cambio climático, la aceleración del ritmo de vida, el desempleo, entre otros.

No se puede predecir qué tipo de personas se ven afectadas y esto dependerá de sus destrezas sociales ante el evento y la forma como han aprendido a manejar los cambios como factores estresores. Es así como todas las personas en algún momento de su vida han vivido situaciones inesperadas, a las que tienen que adaptar su rutina de vida y esta sensación produce alteraciones fisiológicas importantes que merecen estudiarse.

Según Hales, Yudofsky y Talbott (2000) referidos por Rodríguez (2013), el trastorno adaptativo está relacionado con el estrés y se ubica entre la conducta normal y los trastornos mayores. Inicialmente se codificaba por etapas evolutivas, después se incorporó el trastorno de adaptación caracterizado por una inhibición del estado de ánimo de la conducta o de la actividad laboral o académica (DSM III). Posteriormente se incorporaron los síntomas físicos (DSMIII-R) y para la confección de DSM IV<sup>13</sup> se formularon nuevas modificaciones, y hasta la aparición de este último se había puesto un límite temporal de seis meses.

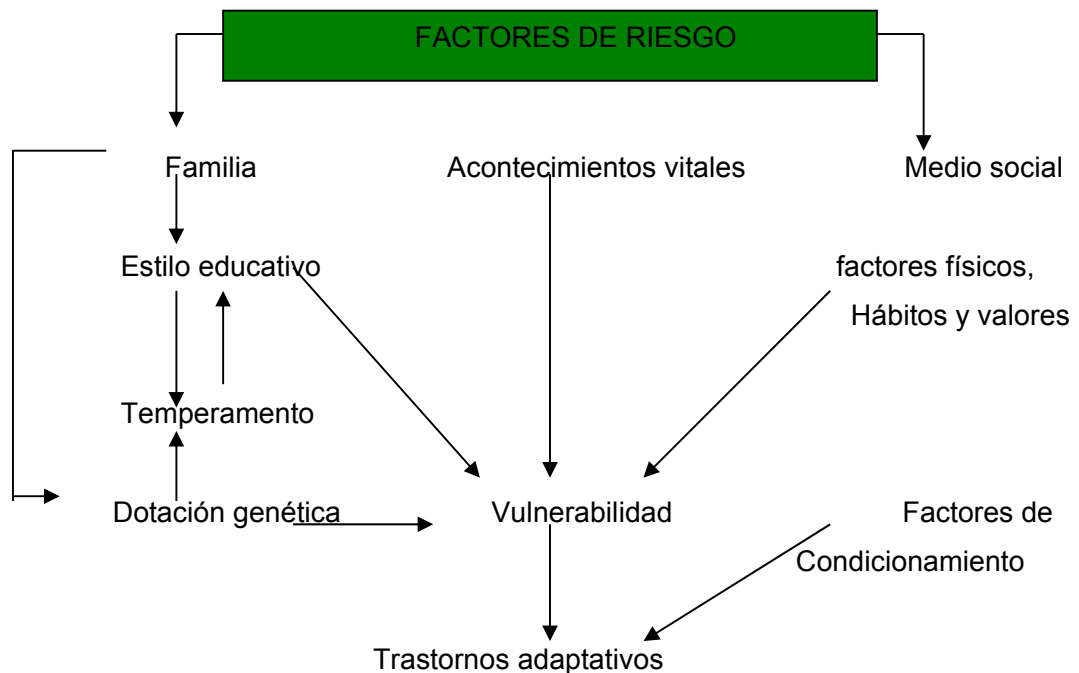
Ciertos individuos pueden tener una predisposición o vulnerabilidad especial a estos trastornos y a la forma en que se presentan. La susceptibilidad individual puede ser afectada por ciertos factores biográficos, genéticos y rasgos de personalidad.

Los síntomas pueden variar, pero en general tienen en común el hecho de que la reacción al factor estresante es peor o más excesiva de lo que se esperaría.

---

<sup>13</sup> DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.

La etiopatogenia de los trastornos de adaptación se resume en este esquema:



**Gráfico 2. Etiopatogenia del trastorno de adaptación.**

**Fuente:** Batlle (2009). Trastornos de adaptación. Universidad Autónoma de Barcelona, referido por Rodríguez, 2013.

Según el gráfico, acontecimientos en las relaciones familiares y sociales constituyen los principales factores de riesgo para el desarrollo de trastornos de adaptación, visto que el estrés es una respuesta influida por factores educativos, el temperamento y la dotación genética que determinan la resistencia que la persona puede tener en un área determinada de la vida, que luego repercutirá en otra.



En sociedades bajo la influencia occidental los cambios no son vistos de una manera positiva porque generan temor e incertidumbre. Acuña (2001) indicó: “Como mecanismo adaptativo que es, el cambio se halla implícito en su desarrollo, dado que nada permanece inmutable para siempre” (p. 33). De tal forma que la habilidad humana para superar una situación que implica cambios es variable y multifactorial. The University of Chicago Comer Children’s Hospital (s/f), indicó:

Un trastorno de adaptación es una reacción emocional o del comportamiento ante una situación identificable que provoca estrés o un cambio en la vida al cual una persona no se ha ajustado adecuadamente, o que de alguna forma constituye una respuesta no saludable ante esa situación o al cambio. La reacción debe producirse en un lapso de tres meses posteriores al suceso o al cambio que provoca el estrés.

Es de comentar que este tipo de trastornos muestra cuadros cuya principal característica es una respuesta psicológica negativa a uno o varios estresantes identificables que traen como consecuencia la aparición de síntomas emocionales o de comportamiento clínicamente significativos. En todo caso, debe tenerse en cuenta que la base de estas alteraciones se encuentra en el concepto de trauma como sobrecarga psíquica, con un sentimiento total o parcial de desamparo unido a inhibiciones, ya que el agente causante del estrés está dentro de la experiencia humana normal. La respuesta es desproporcionadamente intensa y la sobrecarga sorprendente, pero la alteración es moderada y temporal, lo que permite apreciar la relación entre la vulnerabilidad personal y el acontecimiento estresante (Kaplan, 1991, citado por Rodríguez, 2013).

Los síntomas del trastorno de adaptación son tan graves que afectan la vida social y laboral, entre los que se deben referir:

- Actuar desafiante o mostrar un comportamiento impulsivo.
- Actuar nervioso o tenso.

- Llorar, sentirse triste o desesperado y posiblemente aislarse de otras personas.

- Latidos cardiacos irregulares y otros síntomas físicos.

- Temblores o fasciculaciones (MedlinePlus, 2014).

Es así como el enfermo puede estar predispuesto a manifestaciones dramáticas o explosiones de violencia, pudiendo adoptar la forma de síndrome depresivo, ansioso, asténico o mixto. De allí que se puede dividir en los siguientes subtipos:

- *Tipo depresivo*: Predominan el ánimo depresivo, llanto o desesperanza.

- *Tipo ansioso*: Predominan el nerviosismo, la preocupación o inquietud o en el caso de los niños, el miedo a la separación de las figuras con mayor vinculación.

- *Tipo mixto* con ansiedad y estado de ánimo depresivo.

- *Con trastorno de comportamiento*: Manifestación predominante de alteración de comportamiento, en la que hay violación de los derechos ajenos o de las normas y reglas sociales, apropiadas a la edad.

- Con *alteración mixta* de las emociones y el comportamiento.

- *No especificado*: Reacciones desadaptativas a estresantes que no son clasificables en los subtipos referidos.

En todo caso la valoración clínica de la respuesta individual al estresante como desadaptativa o si el malestar asociado excede del que debería esperarse y los síntomas se analizarán teniendo en cuenta la edad, el sexo y el contexto cultural de la persona, debido a que la naturaleza, el significado, la experiencia a los estresantes y la evaluación de la respuesta a ellos puede variar por citados factores (Rodríguez, 2013). Lo anterior se justifica en que debe tenerse en cuenta las diferencias que existen en cada ser humano para llegar al trasfondo de sus padecimientos psicológicos, pues de ello dependerá que se diagnostique o no el trastorno de adaptación.

### **2.2.10 Fisiología femenina**

Visto que cada ser humano es diferente, otro de los retos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades está marcada por las diferencias biológicas entre el hombre y la mujer. Las particularidades de la fisiología femenina permiten comprender las diferencias de la sexualidad humana, las cuales radican esencialmente en la estructura del Sistema Reproductivo femenino, que dota a la mujer de hormonas para regular su funcionamiento con la secreción de estrógenos y la progesterona, siendo esenciales para la fecundación, implantación, embarazo y parto durante la etapa adulta.

Es menester decir que los estrógenos son hormonas femeninas producidas por los ovarios y su función principal es la maduración del aparato genital femenino para hacerlo fértil. Entre esos efectos se encuentran el crecimiento de cabello y uñas, aumento de la acumulación de la grasa corporal y en la zona genital, aumento de los senos, desarrollo del pezón y areola, amplitud de pelvis, ablandamiento de huesos, cambios en el sistema venoso y retención de líquidos. Las funciones de los estrógenos fuera del aparato genital femenino se resumen de la siguiente manera:

- Aparato osteoarticular. Contribuyen al mantenimiento de la masa ósea y a la fijación de calcio en los huesos.

- En las arterias. Facilitan la relajación de las paredes arteriales aumentando así el aporte sanguíneo a los tejidos. También ejercen efecto positivo sobre los niveles de colesterol y previenen la formación de la placa de ateroma.

- A nivel cerebral. Actúa sobre el flujo sanguíneo, aporte de glucosa, el crecimiento de las neuronas y los neurotransmisores, con un efecto positivo en el humor y la calidad del sueño, además de proporcionar una sensación de bienestar.

- A nivel urinario. Actúan en la mucosa de la vejiga y de la uretra y principalmente en el mantenimiento de la tensión de la uretra, para establecer una frecuencia urinaria regular y normal.

- Sobre la piel. Mantienen los niveles de colágeno y mantienen la proliferación vascular de la dermis, responsable del aspecto sano de la piel.

En efecto, el estrógeno cumple funciones que garantizan el funcionamiento del organismo femenino, intervinientes en el metabolismo, ayudan a controlar el colesterol en la sangre, además de actuar en la distribución de la grasa corporal, es por ello que al disminuir la presencia de estrógenos suele sobrevenir una mayor acumulación de grasas y un aumento del colesterol. Su papel es fundamental en el equilibrio, pues estimula la proliferación celular.

Por otra parte, la progesterona que se forma con la ruptura cíclica de un folículo ovárico, hace que el útero y los senos se desarrollen y funcionen correctamente. Esta hormona junto con los estrógenos mantiene equilibrado el organismo femenino.

Explica Urpadilleta (2015), que el hipotálamo además de regular las hormonas del estrés controla las hormonas sexuales del ciclo reproductivo femenino. En momentos de gran estrés, o cuando la mujer sufre de estrés crónico, la progesterona puede convertirse en cortisol, que se produce bioquímicamente como las hormonas sexuales y el resultado es una disminución de los niveles de progesterona en el organismo. Al mismo tiempo, los niveles de prolactina, hormona segregada por la hipófisis, se mantienen elevados, debido a las menores cantidades de dopamina, hormona del bienestar, lo cual dará lugar a una disminución del nivel normal de hormonas sexuales.

En líneas generales, la diferencia fisiológica de la mujer tiene su fundamento en la función reproductiva y su organismo está adaptado biológicamente para fecundar y llevar la gestación a término. Esto hace que su sistema endocrino produzca sustancias que influyen en su comportamiento.

### **2.3 Estrés en la Mujer**

El mundo actual muestra a las mujeres como altamente competitivas. La liberación femenina las incorporó al mercado de trabajo, rol que debe compaginar con otras responsabilidades, siendo una de las más importantes la conducción del hogar y esto ha generado cambios en sus hábitos de vida que se traducen en estresores. Estadísticamente, las mujeres desempeñan muchas actividades luchando contra una sociedad patriarcal donde predominan valores de poder, fuerza, éxito social y prestigio. Céspedes (2015), dice:

No se podría afirmar que la mujer asume un solo rol, ya que las mujeres actuales son consideradas totalmente multifuncionales; además de labores de madre y esposa, como es el caso de miles de mujeres en todo el mundo, se desempeñan como jefas de hogar y sustentadoras de una familia con el fruto de su propio trabajo. Está científicamente comprobado que la mujer usa más cerebro para almacenar y razonar información, mientras que el espacio cerebral del hombre para los mismos fines es sólo la mitad... por no hablar de que las mujeres tienen un gran gusto artístico, son más receptivas y sienten más que los hombres.

Resulta claro que las mujeres con una actitud proactiva en la sociedad contemporánea aportan valores positivos, al igual que cumplen con una función encomiable en el desarrollo, maternidad y crianza de los hijos. La mujer no sólo es madre y esposa, sino que también ocupa un rol laboral y estas variaciones han servido para que se sientan más positivas y fuertes, modificando su ámbito de participación.

El papel de las féminas en el mundo de hoy, que le suma importantes cargas y responsabilidades en relación con los cambios biológicos que experimenta como consecuencia de las características particulares de su fisiología, hace que estén sometidas a presiones que otros grupos de edades no reciben y tengan una susceptibilidad específica asociada a su condición. Sidelski (s/f) expresó:

Las mujeres y los varones no experimentan estrés de la misma manera. Variaciones en la sensibilidad a lo largo del ciclo menstrual, el tipo de estresores que enfrentan, los distintos significados que atribuyen al mismo problema, el modo en que afrontan las dificultades, así como una distinta visión de la vida en general, son los factores importantes que marcan esta diferencia. ... existen ciertas situaciones que se presentan con mayor prevalencia (incluso exclusivamente) en las mujeres.

Así como la exposición a eventos relacionados con violencia física, guerra o combate, suele generarse más frecuentemente en el género masculino, la mujer presenta otro tipo de estresores que son prácticamente de su exclusividad: embarazo (con o sin pareja estable); convertirse en único sostén de sus hijos, no quedar embarazada en casos en que sí lo desea; ser víctima de violencia o acoso sexual; recibir maltrato físico o psicológico en su hogar; no desarrollar adecuadamente su carrera profesional por elegir desempeñar más eficazmente su rol de ama de casa y madre, son los clásicos ejemplos...

Las diferencias psicológicas entre el hombre y mujer radican esencialmente en que el varón busca la solución de los problemas atribuyendo las causas a factores externos, en tanto que las féminas se enfocan en el manejo de las emociones, pues consideran que los problemas surgen de factores internos, si se siente bien consigo misma los factores externos serán solventados. De allí que el sexo masculino ante los problemas pasa a un estado de acción y agresividad, frente a las mujeres que tienen una mayor tendencia a deprimirse.

Además, las mujeres tienen una percepción pesimista de sus propias capacidades y tiende a generalizar esta situación en los demás ámbitos de su vida, motivo por el cual la autoestima de la mujer se ve afectada con mayor frecuencia que la de los hombres. Así lo destaca Navarro (s/f):

La mujer desea alcanzar éxitos a nivel profesional y esto implica un alto nivel de exigencia. Mantenerse en esta situación de forma permanente genera estrés. A la mujer actual le preocupa su porvenir, en ocasiones le desconcierta el presente, y ello produce irritabilidad, ansiedad, estados depresivos, problemas a la hora de conciliar el sueño, pérdida del interés en las relaciones sexuales, disminución del apetito. Empieza en forma de tensiones, debilidad general, pero con el transcurso del tiempo se manifiestan lesiones y estados depresivos graves.

Sin duda, la mujer actual tiene un proyecto de vida propio y esa lucha que asume contra el machismo ha traído como consecuencia que se imponga a sí misma metas muy exigentes y con su visión peculiar de la realidad enfrenta las situaciones estresantes de una manera diferente al hombre, lo que le ocasiona en algunos casos problemas de salud.

Otra de las diferencias que existe en relación con la manera de asumir el estrés es la empatía, pues las mujeres suelen ser mucho más empáticas que los hombres como consecuencia de la secreción de oxitocina conocida como la “hormona del amor”<sup>14</sup>.

#### ***2.4 Anatomía de las Arterias***

Las arterias son los vasos sanguíneos que llegan la sangre oxigenada (exceptuando las arterias pulmonares) desde el corazón hacia las demás partes del cuerpo, nacen de un ventrículo y sus paredes son muy resistentes y elásticas. Son conductos membranosos, elásticos, con ramificaciones

---

<sup>14</sup> La oxitocina es una hormona producida por los núcleos supraópticos y paraventricular del hipotálamo, relacionada con los patrones sexuales y con la conducta maternal y paternal que actúa como neurotransmisor en el cerebro.

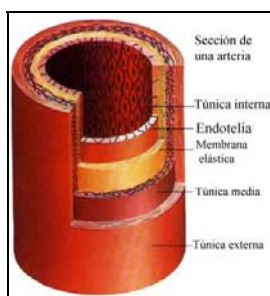
divergentes, encargados de distribuir en todo el organismo la sangre expulsada de las cavidades ventriculares del corazón en cada sístole.

En la estructura de los vasos arteriales se observan tres capas concéntricas que desde la luz hasta el exterior se denominan: íntima, media y adventicia, las cuales poseen funciones distintas y complementarias para su funcionamiento. Es de señalar que la *íntima* se compone de una capa de células endoteliales (un epitelio simple plano), rodeadas de una membrana basal subendotelial y de un tejido conectivo laxo subendotelial. Este tejido es común en las venas y arterias.

Por otra parte, la *media* está formada por células musculares lisas dispuestas concéntricamente, y embebidas en una matriz extracelular. La adventicia se encuentra separada de la capa media y se compone de tejido conectivo fibroso. También posee fibras elásticas y fibras de colágeno, en proporción variable según el tipo de arteria, es una capa de aspecto compacto y espesor regular.

En tanto que la *externa o adventicia* está formada por tejido conjuntivo laxo, compuesto por fibroblastos y colágeno. Es menester decir que los límites de estas tres capas están bien definidos en las arterias. Las arterias presentan una lámina elástica interna separando la íntima de la media, y (a excepción de las arteriolas) presentan una lámina elástica externa que separa la media de la adventicia. De seguidas se muestra una figura de la estructura de la arteria:





**Figura 2. Corte transversal de una arteria.**

**Fuente:** [http://www.araucaria2000.cl/s\\_circulatorio/sistema\\_circulatorio.htm](http://www.araucaria2000.cl/s_circulatorio/sistema_circulatorio.htm).

Sobre su *disposición general*, cabe indicarse que a medida que se alejan del corazón, las arterias se subdividen en ramificaciones cada vez más tenues, las arterias dan ramas terminales y ramas colaterales y estas últimas pueden seguir un trayecto recurrente.

En cuanto a su *conformación exterior* como se puede apreciar, las arterias son tubos redondeados, aún en estado de vacuidad de diámetro variable de 1 a 8 mm, su dirección es rectilínea: sin embargo, existen flexuosidades arteriales normales y otras patológicas (en los viejos). En su terminación se resuelve en capilares que las unen al sistema venoso las cuales a veces se juntan con este mismo por vasos más voluminosos.

Sobre su *nomenclatura* dos troncos arteriales salen del corazón: La arteria pulmonar, de ventrículo derecho y la arteria aorta, del ventrículo izquierdo. La arteria de mayor diámetro recibe el nombre de arteria elástica porque su capa media contiene una alta proporción de fibras elásticas y sus paredes son relativamente delgadas en relación con su diámetro.

Las arterias de calibre intermedio se llaman arterias musculares porque su túnica media contiene más músculos lisos y menos fibras elásticas que las

arterias de conducción. En ellas son posibles la vasoconstricción y la vasodilatación en mayor grado, para regular el flujo sanguíneo, a estas arterias se les conoce como arterias de distribución.

Por otra parte, la arteriola es un conducto de diámetro muy pequeño, resultado de la división de una arteria, la cual distribuye la sangre a los capilares de una arteria y los capilares son arterias que al entrar en los tejidos se ramifican en incontables vasos microscópicos que por lo regular conectan arteriolas con las vénulas. Estas llegan a casi todas las células del cuerpo y su función consiste en permitir el intercambio de nutrientes y desechos en la sangre y las células de tejidos a través del líquido intersticial (Cuevas y Asín, 2000 y Sistema Arterial, 2012, [www. uv. mx](http://www.uv.mx)).

Es oportuno agregar que el endotelio desempeña un papel esencial en la fisiopatología arterial, pues controla el tono vascular, la coagulación, la trombosis, el estado quiescente de las células musculares lisas y la adhesión de los leucocitos. Martín y cols (2009) indicaron “Entre las causas de disfunción endotelial, se encuentran los factores de riesgo cardiovascular y los factores hemodinámicos, pues se sabe que el endotelio se daña en los lugares donde hay más turbulencia de la sangre” (p. 678). Es así como la disfunción endotelial se asocia con vasoconstricción, hipercoagulación, trombosis, adherencia de leucocitos al endotelio y proliferación de células musculares lisas.

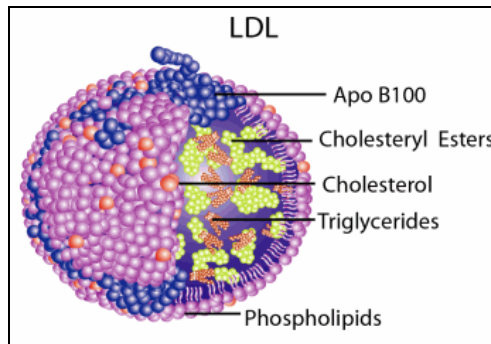
En todo caso, el sistema circulatorio integrado por venas y arterias es fundamental para mantener la vida, pues su función es propagar el oxígeno y los nutrientes a todas las células y retirar el dióxido de carbono y los productos de desecho, el mantenimiento del pH fisiológico y la movilidad de los elementos, las proteínas y las células del sistema inmunitario.

### **2.4.1 Rol de los lípidos**

Según De La Borda (2015), “los lípidos son moléculas orgánicas que se encuentran en nuestro organismo y forman parte del complejo funcionamiento del metabolismo. Además, se almacenan para dar energía”. Los lípidos o grasas no pueden disolverse en agua y entre ellos se encuentran los triglicéridos (TG), el colesterol libre (CL), el colesterol esterificado (CE) y los fosfolípidos (FL). Constituyen un complejo grupo de compuestos solubles en disolventes no polares y que se encuentran en tejidos animales y vegetales.

Los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo constituyen la reserva energética más importante especialmente en climas fríos. El colesterol forma parte de las membranas celulares y es el precursor de las hormonas esteroideas y de los ácidos biliares, los lípidos son solubles en grasa y para circular en la sangre que es un medio acuoso, forman complejos lipoproteicos denominados lipoproteínas.

Carrero y Herráez (s/f) dicen que las lipoproteínas “son partículas con un centro apolar – que incluye triacilgliceroles y ésteres de colesterol- y un revestimiento anfílico formado por fosfolípidos, colesterol no esterificado y las apoproteínas”. Estas sustancias están ordenadas de tal manera que la parte no polar queda hacia el interior de la partícula donde están los lípidos no polares y la parte polar hacia el exterior, dirigida al medio acuoso. A continuación se presenta su estructura:



**Figura 3. Estructura de la LDL.**

**Fuente:** <http://medicina.bloguje.cz/497480-dyslipoproteinemie.php>

El término lipoproteína se suele restringir a un grupo concreto de complejos moleculares que se encuentran en el plasma sanguíneo de los mamíferos, están formadas por lípidos asociados de forma no covalente con proteínas (polipoproteínas o apoproteínas), pero también incluyen moléculas antioxidantes liposolubles.

Como se puede ver son partículas con un centro apolar – que incluye triacilglicéridos y ésteres de colesterol- y un revestimiento antifílico formado por los fosfolípidos, colesterol no esterificado y las apoproteínas.

Las lipoproteínas constituyen un medio de transporte y reservorio circulante para los lípidos y existen cuatro tipos: Quilomicrones o lipoproteínas grandes con densidad extremadamente baja, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (Carrero y Herráez, s/f).

Los *quilomicrones* transportan los lípidos de la dieta desde el intestino a los tejidos. En tanto que las *lipoproteínas HDL o de alta densidad*, son las encargadas de recoger el colesterol sobrante en los tejidos periféricos y

transportarlo al hígado para su metabolización como ácidos biliares. Pasan constantemente del torrente sanguíneo a la pared arterial, estas partículas son menores que las LDL y no poseen cargas positivas en su componente de apolipoproteína, lo que les permite moverse con libertad en la matriz extracelular de la íntima. Cuando estas HDL entran en contacto con las células espumosas, le sustraen el colesterol y lo devuelven a la circulación.

Las *LDL o lipoproteínas de baja densidad* se componen mayoritariamente de colesterol esterificado (42%), fosfolípidos (22%) y en menor medida de colesterol libre y triglicéridos. Su componente proteico principal es apo B100. Por su parte, las *VLDL o lipoproteínas de muy baja densidad* se sintetizan en el hígado y transportan lípidos a los tejidos, van perdiendo en el organismo triacilgliceroles y algunas apoproteínas y fosfolípidos; finalmente sus restos son captados por el hígado y convertidos en LDL. En el siguiente cuadro se presentan las características de las lipoproteínas:

	Quilomicrones	VLDL	IDL	LDL	HDL
<b>Densidad (g/cm<sup>3</sup>)</b>	< 0,95	<1,006	1,006-1,019	1,019 – 1,063	1, 063 -1,210
<b>Diámetro (A)</b>	750-12000	300-800	250-350	180-250	50-120
<b>Masa (KDa)</b>	4000000	100000-800000	5000-10000	2300	175-360
<b>% de proteínas</b>	1,5-2,5	5-10	15-20	20-25	40-55
<b>% de fosfolípidos</b>	7-9	15-20	22	15-20	20-35

<b>% de colesterol</b>	1-3	5-10	8	7-10	3-4
<b>% de triacilgliceroles</b>	84-89	50-65	22	7-10	3-4
<b>% de ésteres de colesterol</b>	3-5	10-15	30	35-40	12
<b>Principales apoproteínas</b>	A-I, A-II, B-48, C-I, C-II, C-III, E	B-100, C-I, CII, C-III, E	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, E

**Cuadro 1. Características de las Lipoproteínas.**

**Fuente:** Voet y Voet, 2006 citado por Carrero y Herráez, en **Lipoproteínas**, disponible: [biomodel.uah.es](http://biomodel.uah.es).

En este orden de ideas, las *apoproteínas* o *apolipoproteínas* son proteínas anfipáticas con un alto contenido de estructura helicoidal que se asocian con las partículas lipoproteicas. Estas proteínas específicas según Zavala en el 2000 tienen como funciones:

- Sirven como estructura para unir los lípidos en las lipoproteínas (apo-AI, apo-AII, apo-B48 y apo-B100).
- Son ligandos para unir las lipoproteínas a sus receptores (apo-AI, apo-B100 y apo-E).
- Actúan como inhibidores para las interacciones con el receptor de lipoproteínas (apo-CI y apo-CIII).
- Son moduladores de la actividad enzimática en el metabolismo de las lipoproteínas (familias apo A-I, A-II, y apo C-I, C-II).
- Actúan como cofactores para el transporte de lípidos entre las lipoproteínas (apo-A IV).

Es menester decir que el transporte de los lípidos entre los lugares de absorción, depósito, utilización y eliminación puede agruparse en dos grandes vías, la exógena y la endógena. La vía exógena:

1. Transporta la grasa dietética en forma de quilomicrones desde el intestino a los tejidos periféricos y al hígado durante los períodos postprandiales. La lipoproteinlipasa (LPL), localizada en el endotelio capilar, hidroliza los TG de los quilomicrones y permite la captación de los ácidos grasos libres resultantes por las células musculares y los adipocitos.

2. Los remanentes de los quilomicrones, que contienen el colesterol de origen intestinal, son captados por receptores hepáticos gracias a la interacción con la apo E y en el hepatocito son degradados a VLDL y estas a su vez a IDL y a LDL para su posterior eliminación.

3. Las células de tejidos periféricos con afinidad por la LDL la engloban por pinocitosis acumulando el colesterol en su citoplasma, si las LDL son englobadas por los macrófagos en conjunto con el colesterol esterificado se forma la célula espumosa y por ende desarrollan placas ateroscleróticas.

Por su parte, la vía endógena cumple con las siguientes funciones:

- Proporciona la energía necesaria a los tejidos en forma de TG durante los períodos interdigestivos.

- Depende de la secreción hepática de lipoproteínas ricas en TG (VLDL), que también son deslipidadas por la LPL y eventualmente se convierten en lipoproteínas de baja densidad (LDL), las cuales transportan el colesterol a los tejidos.

Las HDL vehiculizan el colesterol desde los tejidos al hígado para su eliminación por la bilis (transporte reverso del colesterol). Es importante destacar que, cuanto más eficiente es la lipólisis de las LPRTG, más altas son





cambios esenciales en la genética del organismo e influyendo en los cambios hormonales (De la Borda, 2015).

### **2.5 Marcadores bioquímicos de estrés: Hsp60 y LDL-Oxidada**

Los marcadores bioquímicos se definen “cualquier hormona, enzima, anticuerpo u otra sustancia detectada en la orina u otros líquidos corporales o tejidos que pueden servir como signo de una enfermedad u otra anomalía” (Diccionario Médico onsalus.com). El estrés produce alteraciones fisiológicas cuya presencia se advierte mediante la realización de pruebas y los marcadores bioquímicos sirven de indicadores para detectarlo. Estos marcadores orientan en la detección de procesos patológicos.

Las proteínas chaperonas son un conjunto de proteínas presentes en todas las células, muchas de las cuales son de choque térmico, cuya función es la de ayudar al plegamiento de otras proteínas recién formadas en la síntesis de proteínas. Estas chaperonas no forman parte de la estructura primaria de la proteína funcional, sino que sólo se unen a ella para ayudar en su plegamiento, ensamblaje y transporte celular a otra parte de la célula donde la proteína realiza su función.

Llorca, Carrascosa y Valpuesta (2001), indicaron:

Las chaperonas moleculares son un amplio grupo de proteínas involucrado en procesos de asistencia en el plegamiento de otras proteínas. Incluida en las chaperonas moleculares hay una familia, la de chaperoninas o chaperonas moleculares, de peso molecular cercano a 60 kDa (hsp 60), que quizás son las mejor caracterizadas.

Los cambios de conformación tridimensional de las proteínas pueden estar afectados por un conjunto de varias chaperonas que trabajan coordinadas, dependiendo de su propia estructura y de la disponibilidad de las chaperonas. Se debe señalar que son un grupo de proteínas que se encuentran tanto en

procarotidas como en eucarotidas de manera abundante y en todos los compartimentos celulares, cuyas funciones principales son:

- Favorecer el plegamiento de proteínas sintetizadas de novo.
- Ayudar el plegamiento correcto de proteínas después de un proceso de desnaturalización y colaborar en volver a plegar correctamente proteínas que han sido traslocadas hacia algún compartimento celular.

Las chaperonas no llevan a cabo el plegamiento de las proteínas a su conformación activa funcional, sino que se limitan únicamente a unirse a la superficie hidrofóbica de las proteínas desdobladas o parcialmente plegadas, para evitar de esta manera el plegamiento aberrante, además de conferirles estabilidad para evitar su agregación con otras proteínas y retenerlas en el retículo endoplásmico para darles tiempo para plegarse y adquirir su conformación funcional correcta. De tal forma que la información para que las proteínas adquieran la conformación correcta funcional reside en la estructura primaria de las proteínas.

En la familia de las chaperoninas (GroEL en *Escherichia coli*) es una proteína de aproximadamente 60 kDa que tiene como función ayudar en el plegamiento de proteínas que han sido importadas al cloroplasto o mitocondria. En este grupo se encuentran las proteínas Hsp60 (GroEL en *E. coli* y Cpn60 en cloroplastos), los cuales están formados por la unión de dos anillos idénticos, cada uno formado por 7 subunidades, cuya estructura simula un cilindro hueco con un peso de -60 kDa.

Ahora bien, la LDL oxidada (LDL-ox), tal y como explica Scherier, Berg, Brites y Wikinski (2005):

Proviene de la modificación más común e inevitable que puede sufrir la LDL, su oxidación. Si bien la producción de especies reactivas del oxígeno es inherente al metabolismo celular normal, los diversos factores de riesgo cardiovascular producen un incremento del estrés oxidativo que acelera marcadamente el proceso aterosclerótico (p. 318).

Este proceso experimentado por la LDL sugiere que el nivel de autoanticuerpos contra ésta refleja la extensión *in vivo* de la oxidación de la LDL nativa (Pereira y cols., 2000). La *teoría oxidativa de la aterosclerosis* considera la lesión arterial inicial, la estría grasa y su progresión a placa de ateroma como íntimamente asociadas a la acumulación en macrófagos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que han sido mínimamente oxidadas.

Hoy en día se considera entonces que la LDL oxidada (ox-LDL) es más aterogénica que los tres colesteroles normalmente utilizados en la práctica médica: HDL, LDL y colesterol total (Boronat y cols., 2005). Según Laguna (2015):

Las LDL modificadas por procesos oxidativos, tienen un papel central en el desarrollo de la placa ateromatosa. Las LDL oxidadas son la forma más aterógena de LDL, participando en diversos procesos que conllevan a la formación de placa, como la inducción de la lesión endotelial, la acumulación de monocitos/ macrófagos, la formación de células espumosas, la inducción de anticuerpos, entre otros.

Efectivamente, existe una relación directa entre el nivel de LDL oxidada y el desarrollo de placa aterógena. Se ha demostrado que un aumento de los niveles plasmáticos de LDL también incrementa su presencia en la pared vascular, donde se oxidan cuando están en contacto con los radicales libres de oxígeno liberados por las células endoteliales, los macrófagos y las células musculares lisas.

Los monocitos se activan y se diferencian en macrófagos, que expresan receptores de  $\beta$ -VLDL y receptores de LDL modificada u oxidada, los cuales no tienen mecanismos contraregulatorios en contra de esta lipoproteína modificada; por lo que son fagocitadas y el colesterol liberado es reesterificado formando así células espumosas, las cuales se acumulan y causan un leve engrosamiento intimal cubierto de endotelio intacto, lo que constituye macroscópicamente la estría grasa (Vega, 2006)<sup>15</sup>.

En el año 2000, Pereira y colaboradores trabajaron sobre el montaje y estandarización de un método para la evaluación de la lipoproteína de baja densidad oxidada denominada “colesterol inmune”. El valor obtenido de este fue comparado con los demás parámetros lipídicos en un grupo de sujetos normales y un grupo de 103 pacientes de la consulta de cardiopatía isquémica en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de Cuba seleccionados al azar.

Como resultado del estudio resaltó que sólo el “colesterol inmune” se correlacionó significativamente con la severidad de la aterosclerosis coronaria y la concentración para este analito fue menor en sujetos normales que en pacientes con aterosclerosis coronaria. Estos investigadores concluyeron que el “Colesterol Inmune” puede ser empleado como un nuevo marcador diagnóstico en estadios tempranos de la aterosclerosis coronaria.

Por otra parte, las proteínas de choque térmico están presentes en la mayor parte de las células. Estas proteínas, pueden actuar como chaperones intracelulares ayudando en la correcta conformación de las proteínas así como

---

<sup>15</sup> La medición directa de la LDL oxidada en suero o en plasma no es posible por causa de la protección de los agentes antioxidantes presentes en la circulación, es por esta razón que para estimar los niveles de este analito se determinan los autoanticuerpos contra el mismo presentes en el suero (Pereira y cols., 2000).

en la eliminación de proteínas dañadas de forma irreversible. La proteína de choque térmico (Hsp60), es segregada y detectada en la circulación y se ha asociado a diferentes enfermedades cardiovasculares debido a su incremento tanto en plasma como en la lesión aterosclerótica, por lo que se le considera un marcador de este tipo de patología.

Según Wick citado por Kilic y Mandal en el 2012, la Hsp60 está asociada al desarrollo de la aterosclerosis debido a la respuesta humoral inmune a esta proteína en la región endotelial mediada por células T, Amberger, Maczek, Jurgens y cols en 1997 citado por este mismo autor, señalan que una vez expresada la Hsp60, la inmunidad preexistente (los anti Hsp60), da como resultado el inicio de la cascada inflamatoria y el desarrollo de la aterosclerosis.

## **2.6 Aterogénesis**

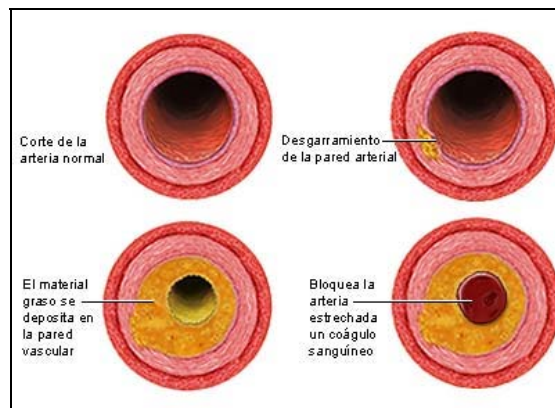
La aterogénesis es la formación de lesiones de ateroma en las paredes arteriales. Consiste en el depósito e infiltración de sustancias lipídicas en las paredes de las arterias de mediano y grueso calibre, en forma de placas de ateroma, que se origina de una reacción inflamatoria y la proliferación de células musculares lisas de la pared (Aguilera, Mesa y De Luis, 2010, p. 491).

Se trata entonces de un proceso inflamatorio que afecta focalmente a arterias de mediano y gran calibre, y se localiza fundamentalmente en las bifurcaciones arteriales donde el endotelio se encuentra sometido a un gran estrés hemodinámica. Esta circunstancia induce el cambio del genotipo endotelial que se convierte en proinflamatorio, proadhesivo, procoagulante y antifibrinolítico.

La teoría de lesión- reparación explica el origen de las lesiones ateroscleróticas partiendo de un punto fundamental: El exceso de colesterol

plasmático lesiona de alguna forma el endotelio vascular, aunque la responsable del posterior desarrollo de la placa ateromatosa es la reacción reparadora (Arce, Haro, Ponce, Alonso, Ruíz y Robinson, 2008). Cuando ocurre este cambio las células musculares lisas liberan factores mitogénicos que inducen su proliferación hacia la íntima y las células cebadas, los linfocitos T y las plaquetas contribuyen a la vasoconstricción, a la trombosis y a la formación de la placa de ateroma.

La lesión inicial aterosclerótica (estrías grasas) consiste en un acumulo de macrófagos cargados de lípidos (células esponjosas) y linfocitos T en la capa íntima. Estas lesiones precoces aparecen como protusiones en la luz de las arterias coronarias. El crecimiento de las estrías grasas evoluciona hacia la placa fibrosa que, protruyendo luminalmente, compromete el flujo arterial local.



**Figura 5. Formación de la placa de ateroma**

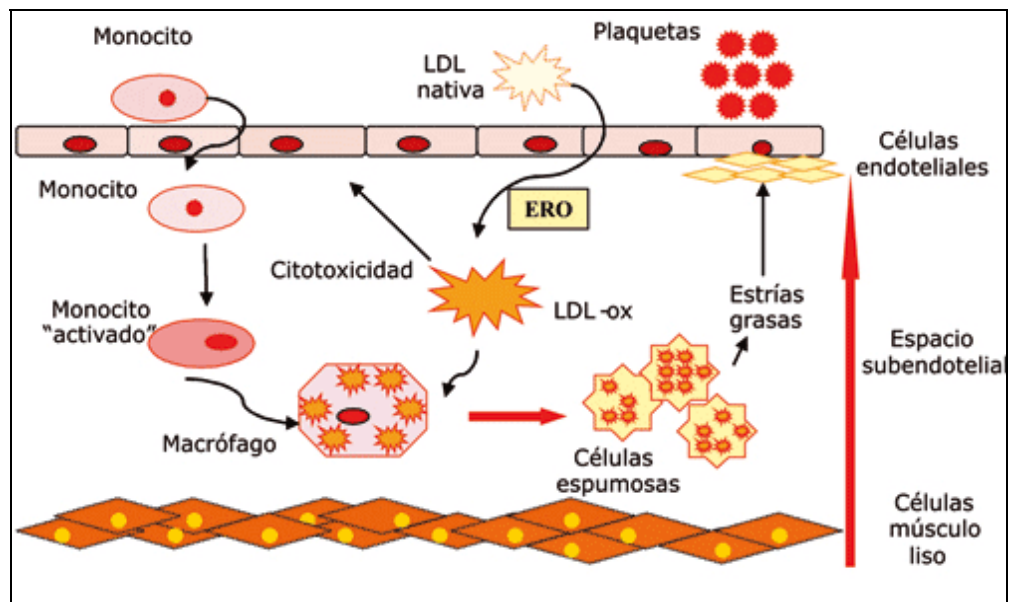
**Fuente:**[http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/18020.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/18020.htm)

En este sentido, las LDL luego de su modificación se vuelven más aterogénicas y este proceso puede darse en la íntima arterial al ocurrir cualquier cambio en su composición química o en su estado físico. Si los fosfolípidos de la LDL resultan hidrolizados, por fosfolipasas (enzimas hidrolíticas), las LDL se

agregan. Si las LDL se unen a los gránulos de heparina de los mastocitos y sus proteasas neutras degradan la apo B, las LDL aumentan de tamaño. Es suficiente la unión de las LDL a los proteoglicanos de la íntima para causar inestabilidad, agregación, fusión y en ocasiones alteraciones de las estructuras.

Una vez modificadas, las LDL son reconocidas por los macrófagos encargados de la limpieza de la íntima arterial, éstos son los que después se transforman en células espumosas o lipófagos. Las pequeñas partículas de LDL oxidada penetran al interior de las células mediante un proceso de endocitosis específica mediada por receptores, pero para los grandes agregados de LDL el mecanismo de entrada a las células de estos compuestos es mediante la fagocitosis. Estos agregados pueden circular libremente o pueden unirse a los proteoglicanos, el resultado es el depósito del colesterol derivado de las LDL en forma de gotas de ésteres de colesterol en el citoplasma de los macrófagos.

Por razones aún desconocidas algunas LDL no son ingeridas por los macrófagos y se depositan en la matriz extracelular en forma de pequeñas gotas de lípidos y vesículas. Se cree que las LDL son modificadas en el subendotelio (capa más superficial y rica en proteoglicanos) y que la mayor parte de las LDL son removidas por los macrófagos con la formación de las células espumosas o lipófagos. Con el tiempo las LDL-modificadas se transforman en un centro de colesterol extracelular compuesto de gotas de ésteres del colesterol, vesículas de colesterol-fosfolípidos y cristales de colesterol no esterificados.



**Figura 6. Metabolismo de las LDL-Ox**

**Fuente:** El estrés oxidativo en la enfermedad cardiovascular. Rev Cubana Farm 2009.

Es oportuno indicar que la formación de placas de ateroma en el sistema arterial es un proceso activo no degenerativo conocido como *aterosclerosis* en el que participan elementos característicos de la inflamación crónica con mecanismos celulares y moleculares que pueden producir además una lesión de dicho sistema arterial con aumento de la permeabilidad del mismo. El ateroma se define como “conjunto de grasa y otras sustancias que se acumulan en forma de placas en las arterias endurecidas por la arteriosclerosis” (Enciclopedia salud.com, 2013).

La formación de ateromas es el resultado del engrosamiento y endurecimiento de las paredes de las arterias, causado por depósitos de placas de colesterol, lípidos y calcio en su revestimiento. La aterosclerosis es un proceso activo, no degenerativo, en el que participan elementos característicos



de inflamación crónica con mecanismos celulares y moleculares. Según el lugar donde se forme el ateroma, se pueden presentar complicaciones coronarias, cerebrales, digestivas o enfermedades oclusivas de las arterias periféricas (Boronat y cols., 2005; Bishop, Fody y Schoeff., 2007).

Durante la formación de ateromas ocurre además una lesión del sistema arterial con un aumento de la permeabilidad del mismo. Esta situación causa el cierre total o parcial de las arterias causando una isquemia en ese punto concreto o desprendiéndose en forma de émbolo y bloqueando cualquier otra arteria del cuerpo que puede derivar en un infarto agudo al miocardio o un infarto cerebral.

Durante el estrés oxidativo ocurre una pérdida del equilibrio entre la producción de los radicales libres, los cuales tienen un efecto oxidante y los sistemas antioxidantes del organismo; el exceso de radicales libres puede causar peroxidación de carbohidratos, lípidos y proteínas.

La *teoría oxidativa de la aterosclerosis* considera que la lesión arterial inicial, la estría grasa y su progresión a placa de ateroma están íntimamente asociadas a la acumulación en macrófagos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que han sido mínimamente oxidadas. Los mecanismos que conducen a la apoptosis y a la respuesta frente al estrés están unidos; las condiciones que inducen la respuesta al estrés pueden conducir a la apoptosis o necrosis, en función de la intensidad y duración del estrés. El balance entre las proteínas que inducen o inhiben la apoptosis determinará si ésta se produce y la exposición celular a un estrés de mediana intensidad, suficiente para inducir la expresión de Hsp, protege frente a posteriores exposiciones a otros tipos de estrés.

Los niveles plasmáticos elevados de LDL incrementan su presencia en la pared vascular, donde se pueden oxidar, los monocitos se activan y se diferencian en macrófagos, que expresan receptores de  $\beta$ -VLDL y de LDL oxidada, los cuales no tienen mecanismos contrarregulatorios en contra de esta lipoproteína modificada; por lo que son fagocitadas y el colesterol liberado es reesterificado formando así células espumosas las cuales se acumulan y causan un leve engrosamiento intimal cubierto de endotelio intacto lo que constituye macroscópicamente la estría grasa.

La medición directa de la LDL oxidada en suero no es posible por causa de los agentes antioxidantes presentes en la circulación.

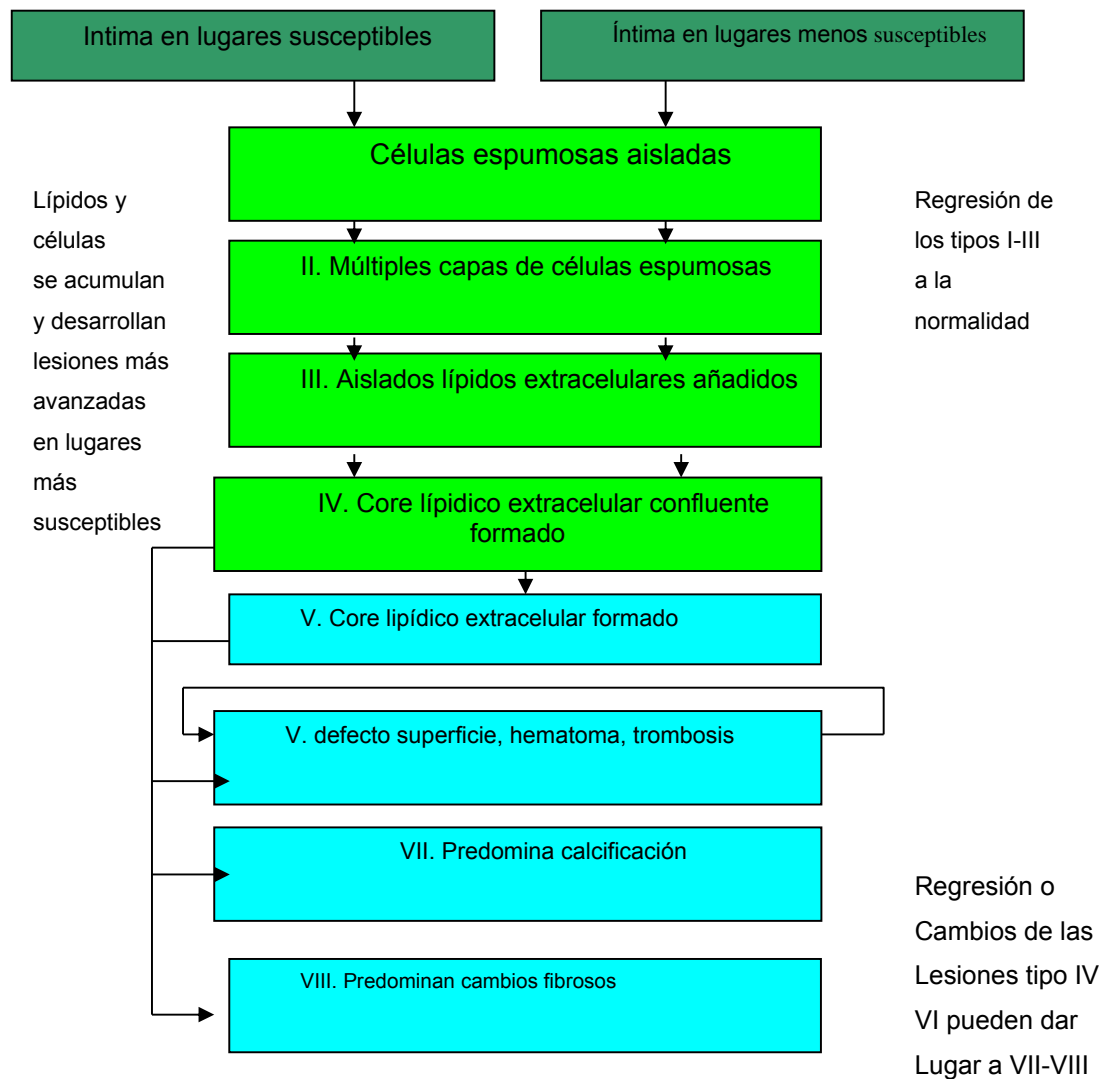
Wick en 2005 señaló la *hipótesis inmunológica* para la aterosclerosis, considerando que durante el estrés biomecánico se liberan citoquinas (factor de necrosis tumoral y LDL oxidada) que pueden alterar químicamente las Hsp60, lo que las hace inmunogénicas, pudiendo inducir una reacción autoinmune y por ende contribuir a la aterosclerosis.

Este tipo de lesiones se clasifica de la siguiente manera:

- Tipo I. Zona de la arteria coronaria con tendencia a lesionarse y que presenta engrosamiento adaptativo.
- Tipo II. Múltiples capas de células espumosas.
- Tipo III. Pequeño depósito extracelular de lípido= preateroma, lesión intermedia.
- Tipo IV. Ateroma. Esta es una lesión avanzada puesto que ha roto y desorganizado la estructura de la pared arterial normal.
- Tipo V. Fibroateroma.
- Tipo VI. Lesión trombótica, fisurada, ulcerada, hemorrágica.
- Tipo VII. Lesión calcificada.

- Tipo VIII. Lesión fibrótica.

A continuación se presenta un Gráfico de la evolución de las lesiones de ateroma.



**Gráfico 3. Evolución de las lesiones por ateroma**

**Fuente:** Lekuona, 2011. Placa de Ateroma. Clasificación y consecuencias clínicas. [www.svcardio.org](http://www.svcardio.org)>presentaciones.

## 2.7 Índice de Castelli o índice aterogénico

Este índice es el resultado de las observaciones del Dr. William Castelli<sup>16</sup> según el cual individuos con nivel total de colesterol bajo también pueden estar en riesgo de enfermedad cardiovascular si tienen bajo nivel de colesterol bueno o HDL, o viceversa, individuos con niveles altos de colesterol total pero niveles altos de colesterol HDL no desarrollan problemas cardiovasculares ya que el exceso de colesterol es eliminado por el cuerpo. Se resume en la siguiente fórmula: Colesterol total/ Colesterol HDL.

De allí que un índice de Castelli bajo indica que la relación del colesterol bueno respecto al total es alta y se corre un menor riesgo de enfermedades coronarias, mientras que un índice alto indica lo contrario, debido a que el cuerpo no elimina el colesterol. Un índice de Castelli por debajo de 5 para el hombre y de 4,5 para las mujeres supone un riesgo cardiovascular normal-bajo. Este es un parámetro que debe ser evaluado juntamente con otros factores de riesgo. Se presenta la siguiente tabla:

Concentración - HDL	Riesgo coronario
< 25(mg/dl)	Nivel peligroso
25-34	Riesgo moderado
45-54	Riesgo promedio
55-74	Riesgo bajo
> 75	Longevidad

**Cuadro 2. Riesgo de enfermedad coronaria asociado con el HDL-colesterol o colesterol bueno.**

**Fuente: Geosalud, 2015.**

<sup>16</sup> Director del Estudio Cardiovascular de Framingham

Hombre	Mujer	Riesgo coronario
< 3,5	< 3,4	Mitad del promedio
3,5 – 5, 0	3,4 - 4,5	Promedio
5, 1 -9,6	4,5- 7,1	Dos veces el promedio
9,7 - 24	7,2- 11	Tres veces el promedio

**Cuadro 3. Riesgo de enfermedad coronaria asociado con el índice de Castelli.**

**Fuente: Geosalud, 2015.**

Esta relación muestra si los niveles de HDL son suficientes para manejar la carga total de colesterol. Se afirma que este índice es muy útil en caso que además exista síndrome metabólico, ya que se ponen de manifiesto otros factores de riesgo como la diabetes, la hipertensión arterial y la obesidad

## **CAPITULO III**

### **MARCO METODOLOGICO**

"El hombre no es hijo de las circunstancias,  
las circunstancias son las hijas de los hombres"  
Benjamin Disraeli (Primer ministro del Reino Unido)

#### **3.1. Enfoque de la investigación**

La investigación se realiza bajo un enfoque eminentemente cuantitativo, dado que se precisa analizar las relaciones entre ciertas variables, las cuales además se encuentran medidas cuantitativamente, y asimismo estas serán estudiadas mediante la aplicación del análisis estadístico descriptivo e inferencial.

#### **3.2. Tipo de investigación**

La presente investigación es empírica de campo, controlada, donde se utilizan escalas de medición ya estandarizadas para la medición del estrés psicosocial y el índice de reactividad al estrés. Además se utilizaron kits comerciales en las determinaciones por el método de Elisa para cuantificar los niveles de anti-Hsp60 y de LDL-oxidada en la población en estudio.

#### **3.3. Diseño de la investigación**

El diseño de investigación es de caso-control, donde se agrupan las pacientes diagnosticadas con estrés grave y trastorno de adaptación, pacientes con alto estrés sicosocial y pacientes con bajo estrés sicosocial como grupo control.

### 3.4. Sistema de Variables

Variables	Indicadores	Escalas de medida	Instrumentos de medida
<b>V<sub>1</sub>:</b> Estrés psicológico	<b>I<sub>1</sub>:</b> Reacción de estrés grave y trastorno de adaptación	No	Ya estaban diagnosticados por especialistas
	<b>I<sub>2</sub>:</b> Estrés psicosocial	Alto si > 250 Bajo si < 200	Escala de Holmes-Rae
<b>V<sub>2</sub>:</b> Reacción ante el estrés		Bajo < 0.90 Poco alto > 0.9 < 1.50 Alto >1.50	Índice de reactividad al estrés
<b>V<sub>3</sub>:</b> proteínas de estrés	Anti-Hsp60	Concentración en ng/ml <sup>17</sup>	Prueba de ELISA de Stressgen
<b>V<sub>4</sub>:</b> Estrés oxidativo	LDL-oxidada	Concentración en ng/ml <sup>18</sup>	Prueba de ELISA de Biomedica Gruppen
<b>V<sub>5</sub>:</b> Perfil lipídico	<b>I<sub>1</sub>:</b> Colesterolemia	Deseable: < 200 mg/dl Moderado: 200 - 239 mg/dl Elevado: ≥ 240	Prueba colorimétrica de Wiener
	<b>I<sub>2</sub>:</b> Trigliceridemia	Deseable: < 150 mg/dl Moderado: 150 – 199 mg/dl Elevado: 200 – 499 mg/dl Muy elevado: ≥ 500 mg/dl	
	<b>I<sub>3</sub>:</b> HDL colesterol	40 – 60 mg/dl	
	<b>I<sub>4</sub>:</b> LDL colesterol	Riesgo bajo: < 129 mg/dl Riesgo moderado: 130 - 189 mg/dl Riesgo elevado: ≥ 190 mg/dl	Formula de Friedewald
	<b>I<sub>5</sub>:</b> Índice Aterogenico	3-5 menos del riesgo promedio 5-6 riesgo promedio 6-9 doble del riesgo promedio > 9 triple del riesgo promedio	Indice de Castelli
<b>V<sub>6</sub>:</b> Glicemia		<110 mg/dl	Prueba colorimétrica de Wiener
<b>V<sub>7</sub>:</b> Tensión arterial	<b>I<sub>1</sub>:</b> Sistólica	<130 mmHg	Tensiómetro
	<b>I<sub>2</sub>:</b> Diastólica	<85 mmHg	
<b>V<sub>8</sub>:</b> Circunferencia abdominal	Diámetro de la cintura	Obesidad abdominal > 88 cm en mujeres	Cinta métrica

**Cuadro 4. Sistema de Variables. Fuente: Molina, 2014.**

<sup>17</sup> No existen valores de referencia debido a que se trata de una prueba en investigación.

<sup>18</sup> No existen valores de referencia debido a que se trata de una prueba en investigación.

### **3.5 Población**

La población estudiada es finita y está constituida por personas con estrés grave y trastorno de adaptación que fueron diagnosticadas en la Unidad de Psiquiatría del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (I.A.H.U.L.A) de la ciudad de Mérida; pacientes con estrés psicosocial elevado y pacientes con estrés psicosocial bajo apareados por edad; estos dos últimos grupos residen en la ciudad de Mérida y acudieron al laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad de Los Andes. Se excluyeron de esta investigación todas aquellas pacientes que presentan enfermedades neoplásicas o autoinmunes ya que las mismas afectan los valores de anticuerpos anti-Hsp60. Además de los pacientes diagnosticados como hipertensos, diabéticos y aquellos con antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana, con el fin de que sólo quede como factores de riesgo la respuesta al estrés además de sus alteraciones lipídicas.

### **3.6. Muestra**

Para la selección de la muestra se incluyeron todas las pacientes femeninas que fueron clasificadas en la Unidad de Psiquiatría del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (I.A.H.U.L.A) de la ciudad de Mérida, por el médico tratante, entre el grupo (F43): *Reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación* según la clasificación internacional de enfermedades mentales de la OMS (CIE-10); con edades comprendidas entre 22 y 63 años de edad, quienes aceptaron participar en el estudio (sólo 20 pacientes aceptaron participar), según formato de consentimiento informado (ver anexo), por muestreo intencional desde Enero del 2012 a Diciembre del 2014.

Durante ese mismo periodo, a medida que se conseguían pacientes con *Reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación* según la clasificación internacional de enfermedades mentales de la OMS (CIE-10), se buscó intencionalmente entre las pacientes que acudían al servicio de laboratorio de



Bioquímica Clínica, apareándolas por edad con el grupo de estudio anteriormente mencionado, pacientes femeninas con valores en la escala de Holmes y Rahe  $> 250$ ; con edades comprendidas entre 21 y 62 años, este grupo fue considerado como el grupo con alto estrés psicosocial, según los puntos de corte para dicha escala.

Igualmente, pacientes femeninas con valores en la escala de Holmes y Rahe  $< 200$ ; con edades comprendidas entre 21 y 62 años. Estos últimos eran pacientes aparentemente sanos, que cumplían con todos los criterios de inclusión, por lo que fueron considerados como el grupo control o con bajo estrés psicosocial.

Debido a que durante los dos años de búsqueda de pacientes femeninas diagnosticadas con reacciones a estrés grave y trastorno de adaptación y en tratamiento en la unidad de psiquiatría, sólo 20 de las que cumplían con los criterios de inclusión (sin enfermedades neoplásicas o autoinmunes, sin hipertensión o diabetes y sin antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana) aceptaron participar y los otros dos grupos se seleccionaron de manera intencional apareados por edad con el grupo de estudio, para que, ni la edad ni el género fueran un factor interviniente, cada grupo en estudio quedó conformado por 20 pacientes, para un total de 60 pacientes estudiados.

### **3.7. Materiales y métodos**

Con carácter previo al comienzo del estudio se obtuvo autorización de la Directiva del Comité Ético de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de los Andes, para proceder a aplicar las técnicas e instrumentos de recolección de datos y para la extracción de muestras de sangre de los pacientes seleccionados para el estudio y, su posterior procesamiento. Luego, se les informó a las pacientes las condiciones del estudio las cuales aceptaron mediante la firma formal de la hoja de consentimiento (anexo 3) y se les explicó sobre las condiciones necesarias para la aplicación de los instrumentos.

La clasificación de los grupos de estudio se realizó de la siguiente manera:

- Un grupo de pacientes femeninas diagnosticadas por el médico especialista en la Unidad de Psiquiatría con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación.

Tomando en cuenta las edades de las pacientes diagnosticadas con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación se ubicaron personas aparentemente sanas con edades similares. A todas se les aplicó la valoración de sucesos vitales, adaptación española de la escala de reajuste social de Holmes y Rahe; la cual consiste en un cuestionario de acontecimientos vitales autoadministrado. Para la aplicación de este test se le solicitó al encuestado rellenar con un círculo el número o números de acontecimiento que haya padecido en los últimos 6 meses. El índice obtenido resulta de la suma de los acontecimientos señalados por el encuestado (J.L. González de Rivera, J. L. y Morera, R. A, 1983).

Del índice obtenido en esta última escala resultaron dos grupos adicionales: uno con resultados de estrés psicosocial menor a 200 considerados como el grupo de estudio control o de bajo Holmes y Rahe y otro con valores de estrés psicosocial mayor a 250, lo que significa que presentan alto estrés pero no tienen trastornos o reacciones graves a causa del mismo.

- Para determinar el índice de reactividad al estrés al grupo control, al grupo de pacientes con altos valores de estrés psicosocial y al de pacientes diagnosticadas con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación, se utilizó un instrumento autoadministrado diseñado por González de Rivera (1983, 1990); el cual, valora las respuestas habituales ante situaciones de estrés y tensión nerviosa. Dicho instrumento, consta de 32 ítems (ver anexo), que reflejan pautas habituales de respuestas a factores internos del estrés.

La puntuación se obtiene mediante la suma total de todos los puntos obtenidos en el test dividido entre 32, obteniendo así el índice de reactividad al estrés (IRE global ó IRE total). De este test se obtiene además cuatro subescalas o subíndices agrupados de la siguiente manera:

*Índice Vegetativo:* resulta del promedio de las puntuaciones obtenidas en los ítems 2, 4, 5, 7, 10, 12, 13, 14, 17, 19, 21, 22, 25, 28 y 31.

*Índice Emocional:* se estima con el promedio de la puntuación obtenida en los ítems 6, 15, 20, 24 y 29.

*Índice Cognitivo:* se obtiene al sumar la puntuación de los ítems 3, 11, 18, 27 y 32 y dividir el resultado de la suma entre 5.

*Índice Conductual:* se calcula al sumar la puntuación de los ítems 1, 8, 9, 16, 23, 26 y 30 y dividir el resultado entre 7.

El cálculo del IRE total también se puede obtener al promediar los resultados obtenidos de los cuatro sub índices mencionados anteriormente y constituye un factor indicador de la vulnerabilidad al estrés que puede predisponer a padecer ciertas patologías somáticas y/o psíquicas.

Las puntuaciones menores de 0,9 se consideran bajas; las personas que presentan valores entre 0,9 y 1,5 son clasificadas con un índice un poco elevado pero no predisponente a enfermedades; puntuaciones mayores de 1,5 son elevadas y deben cuidarse e intentar desarrollar su capacidad de mantener la calma. (González de Rivera J, 2006).

- Para analizar la presencia de marcadores bioquímicos de estrés en los grupos de estudio se realizó la determinación de los siguientes factores metabólicos y antropométricos: Tensión arterial, circunferencia abdominal, glicemia, perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol, LDL-colesterol), índice de castelli antiHsp60 y LDL-oxidada.

- *Determinación de la Tensión arterial:* Se midió a través de un dispositivo electrónico (Blood Pressure Monitor) el cual utiliza el método oscilométrico para medir la presión arterial. Esto significa que el monitor detecta el movimiento de la sangre a través de la arteria braquial y convierte el movimiento en una lectura digital. Las investigaciones clínicas han demostrado que existe una relación directa entre la presión arterial de la muñeca y la del brazo. Los cambios en la presión arterial de la muñeca reflejan los cambios en la presión arterial del brazo porque las arterias de ambos están muy próximas entre sí (Omron Healthcare, 2005). Para proceder a la medición de la tensión arterial, se siguieron las instrucciones indicadas por el manual del monitor de presión arterial automático de muñeca.

Se colocó la pulsera del dispositivo directamente sobre la piel de la muñeca izquierda manteniendo el pulgar hacia arriba, dejando un espacio aproximado de 1/2 a 1cm entre la pulsera y la parte inferior de la palma de la mano. Se dobló la parte sobrante de la pulsera hacia atrás para que no afectara la medición. Se les pidió a los pacientes que se sentaran en una silla con los pies sobre el suelo, y que apoyaran su brazo sobre el pecho a la altura del corazón sosteniendo su codo con la mano opuesta para evitar movimientos corporales; se les sugirió no hablar ni moverse durante la medición.

Luego se procedió a iniciar la medición pulsando el botón **START/STOP** del dispositivo, el cual comienza a inflar el brazalete automáticamente. Luego de que el monitor detecta la presión arterial y la frecuencia de pulsos, la pulsera se desinfla por completo, apareciendo en la pantalla los valores de medición. Los datos obtenidos fueron anotados en el formato de recopilación de datos. Es importante destacar que la medición de la tensión arterial se realizó por

triplicado anotando así como valores reales los resultantes del promedio de la tripleta.

- *Circunferencia abdominal*: Para medir el diámetro de la cintura se utilizó una cinta métrica de fibra de vidrio, siguiendo las instrucciones indicadas en el manual de procedimientos de medidas antropométricas y clínicas (Subsecretaría de Prevención y Protección de la Salud y Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2002).

Para esto se identificó el punto medio entre la última costilla y la parte superior de la cresta iliaca (cadera) que es donde se encuentra la cintura. Luego se colocó la cinta métrica en el perímetro del punto antes mencionado y se procedió a la medición de esta circunferencia, con el individuo de pie y la cinta horizontal evitando que los dedos quedaran entre la cinta métrica y el cuerpo del paciente, ya que esto conduce a error.

Finalmente, para hacer la medición se le pidió a la paciente que respirara normalmente y, luego de una expiración normal se realizó la lectura cuidando de que el borde metálico de la cinta indicara el valor de la circunferencia abdominal. Los datos obtenidos fueron anotados en el formato de recopilación de datos.

- *Obtención de la muestra sanguínea*: De cada uno de los participantes en el estudio se obtuvo una muestra de 12cc de sangre venosa, en dos tubos sin anticoagulante, rotulados para tal fin, siguiendo la técnica de extracción sanguínea indicada en el Manual de procedimientos de laboratorio en técnicas básicas de hematología (Muñoz, M y Morón, C., 2005).

Se verificó que los elementos a utilizar estuvieran listos, y que el paciente se sintiera cómodo; se aplicó el torniquete aproximadamente cuatro dedos por encima de la flexión del codo a 10 cm del codo, y se sujetó con un medio nudo, se limpió la zona con alcohol al 70%, en un área de 2 pulgadas, el paciente debió abrir y cerrar la mano durante unos segundos y después la mantuvo cerrada, a fin de visualizar las venas superficiales. Se retiró el estuche protector de la aguja y se tomó la jeringa de tal manera que el bisel se encontrara hacia arriba, se colocó la aguja en dirección paralela a la vena, se perforó la piel, haciendo avanzar la aguja 0,5-1 cm en el tejido subcutáneo.

Se aspiró la sangre en la jeringa hasta el volumen requerido, se retiró el torniquete y se indicó al paciente que dejara de cerrar el puño, se colocó el algodón seco encima de la punción y se retiró la aguja. Al retirar la aguja de la jeringa, se vertió la muestra lentamente por las paredes de los tubos sin anticoagulante. Se colocó un algodón seco sobre la parte donde se realizó la punción pidiendo al paciente que presionara firmemente el algodón durante 3 minutos, con el brazo extendido, ya que se recomienda no flexionar el brazo a causa del riesgo de que se forme un hematoma.

- *Obtención del suero:* luego de la coagulación del espécimen obtenido, se centrifugaron ambos tubos por 10 minutos a 2000 r.p.m y el suero obtenido de cada paciente fue separado en tres tubos eppendorf previamente rotulados y se congeló a -20°C para su posterior análisis.

Las muestras fueron descongeladas de la siguiente manera: un tubo eppendorf utilizado en el Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Escuela de Bioanálisis de La Universidad de los Andes en la ciudad de Mérida, para la determinación de glicemia y perfil lipídico, mediante la utilización de kits de reactivos de la casa comercial Wiener, aplicando la técnica según la literatura y midiendo las densidades ópticas en un

espectrofotómetro Gilford y controlando estas determinaciones con sueros controles comerciales de valores conocidos y un suero control con valores establecidos mediante un programa de evaluación externa de la calidad.

La segunda muestra descongelada se utilizó para la determinación de los Anti-Hsp60 y LDL oxidada por medio de la técnica de Elisa utilizando kits de las casas comerciales Stressgen y Biomedic Gruppe respectivamente, en el Laboratorio de Hormonas del Instituto Autónomo del Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA). Para ambas determinaciones, se utilizó el control comercial del kit o una mezcla preparada con los estándares del mismo para garantizar la confiabilidad de los resultados obtenidos.

La tercera muestra se dejó a  $-20^{\circ}\text{C}$  en el Laboratorio de Bioquímica Clínica quedando de reserva para ser utilizado en el caso de que fuera necesario repetir un análisis, bien sea para confirmar el resultado o para ser utilizado como control de calidad interno de manera de garantizar la estabilidad de las calibraciones realizadas.

*Glicemia:* la cual fue realizada por el método enzimático: glucosa oxidasa (GOD) y peroxidasa (POD) (Ver anexo 4). En esta metodología, la glucosa oxidasa cataliza la oxidación de la glucosa formando así el peróxido de hidrogeno y ácido glucónico. El peróxido de hidrógeno se cuantifica vía la reacción de la peroxidasa donde el oxígeno se transfiere del peróxido de hidrógeno a un aceptador cromático produciendo una quinona coloreada. La intensidad del color del tinte es directamente proporcional a la concentración de la glucosa en la muestra del suero.

*Triglicéridos:* para lo cual se empleó el método glicerol fosfato oxidasa (GPO) Trinder (Ver anexo 5). En esta metodología los triglicéridos son

hidrolizados por la enzima lipasa y llevados a glicerol. El glicerol es fosforilado por el ATP a Glicerol 3 fosfato (G3P) mas ADP mediante la acción de la enzima Glicerol Kinasa. El G3P es entonces convertido en Dihidroxiacetona Fosfato (DAF) y Peróxido de hidrogeno por la acción de GPO. El peróxido de hidrogeno mediante la acción de la peroxidasa produce un colorante rojo cuya intensidad del color es directamente proporcional a la concentración de triglicéridos.

*Colesterol total:* empleando el método enzimático: colesterol esterasa (CHE), colesterol oxidasa (CHOD) y peroxidasa (POD) (Ver anexo 6). Este método se basa en que los ésteres de colesterol son hidrolizados para liberar colesterol a través de la colesterol esterasa (CE). El colesterol libre es oxidado por la colesterol oxidasa (CO) a colest-4-eno-3-ona con la producción simultánea de peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno producido se acopla con la 4-aminoantipirina y con el p-hidroxibenzoato, en presencia de peroxidasa, para producir un cromógeno. La intensidad del color producido es directamente proporcional a la concentración de colesterol total en la muestra.

*Colesterol HDL:* utilizando un método de precipitación con Sulfato de dextrán (Ver anexo 7), en el cual las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se separan precipitando selectivamente las lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LDL y VLDL) mediante el agregado de sulfato de dextrán de PM 50.000 en presencia de iones Mg<sup>++</sup>. En el sobrenadante separado por centrifugación, quedan las HDL y se realiza la determinación del colesterol ligado a las mismas, empleando el método enzimático Colesterol oxidasa/ Peroxidasa con colorimetría según Trinder (Fenol/4-Aminofenazona).

*Colesterol LDL:* se estimó por la fórmula de Friedewald:  $LDL-C = CT - (TG/5 + HDL-C)$ . Todo ello expresado en mg/dl. Esta fórmula es aplicable siempre y cuando los niveles de triglicéridos fueran menores de 400 mg/dl.



*Índice de Castelli:* Resulta del cociente colesterol total/HDL colesterol (CT/HDL-C), es un predictor del riesgo coronario más potente que el CT, LDL y HDL utilizados de forma independiente (Siniawski, 2011).

Para el control de calidad se utilizaron sueros control DADE Moni-Trol nivel I lote LMA12071 y Moni-Trol nivel II lote LMA12072, en cada corrida analítica. Estos sueros control comerciales son productos liofilizados preparados a partir de suero humano, en los que las concentraciones de los analitos han sido ajustadas con extractos de origen animal y otros materiales no proteicos, incluyendo drogas, metabolitos de drogas y sustancias químicas purificadas. Los rangos asignados a estos controles estuvieron basados en valoraciones repetidas de muestras representativas del producto, llevadas a cabo por los laboratorios participantes de acuerdo con el protocolo establecido. Los valores esperados para los analitos determinados en este estudio se presentan en la siguiente tabla:

<b>Analíto</b>	<b>Moni-Trol nivel I</b>	<b>Moni-Trol nivel II</b>
Glicemia	197-245	70.1-105
Triglicéridos	33,5-50,2	116-174
HDL Colesterol	64,0-96,6	27,8-41,7
Colesterol Total	167-250	76,9-115

**Cuadro 5. Valores de Referencia en los Sueros Controles.**

**Fuente: Instructivo de uso de los sueros control DADE Moni-Trol nivel I y II.**

El otro material de control utilizado, fue preparado por Molina, K. según especificaciones del 2009 y valorado por 132 laboratorios participantes del Programa de Evaluación Externa de la Calidad de la Universidad de los Andes (PEEC-ULA) desde el 2009 hasta el 2015, asignándole a cada lote enviado un valor de consenso, el cual, es considerado como un valor exacto o real, lo que permite asegurar la exactitud en las determinaciones y por lo tanto la confiabilidad de las mismas (Molina, K. 2009).

*Anticuerpos anti Hsp60:* Utilizando kits de la casa comercial Stressgen Biotechnologies, el cual utiliza el método de ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas), para la detección y cuantificación reproducible, segura y precisa de anticuerpos humanos totales IgG, IgA, e IgM para la Proteína de Estrés Hsp60 en suero. (Ver anexo 8) Las determinaciones iniciales se realizaron utilizando el suero diluido 1:1000, dicha dilución por recomendaciones de la casa comercial se realizó de manera seriada partiendo de una dilución de 1:10 seguida de una 1:100 con el diluyente de muestra. El resultado obtenido por despeje de la ecuación de la recta obtenida de la curva de calibración fue multiplicado por 1000. Este método ya fue validado por Peña, J. en el 2008 utilizando en paralelo un método alternativo para confirmar los resultados, en el laboratorio de la Doctora Babette Weksler del Weill Medical Center de la Universidad de Cornell, New York.

*LDL-oxidada:* Utilizando kits de la casa comercial Biomedic Gruppe, el cual utiliza el método de ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas), para la detección y cuantificación de los niveles de la lipoproteína de baja densidad oxidada en suero, siguiendo paso a paso los procedimientos descritos en la literatura (Ver anexo 9), comenzando con la muestra diluida (50 ul de

suero + 450 ul del buffer de ensayo o buffer de dilución), lo que implica que el resultado obtenido por el despeje de la ecuación de la recta obtenida fue multiplicado por 10 ya que, este era el factor de dilución.

- Para relacionar los valores obtenidos entre los marcadores bioquímicos de estrés en los subgrupos de estudio con los del índice de reactividad al estrés, se procesaron los datos según se indica a continuación:

### **3.8 Análisis estadístico**

El análisis de los datos se realizó mediante cálculo estadístico de los resultados obtenidos durante la investigación. Para el análisis de los datos se empleó el programa SPSS.

La estadística básica se calculó con el uso de las herramientas del programa de Excel, presentado los resultados de las medias y las desviaciones estándar obtenidas, además de las diferencias en porcentaje en diferentes tablas y gráficos.

El test de diferencias de medias se hizo utilizando la prueba de ANOVA y el test de comparaciones múltiples de diferencia honestamente significativa de Tukey y para correlacionar los datos se utilizó el test de correlación de Pearson. Estos tests fueron efectuados utilizando el programa *SPSS statistics 19*.

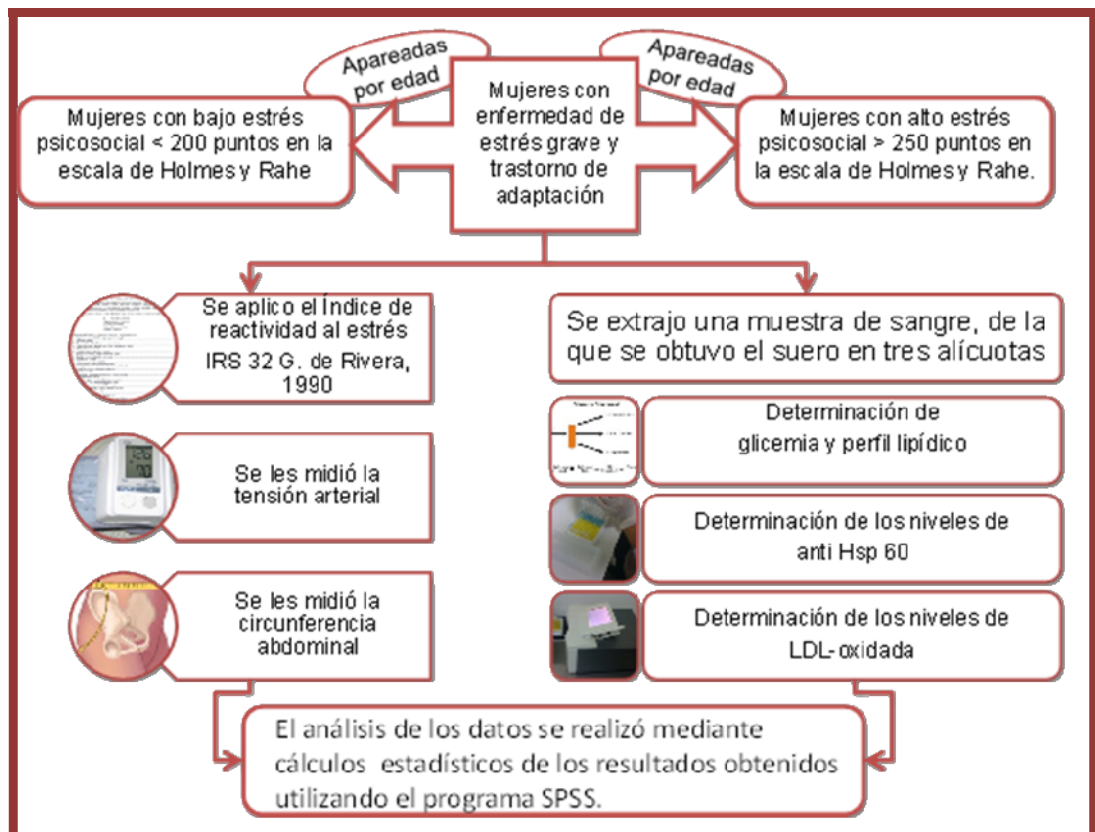
- La prueba de la ANOVA se aplicó para los resultados obtenidos de cada grupo, en cada una de las estimaciones siguientes: la escala de reajuste social de Holmes y Rahe, el índice y los subíndices de reactividad al estrés, los marcadores bioquímicos de estrés: niveles de anti-Hsp60 y los niveles de LDL-Oxidada, el índice de castelli, la tensión arterial, el diámetro de la cintura, los niveles de glicemia y triglicéridos entre los diferentes grupos de estudio. Luego

a los resultados con significancia se le aplicó la prueba a posteriori del ANOVA de comparaciones múltiples de diferencia honestamente significativa de Tukey.

- El test de *correlación de Pearson* se realizó así:

Correlación entre escala de Homes y Rahe, el índice de reactividad al estrés, parámetros bioquímicos de estrés (niveles de anti-Hsp60 y los niveles de LDL-Oxidada), índice de Castelli y la tensión arterial.

### 3.9 Camino metodológico



**Cuadro 6. Camino Metodológico.**

**Fuente:** Molina, 2014.

### **3.10 Hipótesis**

Como se ha explicado anteriormente, la hipótesis sustantiva de la presente investigación es la siguiente:

**Hs:** El estrés crónico da lugar a una oxidación del colesterol de la LDL, lo que conlleva a la progresión de ateromas y enfermedad coronaria.

Esta hipótesis fundamental se desglosó en las siguientes hipótesis secundarias:

**H<sub>1</sub>:** Los individuos que han padecido reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación presentan un índice de reactividad al estrés mayor que los individuos con elevado estrés psicosocial y que el grupo control.

**H<sub>2</sub>:** Las pacientes que han padecido reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación presentan niveles mayores de LDL oxidada que los individuos con elevado estrés psicosocial y que el grupo control.

**H<sub>3</sub>:** Los individuos que han padecido reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación presentan niveles más elevados de anti-Hsp60 que los individuos con elevado estrés psicosocial y que el grupo control.

**H<sub>4</sub>:** Los individuos que han padecido reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación presentan un índice de Castelli mayor que los individuos con elevado estrés psicosocial y que el grupo control.

**H<sub>5</sub>:** Los individuos que han padecido reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación presentan una tensión arterial mayor que los individuos con elevado estrés psicosocial y que el grupo control.

**H<sub>6</sub>:** Los individuos que han padecido reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación presentan un diámetro de la cintura, niveles de triglicérido y de glicemia mayor que los individuos con elevado estrés psicosocial y que el grupo control.

**H<sub>7</sub>:** Existe una relación directa entre los niveles de LDL oxidada, de anti-HSP60, el índice de reactividad al estrés y el estrés psicosocial.

## **CAPITULO IV**

### **RESULTADOS**

"El éxito de la vida no está en vencer siempre,  
sino en no darse por vencido nunca"

Para determinar la relación entre los marcadores bioquímicos de estrés en pacientes femeninas con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación y el índice de reactividad al estrés como potenciadores de la enfermedad cardiovascular la muestra quedó conformada por 60 mujeres de las cuales 20 tienen estrés grave y trastorno de adaptación diagnosticadas en la Unidad de Psiquiatría del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (I.A.H.U.L.A), 20 con estrés psicosocial elevado y 20 controles que acudieron al laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad de Los Andes (ULA). Las pacientes fueron apareadas por edad entre 22 a 50 años.

#### **4.1 Comparación de la escala de reajuste social de Holmes y Rahe**

Los resultados obtenidos mediante la escala de Homes y Rahe de estrés psicosocial permitió definir dos de los grupos de investigación el primero con un índice menor a 200 considerados como el grupo de estudio control o de bajo estrés psicosocial y otro con valores mayores a 250 lo que significa que presentan alto estrés psicosocial; sin embargo también se midió la escala de Homes y Rahe al tercer grupo definido en la investigación conformado por pacientes diagnosticadas por el médico especialista en la Unidad de Psiquiatría con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación.

La escala de Holmes Rahe se comparó para los tres grupos definidos utilizando el análisis de varianza (ANOVA) y la prueba de Tukey, como se esperaba los resultados fueron significativos con  $P(0,000)$  donde los promedios del puntaje de la escala de Homes y Rahe son distintos para al menos dos de los grupos; los promedios de la escala fueron de 143,55 puntos para bajo estrés, 359 puntos para alto estrés y 519 puntos para el grupo de mujeres con estrés grave y trastornos de adaptación (Ver cuadro N° 7)

Escala	Grupo			P
	BHR	AHR	EGTA	
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
Homes	143,55	359,15	519,40	0,000*
Rahe	(28,54)	(83,43)	(314,92)	

Fuente: Cálculos propios; \* Diferencia significativa  $P<0,05$ ; DE: desviación estándar

Nota: BHR= Bajo estrés Holmes y Rahe, AHR= Alto estrés Holmes y Rahe, EGTA= Estrés grave y trastornos de adaptación

**Cuadro N° 7. Comparación de la escala de Holmes y Rahe por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero del 2012 a Diciembre del 2014.**

**Fuente: Molina, 2014.**

El resultado anterior mostró diferencias significativas entre los valores promedios de la escala de Homes Rahe para las pacientes con bajo, alto estrés psicosocial y con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación, para determinar donde se encuentran las diferencias se empleó la prueba de

comparaciones múltiples de Tukey, esta prueba a posteriori aplica cuando el análisis de varianza es significativo.

Los resultados obtenidos muestran diferencias significativas en las comparación múltiples del puntaje de la escala Holmes Rahe entre las pacientes con bajo estrés con respecto a las pacientes con alto estrés psicosocial  $P(0,002)$  y pacientes con estrés grave y trastornos de adaptación  $P(0,000)$ ; de igual manera se encontró diferencias entre los puntajes promedios de las pacientes con alto estrés psicosocial y con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación con  $P(0,025)$ , estos resultados nos permite inferir que las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación presenta promedios más altos de la escala Holmes Rahe con respecto a los otros dos grupos; y a su vez las pacientes con alto estrés psicosocial presenta promedio mayor al de las pacientes con bajo estrés (Ver cuadro N° 8).

Grupo	Media (DE)	Grupo de comparación	Media (DE)	P
BHR	143,55 (28,54)	AHR	359,15 (83,43)	0,002*
		EGTA	519,40 (314,92)	0,000*
AHR	359,15 (83,43)	EGTA	519,40 (314,92)	0,025*

Fuente: Cálculos propios; \* Diferencia significativa  $P < 0,05$ ; DE: desviación estándar

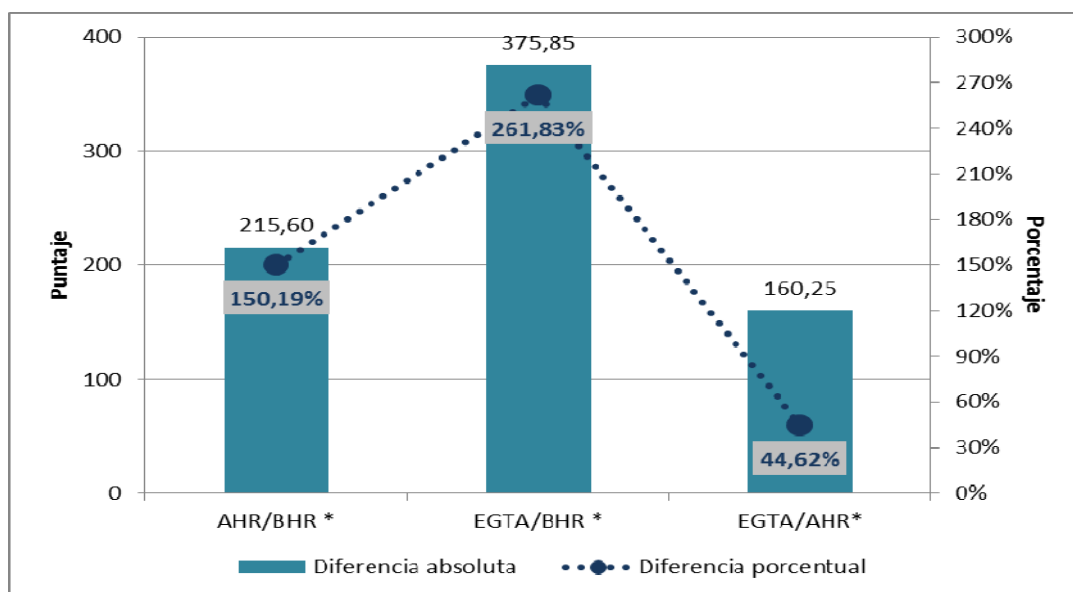
Nota: BHR= Bajo estrés Holmes y Rahe, AHR= Alto estrés Holmes y Rahe, EGTA= Estrés grave y trastornos de adaptación

**Cuadro N° 8. Comparación múltiple de la escala de Holmes y Rahe por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero del 2012 a Diciembre del 2014.**



**Fuente: Molina, 2014.**

Las diferencias de la escala Homes Rahe encontradas entre las pacientes con bajo estrés y alto estrés psicosocial presenta una diferencia absoluta de 215,60 puntos, es decir que el promedio de las pacientes con alto estrés psicosocial fue 150,19% mayor al promedio de las pacientes con bajo estrés; por otra parte se tiene que la diferencia absoluta entre las pacientes con bajo estrés psicosocial y las pacientes con estrés grave y trastornos de adaptación fue de 375,85 puntos, lo que indica que el promedio de las pacientes con estrés grave y trastornos de adaptación es 261,83% más que el de las pacientes con estrés bajo; la diferencia absoluta de la escala entre las pacientes con alto estrés psicosocial y con estrés grave y trastornos de adaptación fue de 160,25 puntos lo que representa una variación del 44,62% (Ver gráfico N° 4)



Fuente: Cálculos propios; \* diferencias significativas

Nota: BHR= Bajo estrés Holmes y Rahe, AHR= Alto estrés Holmes y Rahe, EGTA= Estrés grave y trastornos de adaptación

**Gráfico N° 4. Diferencias absolutas y porcentuales de la escala de Homes Rahe entre grupos de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.**

**Fuente: Molina, 2014.**

#### **4.2 Comparación de índice de reactividad al estrés en los grupos de estudio**

Al comparar el índice de reactividad al estrés en las pacientes con bajo, alto estrés psicosocial y con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación, se encontró que al menos dos de los promedios de los grupos de pacientes presentaron diferencias significativas en el índice de reactividad al estrés global P(0,030), y en las dimensiones estrés emocional P(0,019), estrés conductual P(0,028) y estrés vegetativo P(0,006) (Ver cuadro N° 9).

Índice de reactividad	Grupo			P
	BHR	AHR	EGTA	
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
Índice global	1,39 (0,32)	1,50 (0,47)	1,81 (0,66)	0,030*
Estrés emocional	1,44 (0,56)	1,95 (0,75)	2,05 (0,79)	0,019*
Estrés cognitivo	1,99 (0,48)	2,26 (0,85)	1,92 (0,88)	0,331
Estrés conductual	1,38 (0,35)	1,28 (0,50)	1,73 (0,71)	0,028*
Estrés vegetativo	1,18 (0,40)	1,21 (0,54)	1,73 (0,76)	0,006*

Fuente: Cálculos propios; \* Diferencia significativa P<0,05; DE: desviación estándar

Nota: BHR= Bajo estrés Holmes y Rahe, AHR= Alto estrés Holmes y Rahe, EGTA= Estrés grave y trastornos de adaptación

**Cuadro N° 9. Comparación del índice de reactividad al estrés por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero del 2012 a Diciembre del 2014.**

**Fuente: Molina, 2014.**

La prueba a posteriori del ANOVA muestra las diferencias encontradas, estas son: 1. Para el índice global las diferencias se encontraron entre las pacientes con bajo estrés psicosociales (1,39 puntos) y reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación (1,81 puntos) con  $P(0,029)$ ; 2. Para el estrés emocional la diferencia fue para los mismos grupos de estrés bajo (1,44 puntos) y reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación (2,05 puntos) con  $P(0,023)$ ; 3. Para el estrés conductual las diferencias encontradas son entre pacientes con alto estrés psicosocial (1,28 puntos) y reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación (1,73 puntos) con  $P(0,029)$ ; 4. Para el estrés vegetativo las diferencias son entre las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación (1,73 puntos) con respecto a las pacientes con bajo estrés (1,18 puntos) y alto estrés psicosocial (1,21 puntos). Estos resultados muestran que las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación presentan mayor afectación en el índice de reactividad al estrés que los otros grupos de pacientes (Ver cuadro N° 10).

Índice de reactividad	Grupo	Media (DE)	Grupo de comparación	Media (DE)	P
Índice global	BHR	1,39 (0,32)	EGTA	1,81 (0,66)	0,029*
Estrés emocional	BHR	1,44 (0,56)	EGTA	2,05 (0,79)	0,023*
Estrés conductual	AHR	1,28 (0,50)	EGTA	1,73 (0,71)	0,029*
Estrés vegetativo	BHR	1,18 (0,40)	EGTA	1,73 (0,76)	0,012*
	AHR	1,21 (0,54)			0,017*

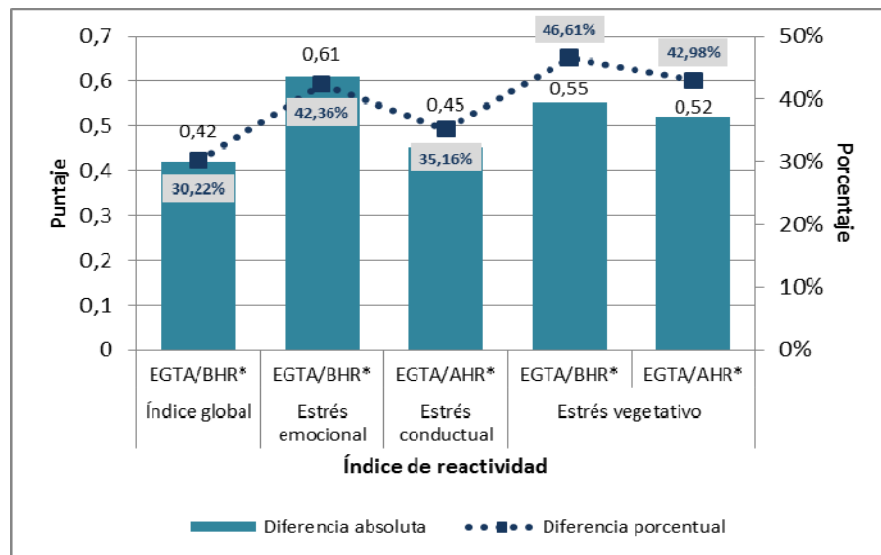
Fuente: Cálculos propios; \* Diferencia significativa  $P < 0,05$ ; DE: desviación estándar

Nota: BHR= Bajo estrés Holmes y Rahe, AHR= Alto estrés Holmes y Rahe, EGTA= Estrés grave y trastornos de adaptación

**Cuadro N° 10. Comparación múltiple del índice de reactividad al estrés por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero del 2012 a Diciembre del 2014.**

**Fuente: Molina, 2014.**

Las diferencias absolutas y porcentuales de los promedios se muestran en el gráfico N° 5, las diferencias entre las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación y bajo estrés psicosocial fueron para el índice de reactividad al estrés global, estrés emocional y vegetativo de 0,42 puntos (30,22%), 0,61 puntos (42,36%) y 0,55 puntos (46,61%) respectivamente; las diferencias entre las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación y alto estrés psicosocial fue de 0,45 puntos (35,16%) para el estrés conductual y de 0,52 puntos (42,98%) en el estrés vegetativo.



Fuente: Cálculos propios; \* diferencias significativas

Nota: BHR= Bajo estrés Holmes y Rahe, AHR= Alto estrés Holmes y Rahe, EGTA= Estrés grave y trastornos de adaptación

**Gráfico Nº 5. Diferencias absolutas y porcentuales del índice de reactividad al estrés entre grupos de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.**

**Fuente: Molina, 2014.**

### 4.3 Comparación de los marcadores bioquímicos de estrés en los grupos de estudio

Al comparar los marcadores bioquímicos LDL-oxidada y el Anti-Hsp60 entre los grupos de pacientes con bajo, alto estrés psicosocial y con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación, se tienen diferencias significativas para al menos dos de los promedios de los grupos de comparación con  $P(0,035)$  y  $P(0,001)$  (Ver cuadro Nº 11).

Marcador bioquímico	Grupo			P
	BHR	AHR	EGTA	
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
LDL-oxidada ng/ml	6.142,35 (2530,89)	7.164,56 (2767,55)	8.581,03 (3346,99)	0,035*
Anti-Hsp60 ng/ml	26.148,80 (6477,76)	42.477,30 (13972,99)	40.798,40. (19629,11)	0,001*

Fuente: Cálculos propios; \* Diferencia significativa  $P < 0,05$ ; DE: desviación estándar

Nota: BHR= Bajo estrés Holmes y Rahe, AHR= Alto estrés Holmes y Rahe, EGTA= Estrés grave y trastornos de adaptación

**Cuadro N° 11. Comparación de los marcadores bioquímicos por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero del 2012 a Diciembre del 2014.**

**Fuente: Molina, 2014.**

Las diferencias encontradas en la comparación múltiple son en el LDL-oxidada entre las pacientes con bajo estrés psicosocial (6.142,35 ng/ml) y las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación (8.581,03 ng/ml); en cuanto a la proteína de estrés anti-Hsp60 las diferencias son entre las pacientes con bajo estrés (26.148,80 ng/ml) con relación a las pacientes con estrés alto psicosocial (42.477,30 ng/ml) y con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación (40.798,40 ng/ml). Los resultados indican que las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación presentan niveles más altos de LDL-oxidada, asimismo estas pacientes conjuntamente con las pacientes con estrés alto psicosocial presentan valores más altos de la proteína anti-Hsp60 con relación a las pacientes con bajo estrés (Ver cuadro N° 12).

<b>Marcador bioquímico</b>	<b>Grupo</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>Grupo de comparación</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>P</b>
LDL-oxidada ng/ml	BHR	6.142,35 (2530,89)	EGTA	8.581,03 (3346,99)	0,02 7*
Anti-Hsp60 ng/ml	BHR	26.148,80 (6477,76)	AHR	42.477,30 (13972,99)	0,00 2*
			EGTA	40.798,40 (19629,11)	0,00 6*

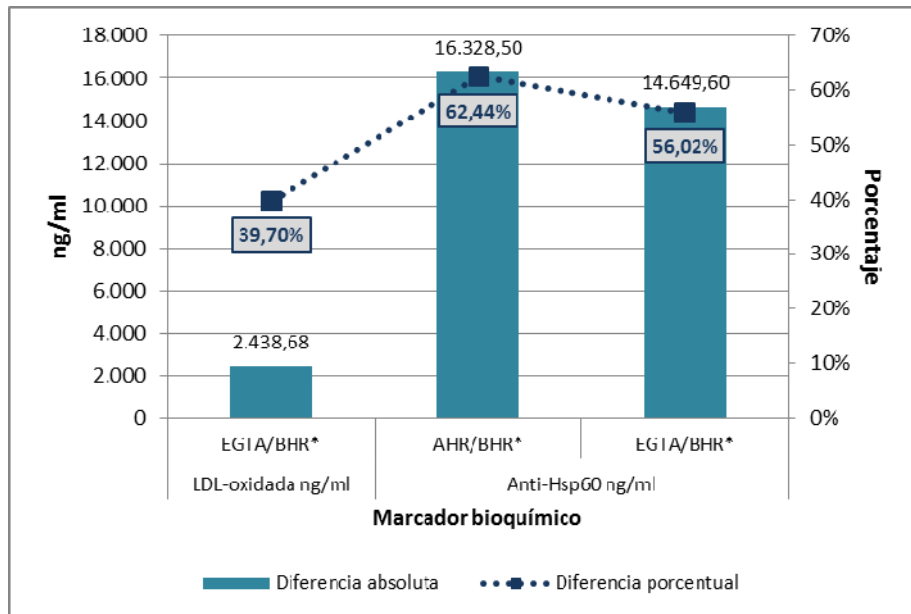
Fuente: Cálculos propios; \* Diferencia significativa  $P < 0,05$ ; DE: desviación estándar

Nota: BHR= Bajo estrés Holmes y Rahe, AHR= Alto estrés Holmes y Rahe, EGTA= Estrés grave y trastornos de adaptación

**Cuadro N° 12. Comparación múltiple marcadores bioquímicos por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero del 2012 a Diciembre del 2014.**

**Fuente: Molina, 2014.**

Las diferencias de los valores promedios encontradas entre las pacientes con bajo estrés psicosocial y con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación en el LDL-oxidada fue de 2.438,68 ng/ml es decir del 39,70%; mientras que las diferencias para la proteína Anti-Hsp60 entre las pacientes con bajo estrés con relación a las de alto estrés psicosocial y con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación fue de 16.328,50 ng/dl y 14.646,60 ng/dl respectivamente, es decir una diferencia del 62,44% y 56,02% (Ver gráfico N° 6).



Fuente: Cálculos propios; \* diferencias significativas

Nota: BHR= Bajo estrés Holmes y Rahe, AHR= Alto estrés Holmes y Rahe, EGTA= Estrés grave y trastornos de adaptación

**Gráfico N° 6. Diferencias absolutas y porcentuales de los parámetros bioquímicos entre grupos de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.**

**Fuente: Molina, 2014.**

Al comparar el índice de Castelli entre las pacientes con bajo y alto estrés psicosocial y con reacción de estrés grave y trastornos de adaptación se observó diferencias significativas en el valor promedio del índice para al menos dos de los grupos en comparación con  $P(0,000)$  (Ver cuadro N° 13).



Índice aterogénico	Grupo			P
	BHR	AHR	EGTA	
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
Índice de Castelli	2,80 (0,54)	3,71 (1,01)	5,16 (1,11)	0,000*

Fuente: Cálculos propios; \* Diferencia significativa  $P < 0,05$ ; DE: desviación estándar

Nota: BHR= Bajo estrés Holmes y Rahe, AHR= Alto estrés Holmes y Rahe, EGTA= Estrés grave y trastornos de adaptación

**Cuadro N° 13. Comparación del índice de Castelli por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.**

**Fuente: Molina, 2014.**

Los resultados obtenidos de la comparación múltiple, muestran que las paciente con bajo estrés psicosocial (2,80) presenta menor valor del índice de Castelli con respecto a las pacientes con alto estrés psicosocial (3,71)  $P(0,008)$  y con reacciones al estrés grave y trastornos de adaptación ( 5,16)  $P(0,000)$ , por otra parte se observa diferencias entre las pacientes con estrés alto psicosocial y las pacientes con reacciones al estrés grave y trastornos de adaptación  $P(0,000)$  (ver cuadro N° 14).

Grupo	Media (DE)	Grupo de comparación	Media (DE)	P
BHR	2,80 (0,54)	AHR	3,71(0,54)	0,008*
		EGTA	5,16 (1,01)	0,000*
AHR	3,71 (1,01)	EGTA	5,16 (1,11)	0,000*

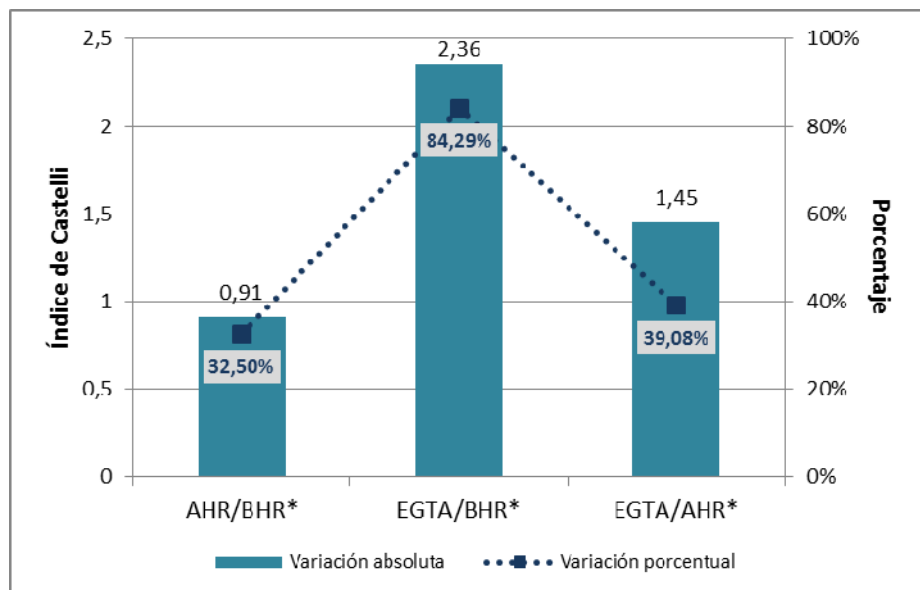
Fuente: Cálculos propios; \* Diferencia significativa P<0,05; DE: desviación estándar

Nota: BHR= Bajo estrés Holmes y Rahe, AHR= Alto estrés Holmes y Rahe, EGTA= Estrés grave y trastornos de adaptación

**Cuadro N° 14. Comparación múltiple del índice de Castelli por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.**

**Fuente: Molina, 2014.**

Las diferencias de los promedios del índice de Castelli encontradas entre las pacientes con bajo estrés con respecto a las de alto estrés y con reacciones al estrés grave y trastornos de adaptación fue de 0,91 y 2,39, es decir una diferencia del 32,50% y 84,29% respectivamente; entre las pacientes con alto estrés psicosocial y con reacciones al estrés grave y trastornos de adaptación la diferencia fue de 1,45 lo que representa una variación del 39,08% (Ver gráfico N° 7).



Fuente: Cálculos propios; \* diferencias significativas

Nota: BHR= Bajo estrés Holmes y Rahe, AHR= Alto estrés Holmes y Rahe, EGTA= Estrés grave y trastornos de adaptación

**Gráfico N° 7. Diferencias absolutas y porcentuales del índice de Castelli entre grupos de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.**

**Fuente: Molina, 2014.**

Los resultados obtenidos al comparar la tensión arterial entre los grupos de estudio se observó diferencias significativas en el valor promedio de al menos dos de los grupos para la tensión arterial sistólica P(0,028) y la tensión arterial diastólica P(0,000) (Ver cuadro N° 15).

Tensión arterial	Grupo			P
	BHR	AHR	EGTA	
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
Sistólica mmHg	147,45 (26,00)	148,55 (22,84)	131,40 (16,03)	0,028*
Diastólica mmHg	97,95 (12,04)	100,20 (13,15)	85,75 (8,93)	0,000*

Fuente: Cálculos propios; \* Diferencia significativa  $P < 0,05$ ; DE: desviación estándar

Nota: BHR= Bajo estrés Holmes y Rahe, AHR= Alto estrés Holmes y Rahe, EGTA= Estrés grave y trastornos de adaptación

**Cuadro N° 15. Comparación de la tensión arterial por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014**

**Fuente: Molina, 2014.**

En las comparación múltiples se observó para la tensión arterial sistólica que la diferencia es entre los pacientes con alto estrés psicosocial (148,55 mmHg) y las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación (131,40 mmHg); en la tensión arterial diastólica las diferencias son entre las pacientes con reacciones al estrés grave y trastornos de adaptación (85,75 mmHg) con relación a las pacientes con bajo (97,95 mmHg) y alto (100,20 mmHg) estrés psicosocial. Este resultado muestra que las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación presentan valores de tensión arterial más dentro de los parámetros normales (Ver cuadro N° 16).

<b>Tensión arterial</b>	<b>Grupo</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>Grupo de comparación</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>P</b>
Sistólica mmHg	AHR	148,55 (22,84)	EGTA	131,40 (16,03)	0,044*
Diastólica mmHg	BHR	97,95 (12,04)	EGTA	85,75 (8,93)	0,004*
	AHR	100,20 (13,15)			0,001*

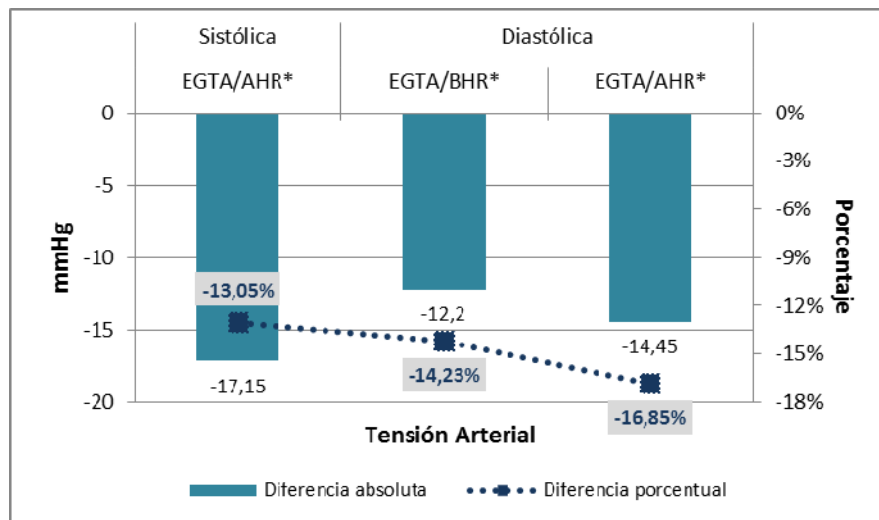
Fuente: Cálculos propios; \* Diferencia significativa P<0,05; DE: desviación estándar

Nota: BHR= Bajo estrés Holmes y Rahe, AHR= Alto estrés Holmes y Rahe, EGTA= Estrés grave y trastornos de adaptación

**Cuadro N° 16. Comparación múltiple de la tensión arterial por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014**

**Fuente: Molina, 2014.**

La tensión arterial sistólica de las pacientes con reacción al estrés grave y trastornos de adaptación fue menor que el de las pacientes con alto estrés psicosocial es decir una diferencia de -17,15 mmHg o -13,05%; igualmente fue menor en la tensión arterial diastólica con relación a las pacientes de bajo estrés con un diferencia de -12,2 mmHg (-14,23%) y a las de alto estrés con -14,15 mmHg (-16,85%) (Ver gráfico N° 8).



Fuente: Cálculos propios; \* diferencias significativas

Nota: BHR= Bajo estrés Holmes y Rahe, AHR= Alto estrés Holmes y Rahe, EGTA= Estrés grave y trastornos de adaptación

**Gráfico Nº 8. Diferencias absolutas y porcentuales de la tensión arterial entre grupos de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.**

**Fuente: Molina, 2014.**

Para la variable antropométrica y los analitos triglicéridos y glucosa de las pacientes no se encontró diferencias significativas en los grupos de estudio (Ver cuadro Nº 17).

Antropometría y analitos	Grupo			P
	BHR	AHR	EGTA	
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
Diámetro de Cintura (cm)	101,40 (12,07)	102,30 (10,46)	96,95 (9,96)	0,257
Triglicéridos (mg/dl)	184,41 (103,39)	188,97 (80,20)	168,10 (55,21)	0,701
Glucosa (mg/dl)	87,31 (14,49)	105,22 (46,53)	96,80 (22,34)	0,203

Fuente: Cálculos propios; \* Diferencia significativa  $P < 0,05$ ; DE: desviación estándar

Nota: BHR= Bajo estrés Holmes y Rahe, AHR= Alto estrés Holmes y Rahe, EGTA= Estrés grave y trastornos de adaptación

**Cuadro N° 17. Comparación de la antropometría y analitos triglicéridos y glucosa por grupo de pacientes. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014**

**Fuente: Molina, 2014.**

#### **4.3 Correlación entre escala de Holmes y Rahe, índice de reactividad al estrés, índice de Castelli, parámetros bioquímicos tensión arterial**

La escala de Holmes Rahe presentó relación lineal directa o positiva con el índice de reactividad al estrés global con  $P(0,001)$  y con las dimensiones estrés emocional  $P(0,000)$ , conductual  $P(0,002)$  y vegetativo  $P(0,010)$ ; también

presenta relación positiva con el LDL-oxidada P(0,016) y el índice de Castelli P(0,003); por otra parte presenta relación lineal indirecta o negativa con la tensión arterial sistólica y diastólica con P(0,033) y P(0,004) respectivamente.

Para los parámetros bioquímicos se tiene que el LDL-oxidada presenta relación lineal directa con la escala de Holmes Rahe con P(0,016) y la proteína anti-Hsp60 relación lineal directa con el índice de Castelli con P(0,005); estas relaciones indican que si se incrementa el puntaje de la escala de Holmes Rahe se incrementa el LDL-Oxidada, igual sucede para el índice de Castelli al este incrementarse también se incrementa la proteína Anti-Hsp60 (Ver cuadro N° 18).

VARIABLES	Holmes-Rahe	LDL-oxidada	Anti-Hsp60
Holmes-Rahe	1	r(0,309) P(0,016)*	**
IRS Global	r(0,424) P(0,001)*	**	**
IRS Emocional	r(0,437) P(0,000)*	**	**
IRS Cognitivo	**	**	**
IRS Conductual	r(0,385) P(0,002)*	**	**
IRS Vegetativo	r(0,331) P(0,010)*	**	**
LDL-oxidada	r(0,309) P(0,016)*	1	**
Anti-Hsp60	**	**	1
Índice de Castelli	r(0,379) P(0,003)*	**	r(0,358) P(0,005)*
TA sistólica	r(-0,276) P(0,033)*	**	**
TA diastólica	r(-0,366) P(0,004)*	**	**

Fuente: Cálculos propios; \* Correlación significativa P<0,05, \*\*: no significativa

**Cuadro N° 18. Correlación del Holmes Rahe y los parámetros bioquímicos con el resto de las variables. Unidad de Psiquiatría IAHULA y**



**Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA.  
Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.**

**Fuente: Molina, 2014.**

El índice de reactividad al estrés global y su dimensión estrés vegetativo presentó relación lineal directa con el índice de Castelli con P(0,048) y P(0,009); es decir al incrementarse el índice de reactividad global y de estrés vegetativo se incrementa el índice de Castelli; por otra parte el estrés conductual presenta relación lineal indirecta con la tensión arterial diastólica P(0,008), es decir al incrementarse esta dimensión del índice de reactividad al estrés la tensión arterial diastólica disminuye (Ver cuadro N° 19).

Variables	IRS Global	IRS Emocional	IRS Cognitivo	IRS Conductual	IRS Vegetativo
Índice de Castelli	r(0,256) P(0,048)*	**	**	**	r(0,335) P(0,009)*
TA sistólica	**	**	**	**	**
TA diastólica	**	**	**	r(-0,337) P(0,008)*	**

Fuente: Cálculos propios; \* Correlación significativa P<0,05, \*\*: no significativa

**Cuadro N° 19. Correlación del índice de reactividad al estrés, índice de Castelli y tensión arterial. Unidad de Psiquiatría IAHULA y Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis ULA. Periodo Enero 2012 a Diciembre 2014.**

**Fuente: Molina, 2014.**

## **CAPITULO V**

### **DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

"Para que puedas triunfar en la vida,  
hay dos peldaños de suma importancia:  
Estarán representados por dos verbos:  
Amar y servir"

Del estudio realizado se puede decir que el estrés es una reacción que afecta de manera trascendental la salud humana, especialmente de la mujer, que socialmente está llamada a cumplir múltiples roles.

En tal virtud, el objetivo general que se planteó en esta investigación fue el de analizar la relación entre la escala de Holmes y Rahe, el índice de reactividad al estrés y los marcadores bioquímicos de estrés como potenciadores de enfermedad cardiovascular en pacientes femeninas con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación, para realizar dicho análisis se muestra entonces, lo encontrado en cada uno de los objetivos específicos planteados, las hipótesis secundarias que se aceptan o se rechazan en base a lo observado y la explicación fisiopatológica y comparaciones con trabajos previos de los resultados obtenidos. El estudio de todo lo mencionado anteriormente nos permitirá concluir cual de todas estas variables son las que se comportan como potenciadores de la enfermedad cardiovascular y cuáles no.

Así pues, el primer resultado obtenido fue al realizar la clasificación de los grupos de estudio según el diagnóstico de reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación y la escala reajuste social de Holmes y Rahe. En dicha clasificación se observó que las medias de la escala aplicada de al

menos dos grupos presentaron diferencias significativas en el análisis de varianza (ANOVA)  $P(0,000)$ . Es importante destacar que dicha clasificación se hizo en base a los puntos totales obtenidos en esta escala tanto para el grupo control o de bajo puntaje como para el de alta puntuación, sin embargo al indagar que puntaje presentaban las pacientes femeninas con estrés grave y trastornos de adaptación se observó por medio del test de comparación múltiple de Tukey diferencias significativas entre los valores promedios de los tres grupos de estudio.

Observándose que las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación presentaron un 44,62% más en el promedio de la escala Homes Rahe (519,40) con respecto al grupo de alto estrés psicosocial (359,15) y un 261,83% más al de las pacientes con bajo estrés (143,55).

El test Holmes y Rahe aplicado en este estudio es la adaptación española realizada por González de Rivera y Morera en 1983, en la cual, los sucesos vitales son experiencias que causan un cambio en la conducta del individuo. Según estos autores a mayor cambio mayor probabilidad de enfermar.

Los resultados observados en el presente estudio confirman estas afirmaciones ya que existe una relación lineal positiva y significativa ( $P<0,01$ ) entre el test de Holmes y Rahe con el índice de reactividad al estrés global  $r(0,424)$  y con las sub escalas emocional  $r(0,437)$ , conductual  $r(0,385)$  y vegetativa  $r(0,331)$ , lo que potencia más la posibilidad de enfermarse ya que, tener un alto puntaje en estas escalas de reactividad también está considerado como un factor de riesgo a enfermarse.

El hecho de que la escala de Holmes y Rahe presente una correlación lineal positiva con el índice de Castelli  $r(0,379)$   $P(0,003)$ , demuestra la

asociación que hay entre el alto puntaje de la escala, es decir, una gran cantidad de cambios vitales, y el riesgo a desarrollar ateromas, ya que, este índice es también llamado índice aterogénico y constituye un indicador de riesgo con un valor predictivo mayor que el de los datos aislados.

En el 2010, Millán y col señalan que el índice de Castelli tiene un alto poder diferenciador de enfermedad cardíaca coronaria además de una gran capacidad predictiva citando además que los individuos con un cociente CT/cHDL alto tienen un riesgo cardiovascular mayor, debido a la existencia de un desequilibrio entre el colesterol vehiculizado por las lipoproteínas aterogénicas y las lipoproteínas protectoras; este desequilibrio puede deberse a un incremento en el numerador, a un descenso del denominador o a ambos.

La escala de Holmes y Rahe presentó una correlación lineal positiva  $r(0,309)$   $P(0,016)$  con la LDL oxidada lo que indica una relación entre el aumento de los acontecimientos vitales y la oxidación de esta lipoproteína, lo que implica a su vez mayor riesgo a desarrollar ateroma

Los hallazgos de esta investigación concuerdan con los de Peña en el 2009, quien observó diferencias significativas entre el promedio obtenido en la escala de eventos (Holmes y Rahe) al comparar los pacientes masculinos con cardiopatía isquémica (391,25 puntos) y los controles (297 puntos). Pero difieren en el coeficiente de correlación de Pearson entre los niveles promedio de eventos vitales (Holmes y Rahe) y los niveles de Anti-Hsp60 (ng/ml) baja positiva ( $R_{xy}=0,22$ ) al comparar dichos grupos de estudio; pues en el presente trabajo no se observó que la correlación para estos parámetros fuera significativa.

Los resultados de esta investigación también son similares a los de

Quintini en el año 2009, quien observó diferencias de medias significativas ( $P < 0,05$  y  $P < 0,01$ ) al aplicar el test de la T de student, en los puntajes obtenidos de los eventos vitales medidos por la escala de Holmes y Rahe entre las pacientes femeninas con cardiopatía isquémica (324,24 puntos) y el grupo control (239,88 puntos). Aunque son diferentes en cuanto a correlación de Pearson baja positiva ( $R_{xy} = 0,30$ ) entre los valores de anti-Hsp60 y los de la escala de Holmes y Rahe encontrada por esta investigadora.

Es importante señalar que aunque la correlación de los anti Hsp-60 con el puntaje de Holmes y Rahe no fue lineal, a diferencia de los estudios del 2009 mencionados anteriormente, existe cierta asociación pues se observó una correlación entre el Holmes y Rahe y el Índice de Castelli pero además se evidencio una correlación entre Castelli y los anti Hsp60; lo que sugiere que de una u otra forma si hay un aumento de los niveles de anti Hsp60 en las pacientes que aumentan sus valores de estrés cotidiano.

Todo estos hallazgos e investigaciones refuerzan la idea de que mientras más alto sea el puntaje obtenido en la escala de Holmes y Rahe, existe mayor riesgo a padecer enfermedades y entre ellas quedo claramente asociada la enfermedad cardiovascular, tanto por el aumento del índice de Castelli como el de la LDL-oxidada y el de los anticuerpos anti-Hsp60, lo que implica que, la medición de esta escala debería ser aplicada en las consultas de cardiología como indicador de riesgo aterogénico.

Al determinar el índice de reactividad al estrés en los grupos de estudio se observó que al menos dos de los promedios de los grupos de pacientes presentaron diferencias significativas en este índice. La prueba a posteriori del ANOVA confirman estas diferencias entre el grupo de pacientes con estrés grave y trastorno de adaptación y el grupo control en el índice global  $P(0,029)$ ;

índice emocional  $P(0,023)$  e índice vegetativo  $P(0,012)$ . En el caso de las comparaciones entre el grupo de alto Holmes y Rahe y el de estrés grave y trastorno de adaptación las diferencias observadas fueron en el índice conductual  $P(0,029)$  y el índice vegetativo  $P(0,017)$ .

Las diferencias porcentuales de los promedios entre las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación y las de bajo estrés psicosocial observadas para el índice de reactividad al estrés fueron: global 30,22%, emocional 42,36% y vegetativo 46,61%; las diferencias entre las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación y las de alto estrés psicosocial fue de 35,16% para el estrés conductual y de 42,98% en el estrés vegetativo.

Las puntuaciones para este índice menores de 0,9 se consideran bajas; entre 0,9 y 1,5 algo altas, pero no preocupantes. Las Puntuaciones mayores de 1,5 son definitivamente demasiado altas: y quien las obtiene debe cuidarse en las situaciones estresantes y buscar ayuda para desarrollar su capacidad de mantener la calma. Llama la atención al considerar los puntos de corte, que la media de las pacientes controles es de 1,39 y la media de los pacientes con alto Holmes y Rahe fue de 1,5, es decir ambos grupos entran en el grupo de poco altas pero no preocupantes. Mientras la media obtenida para el IRE global del grupo con estrés grave y trastornos de adaptación fue de 1,81, es decir, con riesgo alto a enfermarse por estrés.

El IRE emocional presentó diferencias significativas para los grupos de las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación y el grupo control, quiere decir que, cuando se padece dicho trastorno, existe mayor tendencia, según el orden de los puntajes obtenidos a: sentimientos de

depresión y tristeza, sentimientos de agresividad o aumento de irritabilidad, ansiedad, mayor predisposición a miedos, temores, entre otros.

El IRE conductual: presentó diferencias significativas para los grupos de las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación y el grupo de alto estrés, es decir que los cambios de conducta más observados en la presente investigación en las pacientes con estrés grave son los siguientes: inquietud, incapacidad de relajarse y estar tranquilo, tendencia a comprobar repetidamente si todo está en orden, rascarse, morderse las uñas, frotarse, etc.

El IRE vegetativo reflejó diferencias significativas en todos los grupos de estudio predominando en esta investigación los siguientes cambios vegetativos potenciados por estrés: mayor dificultad para dormir, dolores de cabeza, ganas de suspirar, opresión en el pecho, sensación de ahogo, palpitaciones, taquicardia, hormigueo o adormecimiento en las manos y/o cara y pérdida de apetito.

Estos resultados del IRE global y los subíndices confirman la hipótesis de que los individuos que han padecido reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación presentan un índice de reactividad al estrés mayor que los individuos con elevado estrés psicosocial y que el grupo control; lo que además se corrobora con la relación lineal positiva que se observó entre el Holmes y Rahe y el IRE global y los sub índices: IRE emocional, IRE conductual e IRE vegetativo.

Los resultados de esta investigación son similares a los de Orozco en el 2009, quien concluyó que las situaciones estresantes que atraviesan los estudiantes y las relaciones interpersonales con el docente, son asumidas según la estructura dialogal de cada participante y a la temporalidad de esa

relación. En el que hace referencia a la predisposición que existe en las mujeres a sufrir de estrés como consecuencia de las relaciones docente- estudiante, entendiendo que el mismo se incrementa en atención a la forma como cada persona lo internaliza, utilizando como marcador de respuesta interna al estrés, el IRE.

Los resultados de este estudio también se correlacionan con el trabajo de Rodríguez en el 2002, quien concluye que existen diferencias significativas en reactividad al estrés y en sintomatología psicopatológica, con una tendencia tal que las mayores puntuaciones se producen en el grupo de mayor grado de desajuste comportamental (el grupo de enfermos psiquiátricos), mientras que las menores puntuaciones se observaron en el grupo no clínico.

Por todo lo anteriormente expuesto, se sugiere que a todos los pacientes con estrés agudo o crónico se les debe medir el IRE tanto global como sus dimensiones en el entendido de que mientras mayor sea el puntaje obtenido mayor es el riesgo a padecer enfermedades.

En cuanto a la presencia de marcadores bioquímicos de estrés (LDL-oxidada, anti Hsp60, índice de Castelli, tensión arterial, índice de cintura, triglicéridos y glucosa) en los diferentes grupos de estudio se evidencio lo siguiente:

Para la LDL-oxidada las diferencias encontradas en la comparación múltiple fueron entre las pacientes con bajo estrés psicosocial (6.142,35 ng/ ml) y las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación (8.581,03 ng/ml), este último grupo presentó un aumento del 39,70% de la media de los valores en relación al grupo control para este marcador.



Estos resultados confirman la hipótesis de que las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación presentan niveles mayores de LDL oxidada en relación a las de elevado estrés psicosocial y al grupo control, sin embargo, es importante destacar que aunque las medias si aumentaron entre los grupos de estudio la diferencia fue significativa únicamente entre el grupo control y el de las pacientes de psiquiatría.

Este hallazgo evidencia que el estrés crónico, específicamente las pacientes que tienen estrés grave y trastornos de adaptación tienen mayor riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares de tipo aterogénico, ya que es bien conocido el papel que tienen las LDL-oxidadas en la formación de ateroma.

Villa y cols en el 2000 señalan que según el tipo de estrés se presentan reacciones fisiológicas de tipo oxidativo, en las cuales, los radicales libres pueden oxidar los carbohidratos, lípidos y proteínas, además de estar relacionados con la apoptosis. Pérez, 2000; Villa, Nava, Frati y Ponce, 2000, mencionan además que el exceso de radicales libres pueden iniciar el proceso aterosclerótico al dañar las paredes de los vasos sanguíneos.

Los resultados de esta investigación son similares a los de Pereira, Reyes, Domínguez, Rodríguez y Sánchez 2012, quienes observaron concentraciones del colesterol inmune menores en sujetos supuestamente normales que en pacientes con aterosclerosis coronaria, y a su vez dentro de estos últimos fue mayor en pacientes con grado 3 de estenosis. Además en este estudio, se comprobó que existe una asociación positiva entre los niveles de colesterol inmune, colesterol total, y c-LDL, en el suero de los pacientes estudiados y el grado de severidad de la enfermedad arterial coronaria; concluyéndose además, que los niveles de esta lipoproteína oxidada son mejor predictor de la

presencia de aterosclerosis coronaria que los marcadores de riesgo lipídicos más comúnmente conocidos.

En la actualidad es aceptada la teoría oxidativa de la arteriosclerosis, la cual, considera la lesión arterial inicial, la estría grasa y progresión a la placa de ateroma, íntimamente asociadas a la acumulación de macrófagos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que han sido mínimamente oxidadas.

En la formulación de esta teoría, se describen los siguientes procesos:

1. Formación de la placa de colesterol, la cual se caracteriza por el acúmulo de células espumosas en el espacio subendotelial.

2. Las LDL se acumulan debajo del endotelio vascular oxidándose mínimamente.

3. Las LDL mínimamente modificadas inducen la producción de proteínas quimiotácticas, que atraen monocitos al espacio subendotelial, así como factores estimulantes de macrófagos y granulocitos.

4. La presencia de estas células promueve la peroxidación lipídica completa, los macrófagos internalizan a la LDL-oxidada transformándose así en células espumosas. (Steinberg, 1989 citado por Contreras y cols, 2004).

La internalización de las LDL-oxidadas produce secreción de péptidos que actúan como vasoconstrictores y factores de crecimiento capaces de estimular inflamación y fibrosis. Todo esto puede en el lumen del vaso adelgazar la pared arterial y si se rompe se promoverá por el contacto con la sangre la coagulación lo que eventualmente obstruirá el lumen vascular (Contreras y cols, 2004).

Considerándose lo reportado por Calmarza en el 2008, quien indica que la modificación oxidativa de las lipoproteínas aterogénicas contribuyen a la presencia y progresión de la arteriosclerosis y que este analito es uno de los

mayores factores de riesgo para esta patología, ya que, promueve la formación de la placa de ateroma y tomando en cuenta los resultados de la presente investigación. Se propone, que se debe medir la LDL-oxidada a todos aquellos pacientes con estrés grave y trastornos de adaptación, incluso en todos aquellos pacientes con estrés crónico de manera de diagnosticar el posible riesgo a desarrollar ateroma y la posibilidad de indicar antioxidantes como tratamiento preventivo.

Propuesta sustentada además en la investigación de Guerra en el 2000 quien concluye que muchas enfermedades se han relacionado con el estrés oxidativo, por lo que terapias antioxidantes y dietas ricas o enriquecidas con antioxidantes parecen prevenir o al menos disminuir el deterioro funcional orgánico originado por un exceso de estrés oxidativo.

En cuanto a los anticuerpos para la proteína de estrés anti-Hsp60 las diferencias significativas fueron de un 62,44% entre las pacientes con bajo estrés (26.148,80 ng/ml) con relación a las pacientes con estrés psicosocial alto (42.477,30 ng/ml) y de un 56,02% entre las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación (40.798,40 ng/ml) y el grupo control.

La hipótesis secundaria planteada en relación a este analito fue que las pacientes que han padecido reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación presentan niveles más elevados de anti-Hsp60 que los individuos con elevado estrés psicosocial y que el grupo control. Como podemos observar esta diferencia fue significativa entre el grupo control con el grupo de alto estrés y con el grupo de psiquiatría, pero no se observó diferencias entre los grupos con estrés elevado.

Según Wick citado por Kilic y Mandal en el 2012, la Hsp60 está asociada al desarrollo de la aterosclerosis, planteando la hipótesis de que existe una respuesta humoral inmune a esta proteína en la región endotelial mediada por células T, la cual, depende del estrés hemodinámico, esta respuesta es considerada uno de los eventos iniciales en la aterosclerosis. Los anticuerpos para esta proteína están presentes los individuos sanos.

Wick, Kleindienst, Schett, Amberger, y Xu en 1995 citado por Kilic y Mandal en el 2012, señalan que en condiciones normales la Hsp60 no se expresa en la superficie celular del endotelio vascular, sin embargo, bajo condiciones de estrés incluyendo los factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de la aterosclerosis causan que esta proteína se traslade desde la mitocondria al citoplasma y de allí a la superficie celular.

Amberger, Maczek, Jurgens y cols en 1997 citado por Kilic y Mandal en el 2012, señalan que una vez expresada la Hsp60, la inmunidad preexistente da como resultado el inicio de la cascada inflamatoria y el desarrollo de la aterosclerosis. Estos investigadores mencionan que adicional a los factores de riesgo para la aterosclerosis hay otros estresores que pueden inducir la expresión de esta proteína en la superficie endotelial como lo son: infecciones, estrés mecánico y los cambios de temperatura, y además de lo anterior, estos últimos estresores también inducen la expresión en la superficie celular de VCAM-1, ELAM-1, e ICAM-1.

Este autor también cita a Kol, Bourcier, Lichtman, y Libby quienes indican que la Hsp60 por si misma induce la producción en la célula endotelial de E-selectina, VCAM-1, ICAM-1 e IL-6; y consideran que el mecanismo regulatorio de la expresión de estas moléculas por parte de la Hsp60, es lo que hace que

esta proteína contribuya de manera importante y directa en el desarrollo autoinmune de la aterosclerosis.

Grundtman y Wick, 2011 señalaron que desde el punto de vista evolucionario que aunque los niveles en sangre de colesterol, de moléculas de adhesión y de la proteína Hsp60, estén entre los valores de referencia, los mismos son considerados demasiado altos para la mayoría de los humanos.

De hecho aún a niveles normales de estos tres marcadores, son estresores de las células endoteliales por lo que son considerados factores de riesgo independientes de los factores de riesgo primarios y que, cuando se asocian entre sí, generan sinergias que potencialmente pueden inducir el desarrollo la estría grasa y la placa de ateroma debido a la presencia de un foco inflamatorio iniciado por la inmunidad preexistente a la Hsp60, es decir, a la presencia de los anticuerpos anti-Hsp60.

La Hsp60 induce la respuesta inflamatoria que inicia la aterosclerosis, los otros eventos que incluyen la formación de la célula espumosa ocurren después.

Por todo lo mencionado anteriormente se propone la necesidad de medir los anticuerpos anti-Hsp60 en todas aquellas personas con altos niveles de estrés cotidiano y/o con estrés crónico, específicamente si padecen de estrés grave y trastorno de adaptación, de manera de controlar el riesgo de estos pacientes a desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Al comparar el índice de Castelli entre las pacientes con bajo y alto estrés psicosocial y con reacción de estrés grave y trastornos de adaptación se observó diferencias significativas en el valor promedio del índice para al menos

dos de los grupos en comparación. Los resultados obtenidos de la comparación múltiple, muestran que las paciente con bajo estrés psicosocial (2,80) presenta una diferencia del 32,50% menos en el valor del índice de Castelli con respecto a las pacientes con alto estrés psicosocial (3,71) y un 84,29% con reacciones al estrés grave y trastornos de adaptación (5,16); por otra parte se observa diferencias del 39,08% para dicho índice, entre las pacientes con estrés alto psicosocial y las pacientes con reacciones al estrés grave y trastornos de adaptación.

Estos resultados confirman la hipótesis secundaria planteada de que los individuos que han padecido reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación presentan un índice de castelli mayor que los individuos con elevado estrés psicosocial y que el grupo control. Lo que indica a su vez, que efectivamente a mayor estrés mayor riesgo a padecer desarrollo de enfermedad cardiovascular aterogénico.

Considerando el estudio de Siniawski y cols en el 2010, quienes señalan que el Índice de Castelli debe ser menor a 3,5 para que no exista riesgo aterogénico y observando que en los resultados de la presente investigación el grupo de alto Holmes y Rahe presenta riesgo a desarrollar ateroma y el de psiquiatría presenta un riesgo mayor. Se propone, que a todo paciente con estrés agudo o crónico, se le debe medir este índice de manera preventiva con la finalidad de tratar los niveles de colesterol a tiempo y evitar así el desarrollo de la aterosclerosis.

En los resultados obtenidos al comparar la tensión arterial entre los grupos de estudio se observó diferencias significativas en el valor promedio de al menos dos de los grupos para la tensión arterial sistólica y la tensión arterial diastólica y que, en las comparación múltiples se observó para la tensión

arterial sistólica que la diferencia es entre los pacientes con alto estrés psicosocial (148,55 mmHg) y las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación (131,40 mmHg). En la tensión arterial diastólica las diferencias son entre las pacientes con reacciones al estrés grave y trastornos de adaptación (85,75 mmHg) con relación a las pacientes con bajo (97,95 mmHg) y alto (100,20 mmHg) estrés psicosocial; las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación presentan valores de tensión arterial más dentro de los parámetros normales.

Por los resultados mencionados anteriormente, se rechaza la hipótesis secundaria en la cual se establecía que, los individuos que han padecido reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación presentan una tensión arterial mayor que los individuos con elevado estrés psicosocial y que el grupo control.

Al analizar dichos resultados se observó que el grupo de alto estrés si presento valores promedios mayores que el grupo control, mientras el grupo de psiquiatría presentó valores promedios de tensión arterial menores que el grupo control, al indagar la causa de estos resultados, se encontró que las pacientes de psiquiatría son pacientes que estaban internas en esta unidad a quienes se les controla la misma a diario por el personal médico que allí labora y en el caso de que fuera necesario se le aplicaba el tratamiento para bajar los niveles de la misma.

La hipótesis de que los individuos que han padecido reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación presentan un diámetro de la cintura, niveles de triglicérido y de glicemia mayor que los individuos con elevado estrés psicosocial y que el grupo control fue rechazada ya que, no se encontraron diferencias significativas para estos analitos en los grupos de estudio.

Lizarzaburu en el 2013, describió a la insulinoresistencia como el pilar para el desarrollo de las alteraciones que conforman el síndrome metabólico, como son el aumento de la presión arterial, elevación de la glicemia de ayunas, aumento de triglicéridos, disminución del colesterol HDL, así como una condición de obesidad abdominal. La relación entre obesidad abdominal e insulinoresistencia ha sugerido a la primera como origen o factor desencadenante del síndrome. Se refiere a la obesidad abdominal u obesidad central como un incremento del perímetro abdominal, lo cual representa una medida indirecta del aumento de grasa visceral.

Aunque la hipótesis fue rechazada, el hecho de que estos analitos por separado no dieran diferencias significativas se corresponde con la teoría que los interrelaciona entre sí, pues es bien conocida la relación existente entre el aumento de triglicéridos y la acumulación de los mismos a nivel abdominal, lo que aumentaría el índice de la cintura. Además de que el tejido adiposo a nivel abdominal guarda relación con la resistencia a la insulina y por ende con el aumento a la glicemia.

Las correlaciones lineales positivas encontradas en la presente investigación, entre la escala de Holmes Rahe con el índice de reactividad al estrés global y con las dimensiones emocional, conductual y vegetativo; también con el LDL-oxidada y el índice de Castelli. La proteína anti-Hsp60 mostró dicha correlación con el índice de Castelli. El índice de reactividad al estrés global y su dimensión vegetativa con el índice de Castelli.

Estos resultados confirman que existe una relación directa entre los niveles de LDL oxidada, de anti-HSP60, el índice de reactividad al estrés y el estrés psicosocial, confirmando la hipótesis fundamental de que el estrés crónico da



lugar a una oxidación del colesterol de la LDL, lo que conlleva a la progresión de ateromas y enfermedad coronaria.

En resumen, a mayor estrés cotidiano y estrés crónico específicamente estrés grave y trastorno de adaptación, hay mayor respuesta al estrés y entre esta respuesta predomina el aumento de la dimensión emocional, vegetativa y conductual, lo que implica que tienen una tendencia a sentimientos de depresión y tristeza, sentimientos de agresividad o aumento de irritabilidad, ansiedad, mayor predisposición a miedos, temores, etc. inquietud, incapacidad de relajarse y estar tranquilo, tendencia a comprobar repetidamente si todo está en orden, rascarse, morderse las uñas, frotarse, etc. mayor dificultad para dormir, dolores de cabeza, ganas de suspirar, opresión en el pecho, sensación de ahogo, palpitaciones, taquicardia, hormigueo o adormecimiento en las manos y/o cara y pérdida de apetito.

También ocurre en ellos un aumento de la LDL-oxidada y el índice de Castelli; y los anticuerpos antiHsp60 lo que indica que además de los cambios negativos emocionales, conductuales y vegetativos experimentan cambios moleculares oxidativos e inmunológicos que potencian la enfermedad cardiovascular, evidenciándose esto, por el aumento del índice aterogénico al cual se le conoce claramente su significado clínico.

En el estudio de Ventura, Blanco, Tuñón, Muñoz, Madrigal, Moreno, Céniga y Egido (2009), se explica que uno de los mayores retos de la medicina cardiovascular es encontrar la manera de predecir el riesgo de un sujeto de sufrir un evento trombótico agudo. Se señala que hasta el momento no hay un biomarcador aceptado en la práctica clínica y que actualmente, existen diversas técnicas de alto rendimiento como la proteómica, que permite la detección de múltiples biomarcadores potenciales. La utilización de estos multimarcadores,

en combinación con técnicas de imagen no invasivas, podría dar en el futuro la llave para prevenir las enfermedades cardiovasculares.

Por los resultados observados a lo largo del trabajo y el estudio mencionado anteriormente se plantea que a todo paciente con alto estrés tanto agudo como crónico se le debe medir los siguientes multimarcadores cardiovasculares: Escala de Holmes y Rahe, IRE-32, LDL-oxidada, anti Hsp60 e índice de Castelli ya que todos ellos en conjunto inducen el desarrollo de esta patología.

En Venezuela, en vista de que la adquisición de reactivos para la determinación de la LDL-oxidada y los anti-Hsp60 es bastante difícil, se sugiere entonces medir el resto de los marcadores en todos los pacientes que acuden a las unidades de psiquiatría.

## **CAPITULO VI**

### **CONCLUSIONES**

"Conserva tu buen humor en todas las circunstancias"

Anónimo

#### **6.1 Conclusiones**

Los estudios realizados a pacientes femeninas y su predisposición a enfermedades cardiovasculares como consecuencia del estrés y trastornos de adaptación tienen puntos en común que deben destacarse, entre los que es oportuno decir que un alto porcentaje de mujeres afectadas por estas situaciones tiene cuadros emocionales y psicológicos que activan la producción de sustancias que afectan la constitución de las paredes arteriales. Sin embargo, para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares concurren otros factores como el sedentarismo, la obesidad, tabaquismo, entre otras.

No obstante, los avances de la modernidad permiten detectar oportunamente estas patologías y controlarlas, atendiendo no solamente el aspecto físico, sino la parte psicológica y emocional de la mujer para ayudarla a superar la problemática y darle herramientas para que afronte el estrés de manera más asertiva.

Al analizar la relación entre la escala de Holmes y Rahe, el índice de reactividad alestrés y los marcadores bioquímicos de estrés como potenciadores de enfermedad cardiovascular en pacientes femeninas con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación se concluye que:

1. Las pacientes con reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación

presentaron un promedio de la escala Homes Rahe mayor con respecto al grupo de alto estrés psicosocial y el de las pacientes con bajo estrés o grupo control.

2. Existe una relación lineal positiva y significativa entre el test de Holmes y Rahe y el índice de reactividad al estrés global y las sub escalas emocional, conductual y vegetativa; lo que potencia más la posibilidad de enfermarse.

3. Mientras mayor es el estrés existe mayor tendencia a sentimientos de depresión y tristeza, sentimientos de agresividad o aumento de irritabilidad, ansiedad, mayor predisposición a miedos, temores, etc. inquietud, incapacidad de relajarse y estar tranquilo, tendencia a comprobar repetidamente si todo está en orden, rascarse, morderse las uñas, frotarse, etc. mayor dificultad para dormir, dolores de cabeza, ganas de suspirar, opresión en el pecho, sensación de ahogo, palpitaciones, taquicardia, hormigueo o adormecimiento en las manos y/o cara y pérdida de apetito.

4. La escala de Holmes y Rahe presente una correlación lineal positiva con el índice de castelli lo que demuestra la asociación que hay entre los cambios vitales, y el riesgo a desarrollar ateromas.

5. Además la referida escala reportó una correlación lineal positiva con la LDL oxidada lo que indica una relación entre el aumento de los acontecimientos vitales y la oxidación de esta lipoproteína implicando mayor riesgo a desarrollar ateroma.

6. Es importante señalar que aunque la correlación de los anti Hsp-60 con el puntaje de Holmes y Rahe no fue lineal existe cierta asociación pues se observó una correlación entre el Holmes y Rahe y el Índice de Castelli pero

además se evidencio una correlación entre Castelli y los anti Hsp60; lo que sugiere que de una u otra forma si hay un aumento de los niveles de anti Hsp60 en las pacientes que aumentan sus valores de estrés.

7. Mientras más alto sea el puntaje obtenido en la escala de Holmes y Rahe, existe mayor riesgo a padecer enfermedades y entre ellas quedó claramente asociada la enfermedad cardiovascular, tanto por el aumento del índice de Castelli como el de la LDL-oxidada y el de los anticuerpos anti-Hsp60.

8. Se confirman que existe una relación directa entre los niveles de LDL oxidada, de anti-HSP60, el índice de reactividad al estrés, el estrés psicosocial y el índice de Castelli, lo que, potencia la progresión de ateromas y enfermedad coronaria.

En resumen, a mayor estrés cotidiano y estrés crónico específicamente estrés grave y trastorno de adaptación, hay mayor respuesta al estrés predominando el aumento de la dimensión emocional, vegetativa y conductual. También ocurre en ellos un aumento de la LDL-oxidada y el índice de Castelli; y los anticuerpos antiHsp60 lo que indica que además de los cambios negativos emocionales, conductuales y vegetativos experimentan cambios moleculares oxidativos e inmunológicos que potencian la enfermedad cardiovascular, evidenciándose esto, por el aumento del índice aterogénico al cual se le conoce claramente su significado clínico.

## **6.2 Recomendaciones**

Uno de los problemas que se enfrentan en países como Venezuela es que existen una gran cantidad de estresores que afectan negativamente la salud de las mujeres, como el abandono de la pareja, la crianza de los hijos, el trabajo, las relaciones interpersonales, así como situaciones externas que pueden dañar su equilibrio. La recomendación más importante es la prevención y la educación y ayuda que se puede dar a las pacientes femeninas que sufran de estrés, el cómo manejar adecuada y positivamente sus emociones para que esto repercuta en su salud.

Sin embargo, las enfermedades cardiovasculares en las pacientes femeninas pueden detectarse a tiempo y para ello se realizan las siguientes recomendaciones:

1. La escala de Holmes y Rahe debería ser aplicada en las consultas de cardiología como indicador de riesgo aterogénico.

2. A todos los pacientes con estrés agudo o crónico se les debe medir el IRE tanto global como sus dimensiones en el entendido de que mientras mayor sea el puntaje obtenido mayor es el riesgo a padecer enfermedades.

3. Se debe medir la LDL-oxidada a todos aquellos pacientes con estrés grave y trastornos de adaptación, incluso en todos aquellos pacientes con estrés crónico de manera de diagnosticar el posible riesgo a desarrollar ateroma y la posibilidad de indicar antioxidantes como tratamiento preventivo.

4. Se debe medir los anticuerpos anti-Hsp60 en todas aquellas personas con altos niveles de estrés cotidiano y/o con estrés crónico, específicamente si padecen de estrés grave y trastorno de adaptación, de manera de controlar el

riesgo de estos pacientes a desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

5. A todo paciente con estrés agudo o crónico, se le debe medir el índice aterogénico con la finalidad de tratar los niveles de colesterol a tiempo y evitar así el desarrollo de la aterosclerosis.

6. En Venezuela, en vista de que la adquisición de reactivos para la determinación de la LDL-oxidada y los anti-Hsp60 es bastante difícil, se sugiere entonces medir el resto de los marcadores mencionados anteriormente en todos los pacientes que acuden a las unidades de psiquiatría.

## Referencias Bibliográficas

1. Acuña, A. (2001). *El cuerpo en la interpretación de las culturas*. Año 20. Vol I., Nº 51, Ener- Abril 2001, Boletín Antropológico.
2. Aguilera, C.; Mesa, M. y De Luis, D. 2010. *Nutrición y enfermedad cardiovascular*. Tratado de Nutrición. Madrid. Editorial Médica Panamericana.
3. American Psychological Association (2015). *Los distintos tipos de estrés*. Disponible: [www. Apa. Org. / centrode ap...](http://www.apa.org/centrodeap...) ...[Consulta: 01 de junio de 2015].
4. American Psychological Association (2015). *Salud mental/ corporal: estrés*. Disponible: [www. Apa. Org. / centrode ap...](http://www.apa.org/centrodeap...)[Consulta: 03 de junio de 2015].
5. American Psychological Association (2015). *Comprendiendo el estrés crónico*. Disponible: [www. Apar. Org. /.....](http://www.apa.org/...)[Consulta: 06 de junio de 2015].
6. Altman R, Rouvier J, Scazziota A. (2000). *Secondary prevention of myocardial infarction: beneficial effect of combining oral anticoagulant plus aspirin: therapy based on evidence*. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis; 6:126-34.



7. Armario, P.; Hernández, R.; Martín, M. (2002). *Estrés, enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial*. Vol. 119. Nº 01. Disponible: [www.Elsevier.es](http://www.Elsevier.es). /... [Consulta: 06 de junio de 2015].
8. Arce, M.; Haro, M.; Ponce, G.; Alonso, A., Ruíz, J. y Robinson, J. (2008). *Aterogénesis*. Volumen 9 Nº 4, Octubre- Diciembre. Revista de Salud Pública y Nutrición. Disponible: [www.Respyn.Uanl.Mx](http://www.Respyn.Uanl.Mx). [Consulta: 16 de junio de 2015].
9. Azoulay, C. (2004). *Menopause in 2004: "hormone replacement therapy" is not what it used to be anymore*. Rev Medicine Internet. Nov; 25(11):806-15.
10. Banco Mundial (2012). *Las Mujeres tienen un Papel Clave en el avance económico de América Latina y el Caribe*. Disponible: [www.Bancomundial.org](http://www.Bancomundial.org). [Consulta: 11 de junio de 2015].
11. Boronat, M., Parra, M., Albaladejo, M. y Martínez, P. (2005). *LDL oxidada: el cuarto colesterol*. Asociación Española de Farmacéuticos Analistas Modesto Lafuente, 3-28010 Madrid. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. Disponible: [http://www.pncq.org.br/biblioteca/actualidades2005\\_01.pdf](http://www.pncq.org.br/biblioteca/actualidades2005_01.pdf). [Consulta: 31 de mayo de 2009].
12. Bishop M., Fody E. y Schoeff L. (2007). *Química Clínica. principios procedimientos y correlaciones. Función Cardíaca* (pp. 496-516). México: McGraw-Hill interamericana.

13. Cabanyes, J. (2012). *Nuestra sociedad es una fuente constante de estrés que ha llevado al aumento de trastornos de ansiedad*. Disponible: [noticias.universia.es/...](http://noticias.universia.es/)[Consulta: 10 de junio de 2015].
14. Calmarza, P. (2008). *Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL) Oxidadas*. Disponible: [biomed.uninet.edu.2008](http://biomed.uninet.edu.2008). [Consulta: 10 de junio de 2015].
15. Caruano, A. (2013). *Estrés y Adaptación. Estrés y trastornos psicofisiológicos*. Disponible: [www. Aniorte-nic.net>apun](http://www.Aniorte-nic.net/apunt_psicolog_sa...)t\_psicolog\_sa... [Consulta: 9 de junio de 2015].
16. Carrero, I. y Herráez, A. en *Lipoproteínas*, disponible: [biomodel.uah.es](http://biomodel.uah.es). [Consulta: 10 de agosto de 2015].
17. Cazalets, C., Laurat, E., Cador, B., Jan, F., Rolland, Y., Jégo, P. y Grosbois, B. (2003). *Cannabis arteritis: four new cases*. Rev Med Interne. Feb; 24(2):127-30.
18. Cazau, P. (s/f). *Adaptación*. Disponible: [padron.entretemas.com](http://padron.entretemas.com). [Consulta: 03 de julio de 2015].
19. Centro de Información Cardiovascular del Texas Herat Institute (2014). *Las Mujeres y la Enfermedad Cardiovascular*. Disponible: [www. texasheart.org](http://www.texasheart.org) ... /...[Consulta: 11 de junio de 2015].
20. Céspedes, A. (2015). *Rol de la mujer en la sociedad actual*. Disponible: [dawncoffe.com/reflexiones](http://dawncoffe.com/reflexiones) /...[Consulta: 30 de julio de 2015].

21. Contreras, G; Meléndez, G; Zúñiga, A y Pasquetti, A. (2004). Antioxidantes y aterosclerosis. *Revista de Endocrinología y Nutrición* Vol. 12, No. 4
22. Corzo, G. (2004). *Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en trabajadores de empresa metalmecánica*. Trabajo presentado para optar al grado de Magíster Scientiarium en Salud Ocupacional de la Universidad del Zulia. Disponible: [tesis.luz.edu.ve>tde\\_busca>archivo](http://tesis.luz.edu.ve/tde_busca/archivo/). /...[Consulta: 30 de junio de 2015].
23. Cortes, B. y Cruz, L. (2011). Salud Mental- Resiliencia: ¿Es posible medirla e influir en ella?. Disponible: [www. Cielo. Org. Mx> cielo> pid](http://www.Cielo.Org.Mx/cielo/pid/) /...[Consulta: 12 de junio de 2015].
24. Coviello, A. (2006). *Estrés, hipertensión arterial y psicósomática*. 7-Nº 1. Versión on line: ISSN 1669-8606. Disponible: [www. Fm. Unt. Edu. Ar> Servicios](http://www.Fm.Unt.Edu.Ar/Servicios/). /...[Consulta: 11 de junio de 2015].
25. Curb, D., Abbott, R., Rodriguez, B., Masaki, K., Chen, R., Popper, J., Petrovitch, H., Webster, G., Schatz, I., Belleau, G., y Yano, K. (2004). *High Density Lipoprotein Cholesterol and the Risk of Stroke in Elderly Men. The Honolulu Heart Program*. *American Journal of Epidemiology*; 160 (2): 150-157.
26. Cushman, M., Folsom, A., Wang, L., Aleksic, N., Rosamond, W., Tracy, R., Heckbert, S. (2003) Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood*, Feb 15; 101(4):1243-8.

27. Clínica DAM Madrid (2015). *Trastorno de Adaptación*. Disponible: <https://www.clinicadam.com>salud. /...>[Consulta: 30 de julio de 2015].
28. De las Cuevas, C., J. González, J. De la Fuente, M. Alviani & A. Ruiz-Benítez (2007). *Burnout y reactividad al estrés*. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*, 41, Abril-Junio: 10-18.
29. De la Borda, L. (2015). Cuál es la función de los lípidos. Disponible: [www.lmujer.com/salud...](http://www.lmujer.com/salud...)
30. Delgado, L; Vazquez, A y Martinez, G. (2012) Procesos moleculares patogénicos de la aterosclerosis y alternativas terapéuticas para su control. *Revista Cubana de Farmacia*; 46(2):267-280.
31. Diccionario Médico onsalus.com. *Marcador bioquímico*. Disponible: [www.onsalus.com](http://www.onsalus.com). [Consulta: 01 de agosto de 2015].
32. Enciclopedia salud.com (2013). *Ateroma*. Disponible: [www. Enciclopedia salud](http://www.encyclopediasalud.com). [Consulta: 02 de agosto de 2015].
33. *Enfoque integral de la enfermedad coronaria en el hombre. Con especial referencia a los anticuerpos circulantes de la proteína de estrés Anti-Hsp60*. Disponible: [http://digitool-uam. Green data .es: 1801/webclient/DeliveryManager?pid=14849&custom\\_att\\_2=simple\\_viewer](http://digitool-uam. Green data .es: 1801/webclient/DeliveryManager?pid=14849&custom_att_2=simple_viewer). [Consulta: 31 de mayo 2009].

34. Estrés Laboral (2013). Disponible: Estréslaboral. INFO. [Consulta: 02 de junio de 2015].
35. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001). *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. Journal of the American Medical Association; 285:2486-97.
36. Fonseca, Y. (2008). *El Estrés Psicológico y sus Principales y formas de expresión en el ámbito laboral*. Trabajo presentado para la Universidad de la Habana. Disponible: [http://www.hacienda.go.cr/centro/datos/Articulo/El % 20estres%20psicologico%20y%20sus%20principales%20fo mas % 20 de % 20 expresion % 20 en % 20 el % 20ambito%20laboral.pdf](http://www.hacienda.go.cr/centro/datos/Articulo/El%20estres%20psicologico%20y%20sus%20principales%20fo%20mas%20de%20expresion%20en%20el%20ambito%20laboral.pdf). [Consulta: 02 de junio de 2015].
37. Flegal, K., Graubard, B., Williamson, D., Gail, M. (2005). *Excess Deaths Associated With Underweight, Overweight, and Obesity*. Journal of the American Medical Association, 293(15):1861-1867.
38. Geosalud (2015). Relación Colesterol total/ HDL o índice de Castelli. Disponible: [geosalud.com/Nutricion](http://geosalud.com/Nutricion)
39. González, J. & A. Morera (1983). *La valoración de sucesos vitales: Adaptación española de la escala de Holmes y Rahe*. Psiquis, 4 (1): 7-11.

40. González, H. (2011). *Clasificación del Estrés*. Disponible: [fisio-med.blogspot](http://fisio-med.blogspot). [Consulta: 24 de julio de 2015].
41. González, J. y Cruzado, J. (s/f). Análisis Comparativo de la Reactividad del Estrés. Disponible: [biblioteca.ucm.es](http://biblioteca.ucm.es)> tesis. [Consulta: 15 de junio de 2015].
42. Gorjón, E. (2009). *El Estrés en la Sociedad Actual*. Disponible: [el-silenciodelmundo. Blospot](http://el-silenciodelmundo.blogspot). [Consulta: 24 de julio de 2015].
43. Guerra, E. (2000). *Estrés Oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes*. Trabajo presentado para el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Navarra y publicado en la Revista Anales de Medicina Interna. Disponible: [cielo.iscii.es](http://cielo.iscii.es)> cielo. [Consulta: 15 de junio de 2015].
44. Herrmann, F., Salazar-Sánchez, L., Schuster, G., Jiménez-Arce, G., Grimm, R., Gomez, X., Chavez, M., Wulff, K. y Schröder, W. (2004). Prevalence of eight molecular markers associated with thrombotic diseases in six Amerindian tribes and two African groups of Costa Rica. *American Journal of Human Biology*, Jan-Feb; 16(1):82-6.
45. Holmes TH, Rahe RH (1967). The Social Readjustment Rating Scale. *Journal of Psychosomatic Research* 11 (2): 213–8.
46. Jood, K., P. Redfors, A. Rosengren, C. Bloomstrand & C. Jern (2012). Self-perceived psychological stress and ischemic stroke: a case-control study. *BMC Medicine*, 7: 53, October.

47. Kilic, A. y Mandal, K. (2012). Heat Shock Proteins: Pathogenic Roles in Artherosclerosis and Potential Therapeutic Implications. Volume 2012, article ID 502813, 9 pages. Disponible: [www. Hindawi.com](http://www.Hindawi.com). [Consulta: 15 de julio de 2015].
48. Laboratorio de Estrés Oxidativo (2015). Estrés Oxidativo. Disponible: [estresoxidativo.com/...](http://estresoxidativo.com/)[Consulta: 5 de junio de 2015].
49. Laguna, A. (2015). Direct effects of fatty meals and adiposity on oxidised low-density lipoprotein. Disponible: [www. Ncbi. Nlm. Nih. Gov.](http://www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov) [Consulta: 15 de julio de 2015].
50. Lahoz, C. y Mostaza, J. (2007). La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Revista Española de Cardiología*; 60 (2): 184-95.
51. Latchman, D. (1998). Heat shock proteins. Protective effect and potential therapeutic use. *International Journal of Molecular Medicine* 2:375-381.
52. Lekuona, I. 2011. Placa de Ateroma. Clasificación y consecuencias clínicas. Disponible: [www. svcardio.org](http://www.svcardio.org)>presentaciones. [Consulta: 25 de julio de 2015].
53. Lin, J., Proctor, M., Varma, M., Greenfield, L., Upchurch, G. y Henke, P. (2003). Factors associated with recurrent venous thromboembolism in patients with malignant disease. *Journal of Vascular Surgery*, May; 37(5): 976-83.

54. Llorca, O.; Carrascosa, J.; y Valpuesta, J. (2001). *Las chaperoninas: Máquinas plegadoras de proteínas. Ciencia al Día internacional. Ciencias Biológicas. Biología celular.* Disponible: [www. Ciencia. cl/Ciencia...](http://www.Ciencia.cl/Ciencia...)[Consulta: 31 de mayo de 2009].
55. Lizarzaburu, R. (2013). *Síndrome Metabólico: concepto y aplicación práctica.* Revistas de Investigación. Anales de la Facultad de Medicina. Vol. 74. N° 4. Disponible: [revistasinvestigacion. Unmsm. Edu. Pe.](http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe) [Consulta: 30 de julio de 2015].
56. Lowe, G., Rumley, A., McMahon, A., Ford, I., O'Reilly, D., y Packard, C. (2004). Interleukin-6, Fibrin D-Dimer, and Coagulation Factors VII and Xlla in Prediction of Coronary Heart Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24: 1529-1534.
57. Martín, F.; Delever, P. Chinetti, G.; Trottein, F. y Fruchart (2009). *Disfunción Endotelial en Pacientes.* Disponible: [saber ucv.ve>revi\\_dp> article...](http://saber.ucv.ve/revi_dp/article...)[Consulta: 25 de julio de 2015].
58. Medicina Molecular (s/f.). *Apoptosis.* Disponible: [medmol. es/ glosario.](http://medmol.es/glosario) [Consulta: 6 de junio de 2015].
59. MedlinePlus (2014). *Trastorno de Adaptación.* Disponible: [www. Nlm.nih.gov/medline...](http://www.nlm.nih.gov/medline...)[Consulta: 6 de junio de 2015].



60. MedlinePlus (2015). *Qué es la enfermedad cardiovascular*. Disponible: [www.nlm.nih.gov/medline...](http://www.nlm.nih.gov/medline...)[Consulta: 8 de junio de 2015].
61. Millán, J.; Pinto, X.; Muñoz, A.; Zúñiga, M.; Rubiés, J.; Pallardo, L. (2010). *Cocientes Lipoprotéicos: significado fisiológico d utilidad clínica de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular*. Clin. Invest. Arterioscl. ...[Consulta: 01 de junio de 2015].
62. Ministerio del Poder Popular para la Salud (2006). *Anuario de mortalidad*. Disponible: <http://www.mpps.gob.ve/ms/direcciones/msds/Epidemiologia/Estadistica/Index.htm> [Consulta: 31 de mayo de 2009].
63. Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arterioesclerosis. (2000). Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Revista Española de Salud Pública*, Val. 74, N. 3.
64. Molina Karla. (2009). *Preparación de un suero control liofilizado para parámetros bioquímicos a ser utilizado en control de calidad. Trabajo de grado presentado para obtener el título de Especialista en Bioquímica Clínica en la Universidad de Carabobo, Valencia. Venezuela*.
65. Monterrey, A. González de Rivera, L.de las Cuevas, C. y Rodríguez Pulido, F. (1991). *El índice de reactividad al estrés (IRE): ¿rasgo o estado?*. Revista de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barna; 18 (1): 23-27. Disponible: [luisderiverva.com](http://luisderiverva.com).

66. Moreno, P. y Fuster, V. (2004). New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J American College of Cardiology*, 44: 2293-2300.
67. Mussart, N., Coppo, J. y Coppo, D. (2006). Consecuencias del tipo de actividad laboral sobre algunos indicadores bioquímicos de riesgo aterogénico. Estudio en población geriátrica del nordeste argentino. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*; 40 (1): 55-62.
68. Mucio, J. (2007). *La neuroquímica del estrés y el papel de los Péptidos Opioides*. Disponible: [www. Medigraphic.com>pdfs>reb-2007](http://www.Medigraphic.com>pdfs>reb-2007). Reb. 26 (4): 121-128. [Consulta: 26 de julio de 2015].
69. Muñoz, M y Morón, C. (2005). Manual de procedimientos de laboratorios en técnicas básicas de hematología. Disponible en [bvs.minsa.gob.pe/local/ins/845\\_ms-ins-nt40.pdf](http://bvs.minsa.gob.pe/local/ins/845_ms-ins-nt40.pdf). [Consulta: 18 de junio de 2015].
70. Navarro, S. (s/f). *Cómo se manifiesta el estrés en la mujer*. Disponible: [www. Farmasalud. Org/ver articulo...](http://www.Farmasalud.Org/ver_articulo...)[Consulta: 18 de junio de 2015].
71. Nicuesa, M. (2012). *Las principales causas de estrés en la sociedad actual*. Disponible: [empresariados. Com. ...](http://empresariados.Com)[Consulta: 28 de junio de 2015].
72. Omron Healthcare, 2005. Disponible en <http://www.omron-healthcare.com/es> ...[Consulta: 28 de junio de 2015].

73. Organización Mundial de la Salud, (2009). *Estadísticas Sanitarias Mundiales*. Disponible: [http://www.who.int/whosis/whostat/ES\\_WHS09\\_Full.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat/ES_WHS09_Full.pdf) [Consulta: 31 de mayo de 2009].
74. Orozco, G. (2009). *Relaciones interpersonales asimétricas docente-estudiante, acoso psicológico, psicopatologías, reactividad interna al estrés, desgaste profesional en estudiantes de la facultad de odontología en la Universidad de Carabobo*. Trabajo publicado, presentado para optar al grado de Doctora en Patología Existencial e Intervención en Crisis, de la Universidad Autónoma de Madrid. Disponible: [tesis.luz.edu.ve>tde\\_busca](http://tesis.luz.edu.ve/tde_busca).....[Consulta: 18 de junio de 2015].
75. Profesor en Línea (s/f.). Estrés Oxidativo. [www. Profesorenlinea](http://www.profesorenlinea.com). ...[Consulta: 5 de junio de 2015].
76. Paganini-Hill, A., Lozano, E., Fischberg, G., Perez, M., Rajamani, K., Ameriso, S., Heseltine, P. y Fisher, M. (2003). Infection and risk of ischemic stroke: differences among stroke subtypes. *Stroke*; Feb; 34(2): 452-457.
77. Peña, J. (2008). *Enfoque integral de la enfermedad coronaria*. Disponible: [https://repositorio. Uam. Es > andel](https://repositorio.uam.es/andel).....[Consulta: 26 de junio de 2015].
78. Pereira, G., Reyes, A., Rodríguez, A., Sánchez, D., Domínguez, E. (2000). Introducción de la determinación del "colesterol inmune" en la práctica investigativa de la aterosclerosis coronaria. *Revista Cubana de Investigación Biomedica* 19(3):178-82.

79. Pérez, L. M. (2000). Estrés oxidativo: la paradoja del oxígeno. *Revista Cubana de Endocrinología*, 11(3), 139-142.
80. Pinel, J. (2009). *Psicología Médica: Sistema Endocrino y Conducta*. Disponible: [medicinapsicologica.blogspot.com](http://medicinapsicologica.blogspot.com). [Consulta: 31 de mayo de 2009].
81. Pilnik, S. (2010). El concepto de Alostasis: un paso más allá del estrés y la homeostasis. 30 N° 1, Junio 2010. Disponible: [ecaths 1. s3. amazonaws.com](http://ecaths.1.s3.amazonaws.com). ...[Consulta: 16 de julio de 2015].
82. Ramos, M. L., Batista, C. M., Gómez, B. C., Zamora, A. L. (2006). Diabetes, estrés oxidativo y antioxidantes. *Investigación en Salud*, 8(1), 7-15.
83. Reyes, L. Ibarra, D. Torres, M. y Razo, R. (2012). El estrés como factor de riesgo en la salud: análisis diferencial entre docentes de universidades públicas y privadas. *Revista Digital Universitaria*. Disponible: [www. Revista. Unam. Mx](http://www.Revista.Unam.Mx). ...[Consulta: 03 de julio de 2015].
84. Quintini, A. (2009). *Los eventos vitales y las necesidades existenciales como factores de estrés*. Disponible: <https://repositorio.uam.es>> andel.... [Consulta: 31 de mayo de 2009].
85. Ríos, M. (2003). *El estrés oxidativo y el destino celular*. Disponible: [www. Redalyc. Org](http://www.Redalyc.Org). > articulo. ...[Consulta: 18 de junio de 2015].

86. Rodríguez (2002). *Estrés y psicopatología en población normal, trastornos médico -funcionales y enfermos psiquiátricos*. Trabajo presentado para la Universidad Complutense de Madrid. Disponible: [eprints.ucm.es](http://eprints.ucm.es)>. [Consulta: 09 de junio de 2015].
87. Rodríguez, D. (2013). *Trastornos de Adaptación*. Disponible: [m.monografías.com](http://m.monografías.com). ...[Consulta: 03 de agosto de 2015].
88. Rosmond, R. (2005). Role of Stress in the Pathogenesis of the Metabolic Syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 1-10.
89. Sánchez, J. (2008). *Psiquiatría de Enlace*. Disponible: [saliz.com/content/index](http://saliz.com/content/index).....[Consulta: 5 de junio de 2015].
90. Santos, M. (2015). Estrés en el entorno laboral. Disponible: [www.Construyendotejidos](http://www.Construyendotejidos).....[Consulta: 5 de junio de 2015].
91. Serrano, M., Moya, L., y Salvador, A. (2009). Estrés laboral y salud: Indicadores cardiovasculares y endocrinos. *Anales de psicología*. Vol. 25, nº 1 (junio), 150-159. Disponible: [http://www.um.es/analesps/v25/v25\\_1/17-25\\_1.pdf](http://www.um.es/analesps/v25/v25_1/17-25_1.pdf). [Consulta: 01 de junio de 2009].
92. Siniawski, D. (2011). Correlación entre las Razones apolipoproteína B/ apolipoproteína A1 y colesterol total/ colesterol – HDL en una población saludable: ¿debería actualizarse el índice de Castelli?. *Rev. Argent. Cardiol*. Vol 79 Nº. Ciudad Autónoma de Buenos Aires en. 7feb. 2011. 1Disponible: [www.Scielo.Org](http://www.Scielo.Org). arg...[Consulta: 15 de junio de 2015].

93. Sidelski, D. (s/f). El estrés en las mujeres. Disponible: [www. Sexovida.com](http://www.Sexovida.com). ...[Consulta: 18 de junio de 2015].
94. Sistema Arterial (2012). *Arterias*. [www. uv. Mx](http://www.uv.mx). ...[Consulta: 03 de junio de 2015].
95. Scherier, L., Berg, E.; Brites y Wikinski, R. (2005). Epidemiología inverse: Baja concentración de LDL modificadas. Disponible: [www. Scielo. Org. arg](http://www.Scielo.Org.arg). > [scielo](http://www.Scielo.Org.arg). ...[Consulta: 20 de junio de 2015].
96. Subsecretaría de Prevención y Protección de la Salud y Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. (2002). Manual de procedimientos: Toma de Medidas Clínicas y Antropométricas. Disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/DOCSAL7518.pdf> ...[Consulta: 20 de junio de 2015].
97. Strike, P., Magid, K., Brydon, L., Edwards, S., McEwan, J. y Steptoe, A. (2004) Exaggerated platelet and hemodynamic reactivity to mental stress in men with coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine*, Jul-Aug; 66(4):492-500.
98. The University of Chicago Comer Children's Hospital (s/f). Trastornos de Adaptación. Disponible: [www. Uchocagokidshospital](http://www.Uchocagokidshospital). ...[Consulta: 23 de junio de 2015].

99. Vega, M. (2006). *Participación de la lipoproteína de baja densidad oxidada en el desarrollo de la placa aterosclerótica*. *ANGIOLOGÍA*; 58 (1): 51-56
100. Ventura, J.; Blanco, L.; Tuñón, J.; Muñoz, B.; Madrigal, J.; Moreno, J.; Céniga, M.; y Egido, J. (2009). *Biomarcadores en la medicina cardiovascular*. *Revista Española de Cardiología*. Disponible: [www.Revespcardiol.org](http://www.Revespcardiol.org)> articulo. ...[Consulta: 20 de junio de 2015].
101. Villa, L., Nava, A., Frati, A. y Ponce. H. (2000). El estrés oxidativo ¿Es necesario medirlo en el paciente diabético? *Gaceta Médica de México* Vol. 136; N.3.
102. Walker, I. (2003). Venous and arterial thrombosis during pregnancy: epidemiology. *Seminars in Vascular Medicine* Feb; 3(1):25-32.
103. Wang, J. y Liao C. (2004). Moderate-intensity exercise suppresses platelet activation and polymorphonuclear leukocyte interaction with surface-adherent platelets under shear flow in men. *Thromb Haemost*, Mar; 91(3):587-94.
104. Yang, G., Wan, Y., Zhu, Y. (1996). Angiotensin II-an Important Stress Hormone. *Biol. Signals*, 5, 1-8.
105. Yildirim, C., Yaylali, V., Tatlipinar, S., Kaptanoğlu, B. y Akpınar, S. (2004). Hyperhomocysteinemia: a risk factor for retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*, Mar-Apr; 218(2): 102-6.

106. Urpadilleta, L. (2015). *Infertilidad y Estrés en la Mujer*. Disponible: [www.leticiaurpadilleta.com.art](http://www.leticiaurpadilleta.com.art).... ...[Consulta: 19 de julio de 2015].
107. Zeltser, D., Rogowski, O., Berliner, S., Mardi, T., Justo, D., Serov, J., Rozenblat, M., Avitzour, D., Shapira, I. (2004). Sex differences in the expression of haemorheological determinants in individuals with atherothrombotic risk factors and in apparently healthy people. *Heart*; 90:277-281. Disponible: <http://heart.bmj.com/content/90/3/277.full>. [Consulta: 03 de febrero de 2012].
108. Zimlichman, E., Mandel, D., Mimouni, F., Wartenfeld, R., Huerta, M., Grotto, I. y Kreiss, Y. (2004 ). Oral contraceptive use and smoking habits in young Israeli women: a cross-sectional study. *Isr Medical Association Journal*, Sep; 6(9):546-9.



## **ANEXOS**

## ANEXO 1

Nombre \_\_\_\_\_ Código \_\_\_\_\_

### LA ESCALA DE ESTRÉS PSICOSOCIAL (Holmes y Rahe)

1	Muerte del cónyuge	100
2	Separación o divorcio	70
3	Proceso judicial o problemas legales graves pudiendo terminar en encarcelamiento	68
4	Muerte de un familiar cercano	65
5	Enfermedad o accidente que requiere guardar cama	55
6	Contraer matrimonio	50
7	Quedarse sin trabajo	47
8	Retiro laboral	45
9	Reconciliación con el cónyuge	45
10	Enfermedad de un miembro de la familia o mejoría marcada de una enfermedad crónica en un miembro de la familia	44
11	Rotura de un noviazgo o relación similar	42
12	Embarazo	40
13	Incorporación de un nuevo miembro a la familia	39
14	Muerte de un amigo	38
15	Cambio brusco de las finanzas familiares (en más o en menos)	38
16	Reajuste en la empresa o conflictividad laboral en la empresa en que trabaja	38
17	Cambio en el tipo de actividad laboral	38
18	Empréstito o hipoteca de más de seis mil euros	38
19	La esposa se queda embarazada	35
20	Cambio radical (en más o en menos) en el número de disputas familiares	35
21	Enamorarse o iniciar una nueva amistad íntima y profunda	34
22	El marido o la esposa pierde su empleo	33
23	Mudanza	32
24	Cambio de lugar de trabajo	31
25	Accidente o situación de violencia física	30
26	Un miembro de la familia deja de vivir en la casa familiar	30
27	La esposa comienza a dejar de trabajar fuera de casa	29
28	Peleas o desacuerdos con vecinos o familiares no residentes en la casa familiar (o desaparición de un estado de conflictividad habitual)	28
29	Éxito personal de gran envergadura	28
30	Exámenes	27
31	Promoción en el trabajo	27
32	Peleas o desacuerdos con colegas y compañeros de trabajo (o desaparición de un estado de conflictividad habitual)	26
33	Reformas en la casa (importantes)	25

34	Deterioro notable de la vivienda o del vecindario	25
35	Cambio en las costumbres personales (de salir, vestir, de estilo de vida, etc.)	24
36	Cambio importante en las horas o condiciones de trabajo	23
37	Cambio en las opiniones religiosas	22
38	Cambio en las opiniones políticas	22
39	Modificaciones en la vida social (en más o en menos) aparte de los posibles cambios en las costumbres o hábitos personales	20
40	Cambio en la manera o duración del sueño	18
41	Cambio en la frecuencia de reuniones familiares	17
42	Cambio en las costumbres alimenticias o apetito	16
43	Vacaciones fuera de casa	15
44	Fiestas de Navidad y Reyes o su equivalente	13
45	Problemas legales menores (incluyendo sanciones de tráfico)	11

**ANEXO 2**  
**ÍNDICE DE REACTIVIDAD AL ESTRÉS**

© J.L. González de Rivera

Nombre \_\_\_\_\_

Código \_\_\_\_\_

El estrés es una respuesta automática del organismo ante situaciones que exigen mayor esfuerzo de lo ordinario, o en las que puede suceder algo peligroso, nocivo o desagradable. Cada persona tiene una serie de reacciones características ante el estrés, y algunas de las más frecuentes se enumeran en la lista que sigue. Por favor, marque las respuestas que le parecen más próximas a su forma habitual de reaccionar en situaciones de estrés o tensión nerviosa. Puede modificar o añadir algo si lo desea. Gracias por participar en este estudio. Por favor, dirija los cuestionarios así como cualquier comentario o pregunta a:

**Prof. J.L. González de Rivera.**

Centro de Psicoterapia & Investigación Psicosomática

Avenida de Filipinas, 52

28003 Madrid – Spain

Actividad	0	1	2	3	4
1. Inquietud, incapacidad de relajarme y estar tranquilo					
2. Pérdida de apetito					
3. Desentenderme del problema y pensar en otra cosa					
4. Ganas de suspirar, opresión en el pecho, sensación de ahogo					
5. Palpitaciones, taquicardia					
6. Sentimientos de depresión y tristeza					
7. Mayor necesidad de comer, aumento del apetito					
8. Temblores, tics o calambres musculares					
9. Aumento de actividad					
10. Náuseas, mareos, inestabilidad					
11. Esfuerzo por razonar y mantener la calma					
12. Hormigueo o adormecimiento en las manos, cara, e.tc					

13. Molestias digestivas, dolor abdominal, etc.					
14. Dolores de cabeza					
15. Entusiasmo, mayor energía o disfrutar con la situación					
16. Disminución de la actividad					
17. Pérdida del apetito sexual o dificultades sexuales					
18. Tendencia a echar la culpa a alguien o a algo					
19. Somnolencia o mayor necesidad de dormir					
20. Aprensión, sensación de estar poniéndome enfermo					
21. Agotamiento o excesiva fatiga					
22. Urinación frecuente					
23. Rascarme, morderme las uñas, frotarme, etc.					
24. Sentimientos de agresividad o aumento de irritabilidad					
25. Diarrea					
26. Beber, fumar o tomar algo (chicle, pastillas, etc.)					
27. Necesidad de estar solo sin que nadie me moleste					
28. Aumento del apetito sexual					
29. Ansiedad, mayor predisposición a miedos, temores, etc.					
30. Tendencia a comprobar repetidamente si todo está en orden					
31. Mayor dificultad en dormir					
32. Necesidad de estar acompañado y de ser aconsejado					

0 = NADA      1 = POCO      2= MODERADO      3 = BASTANTE      4= MUCHO

## ANEXO 3

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se han encontrado estudios que relacionan el estrés químico y térmico en células con algunas enfermedades como el cáncer y la arterioesclerosis coronaria. En dichas patologías, se ha observado aumentos de las proteínas de estrés "**Heat Shock Protein**"(HSP) y sus anticuerpos, particularmente un miembro de esta familia de proteínas la **HSP60** la cual, es producida en situaciones de "**estrés**" en los diferentes órganos y tejidos. Por otro lado, existen investigaciones que demuestran que otro de los factores contribuyentes a la enfermedad arteriosclerótica es el incremento de los niveles de la **LDL oxidada** cuya oxidación, puede estar relacionada con **situaciones estresantes**, en las que existe un desequilibrio de los antioxidantes del organismo. Por lo anteriormente mencionado, la presente investigación tiene como objetivo conocer los niveles de anticuerpos circulantes Anti-Hsp60 para la proteína de estrés HSP60 y los niveles de LDL oxidada en las pacientes con reacciones a estrés grave y trastorno de adaptación; con la finalidad de relacionar dichos niveles con el Estrés Psicosocial y la presencia de enfermedad coronaria arteriosclerótica.

#### Para lograr dicho objetivo se realizara:

- Aplicación de la escala de eventos vitales (Holmes y Rahe).
- Aplicación del test de reactividad al stress IRE-32.
- Medición de la tensión arterial.
- Medición del diámetro de la cintura.
- Extracción sanguínea: para la determinación de glicemia, perfil lipídico, Anti.Hsp60 y LDL oxidada.

#### Riesgos:

No existe ningún riesgo para el paciente o donante sano adicional al que tiene cualquier extracción rutinaria de sangre. La muestra no se utilizará con propósitos diferentes a los ya señalados.

#### Confidencialidad:

Los resultados que deriven de este estudio solo se compararán con los datos clínicos y bioquímicos de los pacientes o donantes sanos; en ningún caso, se vincularán con la identidad del paciente o donante.

#### Consentimiento:

Yo.....C.I.....declaro conocer las normas de esta investigación así como los procedimientos del estudio y doy mi consentimiento para que mi muestra de sangre, mis datos etnográficos, socio económicos, clínicos y bioquímicos sean utilizados con los propósitos anteriormente señalados.

Firma del (la) paciente, firma del testigo y firma del Investigador:

Paciente \_\_\_\_\_

Investigador \_\_\_\_\_

Testigo \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

## ANEXO 4



LINEA LIQUIDA

# Glicemia

enzimática AA

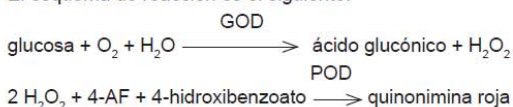
Para la determinación de glucosa en suero, plasma, orina o líquido cefalorraquídeo

### SIGNIFICACION CLINICA

La patología más común relacionada con el metabolismo de los hidratos de carbono es la diabetes mellitus. El diagnóstico precoz y el control de los pacientes diabéticos, tienen por objeto evitar la cetoacidosis y las complicaciones resultantes de la hiperglicemia, mediante el tratamiento adecuado. Dado que existen múltiples factores causales de hiper o hipoglicemia, debe considerarse en cada caso la condición fisiológica y/o la patología presente en el paciente.

### FUNDAMENTOS DEL METODO

El esquema de reacción es el siguiente:



### REACTIVOS PROVISTOS

**S. Standard\***: solución de glucosa 100 mg/dl (1 g/l).

**A. Reactivo A**: solución conteniendo glucosa oxidasa (GOD), peroxidasa (POD), 4-aminofenazona (4-AF), buffer fosfatos pH 7,0 y 4-hidroxibenzoato en las siguientes concentraciones:

GOD (microbiana) .....	≥ 10 kU/l
POD (rábano) .....	≥ 1 kU/l
4-AF .....	0,5 mmol/l
Fosfatos .....	100 mmol/l, pH 7,0
Hidroxibenzoato .....	12 mmol/l

### REACTIVOS NO PROVISTOS

Calibrador A plus de Wiener lab.

### INSTRUCCIONES PARA SU USO

Reactivos Provistos: listos para usar.

### PRECAUCIONES

Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro".

Utilizar los reactivos guardando las precauciones habituales de trabajo en el laboratorio de química clínica.

Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa local vigente.

### ESTABILIDAD E INSTRUCCIONES DE ALMACENAMIENTO

Reactivos Provistos: son estables en refrigerador (2-10°C) hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja. No mantener a temperaturas elevadas durante lapsos prolongados.

### INDICIOS DE INESTABILIDAD O DETERIORO DE LOS REACTIVOS

Durante el uso, el Reactivo A puede colorearse ligeramente no afectando su funcionamiento siempre que se procese un Blanco con cada lote de determinaciones y un Standard periódicamente. Desechar cuando las lecturas del Blanco sean superiores a 0,160 D.O.

### MUESTRA

Suero, plasma, orina o líquido cefalorraquídeo (LCR)

#### a) Recolección:

- Suero o plasma: se debe obtener suero de la manera usual o plasma recolectado con anticoagulantes comunes.
- Orina: si se trata de una muestra aislada, utilizar preferentemente orina fresca. En caso de no poder realizar el ensayo de forma inmediata, conservar la muestra en refrigerador (2-10°C). Puede realizarse el ensayo en orina de 24 horas. En este caso, recolectar la muestra en un recipiente oscuro conteniendo 5 ml de ácido acético glacial y conservarlo en hielo.
- LCR: en caso de utilizar LCR, el ensayo debe realizarse en forma inmediata a la obtención de la muestra.

**b) Aditivos:** en caso de que la muestra a emplear sea plasma, se recomienda el uso de Anticoagulante G (EDTA/ fluoruro) para su obtención.

**c) Sustancias interferentes conocidas:** no se observan interferencias por: bilirrubina hasta 10 mg/dl, triglicéridos hasta 500 mg/dl y hemoglobina hasta 350 mg/dl. El ácido ascórbico interfiere en la determinación en orina en cualquier concentración.

Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método.

**d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento:** la destrucción enzimática de la glucosa sanguínea (glucólisis) por hemáties y leucocitos es proporcional a la temperatura a la que se conserva la sangre, siendo máxima a 37°C. Este proceso no se inhibe aún en estado de congelación, por lo que la sangre debe centrifugarse dentro de las 2 horas de la extracción. El sobrenadante límpido se transfiere a otro tubo para su conservación. De esta forma la glucosa es estable 4 horas a temperatura ambiente o 24 horas refrigerada. En caso de no poder procesarse la muestra de la forma indicada, deberá adicionarse un conservador en el momento de la extracción.

El LCR puede contaminarse con bacterias y otras células por lo que la determinación debe realizarse de inmediato. En caso de no poder procesarse de esta manera, centrifugar el LCR y conservarlo 3 días a 2-10°C o 5 horas a 20-25°C.

\* No provisto en todas las presentaciones



**MATERIAL REQUERIDO** (no provisto)

- Espectrofotómetro o fotocolorímetro.
- Micropipetas y pipetas para medir los volúmenes indicados.
- Tubos o cubetas espectrofotométricas de caras paralelas.
- Baño de agua a 37°C.
- Reloj o timer.

**CONDICIONES DE REACCION**

- Longitud de onda: 505 nm en espectrofotómetro o en fotocolorímetro con filtro verde (490-530 nm).
  - Temperatura de reacción: 37°C
  - Tiempo de reacción: 5 minutos
  - Volumen de muestra: 10 ul
  - Volumen de Reactivo A: 1 ml
  - Volumen final de reacción: 1,01 ml
- Los volúmenes de Muestra y de Reactivo A pueden variarse proporcionalmente (Ej.: 20 ul Muestra + 2 ml Reactivo A).

**PROCEDIMIENTO**

En tres tubos marcados B (Blanco) S (Standard) y D (Desconocido) colocar:

	B	S	D
Standard	-	10 ul	-
Muestra	-	-	10 ul
Reactivo A	1 ml	1 ml	1 ml

Incubar 5 minutos en baño de agua a 37°C o 25 minutos a 15-25°C. Luego leer en espectrofotómetro a 505 nm o en fotocolorímetro con filtro verde (490-530 nm) llevando el aparato a cero con el blanco.

**ESTABILIDAD DE LA MEZCLA DE REACCION FINAL**

El color de reacción final es estable 30 minutos, por lo que la absorbancia debe ser leída dentro de este lapso.

**CALCULO DE LOS RESULTADOS**

$$\text{glucosa (mg/dl)} = D \times f \quad f = \frac{100 \text{ mg/dl}}{S}$$

**METODO DE CONTROL DE CALIDAD**

Procesar 2 niveles de un material de control de calidad (**Standatrol S-E 2 niveles**) con concentraciones conocidas de glucosa, con cada determinación.

**VALORES DE REFERENCIA**

Se analizaron con **Glicemia enzimática AA líquida**, 120 muestras de individuos en ayunas, de ambos sexos, con edades comprendidas entre 20 y 45 años, provenientes de la ciudad de Rosario (Argentina), sin síntomas de diabetes o cualquier otra enfermedad aparente. Se encontró que el 95% de los resultados cubrieron el siguiente rango:

Suero o plasma: 70 a 110 mg/dl

En la literatura (Tietz, N.W.) se menciona el siguiente rango de referencia:

**Suero o plasma**

Adultos: 74 - 106 mg/dl (4,11 - 5,89 mmol/l)  
 Niños: 60 - 100 mg/dl (3,33 - 5,55 mmol/l)  
 Neonatos: 1 día: 40 - 60 mg/dl (2,22 - 3,33 mmol/l)  
 mayor a 1 día: 50 - 80 mg/dl (2,78 - 4,44 mmol/l)

**Orina aislada fresca**

1 - 15 mg/dl (0,06 - 0,83 mmol/l)

**Orina de 24 horas**

< 0,5 g/24 hs (< 2,78 mmol/24 hs)

**LCR**

Niños: 60 - 80 mg/dl (3,33 - 4,44 mmol/l)  
 Adultos: 40 - 70 mg/dl (2,22 - 3,89 mmol/l)

Se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia, teniendo en cuenta sexo, edad hábitos alimenticios y otros factores.

**CONVERSION DE UNIDADES AL SISTEMA SI**

Glucosa (mg/dl) x 0,0555 = Glucosa (mmol/l)  
 Glucosa (g/24 horas) x 55,5 = Glucosa (mmol/24 hs)

**LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO**

Ver Sustancias interferentes conocidas en MUESTRA.

**PERFORMANCE**

Los ensayos fueron realizados en analizador automático Express Plus<sup>(\*)</sup>.

a) **Reproducibilidad:** procesando 20 replicados de una misma muestra en 5 días diferentes, se obtuvo:

**Precisión intraensayo**

Nivel	D.S.	C.V.
90,7 mg/dl	± 1,26 mg/dl	1,39 %
278 mg/dl	± 3,08 mg/dl	1,11 %

**Precisión interensayo**

Nivel	D.S.	C.V.
90,1 mg/dl	± 1,73 mg/dl	1,92 %
299 mg/dl	± 4,86 mg/dl	1,62 %

b) **Recuperación:** agregando cantidades conocidas de glucosa a distintos sueros, se obtuvo una recuperación entre 99 y 101%.

c) **Linealidad:** la reacción es lineal hasta 500 mg/dl. Para valores superiores, diluir la muestra con solución salina y repetir el ensayo, multiplicando el resultado final por el factor de dilución.

d) **Correlación:** se determinó el valor de glucosa en 154 muestras de suero en un rango comprendido entre 23 y 503 mg/dl, con **Glicemia enzimática AA líquida** de Wiener lab. y un kit comercial basado en el mismo principio, obteniéndose el siguiente coeficiente de correlación:

r = 0,9997; pendiente b = 1, 0257; intersección a = 1,9485

e) **Sensibilidad:** el mínimo límite de detección es 0,54 mg/dl y la sensibilidad analítica es de 4,2 mg/dl.

<sup>(\*)</sup> Marca registrada de Ciba Corning Diagnostics



## ANEXO 5



LINEA LIQUIDA

# TG Color

## GPO/PAP AA

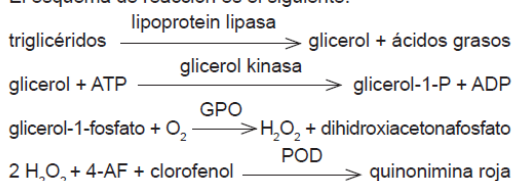
Método enzimático para la determinación de triglicéridos en suero o plasma

### SIGNIFICACION CLINICA

Los triglicéridos son lípidos absorbidos en la dieta y también producidos en forma endógena a partir de los carbohidratos. Su medición es importante en el diagnóstico y manejo de las hiperlipidemias. Estas enfermedades pueden tener origen genético o ser secundarias a otras tales como nefrosis, diabetes mellitus y disfunciones endócrinas. El aumento de triglicéridos se ha identificado como un factor de riesgo en enfermedades ateroscleróticas.

### FUNDAMENTOS DEL METODO

El esquema de reacción es el siguiente:



### REACTIVOS PROVISTOS

**A. Reactivo A:** solución conteniendo buffer Good (pH 6,8), clorofenol, lipoprotein lipasa (LPL), glicerol kinasa (GK), glicerol fosfato oxidasa (GPO), peroxidasa (POD), adenosina trifosfato (ATP) y 4-aminofenazona (4-AF).

**S. Standard\*:** solución de glicerol 2,26 mmol/l (equivale a 2 g/l de trioleína).

### Concentraciones finales

Buffer Good	50 mmol/l; pH 6,8
clorofenol	2 mmol/l
lipoprotein lipasa	≥ 800 U/l
GK	≥ 500 U/l
GPO	≥ 1500 U/l
POD	≥ 900 U/l
ATP	2 mmol/l
4-AF	0,4 mmol/l

### REACTIVOS NO PROVISTOS

Calibrador A plus de Wiener lab. para la técnica automática.

### INSTRUCCIONES PARA SU USO

Reactivos Provistos: listos para usar.

### PRECAUCIONES

Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro". Utilizar los reactivos guardando las precauciones habituales de trabajo en el laboratorio de análisis clínicos.

Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa local vigente.

### ESTABILIDAD E INSTRUCCIONES DE ALMACENAMIENTO

**Reactivos Provistos:** son estables en refrigerador (2-10°C) y al abrigo de la luz hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja. No mantener a temperaturas elevadas durante lapsos prolongados.

### INDICIOS DE INESTABILIDAD O DETERIORO DE LOS REACTIVOS

El Reactivo A puede presentar una coloración rosada que no afecta su funcionamiento. Lecturas del Blanco superiores a 0,250 D.O. o lecturas del Standard anormalmente bajas, son indicios de deterioro del Reactivo A. En tal caso, desechar.

### MUESTRA

Suero o plasma

**a) Recolección:** previo ayuno de 12 a 14 horas, obtener suero o plasma. Separar de los glóbulos rojos dentro de las 2 horas de extracción.

**b) Aditivos:** en caso de emplear plasma, se recomienda el uso de Anticoagulante W o heparina para su obtención.

**c) Sustancias interferentes conocidas:** no se observan interferencias por bilirrubina hasta 15 mg/dl; hemólisis marcadas no interfieren en la determinación.

Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método.

**d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento:** los triglicéridos en suero son estables 3 días en refrigerador (2-10°C). No congelar.

### MATERIAL REQUERIDO (no provisto)

- Espectrofotómetro
- Micropipetas y pipetas para medir los volúmenes indicados
- Cubetas espectrofotométricas
- Baño de agua a 37°C
- Reloj o timer

### CONDICIONES DE REACCION

- Longitud de onda: 505 nm
- Temperatura de reacción: 37°C
- Tiempo de reacción: 5 minutos
- Volumen de muestra: 10 ul
- Volumen de Reactivo A: 1 ml
- Volumen final de reacción: 1,01 ml

\* No provisto en todas las presentaciones

### PROCEDIMIENTO

Homogeneizar la muestra antes de usar, especialmente frente a sueros lechosos.

En tres cubetas espectrofotométricas marcadas B (Blanco), S (Standard) y D (Desconocido) colocar:

	B	S	D
Muestra	-	-	10 ul
Standard	-	10 ul	-
Reactivo A	1 ml	1 ml	1 ml

Mezclar, incubar 5 minutos a 37°C o 20 minutos a temperatura ambiente (18-25°C). Enfriar y leer en espectrofotómetro a 505 nm llevando el aparato a cero con agua destilada.

### Microtécnica

Seguir el procedimiento indicado anteriormente pero utilizando 5 ul de Muestra y 500 ul de Reactivo A.

### ESTABILIDAD DE LA MEZCLA DE REACCION FINAL

El color de reacción final es estable 60 minutos, por lo que la absorbancia debe ser leída dentro de este lapso.

### CALCULO DE LOS RESULTADOS

Corregir las lecturas con el Blanco de reactivos y usar las lecturas corregidas para los cálculos.

$$TG \text{ (g/l)} = D \times \text{factor} \quad \text{factor} = \frac{2 \text{ g/l}}{S}$$

### CONVERSION DE UNIDADES

Triglicéridos (g/l) = 0,01 x Triglicéridos (mg/dl)

Triglicéridos (mg/dl) x 0,0113 = Triglicéridos (mmol/l)

### METODO DE CONTROL DE CALIDAD

Procesar 2 niveles de un material de control de calidad (Standatrol S-E 2 niveles) con concentraciones conocidas de triglicéridos, con cada determinación.

### VALORES DE REFERENCIA

El panel de expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP) provee los siguientes valores de Triglicéridos:

Deseable: < 1,50 g/l

Moderadamente elevado a elevado: 1,50 - 1,99 g/l

Elevado: 2,00 - 4,99 g/l

Muy elevado: ≥ 5,00 g/l

No obstante, se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios intervalos o valores de referencia.

### LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Ver Sustancias interferentes conocidas en MUESTRA.

Los reductores disminuyen la respuesta de color, mientras que los oxidantes colorean el Reactivo A aumentando los Blancos.

Las contaminaciones con glicerol producen resultados falsamente aumentados.

### PERFORMANCE

a) **Reproducibilidad:** procesando simultáneamente 20 replicados de las mismas muestras, se obtuvieron los siguientes datos:

Nivel	D.S.	C.V.
0,76 g/l	± 0,039 g/l	0,50 %
3,73 g/l	± 0,060 g/l	0,16 %

b) **Recuperación:** agregando cantidades conocidas de trioleína a distintos sueros, se obtuvo una recuperación entre 96 y 101% para todo el rango de linealidad del método.

c) **Linealidad:** la reacción es lineal hasta 10 g/l de triglicéridos. Para valores superiores, repetir la determinación con muestra diluida 1:2 con solución fisiológica. Multiplicar el resultado obtenido por la dilución efectuada.

d) **Límite de detección:** depende del fotómetro empleado. En espectrofotómetros, el cambio mínimo de concentración detectable en las condiciones de reacción descritas, para una variación de absorbancia de 0,001 D.O. será aproximadamente de 0,009 g/l.

### PARAMETROS PARA ANALIZADORES AUTOMATICOS

Para las instrucciones de programación debe consultarse el Manual del Usuario del Analizador en uso.

Para la calibración debe emplearse **Calibrador A plus** de Wiener lab., de acuerdo a los requerimientos del analizador.

### PRESENTACION

- 1 x 100 ml (Cód. 1780111).

- 4 x 100 ml (Cód. 1780112).

- 4 x 60 ml (Cód. 1009318).

- 4 x 60 ml (Cód. 1009632).

- 8 x 50 ml (Cód. 1009274).

### BIBLIOGRAFIA

- Fossati, P - Clin. Chem. 28/10:2077 (1982).

- McGowan, M.W.; et al - Clin. Chem. 29/3: 538 (1983).

- Tietz, N.W. - Fundamentals of Clin. Chem. - W.B., Saunders Co. - Philadelphia, Pa. (1970), pág. 329.

- Expert Panel of National Cholesterol Education Program - JAMA 285/19:2486 (2001).

- Young, D.S. - "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACC Press, 4<sup>th</sup> ed., 2001.



## ANEXO 6



# Colestat

## enzimático AA

Método enzimático para la determinación de colesterol en suero o plasma

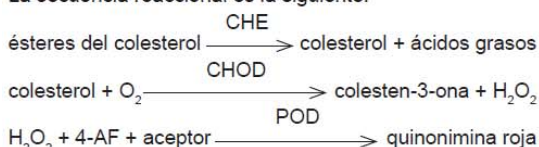
### SIGNIFICACION CLINICA

La determinación de colesterol en forma aislada tiene utilidad diagnóstica limitada. Sin embargo, su concentración varía de manera más o menos predecible en un gran número de condiciones clínicas. Se ha visto que el colesterol es uno de los factores contribuyentes a la formación de ateromas dado que las complicaciones arterioscleróticas prevalecen en individuos hipercolesterolémicos.

Diversos estudios epidemiológicos han permitido observar además, que el riesgo de contraer enfermedad cardíaca coronaria (ECC) para los individuos varones de más de 40 años con colesterolemia menor o igual a 2,10 g/l es 3 veces menor que entre individuos con más de 2,30 g/l y 6 veces menor que entre individuos con más de 2,60 g/l.

### FUNDAMENTOS DEL METODO

La secuencia reaccional es la siguiente:



### REACTIVOS PROVISTOS

**S. Standard:** solución de colesterol 2 g/l. Ver LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO.

**A Reactivo A:** viales con colesterol esterasa (CHE), colesterol oxidasa (CHOD), peroxidasa (POD) y 4-aminofenazona (4-AF).

**B. Reactivo B:** solución de buffer Good pH 6,8, conteniendo fenol y colato de sodio.

### Concentraciones finales

CHE .....	≥100 U/l
CHOD .....	≥ 100 U/l
POD .....	≥ 1000 U/l
4-AF .....	0,2 mmol/l
Good .....	50 mmol/l; pH 6,8
Fenol .....	15 mmol/l
Colato de sodio .....	0,2 mmol/l

### REACTIVOS NO PROVISTOS

Calibrador A plus de Wiener lab.

### INSTRUCCIONES PARA SU USO

**Reactivo de Trabajo:** reconstituir el contenido de un vial de Reactivo A con una parte de Reactivo B. Transferir al frasco de Reactivo B, enjuagando varias veces el vial con el mismo. Mezclar hasta disolución completa. Homogeneizar y fechar.

### PRECAUCIONES

Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro". Utilizar los reactivos guardando las precauciones habituales de trabajo en el laboratorio de análisis clínicos. Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa local vigente.

### ESTABILIDAD E INSTRUCCIONES DE ALMACENAMIENTO

**Reactivos Provistos:** son estables en refrigerador (2-10°C) hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja.

**Reactivo de Trabajo:** en refrigerador (2-10°C) es estable 60 días a partir del momento de su preparación.

### INDICIOS DE INESTABILIDAD O DETERIORO DE LOS REACTIVOS

Lecturas del Blanco superiores a 0,160 D.O. son indicio de deterioro de los reactivos. En tal caso desechar.

### MUESTRA

Suero o plasma

**a) Recolección:** se debe obtener de la manera usual.

**b) Aditivos:** en caso de que la muestra a emplear sea plasma, se recomienda únicamente el uso de heparina como anticoagulante para su obtención.

**c) Sustancias interferentes conocidas:**

- Excepto la heparina, los anticoagulantes comunes interfieren en la determinación.

- Los sueros con hemólisis visible o intensa producen valores falsamente aumentados por lo que no deben ser usados.

- No se observan interferencias por bilirrubina hasta 80 mg/l, ácido ascórbico hasta 75 mg/l, ácido úrico hasta 200 mg/l, ni hemólisis ligera.

Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método.

**d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento:** el colesterol en suero es estable por lo menos 1 semana en refrigerador y 2 meses en congelador, sin agregado de conservantes.

### MATERIAL REQUERIDO (no provisto)

- Espectrofotómetro.

- Micropipetas y pipetas para medir los volúmenes indicados.

- Tubos o cubetas espectrofotométricas de caras paralelas.

- Baño de agua a 37°C.

- Reloj o timer.

### CONDICIONES DE REACCION

- Longitud de onda: 505 nm en espectrofotómetro o en foto-

colorímetro con filtro verde (490-530 nm).  
 - Temperatura de reacción: 37°C  
 - Tiempo de reacción: 5 minutos  
 - Volumen de muestra: 10 ul  
 - Volumen de Reactivo de Trabajo: 1 ml  
 - Volumen final de reacción: 1,01 ml  
 Los volúmenes de Muestra y Reactivo pueden variarse proporcionalmente (Ej.: 20 ul de Muestra + 2 ml de Reactivo de Trabajo o 50 ul + 5 ml).

PROCEDIMIENTO			
En tres tubos o cubetas espectrofotométricas marcadas B (Blanco), S (Standard) y D (Desconocido), colocar:			
	B	S	D
Standard	-	10 ul	-
Muestra	-	-	10 ul
Reactivo de Trabajo	1 ml	1 ml	1 ml
Incubar 5 minutos en baño de agua a 37°C o 20 minutos a temperatura ambiente (25°C). Leer en espectrofotómetro a 505 nm o en fotocolorímetro con filtro verde (490-530 nm), llevando el aparato a cero con el Blanco.			

**ESTABILIDAD DE LA MEZCLA DE REACCION FINAL**  
 El color de reacción final es estable 30 minutos, por lo que la absorbancia debe ser leída dentro de este lapso.

**CALCULO DE LOS RESULTADOS**

colesterol (g/l) = D x f      donde  $f = \frac{2,00 \text{ g/l}}{S}$

**CONVERSION DE UNIDADES**

colesterol (g/l) = colesterol (mg/dl) x 0,01  
 colesterol (mmol/l) = colesterol (g/l) x 2,59  
 colesterol (g/l) = colesterol (mmol/l) x 0,39

**METODO DE CONTROL DE CALIDAD**

Procesar 2 niveles de un material de control de calidad (Standatrol S-E 2 niveles) con concentraciones conocidas de colesterol, con cada determinación.

**VALORES DE REFERENCIA**

El panel de expertos del National Cholesterol Education Pro-gram (NCEP) provee los siguientes valores de colesterol:

Deseable: < 2,00 g/l  
 Moderadamente alto: 2,00 - 2,39 g/l  
 Elevado: ≥ 2,40 g/l

No obstante, se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios intervalos o valores de referencia.

**LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO**

Ver Sustancias interferentes conocidas en MUESTRA.

- Los reductores disminuyen la respuesta de color mientras que los oxidantes colorean el Reactivo aumentando los Blancos.
- Los detergentes, metales pesados y cianuros son inhibidores enzimáticos.
- No emplear el Standard en analizador automático debido a la distinta tensión superficial con respecto al suero, dada por el disolvente empleado en su preparación.

**PERFORMANCE**

a) **Reproducibilidad:** procesando replicados de las mismas muestras en 10 días diferentes, se obtuvo:

Nivel	D.S.	C.V.
1,24 g/l	± 0,043 g/l	3,49 %
3,31 g/l	± 0,115 g/l	3,48 %

b) **Recuperación:** agregando cantidades conocidas de colesterol a distintos sueros, se obtuvo una recuperación entre 98 y 101%, para todo nivel de colesterol entre 1,90 y 4,79 g/l.

c) **Límite de detección:** depende del fotómetro empleado. Para una lectura de 0,001 D.O., el cambio mínimo de concentración detectable será aproximadamente de 0,0063 g/l.

d) **Linealidad:** la reacción es lineal hasta 5 g/l. Para valores superiores, diluir 1/2 con el Blanco y repetir la lectura multiplicando el resultado final por 2.

**PARAMETROS PARA ANALIZADORES AUTOMATICOS**

Para las instrucciones de programación debe consultarse el Manual del Usuario del Analizador en uso. Para la calibración debe emplearse **Calibrador A plus** de Wiener lab., de acuerdo a los requerimientos del analizador.

**PRESENTACION**

- 1 x 100 ml (Cód. 1220110).
- 4 x 100 ml (Cód. 1220001).

Empleando los reactivos **Colestat enzimático AA** junto con **HDL Colesterol Reactivo Precipitante**, **HDL Colesterol FT** y **LDL Colesterol Reactivo Precipitante** (provistos separadamente por Wiener lab.) es posible determinar el colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (HDL colesterol) y a las lipoproteínas de baja densidad (LDL colesterol).

**BIBLIOGRAFIA**

- Abell, L.L. et al. - J. Biol. Chem. 195:357 (1952).
- Allain, C.C. et al. - Clin. Chem. 20:470 (1974).
- American Health Foundation - Position statement on diet and coronary heart disease - pág. 255 (1972).
- I.F.C.C. - Clin. Chim. Acta 87/3:459 F (1978).
- Trinder, P. - Ann. Clin. Biochem. 6/24 (1969).
- Coniglio R.I. - Acta Bioq. Clin. Latinoam. XXIII/2:201 (1989).
- Expert Panel of National Cholesterol Education Program - JAMA 285/19:2486 (2001).
- Young, D.S. - "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACC Press, 4<sup>th</sup> ed., 2001.



## ANEXO 7



# HDL Colesterol

## *Reactivo Precipitante*

Para la separación de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en suero o plasma

### SIGNIFICACION CLINICA

Las lipoproteínas plasmáticas son partículas esféricas que contienen cantidades variables de colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y proteínas. Estas partículas solubilizan y transportan el colesterol en el torrente sanguíneo.

La proporción relativa de proteína y lípido determina la densidad de estas lipoproteínas.

La función principal de las lipoproteínas de alta densidad o HDL (high density lipoprotein) en el metabolismo lipídico es la captación y transporte de colesterol desde los tejidos periféricos al hígado en un proceso conocido como transporte reverso de colesterol (mecanismo cardioprotectivo).

El HDL colesterol bajo, está asociado con un alto riesgo de enfermedad cardíaca. Por este motivo la determinación de HDL colesterol es una herramienta útil en la identificación de individuos de alto riesgo.

### FUNDAMENTOS DEL METODO

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se separan precipitando selectivamente las lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LDL y VLDL) mediante el agregado de sulfato de dextrán de PM 50.000 en presencia de iones  $Mg^{++}$ .

En el sobrenadante separado por centrifugación, quedan las HDL y se realiza la determinación del colesterol ligado a las mismas, empleando el sistema enzimático Colesterol oxidasa/Peroxidasa con colorimetría según Trinder (Fenol/4-Amino-nofenazona).

### REACTIVOS PROVISTOS

**A. Reactivo A:** solución de sulfato de dextrán (PM 50.000) 0,032 mmol/l.

**B. Reactivo B:** solución de cloruro de magnesio 1,5 M.

### REACTIVOS NO PROVISTOS

**Colestat enzimático, Colestat enzimático AA o Colestat enzimático AA líquida** de Wiener lab.

### INSTRUCCIONES PARA SU USO

**Reactivo Precipitante (A+B);** preparación: en el frasco provisto, medir 2,5 ml de Reactivo A y 2,5 ml de Reactivo B. Mezclar por inversión y colocar fecha de preparación. Pueden prepararse cantidades menores de acuerdo a las necesidades, respetando la proporción 1 + 1 para ambos reactivos.

### PRECAUCIONES

Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro". Utilizar los reactivos guardando las precauciones habituales

de trabajo en el laboratorio de química clínica.

Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa local vigente.

### ESTABILIDAD E INSTRUCCIONES DE

#### ALMACENAMIENTO

**Reactivos Provistos:** son estables a temperatura ambiente hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja.

**Reactivo Precipitante:** es estable 6 meses a temperatura ambiente o 1 año en refrigerador (2-10°C) a partir de la fecha de preparación.

### INDICIOS DE INESTABILIDAD O DETERIORO DE LOS REACTIVOS

Cualquier indicio de contaminación bacteriana puede ser signo de deterioro de los reactivos.

### MUESTRA

Suero o plasma

**a) Recolección:** obtener la muestra de la manera habitual.

**b) Aditivos:** en caso de utilizar plasma, recogerlo únicamente con heparina.

**c) Sustancias interferentes conocidas:** anticoagulantes distintos de la heparina y bilirrubinemia mayor de 50 mg/l son causas de interferencia.

Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método.

**d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento:** separar el suero dentro de la hora de la extracción. Las Lipid Research Clinics recomiendan refrigerar la muestra hasta la realización del ensayo. El almacenamiento o conservación de las muestras a temperatura ambiente altera la composición lipoproteica de las muestras aún antes de las 24 horas. Algunos autores mencionan estabilidad de 3 días a 4°C que se prolongan al congelar, pero existe mucha variabilidad entre muestras diferentes, por lo que se recomienda mantener la muestra refrigerada y procesar dentro de las 24 horas.

### MATERIAL REQUERIDO (no provisto)

- Espectrofotómetro o fotocolorímetro.
- Micropipetas y pipetas.
- Tubos de Kahn.
- Tubos o cubetas espectrofotométricas.
- Baño de agua a 37°C.
- Reloj o timer.

### CONDICIONES DE REACCION

- Longitud de onda: 505 nm en espectrofotómetro o en

- fotocolorímetro con filtro verde (490-530 nm).
- Temperatura de reacción: 37°C
  - Tiempo de reacción: 45 minutos
  - Volumen de muestra: 500 ul
  - Volumen de Reactivo Precipitante: 50 ul
  - Volumen de Sobrenadante: 100 ul
  - Volumen de Reactivo de Trabajo de **Colestat enzimático** o **Colestat enzimático AA/líquida**: 2 ml
  - Volumen final de reacción: 2,1 ml

#### PROCEDIMIENTO

En un tubo de Kahn medir 0,5 ml (500 ul) de muestra, y agregar 50 ul de Reactivo Precipitante. Homogeneizar agitando (sin invertir) durante 20 segundos y dejar 30-40 minutos en refrigerador (2-10°C) o 15 minutos en baño de agua a la misma temperatura. No colocar en congelador. Centrifugar 15 minutos a 3000 r.p.m. Usar el sobrenadante límpido como muestra.

En 3 tubos marcados B, S y D colocar:

	B	S	D
Sobrenadante	-	-	100 ul
Standard	-	20 ul	-
Reactivo de Trabajo	2 ml	2 ml	2 ml

Mezclar e incubar 5 minutos a 37°C si se usa el Reactivo de Trabajo de **Colestat enzimático AA/líquida** o 15 minutos a 37°C cuando se usa el de **Colestat enzimático**. Retirar del baño y enfriar. Leer a 505 nm en espectrofotómetro o en colorímetro con filtro verde (490-530 nm), llevando a cero con el Blanco.

#### ESTABILIDAD DE LA MEZCLA DE REACCION FINAL

El color de reacción es estable 2 horas por lo que la absorbancia debe ser leída dentro de ese lapso.

#### CALCULO DE LOS RESULTADOS

$$\text{HDL Colesterol (g/l)} = D \times f \quad f = \frac{0,457}{S}$$

$$0,457 = 2 \text{ (g/l)} \times \frac{V_{F_E}}{V_M} \times \frac{V_{R_E}}{V_{R_S}} \times \frac{V_S}{V_E} \quad \text{donde:}$$

$V_{F_E}$  = volumen final de extracto = 0,55 ml

$V_M$  = volumen de muestra procesada = 0,5 ml

$V_{R_E}$  = volumen de reacción con extracto = 2,1 ml

$V_{R_S}$  = volumen de reacción con Standard = 2,02 ml

$V_S$  = volumen de Standard en la reacción = 0,020 ml

$V_E$  = volumen de extracto en la reacción = 0,1 ml

Si se emplean volúmenes de Reactivo diferentes de 2 ml el factor 0,457 varía y debe ser calculado nuevamente, reemplazando en la fórmula  $V_{R_E}$  y  $V_{R_S}$ .

#### VALORES DE REFERENCIA

El panel de expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP) provee los siguientes valores de HDL colesterol:

0,40 - 0,60 g/l

Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia. No obstante, valores mayores de 0,40 g/l se consideran recomendables y los que se encuentren por encima de 0,60 g/l se han considerado como protectivos. Por el contrario, valores de HDL colesterol por debajo de 0,40 g/l se consideran como índice significativo de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria.

#### LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Ver Sustancias interferentes conocidas en MUESTRA

La exactitud y precisión de la determinación dependen fundamentalmente de la observación de las condiciones de precipitación, por lo que los tiempos y temperaturas establecidos, si bien no requieren un control riguroso, deben ser respetados.

Cuando el HDL colesterol no puede separarse por completo en una centrífuga común debido a niveles elevados de triglicéridos puede efectuarse la determinación de la siguiente manera: seguir las instrucciones indicadas en PROCEDIMIENTO hasta la incubación a 4-10°C y luego de la misma, colocar la mezcla de reacción en tubos capilares y centrifugar en centrífugas de microhematocrito a 10.000 r.p.m. durante 5 minutos. Cortar el capilar desechando el precipitado y utilizar el sobrenadante límpido para la prueba.

#### PERFORMANCE

a) **Reproducibilidad:** procesando replicados de una misma muestra en el día se obtienen los siguientes valores:

Nivel	D.S.	C.V.
0,29 g/l	± 0,011 g/l	3,8 %
0,63 g/l	± 0,023 g/l	3,7 %

b) **Linealidad:** la reacción es lineal hasta 5 g/l.

c) **Límite de detección:** en espectrofotómetro, para una variación de absorbancia de 0,001 D.O., el cambio mínimo de concentración detectable será de 0,0063 g/l de colesterol.

#### PRESENTACION

Equipo para procesar 100 muestras (Cód. 1220103).

#### BIBLIOGRAFIA

- Castelli, W. P.; Levitas I. M. - Current Prescribing 6/77:39 (1977).
- Cooper, C. et al. - National Heart and Lung Institute, (USA) (1974).
- Gordon, T. - Am. J. Med. 62:707 (1977).
- Kostner, G.M. et al. - Clin. Chem. 25/6:939 (1979).
- Stanbury, J. B.; Wyngaarden, J. B.; Fredrickson, D. S. - "The Metabolic Basis of Inherited Disease", Mc Graw - Hill Book Co., 2ª ed., 1966.
- Coniglio, R. I. - Acta Bioq. Clin. Latinoam. XXIII/2:201, 1989.
- Expert Panel of National Cholesterol Education Program - JAMA 285/19:2486 (2001).
- Young, D.S. - "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACC Press, 4ª ed., 2001.



## ANEXO 8

### Anti-Human Hsp60 (Stressgen) catalogo EKS-650

---

#### INTRODUCTION

---

##### **SCIENTIFIC OVERVIEW**

Heat shock protein 60 (Hsp60) is a molecular chaperone that participates in the folding of mitochondrial proteins and facilitates proteolytic degradation of misfolded or denatured proteins. Hsp60 is strongly dependent upon its co-chaperone, Hsp10, which binds the molecule and regulates its substrate binding and ATPase activity.<sup>1,2,3</sup> Hsp60 is rapidly upregulated by a range of cellular insults including oxidative stress, viral infection, chemical exposure, increased temperature, irradiation etc. Hsp60 is mainly located in the mitochondria but changes in the intracellular location and cell surface expression have been reported.<sup>4,5,6,7,8</sup>

The Hsp60 family of proteins, which includes GroEL from *E. coli* and Hsp65 from *Mycobacteria*, are highly conserved through evolution and an autoimmune reaction may be evoked because of the immunological cross-reaction between self Hsp60 and microbial pathogens.<sup>9,10</sup> Human Hsp60 also shares sequence homology with a wide range of autoantigens and the extent of this homology may contribute to autoimmunity.<sup>11</sup> Autologous Hsp60, when expressed or released from stressed autologous cells, may serve as a danger signal for the innate immune system to mount an adaptive response. Both B and T cell responses to autologous Hsp60 have been reported to occur in a variety of inflammatory conditions. Anti-Hsp60 antibody levels have been studied in the peripheral circulation of normal controls and in the aging process.<sup>12,13</sup>

Hsp60 has become a focus of interest as a potential autoantigen during chronic inflammation, atherosclerosis and autoimmune diseases and anti-human Hsp60 levels have been measured in a variety of medical conditions. Significant increases in Hsp60 autoantibody levels have been shown to precede the appearance of glucose intolerance and diabetes in cystic fibrosis patients.<sup>14</sup> Elevated levels of circulating anti-human Hsp60 antibodies were found to be present in gastric atrophy patients and in patients with lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) type which is closely linked to host immune responses to *H. pylori*.<sup>15,16</sup> Higher levels of human and bacterial Hsp60 antibodies have been measured in glaucoma patients.<sup>17,18</sup> Increases of anti-Hsp60 antibodies have been reported in 43% of osteosarcoma patients.<sup>19</sup> Levels of anti-Hsp60 antibodies are associated with the presence and severity of coronary artery disease and their simultaneous presence with high levels of antibodies to *Chlamydia pneumoniae* substantially increases the risk for disease development.<sup>20,21,22,23,24,25,26,27</sup> Recent data indicates that promoter polymorphism at position -174 of the IL-6 gene may be one of the genetic factors associated with high levels of autoantibodies to Hsp60.<sup>28</sup> Ongoing research is required to investigate the complex relationship between circulating human Hsp60 and anti-human Hsp60 in the potentiation or prevention of pathogenesis.

---

INTRODUCTION

---

**ASSAY PROCEDURE SUMMARY**

1. Bring to room temperature: **Rec. Human Hsp60 Immunoassay Plate**, **20X Wash Buffer**, **Sample Diluent 1**, **TMB Substrate** and **Stop Solution 2**.
2. Centrifuge **Anti-Human Hsp60 Standard** before removing cap. **Caution!** This component is derived from human serum. **Treat as biohazard.**
3. Dilute **Anti-Human Hsp60 Standard** and samples in **Sample Diluent 1**.
4. Add 100µL prepared standards and samples in duplicate to wells of **Rec. Human Hsp60 Immunoassay Plate**. Cover immunoassay plate.
5. Incubate plate at room temperature for 2 hours.
6. Wash wells 4X with 1X Wash Buffer.
7. Add 100µL **Anti-Human GAM:HRP Conjugate** to each well. Cover immunoassay plate.
8. Incubate plate at room temperature for 1 hour.
9. Wash wells 4X with 1X Wash Buffer.
10. Add 100µL **TMB Substrate** to each well.
11. Incubate at room temperature for 15 minutes.
12. Add 100µL **Stop Solution 2** to each well.
13. Measure absorbance at 450nm.
14. Plot the anti-human Hsp60 (IgG/A/M) standard curve and calculate the anti-human Hsp60 sample concentrations.



## ANEXO 9

### LDL-oxidada (Biomedic Gruppe)

#### 1) INTRODUCTION

Lipid peroxidation is a natural process essential for cell growth. However, when the oxidative stress overwhelms the antioxidative cell defense, the balance is disturbed and enhanced formation of lipid peroxidation products occurs. At present, lipid peroxidation is considered to be one of the basic mechanisms involved in the initiation and progression of many diseases. Various studies have provided evidence that oxidative stress resulting in lipid peroxidation and protein modification is involved in the pathogenesis of atherosclerosis and coronary heart disease. Lipid peroxidation products are formed during normal cell metabolism via producing an excess of free radicals that can react with unsaturated fatty acids, in particularly low-density lipoprotein (LDL), the major carrier of plasma cholesterol. LDL is eliminated by macrophages. Normally, receptor mediated uptake of LDL is suppressed through down-regulation of LDL receptor expression in response to increased cholesterol levels. Once LDL is oxidized, it is still internalized by macrophages but through scavenger receptors whose expression is not controlled by cholesterol loading. The binding of oxidized LDL (oxLDL) is the step by which cholesterol accumulation in macrophages is induced transforming them into lipidloaded 'foam cells'. This process is accompanied by extensive cell proliferation and elaboration of extracellular matrix components and contributes to the genesis and progression of atherosclerosis by promoting endothelial damage and amplifying the inflammatory response within the vessel wall. Cholesterol-loaded macrophage 'foam cells' are present in the earliest detectable atherosclerotic lesions, the precursor of more complex atherosclerosis that cause stenosis and limited blood flow. These advanced lesions ultimately represent the sites of thrombosis leading to myocardial infarction.

#### 2) CONTENTS OF THE KIT

CONT	KIT COMPONENTS	QUANTITY
PLATE	Anti oxLDL antibody, microtiter plates strips in stripholder packed in alubag with desiccant	12 x 8 tests
WASHBUF	Wash buffer concentrate 20x, natural cap	1 x 50 ml
ASYBUF	Assay buffer for dilution of samples, red cap, ready to use	1 x 50 ml
STD	Standards ( 0; 9; 27; 80; 250; 750 ng/ml), white caps, frozen, ready to use	6 x 0.7 ml
CTRL	Control, white cap, frozen, ready to use, exact concentration see label	1 x 0.7 ml
CONJ	Conjugate, (anti oxLDL antibody - HRPO), amber cap, ready to use	1 x 13 ml
SUB	Substrate (TMB solution), blue cap, ready to use	1 x 13 ml
STOP	Stop Solution, white cap, ready to use	1 x 7 ml

**NOTE:** STDs and CTRL are supplied in a separate package because of frozen delivery. They have to be stored at or below -20°C

#### 3) ADDITIONAL MATERIAL ADDED TO THE KIT

- 2 self-adhesive plastic films
- QC protocol
- Protocol sheet
- Instruction manual for use

#### 4) MATERIAL AND EQUIPMENT REQUIRED BUT NOT SUPPLIED

- 1.5 ml reaction vials
- Precision pipettes calibrated to deliver 10-1000  $\mu\text{l}$  and disposable tips
- ELISA reader for absorbance at 450 nm (or from 450 nm to 620 nm)
- Graph paper or software for calculation of results
- Incubator
- Distilled or deionised water

#### 5) REAGENTS AND SAMPLE PREPARATION

Samples should be stored at  $-20^{\circ}\text{C}$ , for long term storage store at  $-70^{\circ}\text{C}$ . Lipemic or haemolysed samples may give erroneous results. Samples should be mixed well before assaying. We recommend duplicates for all values.

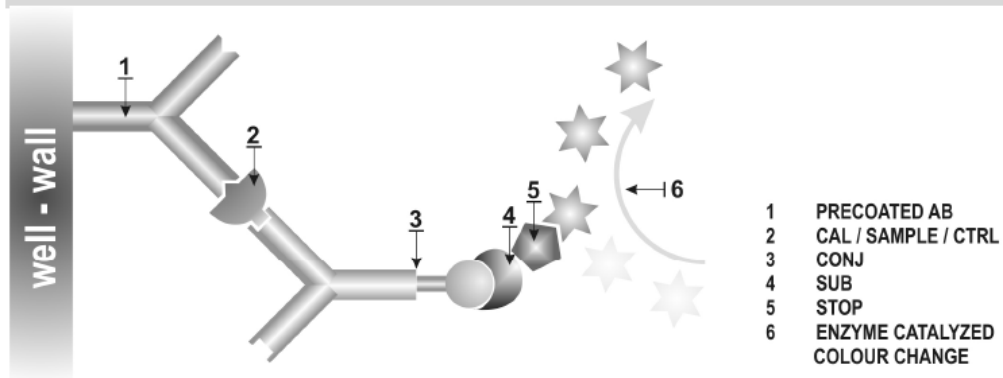
Handling / Reconstitution:

- STD (standards) and CTRL (control) are supplied frozen. Immediately put them at or below  $-20^{\circ}\text{C}$  after receipt.  
5 freeze-thaw cycles can be performed without loss of activity. They are stable until expiry date stated on the label when stored at or below  $-20^{\circ}\text{C}$
- WASHBUF (Wash buffer): Dilute the concentrate 1:20 (e.g. 50 ml WASHBUF + 950 ml distilled water). Crystals in the buffer concentrate will dissolve at room temperature. Diluted buffer is stable at  $2-8^{\circ}\text{C}$  until expiry date stated on label. Use only diluted WASHBUF (Wash buffer) for the assay performance.

The EDTA-plasma and serum samples should be diluted 1+9 (e.g. 50  $\mu\text{l}$  + 450  $\mu\text{l}$ ) with ASYBUF (assay buffer) prior to analyses.

Standards and control are after thawing ready to use and **MUST NOT** be diluted.

#### 6) PRINCIPLE OF THE ASSAY



## 7) ASSAY PROTOCOL

All reagents and samples must be at room temperature (18-26°C) before use in the assay.
Mark position for BLANK/STD (Standards)/SAMPLE/CTRL (Control) on the supplied protocol sheet.
Take microtiter strips out of the alubag, take a minimum of one well as Blank. Store unused strips with desiccant at 2-8°C in the alubag. Strips are stable until expiry date stated on the label.

Add 100 µl STD/CTRL/diluted SAMPLE (Standard./Control, /diluted Sample) in duplicate into respective wells.
<b>Cover the strips tightly and incubate at 37°C for 2 hours.</b>
Aspirate and wash wells 5x with 300 µl diluted WASHBUF (Wash buffer). Remove remaining WASHBUF by hitting plate against paper towel after the latest wash.
Add 100 µl CONJ (Conjugate, anti oxLDL antibody - HRPO) into each well, except blank.
<b>Cover the strips tightly and incubate at 37°C for 1 hour.</b>
Aspirate and wash wells 5x with 300 µl diluted WASHBUF (Wash buffer). Remove remaining WASHBUF by hitting plate against paper towel after the last wash.
Add 100 µl SUB (Substrate) into each well.
<b>Incubate at room temperature (18-26°C) for 30 minutes in the dark.</b>
Add 50 µl STOP (Stop solution) into each well, shake well.
Measure absorbance immediately at 450 nm with reference 620 nm, if available.

## 8) CALCULATION OF RESULTS

Subtract the blank extinction from all other values. Construct standard curve from standard values. Use commercially available software or graph paper. Obtain sample concentration from this calibration curve.

**The results of the diluted samples (ng/ml) must be multiplied by 10.**

The assay has been evaluated using a 4PL algorithm. Different curve fitting methods need to be evaluated by the user. Respective dilution factors have to be considered.

The quality control protocol supplied with the kit shows the results of the final release QC for each kit. Data for optical density obtained by customers may differ due to various influences and/or due to the normal decrease of signal intensity during shelf life. However, this does not affect validity of results as long as an optical density of 1.00 is obtained for the standard with the highest concentration.

## 9) ASSAY CHARACTERISTICS

Reference data :	Each laboratory should establish its own reference data.
Standard range:	0 to 750 ng/ml
Sample volume:	50 µl human serum or EDTA plasma
Detection Limit:	(0 ng/ml + 3 SD): 0.8 ng/ml
Incubation time:	2 h / 1 h / 30 min

## 10) PRECISION

Intra-Assay (n=16)			Inter-Assay (n=10)		
Mean (ng/ml)	490.3	360.9	Mean (ng/ml)	556.9	393.5
SD	17.4	27.6	SD	59.3	24.3
CV%	4.0	7.6	CV%	10.7	6.2

Data are corrected for dilution 1:10 (1+9)