

Relación entre cardiopatía isquémica y la proteína C reactiva

Rosa Colina Cifuentes¹, Rommel Espinoza de los Monteros², James Franco², Bolívar Saenz³, Luis Alejandro Cárdenas⁴

¹Laboratorio de Investigación en Biología Molecular, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito, Ecuador.

²Servicio de Cirugía Cardiorádica, hospital de Especialidades de las FF.AA. N°1 Quito, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. espinozarommel@hotmail.com

³Servicio de Cardiología, hospital de Especialidades de las FF.AA. N°1 Quito.

⁴ Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Medicina. Quito, Ecuador.

Recibido: 2015-06-08; aceptado: 2015-09-29

RESUMEN.- Las enfermedades cardiovasculares están relacionadas con procesos inflamatorios prolongados o persistentes que causan el aumento de los niveles de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno y las interleucinas IL-1 e IL-6. Desde este punto es importante saber si existen en los ecuatorianos polimorfismos genéticos ya establecidos para otras poblaciones, en especial en las citosinas IL-1 e IL-6. El objetivo del estudio fue relacionar la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) en pacientes con cardiopatía isquémica. Se analizaron un total de 91 personas: 50 pacientes con criterios de inclusión para el diagnóstico de cardiopatía isquémica y 41 pacientes sin criterios de inclusión o síntomas de cardiopatía isquémica, escogidos en el área de consulta externa y hospitalización de los Servicios de Cardiología del hospital de Especialidades de las FF.AA. N° 1- Quito y del hospital Carlos Andrade Marín (hospital IESS - Quito).

Entre los hábitos, en el grupo de casos prevaleció el tabaquismo 11 pacientes (22 %) seguidos por el alcoholismo y tabaquismo juntos 9 (18 %). 25 individuos (50 %) de este grupo manifestó no tener hábito alguno, debemos mencionar que muchos de estos pacientes acudían a consulta externa de cardiología donde recibían educación médica.

El nivel de glicemia en ayunas mayor a 100 mg/dl encontró asociación de padecer cardiopatía isquémica (OR = 4.13, IC 95 %: 1.54 – 11.0), (p = 0.03).

Los niveles de LDL, colesterol, triglicéridos y de glicemia en el grupo de los casos fueron superiores en relación con el grupo control.

La lectura inmediata de la PCR-us no tuvo una diferencia significativa: p = 0.20 IC del 95 % entre los dos grupos de estudio. Igualmente la lectura de la PCR-us a los 30 minutos: p = 0.21 IC del 95 %.

Existe gran interés clínico y fisiopatológico en el desarrollo de nuevos marcadores que nos permitan un diagnóstico rápido y preciso en personas con mayor riesgo de desarrollar futuros eventos cardiovasculares.

PALABRAS CLAVES: cardiopatía isquémica, inflamación, interleucinas, proteínas de fase aguda, proteína C reactiva.

ABSTRACT.- The cardiovascular diseases are associated with prolonged or persistent inflammatory processes causing the increased levels of C-reactive protein (CRP) as acute phase reactants. The objective of the study was to relate the Hscrp in patients with ischemic heart disease. We analysed a total of 91 people, 50 patients with inclusion criteria for the diagnosis of ischemic heart disease and 41 patients with no inclusion

criteria, chosen in the area of outpatient and hospitalization of the services of Cardiology of the Hospital of specialties of the armed forces. N° 1 - Quito and Carlos Andrade Marin Hospital (Hospital IESS - Quito).

Among the habits in the Group of cases prevailed 11 smoking (22 %) followed by alcoholism and smoking together 9 (18 %). 25 (50 %) of this group said have any habit.

Level of glycemic in fasting more than 100 mg/dl found Association of ischemic heart disease (OR = 4.13, 95 % CI: 1.54-11.0), ($p = 0.03$).

The immediate reading of the PCR-us had no significant difference, $p = 0.20$ CI 95 % between the two study groups, the reading of the PCR-us 30 minutes $p = 0.21$ CI of 95 %.

KEYWORDS: ischemic heart disease, inflammation, interleukins, proteins of acute phase, C-reactive protein.

INTRODUCCIÓN

Según reporte 2013 de la OMS las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la causa del 30 % de muertes en el mundo, afectan tanto a hombres como a mujeres. Como parte de ECV está la cardiopatía isquémica (CI), definida como el conjunto de trastornos relacionados íntimamente donde existe un desequilibrio entre el suministro de oxígeno y los sustratos frente a la demanda cardíaca acompañada. Generalmente se debe a una disminución en el calibre de las arterias coronarias. A estas cardiopatías se las ha relacionado directamente con el proceso aterosclerótico en donde suceden dos procesos principales: a) la aterosclerosis, que no es más que el proceso inflamatorio de la íntima y b) la esclerosis conocida como el endurecimiento y taponamiento de la luz del vaso. Entre las manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica están: la angina estable, angina inestable y el infarto al miocardio (Braunwald's, 2011).

Los procesos inflamatorios de la aterosclerosis son procesos prolongados o persistentes (inflamaciones crónicas), que causan el aumento de los niveles de reactantes de fase aguda (marcadores de inflamación) como la proteína C reactiva, el fibrinógeno y las citosinas como la interleucina IL-1 e IL-6 (Andrade *et al.*, 2011).

La PCR es una proteína sintetizada por los hepatocitos (células del hígado), descubierta en 1930 y llamada así por la reacción con el polisacárido C *Pneumococico*, es parte de la familia de las proteínas pentraxina y está formada por cinco subunidades, es bastante estable y posee una vida media en el plasma de 18-20 horas (Barba, 2007).

La proteína C reactiva al ser un reactante de fase aguda es un marcador de inflamación activa sensible pero inespecífico (García *et al.*, 1999). Es inespecífico

porque reacciona en cualquier proceso infeccioso e inflamatorio, sin embargo, en algunos estudios se le menciona como un marcador pronóstico de infarto al miocardio (IM) en personas sanas y con angina inestable, cuando sus valores están sobre los 3 mg/L hasta 10 mg/L o más (García J y Kaski JC, 1999). Según varios ensayos y determinando PCR con alta sensibilidad en personas sanas, valores menores a 1 mg/L no tienen riesgo de eventos cardiovasculares. Entre 1 mg/L y 3 mg/L, la posibilidad que ocurra un evento cardiovascular es moderada y la probabilidad alta para un evento se observa cuando la concentración de PCR supera los 3 mg/L (Barba, 2007).

En los estudios actuales se ha logrado establecer que la proteína C reactiva no solo es un marcador de la inflamación, sino que también juega un papel activo en la inflamación porque reacciona con receptores de la superficie celular, facilitando la opsonización y fagocitosis (Braunwald's, 2011).

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio.- Este estudio se realizó en dos grupos de personas adultas; un grupo con criterios de inclusión para el diagnóstico de cardiopatía isquémica (casos) y otro grupo de individuos (controles), sin los criterios de inclusión para el diagnóstico de cardiopatía isquémica, escogidos en el área de consulta externa y hospitalización de los Servicios de Cardiología del hospital de Especialidades de las FF.AA. N° 1- Quito y del hospital Carlos Andrade Marín (hospital IESS - Quito).

En los casos, se analizaron hombres y mujeres entre los 37 a 91 años que presentaron tres o más factores de riesgo cardiovascular (Tabla 1), con dolor precordial como la angina de pecho, definida a través de dolor torácico agudo típico, y alteraciones de los registros electrocardiográficos (ECG) como

el descenso del ST, la inversión de la onda T. Se revisaron las coronariografías de los pacientes a quienes se les había realizado este tipo de estudio.

Tabla 1. Factores de riesgo presentes en el grupo de estudio

Factores	Parámetros
Edad	
Sexo	
Hipertensión arterial	Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg
Diabetes mellitus tipo II	Glicemia en ayunas ≥ 100 mg/dl
Tabaquismo	SI / NO
Colesterol total	≥ 100 mg/dl
LDL ambos sexos	≥ 100 mg/dl
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl
Cambios en el EKG	Cambios para cardiopatía isquémica
Cambios en la coronariografía	Cambios para coronariopatía aterosclerótica
Troponinas elevadas	Compatibles con cardiopatía isquémica

El grupo control incluyó personas de ambos sexos, entre los 37 y 91 años sin los síntomas mencionados anteriormente o sin el diagnóstico de cardiopatía isquémica.

Muestra.- Se analizaron un total de 91 individuos: 50 casos y 41 controles. El tamaño de la muestra se calculó a base de nivel de confianza 95 %, poder del estudio 80 %. La frecuencia esperada de exposición en los no enfermos 20 %, frecuencia esperada de exposición en los enfermos 60 % y se le añadió un 20 % más considerando pérdida o error.

Análisis Estadístico.- Se desarrolló un estudio observacional analítico longitudinal de casos y controles. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS V21.

Criterios de Inclusión:

Grupo de casos

- Hombres y mujeres mayores de 35 años con 3 o más factores de riesgo cardiovascular para la cardiopatía isquémica
- Pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica
- Pacientes que voluntariamente desearon participar en el estudio y que reunían los criterios de inclusión

Grupo de controles

- Personas masculinas y femeninas sin Factores de Riesgo Cardiovascular
- Personas de ambos sexos mayores de 35 años de edad
- Personas que voluntariamente desearon participar en el estudio

Criterios de Exclusión:

- Pacientes menores de 35 años
- Antecedentes de infarto agudo de miocardio
- Enfermedades infecciosas menores de 6 meses de evolución
- Embarazo
- Neoplasias
- Cardiopatías valvulares o portadores de marcapasos
- Antecedentes de enfermedad cerebral o hemorragia

Para el análisis estadístico descriptivo se emplearon: porcentajes, tablas de frecuencia, medidas de tendencia central y dispersión en función de las distintas variables en estudio. Para la comparación de los grupos en estudio se empleó el OR como medida de asociación ajustado a un intervalo de confianza (IC del 95 %) y valor de $P < 0.005$ como medida de significancia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Una vez determinada la muestra, para los análisis de laboratorio se obtuvo sangre venosa por medio de venopunción directa para cuantificar niveles de glicemia, colesterol total, LDL y Triglicéridos.

En tubos de EDTA se tomó un mínimo de 3 ml de sangre venosa, la cual se centrifugó dentro de las dos horas posteriores a la extracción. Una vez centrifugada se separó el plasma para analizar la PCR-us, mediante la técnica de ELISA (Araque, 2009).

Para cuantificar Proteína C reactiva humana ultrasensible se usó ELISA Kit marca INVITROGEN catálogo KHA0031. Este ensayo utiliza un anticuerpo específico para PCR en un plato de 96 muestras con Ac anti PCR (Assay Kits, 2014).

Se utilizó el Equipo Molecular Devices 2001. Kinetic Microplate Reader. Versión: Software, SOFT may PRO 4.0 EXE.

La extracción y el transporte de las muestras se realizaron de acuerdo con los protocolos establecidos y usados para el estudio.

RESULTADOS

Se receptaron la información de 91 pacientes, y sus historias clínicas, los cuales cumplían con todos los criterios de inclusión y exclusión anteriormente descritos. El estudio se realizó en el hospital de Especialidades de las FF. AA. de Quito N° 1 y en el hospital del IESS, Carlos Andrade Marín, en el período comprendido entre febrero a noviembre del año 2013. El sexo prevalente fue el masculino en el grupo de casos 44 (88 %) y controles 33 (80.5 %), comparado con un 6 (12 %) del femenino en los casos y 8 (19.5 %) en los controles. La edad de los 91 integrantes del estudio tuvo una media de 61.34 ± 13 años y un rango de edad entre los 37 a 92 años (Tabla 1).

Entre los antecedentes patológicos en el grupo de casos se reportaron 32 (64 %) hipertensos, 10 (20 %) diabéticos, y 2 (4 %) casos de dislipidemia.

Dentro de los hábitos estudiados en el grupo de casos se encontró: alcoholismo 5 (10 %), tabaquismo 11 (22 %), alcoholismo y tabaquismo juntos 9 (18 %), ningún hábito 25 (50 %). Grupo control 41 (100 %) no reportaron tener malos hábitos (Tabla 2).

Para el nivel de glicemia en ayunas mayor a 100 mg/dl se encontró asociación de padecer cardiopatía isquémica ($p = 0.03$) (OR = 4.13 IC 95 %: 1.54 – 11.0), así como también para los niveles de

LDL mayor a 100 mg/dl ($p = 0.00$) (OR = 57.7 IC 95 %: 14.5 – 229.1), triglicéridos superiores a 150 mg/dl ($p = 0.00$) (OR = 22.1 IC 95 %: 6.6 – 74.2), y de colesterol sobre los 100 mg/dl ($p = 0.00$) (OR = 11 IC 95 %: 4.1 – 29), respectivamente.

La presencia de HTA con cifras mayores a 140/90 mmHg ($p = 0.00$) (OR = 12.4 IC 95 %: 4.5 – 33.5) estadísticamente significativa como factor de riesgo para cardiopatía isquémica (Tabla 3).

En cuanto se refiere al registro electrocardiográfico en 16 (32 %) pacientes del grupo de los casos presentaron cambios en el registro electrocardiográfico, positivos para enfermedad coronaria. En 37 (90 %) no se evidenciaron cambios en el trazo del electrocardiograma sugestivos de cardiopatía isquémica aguda o crónica. (OR = 0.051 - IC 95 % 0.015 – 0.16).

Únicamente en 9 (18 %) pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica se evidenció elevación de troponinas (OR = 0.11 IC 95 % 0.014 – 0.94) y en los pacientes a quienes se les practicó coronariografía como método de diagnóstico para descartar coronariopatía, 13 (26 %) individuos mostraron cambios significativos en la anatomía de las arterias coronarias (OR = 6.85 IC 95 % 1.44 – 32.4) (Tabla 4).

Tabla 2. Características generales de los casos y controles

Variables	Casos n = 50	Controles n = 41
Edad	61.34 ± 13	61.34 ± 13
Masculino	44 (88 %)	33 (80.5 %)
Femenino	6 (12 %)	8 (19.5 %)
Hipertensos	32 (64 %)	0
Diabéticos	10 (20 %)	0
Dislipidemia	2 (4 %)	0
Hábitos		
Alcoholismo	5 (10 %)	0
Tabaquismo	11 (22 %)	0
Alcoholismo y tabaquismo	9 (18 %)	0
Ningún hábito	25 (50 %)	41 (100 %)
Química sanguínea		
Glicemia menor a 100 mg/dl	9 (18 %)	35 (85.4 %)
Glicemia mayor a 100 mg/dl	41 (82 %)	6 (14.6 %)
Colesterol menor a 100 mg/dl	10 (20 %)	37 (90.2 %)
Colesterol mayor a 100 mg/dl	40 (80 %)	4 (9.8 %)
Triglicéridos menor a 150 mg/dl	4 (8 %)	27 (65.9 %)
Triglicéridos mayor a 150 mg/dl	46 (92 %)	14 (34.1 %)
LDL menor a 100 mg/dl	9 (18 %)	38 (92.7 %)
LDL mayor a 100 mg/dl	41 (82 %)	3 (7.3 %)

Tabla 3. Valores medios observados para las variables medidas

Variables	n = 91	
	Casos n = 50	Controles n = 41
Colesterol	139.72 ± 20.2	100.4 ± 19.9
Triglicéridos	141.28 ± 25.55	138.26 ± 23.37
Colesterol LDL	176.06 ± 29.6	118.41 ± 17.68
Glicemia	106.9 ± 25.59	92.87 ± 8.88
PCR inmediato	2.99 ± 0.35	2.87 ± 0.52
PCR a los 30 minutos	3.02 ± 0.36	2.30 ± 0.49

Tabla 4. Evaluación de la enfermedad coronaria

Examen	Casos n = 50	Controles n = 41
Cambios electrocardiográficos	16 (32%)	37 (90%)
Presencia de troponinas elevadas	9 (18%)	1 (2.4%)
Coronariografía positiva	13 (26%)	2 (4%)

La medición de la PCR-us inmediato en el grupo control tuvo una media de 2.99 mg/L, una desviación típica de 0.35 un rango de 2.04 mg/L (1.21 – 3.25 mg/L). Mientras que la lectura de la PCR-us en el grupo de los casos tuvo una media de 2.87 mg/L, una desviación típica 0.52 un rango de 2.21 mg/L (1.29 – 3.50 mg/L). Mediante cruce de variables con la prueba de t de student no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos $p = 0.20$ IC del 95 %.

La lectura de la PCR-us a los 30 minutos en el grupo control, tuvo una media de 3.02 mg/L, una desviación típica de 0.36 un rango de 2.21 mg/L (1.29 – 3.50 mg/L). En el grupo de casos la PCR-us tuvo una media de 2.30 mg/L, una desviación típica de 0.49 un rango de 2.25 mg/L (1.30 – 3.55 mg/L). Mediante la prueba de t de student no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos $p = 0.21$ IC del 95 %.

DISCUSIÓN

En este estudio preliminar, presentamos los resultados obtenidos de un pequeño grupo de estudio. La información obtenida en los diferentes trabajos que se han publicado hasta el momento no es homogénea, debido seguramente a una falta de puntos de corte aceptados para definir los valores entre normales o patológicos. Los datos de referencia en la literatura médica se encuentran entre 2 a 10 veces superiores a los de los varones aparentemente normales que desarrollan un

infarto cardíaco. Si se aplicara la variabilidad intraindividual muchos valores significativos entre los casos y los controles se solaparían entre sí.

En el estudio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) (Jeremiah *et al.*, 2008) y en el estudio MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) en 1999, revelaron una relación significativa entre los niveles altos de PCR-us y la mortalidad por eventos coronarios y cardiovasculares.

En nuestro estudio, en el grupo de casos el sexo masculino fue mayor 44 (88 %) frente a 6 (12 %) femenino, lo que se explica por la mayor presencia de la cardiopatía isquémica en los hombres como se viene reportado en la literatura médica con respecto a la cardiopatía isquémica (Garziano *et al.*, 2011; Malacrida *et al.*, 1999).

La hipertensión arterial 32 (64 %) siempre presente en este tipo de estudios, también prevaleció notablemente seguida de la diabetes 10 (20 %) y la dislipidemia 2 (4 %) o en su defecto juntas.

Con respecto a los hábitos, en el grupo de casos prevaleció el tabaquismo 11 (22 %) seguida por el alcoholismo y tabaquismo juntas 9 (18 %). Debemos mencionar que muchos de los pacientes del grupo de los casos, acudían a consulta externa de cardiología por lo que una buena parte de ellos manifestó haber dejado algún hábito 25 (50 %).

Los niveles de LDL, colesterol, triglicéridos y de glicemia en el grupo de los casos fueron superiores en relación con el grupo control. La lectura inmediata de la PCR-us no tuvo una diferencia significativa, $p = 0.20$ IC del 95 % entre los dos grupos de estudio, igualmente la lectura de la PCR-us a los 30 minutos $p = 0.21$ IC del 95 %. Sin embargo, nuestros datos son muy parecidos sino iguales a los encontrados por otros investigadores al respecto.

En pacientes sin enfermedad arterial coronaria las concentraciones medias de PCR son < 1 mg/L, mientras que en pacientes con tres arterias coronarias afectadas son: > 1.4 mg/L. A base de los niveles plasmáticos de PCR, las Guías publicadas por el Centro de Control/Asociación Cardíaca Americana (AHA) han determinado las cifras de corte para determinar un riesgo cardiovascular bajo (< 1.0 mg/L), medio (1-3 mg/L) y alto (> 3.0 mg/L) en pacientes con un riesgo de cardiopatía isquémica a diez años del 10-20 % según la escala de riesgo del estudio Framingham Risk Score. Si se alcanzan niveles ≥ 10 mg/L se debe repetir la determinación y descartar la posible existencia de una inflamación o infección (García y Kaski, 1999).

El estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) es un gran estudio con diseño anidado en el cual se seleccionaron 12 866 varones aparentemente sanos, con un seguimiento de 17 años. La concentración de PCR no fue diferente en los varones sin eventos (2.0 mg/L), con infarto de miocardio durante el seguimiento (2.7 mg/L) o que fallecieron por causa cardíaca (3.4 mg/L), no obstante, se observó una asociación significativa entre PCR y la mortalidad por cardiopatía isquémica. La razón de riesgo (odds ratio) de los varones en el cuartil más elevado de PCR comparado con los del cuartil más bajo fue de 2.8 (1.4-5.4) (Jeremiah *et al.*, 2008).

Un segundo estudio sobre el valor pronóstico de la PCR en varones aparentemente sanos, fue el Physicians Health Study (PHS). Se trata de un estudio con diseño anidado, con una población original de 22 071 varones, de los cuales 543 tuvieron eventos cardiovasculares (accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, trombosis venosa profunda, infarto agudo de miocardio o muerte de origen cardíaco) y 543 controles ajustados por edad y tabaquismo. Ambos grupos habían sido aleatorizados previamente a recibir aspirina o placebo. Los varones aparentemente sanos que no tuvieron eventos (controles) tenían una PCR basal de 1.13 mg/L comparado con 1.40 mg/L en los varones aparentemente sanos, que tuvieron eventos cardiovasculares ($p < 0,001$) (Ridker *et al.*, 1997).

Sabemos que la edad, la presencia de hipertensión, la diabetes y otros procesos inflamatorios presentes en los dos grupos estudiados y al ser la PCR utilizada la ultrasensible, no nos permitió encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, pero sí podemos afirmar que obtuvimos mediciones de PCR-us muy parecidos a los reportados por la literatura médica y recalamos que nuestro estudio es un estudio piloto.

Existe un gran interés clínico y fisiopatológico en el desarrollo de nuevos marcadores que nos permitan un diagnóstico más rápido y preciso de aquellos individuos con un mayor riesgo de desarrollar futuros eventos cardiovasculares.

CONCLUSIONES

- En nuestro estudio piloto, no se encontró diferencia significativa entre los dos grupos analizados (casos y controles) con respecto a la medición de la PCR-us.
- Si bien la medición del PCR-us en los dos grupos investigados no fue estadísticamente

significativa, el grupo de casos siempre presentó más elevada (3.02 mg/L) la presencia de la PCR, frente a los controles (2.30 mg/L), y confirmó como marcador inflamatorio en presencia de cardiopatía isquémica.

- La PCR es un marcador sensible de la inflamación, pero inespecífico según nuestros resultados y la bibliografía.
- Creemos que el tiempo utilizado para el desarrollo de este tipo de investigación, fue muy corto y el tamaño de la muestra debe ser ampliado significativamente para obtener mejores resultados.
- Se recomienda realizar estudios con otros marcadores o predictores en este tipo de patología cardíaca.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrade E, Waras R, Couto F, Couto R. 2011. Triglycerides/HDL-C ratio and high sensible C-reactive protein to the evaluation of cardiovascular risk. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, **47** (2): 113-118.
- Arqué M. 2009. Obtención, procesado y almacenaje de muestras de plasma sanguíneo. Centro de investigación biomédica en red enfermedades respiratorias.
- Assay Max human C reactive Protein ELISA Kit, ASSAYPRO, Catalog No. EC1001-1. 2014.
- Barba JR. 2007. Síndrome coronario agudo. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, **54** (3): 116-135.
- Braunwald's 2011. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Novena Edición. Philadelphia. Pa: Saunders Elsevier: 49 pp.
- Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. 1998. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte with coronary heart disease. *The Journal of the American Medical Association*, **279**: 1477-1482.
- García J y Kaski JC. 1999. Cardiopatía Isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*, **52**: 990-1003
- Graciani A, Zuluaga M. 2008. Mortalidad cardiovascular atribuible a la presión arterial elevada en la población española de 50 años o más. *Medicina Clínica*, **131**: 125-129.

- Jeremiah S, James D y Neaton. 2008. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) Importance Then and Now. *The Journal of the American Medical Association*, **300**(11):1343-1345.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. 1997. For systemic inflammation, in 543 apparently healthy men participating in the *Physicians' Health Study*. *The New England Journal of Medicine*, **337**(5):356.