

SEGUIMIENTO LONGITUDINAL DE UNA MUESTRA REPRESENTATIVA EN AREQUIPA: PROTOCOLO Y DISEÑO DE LA SEGUNDA FASE DEL ESTUDIO PREVENCIÓN

Dra. Diana A. Chirinos Medina*, Dr. Humberto Zea Díaz**, Dra. Belissa Salinas Najarro**, Dr. Vladimir Cazo Callirgos***, Dr. Luis Fernando Sotomayor***, Dr. Daniel Alvarez Núñez***, Dra. Jessica Chirinos Medina****, Dra. Josefina Medina Lezama**

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares se han convertido en las principales causas de muerte en los países en vías de desarrollo, reflejando la llamada transición epidemiológica¹. Esta transición está asociada, entre otras situaciones, a cambios en el estilo de vida así como a un aumento en la prevalencia de la obesidad y otras condiciones crónicas asociadas a la enfermedad cardiovascular². Es muy probable que tanto el Perú como otros países latinoamericanos enfrenten en los próximos años una epidemia de enfermedad cardiovascular (ECV), a menos que se implementen estrategias adecuadas de control.

Son necesarias así estimaciones exactas de la prevalencia, patrones y datos de distribución de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en poblaciones latinoamericanas, como la de nuestro país, para poder diseñar programas de prevención adecuados. Por ejemplo, el Síndrome

Metabólico, un conglomerado de FRCV, se asocia a un incremento en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y mortalidad cardiovascular. Los datos de prevalencia existentes en diferentes países, indican que la prevalencia y la frecuencia relativa del Síndrome Metabólico varían considerablemente de acuerdo a la etnia y al país de procedencia³⁻⁶. Así mismo, para diseñar programas efectivos de prevención cardiovascular es necesario estimar no solamente la prevalencia y características de los factores de riesgo cardiovascular, sino también los patrones de riesgo global y la distribución poblacional de los sujetos en las diferentes categorías de riesgo absoluto.

El Estudio Peruano de Prevalencia de Enfermedades Cardiovasculares y factores de riesgo coronario (PREVENCIÓN) tuvo como principal objetivo determinar la prevalencia de enfermedad cardiovascular y factores de riesgo coronario en la ciudad de Arequipa⁷. Esta ciudad tiene una población semejante a la mayoría de ciudades del Perú y de otros países de Latino América como Ecuador y Bolivia. La muestra fue determinada por el Instituto Nacional de Estadística e Informática del Perú mediante un muestreo probabilístico, multietápico, por conglomerados y estratificado de acuerdo a la localización geográfica y estatus socioeconómico. Aproximadamente 2500 adultos de ambos sexos, con edades entre 18 y 80 años constituyeron la muestra representativa de la población no institucionalizada de los 13 principales distritos de Arequipa Metropolitana. PREVENCIÓN es un estudio detallado llevado a cabo

(*): Universidad de Miami. Facultad de Psicología. Miami, Florida, EE UU.

(**): Universidad Católica de Santa María. Instituto de Investigación de Facultad de Medicina Arequipa, Perú.

(***): Universidad Católica de Santa María. Facultad de Psicología. Arequipa, Perú.

(****): EsSalud. Red Asistencial Arequipa

Dirección de correspondencia:

Josefina Medina Lezama

Instituto de Investigación. Universidad Católica de Santa María Arequipa, Perú. Teléfono: (054) 273169

Email: josefinamed@gmail.com

en el Perú y se realizó con el auspicio académico del Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santa María. Este estudio fue planificado en dos fases:

PREVENCIÓN: Primera Fase

La primera fase del estudio PREVENCIÓN fue llevada a cabo entre los años 2004 a 2006. La muestra representativa de la población adulta de Arequipa Metropolitana fue estudiada transversalmente mediante una evaluación integral que tuvo como objetivo determinar la prevalencia de FRCV clásicos: hipertensión arterial sistémica, hábito de fumar, diabetes mellitus II, dislipidemia, obesidad, consumo de alcohol, historia familiar de enfermedad vascular, consumo de dieta rica en grasas, inactividad física; y de nuevos marcadores de enfermedad aterosclerótica subclínica como rigidez arterial, grosor mio-intimal de carótida, resistencia vascular sistémica e hipertrofia de ventrículo izquierdo. El diseño y estudio operativo de esta fase fue publicada en *International Journal of Cardiology*, noviembre 2005⁷ y en *Acta Médica Peruana* del mismo año 8, esta última órgano oficial del Colegio Médico del Perú.

Los resultados de PREVENCIÓN se han dado a conocer en congresos científicos realizados en el Perú y en el extranjero y mediante publicaciones de artículos científicos en revistas médicas de reconocido prestigio tanto nacionales como internacionales¹⁻⁶⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁷. A continuación se presentan los principales datos de prevalencia estandarizadas de los diferentes factores de riesgo cardiovascular tradicionales encontrados en la primera fase del estudio PREVENCIÓN: hipertensión arterial sistémica (15.7%), hábito de fumar (21.6%), dieta rica en grasas (34.5%), sedentarismo (57%), y obesidad (52%)¹². Así mismo, se encontró que la edad avanzada impone un riesgo más alto y determina un incremento significativo en la prevalencia de FRCV como la hipertensión arterial, obesidad y diabetes 6,10. Estas elevadas prevalencias determinan que estos FRCV y/o la ECV constituyan un problema de salud pública en nuestra población.

Dentro de las principales contribuciones a la literatura científica de nuestro estudio se encuentran la estimación de una elevada prevalencia de anomalías tempranas de rigidez arterial¹⁴ e incremento de grosor mio-intimal carotídeo⁹, ambas expresiones de aterosclerosis subclínica. Cabe destacar también la detallada caracterización de la hipertensión arterial en la que se han encontrado particularidades étnico-específicas 14, así como hallazgos interesantes y novedosos en el estudio de la onda de pulso arterial en la población de Arequipa.

Así mismo, el estudio PREVENCIÓN fue el primero en caracterizar la relación entre factores de riesgo psicosociales y la ECV en nuestra población. Los factores psicosociales han sido el enfoque de recientes investigaciones en países desarrollados desde que el estudio INTERHEART, que incluyó participantes provenientes de 52 países, identificó a los factores psicosociales como uno de los 9 principales factores de riesgo modificables del infarto de miocardio¹⁵. En particular, los síntomas depresivos y de ansiedad han sido identificados como importantes predictores de eventos cardiovasculares¹⁶. En nuestra población, se encontró que tanto los síntomas de ansiedad y depresión en hombres están asociados a un incremento significativo del grosor mio-intimal carotídeo, un importante marcador de aterosclerosis subclínica¹⁷. En cuanto a los FRCV, se demostró que los síntomas depresivos estuvieron asociados con obesidad abdominal en mujeres y sedentarismo en hombres¹⁷.

A la fecha, se continúan analizando resultados y preparando artículos reportando nuestros hallazgos. Estos y otros resultados han aportado al mejor conocimiento de la epidemiología de los FRCV que determinan la presencia ECV en nuestra población, lo que permitirá tomar medidas de prevención específicas a nuestros grupos de riesgo.

Habiendo transcurrido un promedio de 7 años de realizada la 1ra fase de nuestro estudio, estamos en condiciones de llevar a cabo la segunda fase de PREVENCIÓN cuyo diseño metodológico se detallará a continuación:

PREVENCIÓN: Segunda Fase

El primer estudio en determinar la importancia de los FRCV clásicos y su relación directa con el desarrollo de eventos cardiovascular fue el estudio Framingham realizado en EE.UU. en el siglo pasado¹⁸. Desde entonces se ha realizado numerosos estudios que han permitido establecer nuevos FRCV¹⁹⁻²². Todos ellos han evaluado prospectivamente a las poblaciones de estudio lo que permitido establecer el riesgo que implica la presencia de los FRCV para desarrollar eventos cardiovasculares y mortalidad como puntos finales; concepto al que se ha llamado Riesgo Cardiovascular. Con todas estas evidencias se han logrado establecer escalas de Riesgo Cardiovascular de gran utilidad en la práctica clínica para determinar conductas y metas terapéuticas²³. Todos los estudios sobre evaluación prospectiva del Riesgo Cardiovascular y la presencia de eventos cardiovasculares han sido realizados en poblaciones sajonas no existiendo estudios a este respecto en poblaciones mestizas y andinas como la nuestra. Como hemos precisado anteriormente, es de enorme

importancia conocer no sólo la prevalencia de FRCV, sino el Riesgo Cardiovascular para establecer medidas preventivas y de control de las ECV en las diferentes poblaciones. Es por esto que la segunda fase del Estudio PREVENCIÓN vendrá a constituir un primer e importante aporte del conocimiento del Riesgo Cardiovascular en el Perú y en América Latina.

OBJETIVOS

El principal objetivo de la segunda fase del estudio PREVENCIÓN es determinar la incidencia y prevalencia de eventos cardiovasculares en nuestra población. Así mismo, en este estudio esperamos: 1) Determinar los niveles de mortalidad por causa de enfermedades cardiovasculares, así como otras causas; 2) Evaluar la asociación prospectiva entre los diferentes FRCV identificados en la primera fase de nuestro estudio y el desarrollo de eventos cardiovasculares así como la mortalidad a causa de enfermedad cardiovascular; y, 3) Proporcionar mediciones exactas y cuantificables del riesgo cardiovascular absoluto a partir de los datos obtenidos. Los eventos cardiovasculares a estudiarse incluirán: infarto agudo de miocardio, angina de pecho, edema pulmonar, fibrilación auricular, trombosis venosa profunda, accidente cerebro vascular y enfermedad vascular periférica.

Dada la importante relación entre los factores de riesgo psicosociales y la incidencia de ECV, en este estudio esperamos también evaluar la prevalencia de síntomas depresivos y de ansiedad en nuestra población, y su relación prospectiva con la incidencia de eventos cardiovasculares y/o mortalidad a causa de enfermedad cardiovascular.

SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN Y MUESTRA

El marco muestral y otros datos para el estudio PREVENCIÓN fueron obtenidos del Instituto Nacional de Estadística e Informática del Perú y se basó en datos del último censo nacional. Realizamos un proceso de muestreo multietápico probabilístico. El marco muestral fue estratificado de acuerdo al estatus socioeconómico y la localización geográfica. La estratificación de acuerdo al estatus socioeconómico se basó en el porcentaje de viviendas que carecen de indicadores de sanidad y disponibilidad de servicios urbanos. Para la estratificación geográfica, los distritos geográfica y administrativamente definidos fueron divididos en áreas geográficas (de aproximadamente 50 bloques), y estas fueron además subdivididas en 4 a 5 agregados (cada uno compuesto de un promedio de 150 domicilios). Los agregados fueron seleccionados al azar dentro de cada estrato en proporción al tamaño de su población.

Finalmente, las viviendas fueron seleccionadas aleatoriamente a partir de cada agregado.

La muestra final del estudio PREVENCIÓN, está constituida por 2509 individuos (1370 mujeres y 1139 hombres), entre 20 y 87 años de edad, provenientes de los 13 distritos de Arequipa Metropolitana que incluyen Cercado (17.1% de la muestra), Paucarpata (12.3%), José Luis Bustamante y Rivero (11.2%), Cayma (10.9%), Cerro Colorado (9.9%), Miraflores (6.9%), Mariano Melgar (6.7%), Selva Alegre (6.0%), Yanahuara (5.5%), Socabaya (4.7%), Sachaca (2.7%), Hunter (4.1%) y Tiabaya (2.1%).

PROTOCOLO DEL ESTUDIO

En la segunda fase de nuestro estudio, la evaluación personal de nuestros participantes se realizará mediante una entrevista telefónica. Los participantes que no cuenten con un número telefónico, de acuerdo con nuestros registros, o que hayan cambiado de número telefónico desde nuestro último contacto, serán entrevistados durante una visita domiciliaria. Los entrevistadores son médicos y psicólogos licenciados así como estudiantes de las carreras profesionales de Medicina y Psicología de la de la Universidad Católica de Santa María. Todos los entrevistadores completaron un curso de entrenamiento especialmente diseñado por los investigadores principales de nuestro estudio.

Entrevista

Los números telefónicos de los participantes serán obtenidos de la Ficha Clínica completada para cada participante durante la primera fase, en donde se consignan los datos demográficos así como el Consentimiento Informado firmado por cada participante.

Durante la entrevista se recolectarán datos describiendo la salud general del paciente, la presencia de síntomas y/o molestias relacionadas con la presencia de eventos cardiovasculares, la presencia de hipertensión, diabetes mellitus tipo, colesterol elevado, así como el diagnóstico de condiciones médicas específicas (infarto cardiaco, angina de pecho, insuficiencia cardiaca, edema pulmonar, enfermedad vascular periférica, fibrilación auricular, trombosis de vena profunda y accidente cerebro vascular), hospitalizaciones recientes y síntomas de ansiedad/depresión.

Cuestionarios y Escalas Psicológicas

La entrevista telefónica se realizará de forma estandarizada siguiendo las pautas dictadas por cuestionarios de salud general, condiciones médicas específicas y admisiones

hospitalarias. En caso de que el participante haya fallecido, los entrevistadores completarán una forma de información de fallecimiento. Estos cuestionarios han sido diseñados a partir de seguimientos telefónicos en otros estudios poblacionales importantes como el Estudio Multi-Etnico de Aterosclerosis (MESA) o el estudio Heart and Soul realizados en los EE.UU. Los cuestionarios han sido adecuados a las necesidades de nuestra población.

Los síntomas de ansiedad y depresión fueron evaluados con la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS)²⁴. El HADS fue diseñado originalmente para la detección de desordenes de ansiedad y depresión en pacientes de clínicas y hospitales, sin embargo, varios estudios han demostrado su validez en poblaciones generales²⁵. Está compuesta por una subescala de ansiedad y una de depresión, cada una con un total de 7 ítems. Cada ítem es respondido en una escala de tipo likert, con puntuaciones del 0 al 3, sumando un puntaje máximo total de 21. El HADS ha sido traducido al español y su validez ha sido evaluada en poblaciones españolas y latinoamericanas²⁶.

Mortalidad y Adjudicación de Eventos Cardiovasculares

Con el objetivo de corroborar los datos de fallecimiento y para maximizar el adecuado seguimiento de cada participante, se realizará una búsqueda de Fallecimientos de integrantes de la población de nuestro estudio en el Registro Nacional de Identidad.

Los casos de eventos cardiovasculares y muertes a causa de ECV serán verificados mediante la revisión de la Historia Clínica hospitalaria de cada paciente y juzgados de acuerdo a guías internacionales. Para el caso de Infarto Agudo de Miocardio y Angina, se seguirá el criterio establecido por el American College of Cardiology y los estándares de TIMI. Para la evaluación de Accidente Cerebrovascular se utilizará los criterios establecidos por el Atherosclerosis Risk Committees (ARIC) Cohort Stroke. Dos médicos realizarán la adjudicación de eventos independientemente.

En todas las etapas se observarán los principios de Buenas Prácticas Clínicas. La ejecución del presente Protocolo se llevará a cabo en el Instituto Cardiológico de Investigación PREVENCIÓN reconocido como tal por el Ministerio de Salud. Todos los Documentos serán archivados bajo llave y guardándose la confidencialidad más absoluta de los mismos. Todos los participantes firmaron Consentimiento Informado durante la primera fase del estudio PREVENCIÓN.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El programa estadístico SPSS versión 20.0 para Windows y Mplus versión 7.0 serán utilizados para el almacenamiento de datos y el análisis estadístico, respectivamente. Los intervalos de confianza serán calculados para los promedios y proporciones de la población. Las variables continuas serán comparadas entre 2 grupos con la prueba t de Student si la distribución es normal o a través de la prueba de Mann-Whitney U si la distribución no es normal. La comparación de variables continuas entre más de dos grupos se realizará mediante análisis de varianza o el test de Kruskal-Wallis de acuerdo a la distribución de las variables. Las variables categóricas se compararán entre 2 grupos a través de la prueba de χ^2 . Se realizará regresión lineal simple, múltiple y logística según sea apropiado para estudiar variables continuas y dicótomas. La relación prospectiva entre los FRCV y la incidencia de eventos cardiovasculares y/o mortalidad a causa de enfermedad cardiovascular será evaluada usando análisis de supervivencia y modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se definirá la significancia estadística como un valor de $p < 0.05$.

CONCLUSIÓN

La segunda fase del estudio PREVENCIÓN será uno de los primeros estudios poblacionales en América Latina en evaluar la relación prospectiva entre los FRCV y la incidencia de eventos cardiovasculares así como la mortalidad a causa de ECV. Estos datos permitirán la estimación de escalas de Riesgo Absoluto específico de nuestra población. Así mismo, este estudio será el primero en evaluar la asociación entre factores de riesgo psicosociales, como la ansiedad y la depresión, y la prevalencia e incidencia de la ECV. Esperamos que la segunda fase de nuestro estudio siga contribuyendo a la enorme tarea que implica el entendimiento y la prevención de la ECV en América Latina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medina-Lezama J, Chirinos-Pacheco J, Chirinos JA. Cardiovascular disease in Latin America. *American heart journal*. Feb 2005;149(2):E13.
2. Miranda JJ, Herrera VM, Chirinos JA, et al. Major Cardiovascular Risk Factors in Latin America: A Comparison with the United States. *The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO)*. *PLoS one*. 2013;8(1):e54056.
3. Florez H, Silva E, Fernandez V, et al. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes research and clinical practice*. Jul 2005;69(1):63-77.
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International

- Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. Oct 20 2009;120(16):1640-1645.
5. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Jan 16 2002;287(3):356-359.
 6. Medina-Lezama J, Zea-Diaz H, Morey-Vargas OL, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Peruvian Andean hispanics: the PREVENCIÓN study. *Diabetes research and clinical practice*. Nov 2007;78(2):270-281.
 7. Medina-Lezama J, Chirinos JA, Zea Diaz H, et al. Design of PREVENCIÓN: a population-based study of cardiovascular disease in Peru. *International journal of cardiology*. Nov 2 2005;105(2):198-202.
 8. Josefina Medina-Lezama JAC, Humberto Zea-Diaz, Oscar Morey-Vargas, Juan F. Bolaños, Edgar Muñoz-Atahualpa, Julio Chirinos-Pacheco. Diseño y plan operativo del Estudio PREVENCIÓN: Un estudio poblacional sobre la prevalencia de enfermedades cardiovasculares en el Perú. *Acta Médica Peruana*. 2005;XXII(1):5.
 9. Pastorius CA, Medina-Lezama J, Corrales-Medina F, et al. Normative values and correlates of carotid artery intima-media thickness and carotid atherosclerosis in Andean-Hispanics: The Prevencon Study. *Atherosclerosis*. Aug 2010;211(2):499-505.
 10. Medina-Lezama J, Zea-Diaz H, Morey-Vargas OL, et al. Prevalence and patterns of hypertension in Peruvian Andean Hispanics: the PREVENCIÓN study. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. May-Jun 2007;1(3):216-225.
 11. Medina-Lezama J, Pastorius CA, Zea-Diaz H, et al. Optimal definitions for abdominal obesity and the metabolic syndrome in Andean Hispanics: the PREVENCIÓN study. *Diabetes care*. Jun 2010;33(6):1385-1388.
 12. Medina-Lezama J, Morey-Vargas OL, Zea-Diaz H, et al. Prevalence of lifestyle-related cardiovascular risk factors in Peru: the PREVENCIÓN study. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. Sep 2008;24(3):169-179.
 13. Chirinos JA, David R, Bralley JA, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors, arterial hemodynamics, and subclinical vascular disease: the PREVENCIÓN Study. *Hypertension*. Dec 2008;52(6):1051-1059.
 14. Chirinos JA, Kips JG, Roman MJ, et al. Ethnic differences in arterial wave reflections and normative equations for augmentation index. *Hypertension*. Jun 2011;57(6):1108-1116.
 15. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. Sep 11-17 2004;364(9438):937-952.
 16. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. Mar 1 2005;45(5):637-651.
 17. Chirinos DA, Salinas-Najarro, B., Paz-Manrique, R., Khan, Z., Raja, W., Ibanez, F., Corrales-Medina, F., Zea-Diaz, H., Chirinos, J.A., Medina-Lezama, J. Gender as a moderator in the relationship between anxiety and carotid intima-media thickness: the PREVENCIÓN study. *Artery Research*. 2013(7):7.
 18. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterol. *The American journal of cardiology*. Oct 1980;46(4):649-654.
 19. Rosen BD, Fernandes V, McClelland RL, et al. Relationship between baseline coronary calcium score and demonstration of coronary artery stenoses during follow-up MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC. Cardiovascular imaging*. Oct 2009;2(10):1175-1183.
 20. Jordan JG, Jr., Mann JR. Obesity and mortality in persons with obstructive lung disease using data from the NHANES III. *Southern medical journal*. Apr 2010;103(4):323-330.
 21. Durward CM, Hartman TJ, Nickols-Richardson SM. All-cause mortality risk of metabolically healthy obese individuals in NHANES III. *Journal of obesity*. 2012;2012:460321.
 22. Cohen HW, Hailpern SM, Alderman MH. Sodium intake and mortality follow-up in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of general internal medicine*. Sep 2008;23(9):1297-1302.
 23. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. Feb 28 2009;373(9665):739-745.
 24. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*. Jun 1983;67(6):361-370.
 25. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. Feb 2002;52(2):69-77.
 26. Lopez-Alvarenga JC, Vazquez-Velazquez V, Arcila-Martinez D, Sierra-Ovando AE, Gonzalez-Barranco J, Salin-Pascual RJ. [Accuracy and diagnostic utility of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) in a sample of obese Mexican patients]. *Rev Invest Clin*. Sep-Oct 2002;54(5):403-409.