



Proteína C reactiva ultra sensible (PCR-us): Implicaciones fisiológicas y fisiopatológicas en la enfermedad cardiovascular

Ultra-sensitive C-reactive protein (us-CRP): Physiological and pathophysiological implications in cardiovascular disease

Proteína C reativa ultrasensível (PCR-us): Implicações fisiológicas e fisiopatológicas nas doenças cardiovasculares

Yoiler Batista-Garcet ^I
yoiler.batista@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-7851-5763>

William Fernando Vásquez-Baque ^{II}
william.vasquez@13d03msp4.gob.ec
<https://orcid.org/0000-0001-5037-771X>

Walther Bryan Pionce-Tigua ^{III}
pionce-walther8373@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-6853-0396>

Evgeny Kostenko ^{IV}
kostenko-evgeny3277@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-6050-0387>

Correspondencia: yoiler.batista@unesum.edu.ec

Ciencias de la salud
Artículo de revisión

***Recibido:** 27 de mayo de 2021 ***Aceptado:** 25 de junio de 2021 * **Publicado:** 02 de julio de 2021

- I. Master en Ciencias de la Educación Mención Educación Preuniversitaria, Licenciado en Educación Especialidad: Química, Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- II. Licenciado en Laboratorio Clínico, Ministerio de Salud Pública, Jipijapa, Ecuador.
- III. Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- IV. Licenciada en Bioanálisis, Magister en Biología, Mención Inmunología Básica, PhD. en Inmunología, Carrera de Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

Resumen

Según la OMS, las enfermedades cardiovasculares (ECV) ocupan el primer lugar en incidencia de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. El riesgo a desarrollar ECV en relación con las implicaciones fisiológicas y fisiopatológicas, varía según los factores modificables como el estilo de vida, alimentación, enfermedades crónicas y los estáticos que abarcan la edad, género y herencia genética de la persona. Con el objetivo Analizar las implicaciones fisiológicas y fisiopatológicas de la proteína C reactiva ultra sensible (PCR-us) en la enfermedad cardiovascular, fue aplicado el diseño documental de tipo exploratorio con el fin de responder a las preguntas planteados en los objetivos, por medio de la recopilación y análisis de los artículos científicos con las bases de datos relacionados al tema del estudio. Como resultado fue obtenido valor de PCR-us pronóstico del riesgo de las enfermedades cardiovasculares, cuantificado a nivel global de diversos tipos de enfermedades cardiovasculares y la concentración de PCR superior al rango de 3 mg/l con una alta probabilidad de adquirir la enfermedad cardiovascular, en comparación con los pacientes con niveles de la PCR inferiores de 1 mg/l, que demuestra poca incidencia, pero aun persistente del riesgo del evento cardiovascular crítico. Se determinó la prevalencia del riesgo alto de daño de miocardio en población masculina con 230 casos entre 434, y 333 casos de problemas vasculares en la población femenina entre 532 casos de PCR mayor a 3mg/l, evidenciándose con ello que esta última población es más propensa ante las patologías que llevan a un ECV.

Palabras Claves: Enfermedad cardiovascular; Riesgo cardiovascular; Fisiología; Fisiopatología; Proteína C reactiva ultrasensible.

Abstract

According to the WHO, cardiovascular diseases (CVD) rank first in incidence of morbidity and mortality worldwide. The risk of developing CVD in relation to the physiological and pathophysiological implications, varies according to modifiable factors such as lifestyle, diet, chronic diseases and the static ones that include the age, gender and genetic inheritance of the person. In order to analyze the physiological and pathophysiological implications of ultra-sensitive C-reactive protein (us-CRP) in cardiovascular disease, an exploratory documentary design was applied in order to answer the questions posed in the objectives, by means of the compilation and analysis of scientific articles with databases related to the subject of the study. As a result, a value of CRP-us was obtained for the prognosis of the risk of cardiovascular diseases, quantified at a

global level of various types of cardiovascular diseases and a CRP concentration higher than the range of 3 mg / l with a high probability of acquiring cardiovascular disease compared to patients with CRP levels lower than 1 mg / l, which shows a low incidence, but still persistent, of the risk of the critical cardiovascular event. The prevalence of high risk of myocardial damage in the male population was determined with 230 cases out of 434, and 333 cases of vascular problems in the female population out of 532 cases of CRP greater than 3mg / l, thus showing that the latter population is more prone to pathologies that lead to CVD.

Keywords: Cardiovascular disease; Cardiovascular risk; Physiology; Pathophysiology; Ultra-sensitive C-reactive protein.

Resumo

De acordo com a OMS, as doenças cardiovasculares (DCV) ocupam o primeiro lugar em incidência de morbidade e mortalidade em todo o mundo. O risco de desenvolver DCV em relação às implicações fisiológicas e fisiopatológicas, varia de acordo com fatores modificáveis como estilo de vida, dieta, doenças crônicas e estáticas que incluem a idade, sexo e herança genética da pessoa. Para analisar as implicações fisiológicas e fisiopatológicas da proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us) nas doenças cardiovasculares, foi aplicado um desenho documental exploratório para responder às questões colocadas nos objetivos, por meio da compilação e análise de artigos científicos com bases de dados relacionadas ao tema do estudo. Como resultado, obteve-se um valor de PCR-us prognóstico de risco de doenças cardiovasculares, quantificado a nível global de vários tipos de doenças cardiovasculares e uma concentração de PCR superior à faixa de 3 mg / l com alta probabilidade de adquirir doença cardiovascular, em comparação com pacientes com níveis de PCR inferiores a 1 mg / l, o que mostra uma incidência baixa, mas ainda persistente, do risco de evento cardiovascular crítico. A prevalência de alto risco de dano miocárdico na população masculina foi determinada com 230 casos em 434 e 333 casos de problemas vasculares na população feminina em 532 casos de PCR maior que 3mg / l, mostrando que esta última população é mais propensa a patologias que levam a DCV.

Palavras-chave: Doença cardiovascular; Risco cardiovascular; Fisiologia; Fisiopatologia; Proteína C reativa ultrasensível.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos, tanto como del cerebro, como las ramificaciones periféricas que irrigan los miembros superiores e inferiores. Son causados por malformaciones congénitas, trombosis, la fiebre reumática causada por estreptococos, y aterosclerosis caracterizado por los acúmulos de las masas lipídicas en la luz de las arterias (Andrea Guadalupe Sánchez-Arias, 2016). Según la OMS, cada año mueren más personas por ECV que por otras causas; siendo que el 2012 murieron 17.5 millones de personas menores de 70 años por causa de enfermedades no transmisibles (ENT), lo que equivale al 31% de muertes registrados en el mundo. De éstos, 7.4 millones fueron por cardiopatía coronaria y 6.7 millones por accidentes cerebrovasculares (Saboya, 2017). Las estadísticas del año 2019 reportadas por El Instituto Nacional de Estadística y Censos, demuestran la mortalidad registrada en Ecuador alrededor de 8.574 personas por enfermedades isquémicas del corazón y 4.557 por enfermedades cerebrovasculares, ubicándose estas entre las tres primeras más frecuentes en el país (Gabriela Lugmaña, Soledad Carrera, Andrés Albán Fernández, 2019). Ante las enfermedades ECV se puede y debe tomar las medidas preventivas, dando el diagnóstico oportuno por medio de las técnicas disponibles como la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), que permite hallar el aumento mínimo de la concentración de la proteína C reactiva, que sucede en las enfermedades cardiovasculares. La proteína C reactiva es una proteína sintetizada por el hígado en la fase aguda de inflamación como respuesta a la interleucina 6, la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa liberadas para proteger a los tejidos ante una lesión. La proteína C reactiva suele elevarse rápidamente, llegando a aumentar sus niveles 10, 000 veces en 6 horas, con una vida media de 19 horas. Se ha observado que las concentraciones basales elevadas de PCR son predictores de mortalidad cardiovascular en pacientes con Artritis reumatoide, en especial valores mayores a 3 mg/L (Jose Antonio de Jesus Batún Garrido, 2016). Cabe recalcar la importancia de los factores que interfieren en los resultados de la prueba de PCR-us en sangre, tales como el tabaquismo, hipercolesterolemia, para evitar valores falsos positivos y falsos negativos. Entre los factores de interferencia, se considera la obesidad como un estado inflamatorio subclínico, con la cuantificación de los niveles séricos de la PCR, sin embargo es importante monitorear su concentración en las personas obesas, como herramienta útil en programas de prevención para enfermedades cardiovasculares en fases tempranas (María Elena Haro Acosta, 2017).

Metodología

Diseño y tipo de estudio

Se aplicó el diseño documental para realizar la investigación, con la recopilación y análisis de los artículos científicos con las bases de datos relacionados al tema del estudio. El trabajo es de tipo exploratorio, en aquello se realizó el estudio del problema de investigación con el fin de responder a las preguntas planteados en los objetivos.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una recopilación de publicaciones de diferentes autores y resultados de investigaciones nacionales e internacionales, en formato electrónico, disponibles en las bases de datos como SciELO, Medline, Cochrane, PubMed, Dialnet y Google Académico. Se ha revisado diferentes referencias bibliográficas, teniendo con ello criterio de selección considerando la bibliografía de alta relevancia relacionada con el tema de la investigación.

Plan de análisis y presentación de datos

Con la estrategia de búsqueda se revisaron diferentes fuentes científicas, siendo seleccionadas de acuerdo a los criterios de inclusión o descartados mediante los criterios de exclusión establecidos para la revisión. La representación o presentación de los datos se llevó a cabo con los resultados obtenidos por la presente investigación bibliográfica.

Resultados

Tabla 1: Número de casos de ECV en los pacientes con niveles altos y bajos de PCR, analizados por el método de PCR-us.

Región	Año	Diagnostico	N. pacient.	Categorías	Edad promedio		Genero		Colesterol		Presión arterial		Ref.
					20 - 64	65 - 80	M	F	<100 mg/dl	>100 mg/dl	≤130/80	>130/80	
Ecuador (Machachi)	2015	enfermedad arterial coronaria estable	156	Bajo riesgo <1	25	29	32	22	27	29	42	12	(Roberto, 2015)
				Alto riesgo >3	43	59	44	58	40	60	63	39	
Ecuador (Quito)	2015	insuficiencia cardíaca	73	Bajo riesgo <1	3	2	2	2	3	2	1	4	(Rosa Colina Cifuentes, 2015)
				Alto riesgo >3	43	25	24	45	42	26	4	64	

Ecuador (Quito)	2017	infarto agudo de miocardio	35	Bajo riesgo <1	13	14	24	4	x	x	x	x	(Ruiz-Bautista, 2017)
				Alto riesgo >3	3	5	6	1	x	x	x	x	
Cuba (Granma)	2016	enfermedad cerebrovascular isquémica	114	Bajo riesgo <1	19	46	41	24	26	17	8	46	(Esp. Diana Lago Santiesteban, 2016)
				Alto riesgo >3	11	38	25	24	39	32	22	38	
Ecuador (Guayaquil)	2002	infarto agudo de miocardio asintomático	11	Bajo riesgo <1	0	0	0	0	0	0	0	0	(Ávila, 2002)
				Alto riesgo >3	5	6	10	1	6	5	5	6	
Ecuador (Guayaquil)	2002	angina inestable	11	Bajo riesgo <1	0	0	0	0	0	11	0	0	(Ávila, 2002)
				Alto riesgo >3	7	4	6	5	4	7	4	7	
México (Ciudad de México)	2019	cardiomiopatía séptica	53	Bajo riesgo <1	5	1	4	3	x	x	x	x	(Elvia Martínez Larrazabal, 2019)
				Alto riesgo >3	40	7	28	18	x	x	x	X	
Guatemala (Chiquimula)	2017	enfermedad arterial periférica	130	Bajo riesgo <1	39	21	14	46	34	26	28	32	(Gábrriel Francisco Martínez Galicia, 2017)
				Alto riesgo >3	44	26	6	64	39	31	45	25	
Cuba (Camagüey)	2014	infarto agudo de miocardio complicado	35	Bajo riesgo <1	1	2	1	2	2	1	1	2	(Corona, Collejo, Mugarra, Castellanos, & Napal, 2014)
				Alto riesgo >3	17	15	18	14	16	16	20	12	
España.	2007	insuficiencia cardiaca	180	Bajo riesgo <1	83	19	59	43	x	x	x	x	(Fabien Picard, 2018)
				Alto riesgo >3	13	65	32	46	x	x	x	x	
Cuba	2015	sin enfermedad cardiovascular	168	Bajo riesgo <1	69	12	27	53	15	3	37	44	(EISEN, 2016)
				Alto riesgo >3	74	13	31	57	101	49	40	47	
		Total pacientes	966	Total casos por categoría	557	409	434	532	394	315	320	378	
				Total Bajo riesgo <1	257	146	204	199	107	89	117	140	
				Total Alto riesgo >3	300	263	230	333	287	226	203	238	

Tabla 1 representa, una frecuencia de los casos de distintos ECV con niveles de PCR altos y bajos, con una comparación entre tipos de enfermedades. Según los datos recopilados existe un rango de concentración de PCR (>3mg/l) que sirve como indicador de probabilidad del evento cardiovascular. Además, se observa la incidencia de eventos críticos de ECV en presencia de

concentraciones bajas de PCR (<1mg/l). Lo que indica a una gamma de variaciones de los niveles de PCR bajo la influencia de los factores adjuntos que pueden presentar los pacientes. Existe prevalencia de patologías vasculares en la población masculina con 434 casos (de ellos 230 presentan un riesgo alto de daño de miocardio), mientras que en la población femenina de registrados 532 casos (de ellos 333 presentan un riesgo alto de problemas vasculares), evidenciándose con ello que esta última población es más propensa ante las patologías que llevan a un ECV. Los pacientes hipertensos demuestran alta frecuencia de casos de ECV con PCR elevado.

Tabla 2: Distribución de las implicaciones Fisiológicas y Fisiopatológicas en las enfermedades cardiovasculares.

IMPLICACIONES	TIPO	LOCALIDAD	Referencias
1.Fisiológicos	Hábitos	<ul style="list-style-type: none"> • EUROPA • PERU • VENEZUELA • CHILE • BRASIL • ECUADOR 	(Carmen Mayayo, 2018)
	Sexo		(Iván, 2018)
	Factores socioeconómicos		(Solange Núñez, 2018).
	Edad		(Gabriela Lugmaña, Soledad Carrera, Andrés Albán Fernández, 2019)
2.Fisiopatológicos	Hipertensión arterial		(Dra. Valeria Mora Sandino, 2019).
	Diabetes mellitus		(Emilse Negro, 2018).
	Obesidad		(A Norte, 2016)
	Hipercolesteremia		

Según la tabla 2, Podemos evidenciar que en países en desarrollados y en vías de desarrollo tenemos las siguientes implicaciones en las ECV siendo estas; 1. fisiológicas encontramos como principales condicionantes; los hábitos (alimenticios, sedentarismo y consumo de drogas lícitas e ilícitas), sexo teniendo como mayor frecuencia de ECV el masculino, factores socioeconómicos mismos que condicionan los hábitos llevándonos a padecer de ECV, edad dándose con mayor frecuencia a los 65 años de edad. 2. Fisiopatológicas; Hipertensión arterial, Diabetes mellitus, Obesidad y Hipercolesteremia (ocasionados por hábitos y de carácter hereditario).

Tabla 3: Factores que interfieren en los resultados de la prueba de proteína c PCR-us.

FACTORES	TIPO	Referencias
Biológicos	Infecciones Bacterianas y Virales	(Ávila, 2002)
	Fiebre Reumática	(Magnus Dencker, 2017).

	Cáncer	(S.A., 2007)
	Diabetes mellitus	(Kunstmann, 2020).
	Hipertensión arterial	(M.G. Bubnova, 2017).
	Traumatismo	
	Lupus	
Químicos	bilirrubina >15 mg/dL	
	Factor reumatoide >25 UI/mL	

La tabla 3, demuestra que la PCR-us es un muy marcador sensible a los procesos inflamatorios y puede verse elevado por una variedad de factores que llevan al incremento de su concentración en la sangre, por distintos factores biológicos entre ellos las infecciones bacterianas (tuberculosis, neumonía neumocócica) y virales (dengue, Covid), artritis, lupus, fiebre reumática, cáncer y traumatismo. Otra de las causas de la elevación de la PCR-us son los factores químicos como metabolitos interferentes entre los que la bilirrubina >15 mg/dL y factor reumatoide >25 UI/mL interfirieren.

Discusión

Debido a poca concentración de PCR liberada al torrente sanguíneo, por el proceso inflamatorio vascular, no es detectable con los métodos regulares y es muy frecuente que una patología cardiovascular se queda desapercibida. Para obtener resultados precisos, se utiliza el método de la prueba de PCR ultrasensible, aquella permite detectar cantidad mínima de PCR producida por el desarrollo de patologías cardiovasculares en el organismo. El estudio demuestra que en la mayoría de los casos, el riesgo de adquirir las ECV o sus complicaciones, es más alto en aquellos pacientes con resultados que han superado el rango de >3 mg/l (Yaretz, 2015) (M.G. Bubnova, 2017). De misma manera, sigue persistir el riesgo de evento crítico de ECV en presencia de niveles de PCR menores del rango de referencia de la prueba PCR-us (<1mg/l), debido a las condiciones fisiológicas individuales del paciente formados por sus hábitos y el entorno.

Las condicionantes fisiopatológicas entre los pacientes, lo más significantes son: el hábito de fumar considerado es un causal más común de ECV, el hipercolesterolemia, también tiene alta probabilidad de producir ECV, la hipertensión arterial es otro factor más frecuente. Entre los factores del rango moderado, lo más crítico es la predisposición genética, que puede condicionar

evento cardiovascular directamente o indirectamente, según las características heredadas, como por ejemplo obesidad, hipertensión o malformaciones congénitas (Fernández Travieso, 2014).

La prueba de PCR-us es un biomarcador inespecífico de inflamación y según su nomenclatura, presenta característica de alta sensibilidad a los eventos inflamatorios en el organismo, por esta razón, un resultado que sobrepasa 10 mg /l, no es válido para determinación del riesgo de enfermedad cardiovascular, ya su aumento extremadamente elevado es asociado a un traumatismo o infección inflamatoria. Dicha limitación es debida a la afinidad del PCR a una variedad de factores que llevan al incremento de su concentración en la sangre, como las infecciones bacterianas y virales, artritis, lupus, neumonía neumocócica, fiebre reumática, cáncer y tuberculosis (Ávila, 2002) (Magnus Dencker, 2017). Otras causas de la elevación de la PCR-us son los factores químicos como metabolitos interferentes entre los que la bilirrubina >15mg/dl y factor reumatoide >25UI/ml, que interfirieren a la lectura de concentración. Para reducir su efecto, se prepara el paciente antes de la toma de muestra y actualiza la calibración de equipos (S.A., 2007) (Kunstmann, 2020).

Conclusiones

Determinando valor pronóstico de la PCR-us en pacientes con enfermedades cardiovasculares, se cuantificó el índice a nivel global de diversos tipos de enfermedades cardiovasculares relacionadas con dinámica de los niveles de la proteína C reactiva, demostrando la relación de la concentración de PCR superior al rango de 3 mg/l con una alta probabilidad de adquirir la enfermedad cardiovascular, en comparación con los pacientes con niveles de la PCR inferiores de 1 mg/l y menor incidencia, pero aun persistente del riesgo de evento cardiovascular crítico. Existe prevalencia de patologías vasculares en la población masculina con 434 casos (de ellos 230 presentan un riesgo alto de daño de miocardio), mientras que en la población femenina se registraron 532 casos (de ellos 333 presentan un riesgo alto de problemas vasculares), evidenciándose con ello que esta última población es más propensa ante las patologías que llevan a un ECV.

Se estableció las implicaciones fisiológicas principales como: los hábitos (alimenticios, sedentarismo y consumo de drogas lícitas e ilícitas), el sexo masculino como factor de mayor frecuencia de ECV, condiciones socioeconómicas como la influencia a los hábitos que causan

susceptibilidad ante los ECV, edad mayor a 65 años también es considerado una de las circunstancias fisiológicas del riesgo de adquirir ECV, y entre las implicaciones fisiopatológicas en las enfermedades cardiovasculares, juegan papel importante: Hipertensión arterial, Diabetes mellitus, Obesidad y Hipercolesteremia (ocasionados por hábitos y de carácter hereditario).

Entre los factores que interfieren en los resultados de la prueba de proteína c PCR-us en sangre están definidos: las infecciones bacterianas (tuberculosis, neumonía neumocócica) y virales (dengue, Covid), artritis, lupus, fiebre reumática, cáncer y traumatismo. La interferencia a la veracidad de la prueba, es debida a una alta sensibilidad del método, pero poca especificidad, ya que la proteína c reactiva es liberada en todo proceso inflamatorio. Otra de las causas de la elevación de la PCR-us, son los factores químicos como metabolitos interferentes entre los que la bilirrubina que supera 15 mg/dL y factor reumatoide mayor a 25 UI/mL, que causan una lectura incierta de la concentración de PCR.

Referencias

1. A Norte, M. S. (Mayo-Junio 2016 г.). Estudio de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en trabajadores universitarios españoles. *Nutrición Hospitalaria*, 33(3). doi:<http://dx.doi.org/10.20960/nh.273>
2. Andrea Guadalupe Sánchez-Arias, M. E.-S.-A.-O.-G. (2016). Recuperado de 16 06 2020 г., из www.medigraphic.com: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cardio/h-2016/hs163a.pdf>
3. Ávila, J. F. (2002). Recuperado de 28 12 2020 г., из *Ciencias Médicas UCS DE Guayaquil*.
4. Carmen Mayayo, M. D. (30 MAyo 2018 г.). Factores sociales, estilos de vida y enfermedad cardiovascular: un Plan de Educación para la Salud. . Recuperado de 15 Septiembre 2020 г., из <https://academica-e.unavarra.es/bitstream/handle/2454/29565/TFG%20FINAL%20Marta%20De%20Carmen%20Mayayo.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. Corona, L. G., Collejo, D. I., Mugorra, D. Y., Castellanos, L. J., & Napal, D. J. (2014). Recuperado de 16 01 2021 г., из *Universidad de Ciencias Médicas Carlos J Finlay*.
6. Dra. Valeria Mora Sandino, D. E. (2019). Recuperado de 07 09 2020 г., из revistamedicasinergia.com: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/360/732>

7. EISEN, A. y. (25 Agosto 2016 г.). Angina y futuros eventos cardiovasculares en pacientes estables con enfermedad de las arterias coronarias: conocimientos del registro Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH)". Revista de la Asociación Estadounidense del Corazón, 5(10). doi: 10.1161/JAHA.116.004080
8. Elvia Martínez Larrazabal, M. M. (2019). Recuperado de 17 01 2021 г., из medigraphic.com.
9. Emilse Negro, C. G. (18 Junio 2018 г.). Prevalencia de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en estudiantes universitarios de Santa Fe (Argentina). (V. D.-B. España., Ред.) Revista Española de Nutrición Humana y Dietética, 22(2), 132-140. doi:10.14306/renhyd.22.2.427
10. Esp. Diana Lago Santiesteban, E. Y. (2016). Recuperado de 19 01 2021 г., из medigraphic.com.
11. Fabien Picard, N. S. (2018). Recuperado de 23 08 2020 г., из pubmed.ncbi.nlm.nih.gov: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30197243/>
12. Fernández Travieso, J. C. (septiembre-diciembre 2014 г.). Enfermedad cerebrovascular: incidencia y tratamiento actual. Recuperado de из <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181232136002>
13. Gábel Francisco Martínez Galicia, W. G. (2017). Recuperado de 16 01 2021 г., из Universidad de san Carlos de Guatemala.
14. Gabriela Lugmaña, Soledad Carrera, Andrés Albán Fernández. (2019). Recuperado de 30 Agosto 2020 г., из Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC): https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/2020/Boletin_%20tecnico_%20EDG%202019%20prov.pdf
15. Iván, T. D. (Octubre 2018 г.). BASES MOLECULARES DE LA ATEROSCLEROSIS. ASPECTOS GENÉTICOS Y MARCADORES BIOQUÍMICOS. Recuperado de 9 Septiembre 2020 г., из <http://www.morfovvirtual2018.sld.cu/index.php/morfovvirtual/2018/paper/viewPaper/225/427>

16. Jose Antonio de Jesus Batún Garrido, O. A. (julio-agosto 2016 г.). Proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular en una cohorte. *Revista Cubana de Reumatología*, 2(18), 111-119. Recuperado de 20 Agosto 2020 г., из <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubreu/cre-2016/cre162c.pdf>
17. Kunstmann, S. &. (Enero-Febrero 2020 г.). CARDIOPATÍA EN EL PACIENTE ANCIANO. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 31(1), 21-27. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2019.11.010>
18. M.G. Bubnova, O. M. (2017). Recuperado de 18 09 2020 г., из www.cardioprevent.ru.
19. Magnus Dencker, Y. G. (2017). Recuperado de 23 08 2020 г., из journals.plos.org: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0178656>
20. María Elena Haro Acosta, J. R.-E. (2017). Recuperado de 16 06 2020 г., из ve.scielo.org: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332017000100005#:~:text=La%20prote%C3%ADna%20C%2Dreactiva%20ultrasensible%20\(PCR%2Dus\)%20es,dieta%20en%20ni%C3%B1os%20escolares%20mexicanos.](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332017000100005#:~:text=La%20prote%C3%ADna%20C%2Dreactiva%20ultrasensible%20(PCR%2Dus)%20es,dieta%20en%20ni%C3%B1os%20escolares%20mexicanos.)
21. Roberto, P. A. (2015). Recuperado de 29 08 2020 г., из revistaeugenioespejo.org: <https://revistaeugenioespejo.org/index.php/ree/article/download/58/41>
22. Rosa Colina Cifuentes, R. E. (2015). Recuperado de 27 12 2020 г., из *Medicina*.
23. Ruiz-Bautista, M. G.-M.-M. (2017). Recuperado de 27 12 2020 г., из *Dialnet*.
24. S.A., B. (2007). Recuperado de 1 08 2020 г., из www.biosystemsantioquia.com.co: <http://www.biosystemsantioquia.com.co/images/docs/reactivos/quimica-clinica/serologia/31011c-proteina-c-reactiva-crp-aglutinacion-latex.pdf>
25. Saboya, D. (2017). Recuperado de 17 06 2020 г., из revistas.urp.edu.pe: http://revistas.urp.edu.pe/index.php/Cuidado_y_salud/article/view/1422/1318
26. Solange Núñez, S. A. (Agosto 2018 г.). Mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón en Ecuador, 2001-2016: estudio de tendencias. *Revista médica de Chile*, 146(8). doi:<http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000800850>
27. Yaretz, Y. (2015). Recuperado de 08 09 2020 г., из www.rcrm.by: https://www.rcrm.by/download/posob_doctor/2015-10.PDF