

UNA APLICACIÓN DE TÉCNICAS MULTIVARIANTES AL ESTUDIO DE LA ACTIVACIÓN NEUROHORMONAL EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

García Córdoba José A.

López Hernández Fernando

Ruiz Marín Manuel.

Departamento de Métodos Cuantitativos e Informáticos.

Facultad de Ciencias de la Empresa. Universidad Politécnica de Cartagena

Paseo Alfonso XIII, 50. Cartagena-30203

Teléfono: 968.32.54.92 Fax: 968.32.57.45 E-mail: josea.garcia@upct.es

Palabras Clave: Hormona, medidas repetidas, significación.

Resumen:

En el presente se evalúan los cambios en los niveles plasmáticos de 4 neurohormonas (la renina, el péptido natriurético -PAN-, la vasopresina y la noradrenalina) en la fase aguda del infarto agudo de miocardio y su posible relación con la extensión del mismo; con los volúmenes y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) y con los cambios en los volúmenes con el tiempo (el infarto agudo de miocardio supone para muchos pacientes el desarrollo de dilatación ventricular izquierda - aumento de volúmenes- y deterioro de la fracción de eyección). Otros objetivos son valorar si los niveles plasmáticos de estas hormonas se relacionan con el desarrollo de complicaciones en el seguimiento y si están influidos por pertenecer a uno de los dos grupos de tratamiento que se corresponden con dos fármacos: captopril (grupo 0) o atenolol (grupo 1). Para la realización del análisis se ha utilizado el Modelo Lineal General (medidas repetidas). Se ha considerado como factor intra-sujetos el instante de tiempo en que se observan los niveles plasmáticos hormonales diferenciando (factores Intersujetos) el tratamiento seguido por los pacientes (Atenolol ó Captopril) y su sexo. El estudio ha sido realizado utilizando el paquete estadístico SPSS.

1.- EVOLUCIÓN EN LOS NIVELES PLASMÁTICOS HORMONALES EN LA FASE AGUDA DEL INFARTO.

Para la realización del análisis se ha utilizado el Modelo Lineal General (medidas repetidas). Se ha considerado como factor intra-sujetos el instante de tiempo en que se observan los niveles plasmáticos hormonales diferenciando (factores Inter.-sujetos) el tratamiento seguido por los pacientes (Atenolol ó Captopril) y su sexo. El estudio ha sido realizado utilizando el paquete estadístico SPSS.

Los gráficos mostrados son de los denominados gráficos de perfil. Este tipo de gráfico pretende determinar la presencia de interacciones entre los factores. Se consideran factores de dos tipos:

- Factores Intra-sujetos: Se observa un único factor intra sujetos cuyos niveles son los distintos instantes de tiempo en que se toman las observaciones (al ingreso, 8 horas, etc.)
- Factores Inter-sujetos: Se han considerado como factores Inter-sujetos el tratamiento seguido por el paciente, cuyos niveles son captopril y atenolol, y el sexo del paciente, cuyos niveles son masculino y femenino.

Las interacciones entre los distintos niveles de un factor se ponen de manifiesto, gráficamente, cuando las líneas representadas pueden considerarse como no paralelas.

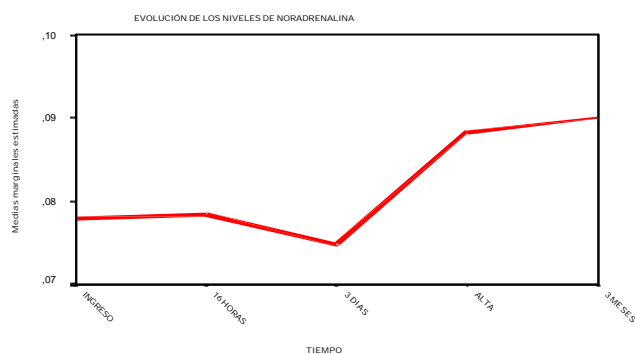
Es importante tener en cuenta al observar los gráficos, que en el eje de abscisas (eje X) se consideran intervalos de igual amplitud para separar instantes de tiempo que en la realidad difieren en longitud (por ejemplo: se considera la misma amplitud desde el ingreso a la 8 horas que desde las 16 horas al tercer día, cuando estos intervalos tienen evidentemente distinta amplitud).

En las diferentes tablas nos referiremos a los instantes 1, 2, 3, 4 y 5 como los 5 instantes de tiempo en que se toman las observaciones.

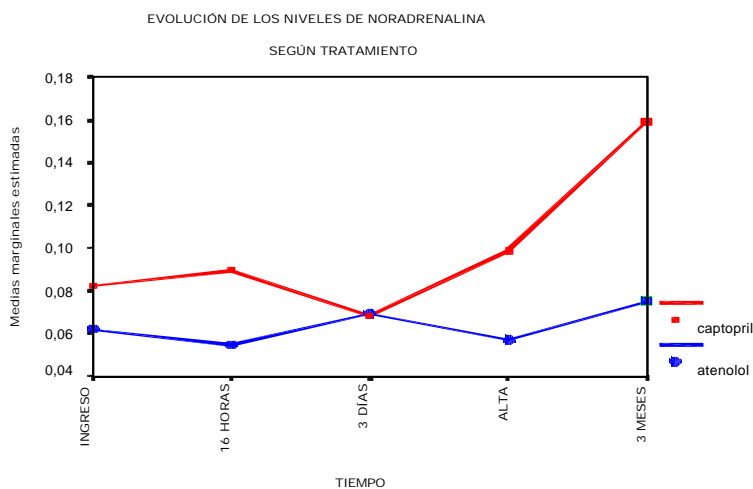
1.1.- NORADRENALINA.

Dado que existe una pérdida considerable de datos en la medición de niveles efectuada a los tres meses y con objeto de no extender dicha pérdida a otras mediciones donde el número de datos es más homogéneo y abundante, sólo se analizará la evolución de los valores hasta la fecha de alta de los pacientes.

El siguiente gráfico muestra la evolución temporal de los niveles plasmáticos de esta hormona:



Las aparentes diferencias en los niveles plasmáticos de la noradrenalina en el tiempo no son significativas en términos estadísticos (ajuste para comparaciones múltiples de Bonferroni). Atendiendo a la evolución temporal de los niveles de Noradrenalina según el tratamiento seguido por el paciente, podemos observar gráficamente que estos niveles varían con el tiempo, no siendo esta variación significativa en términos estadísticos dentro de cada tratamiento.



El trazo no paralelo de las líneas representadas indica la posible interacción de los factores tratamiento e instante de tiempo que se realizan las observaciones. No obstante investigados por separado los dos tratamientos cabe concluir que no existen variaciones significativas de los niveles hormonales en ninguno de los tratamientos a lo largo del tiempo.

Es decir los niveles plasmáticos de los pacientes tratados con captopril no varían significativamente a lo largo del tiempo, ocurriendo otro tanto con los tratados con atenolol.

No obstante, los pacientes tratados con Atenolol presentan niveles plasmáticos medios de Noradrenalina sensiblemente inferiores a los de aquellos pacientes tratados con Captopril.

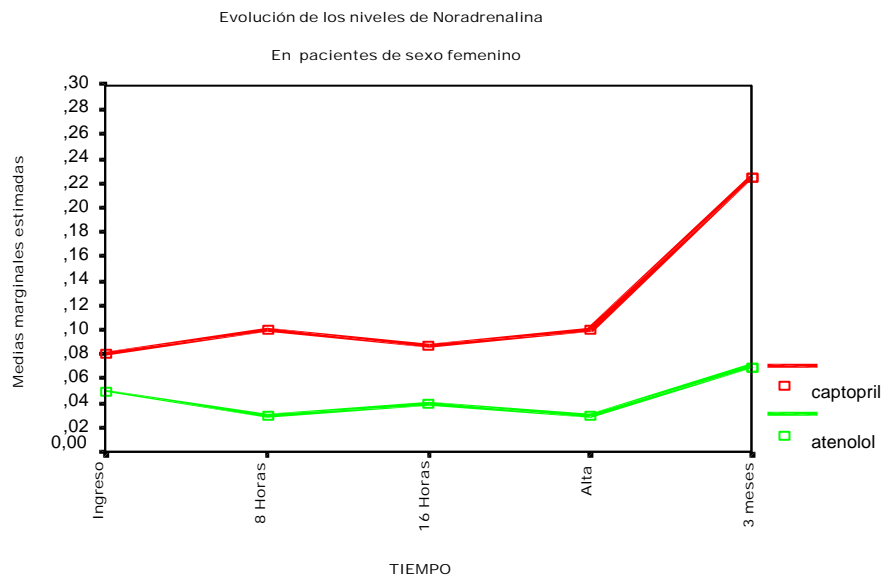
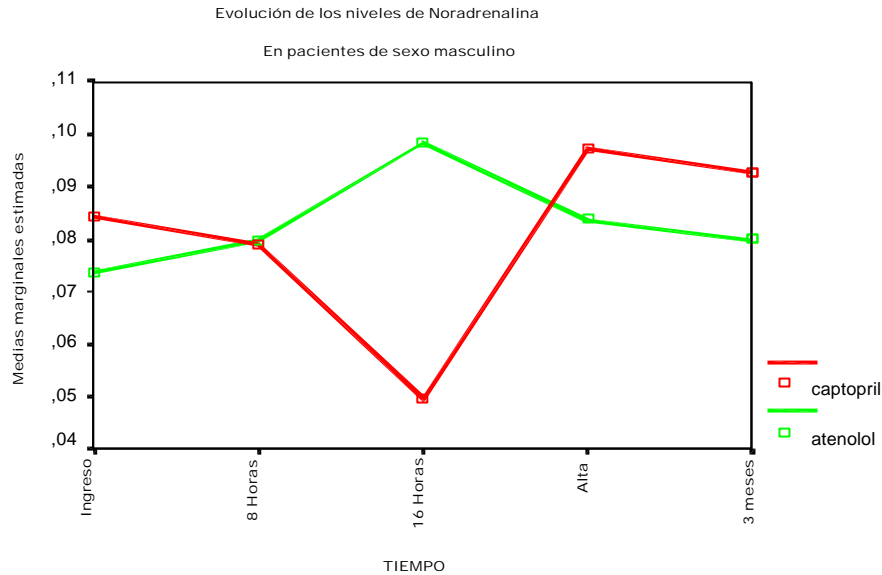
Hay que resaltar que los niveles medios se refieren a los datos con los que se ha realizado el Test de medidas repetidas. Este test utiliza datos homogéneos, es decir de aquellos casos que poseen observaciones de los niveles en todos los instantes de tiempo considerados. Pues bien este número de casos es sensiblemente inferior al número global de casos de la muestra.

Para contrastar si efectivamente los niveles hormonales de los pacientes tratados con atenolol son inferiores a los de los pacientes tratados con captopril, efectuaremos un “Test de diferencia de medias” que utilizará toda la información disponible, y no sólo aquella empleada en el “test de medidas repetidas”.

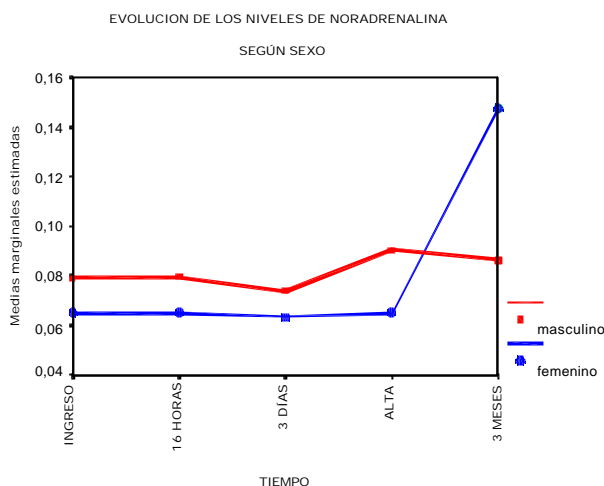
En el caso de la noradrenalina los “test de diferencia de medias” nos permiten concluir que la aparente inferioridad de los niveles hormonales en pacientes tratados con atenolol carece de significación estadística y esta provocada por una pérdida sensible de información o por una dispersión elevada.

Esta conclusión también es cierta si consideramos aisladamente los pacientes de sexo masculino o los de sexo femenino.

A continuación se muestran gráficamente las evoluciones de los niveles hormonales según el sexo del paciente:



La investigación de las posibles interacciones de los factores tratamiento e instante de tiempo en pacientes de sexo masculino nos lleva a concluir que tampoco existen variaciones significativas de los niveles hormonales a lo largo del tiempo en ninguno de los tratamientos en los pacientes varones. La evolución de los niveles de noradrenalina según tratamiento se muestra en el gráfico que sigue:



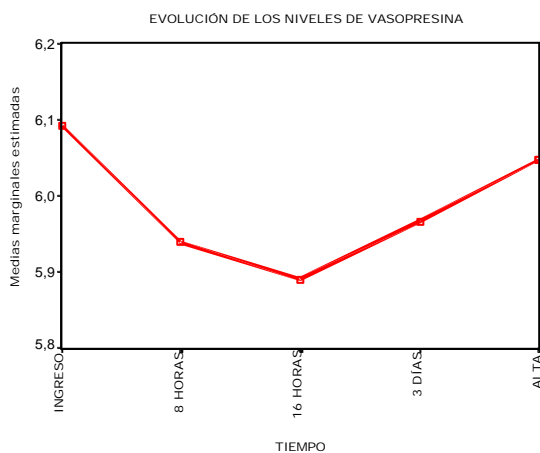
Del gráfico se desprende la no interacción de factor sexo y el factor tiempo.

Una investigación detallada permite afirmar que no existe interacción de los factores sexo y tiempo en ninguno de los tratamientos. No obstante el reducido número de pacientes de sexo femenino (2 pacientes), no permite un análisis riguroso de dicha evolución. En relación con los valores normales establecidos por el Laboratorio para la Noradrenalina, podemos señalar que los niveles analizados se mantienen en todos los instantes de tiempo considerados por encima del máximo establecido por dicho laboratorio (0,6).

1.2.- VASOPRESINA.

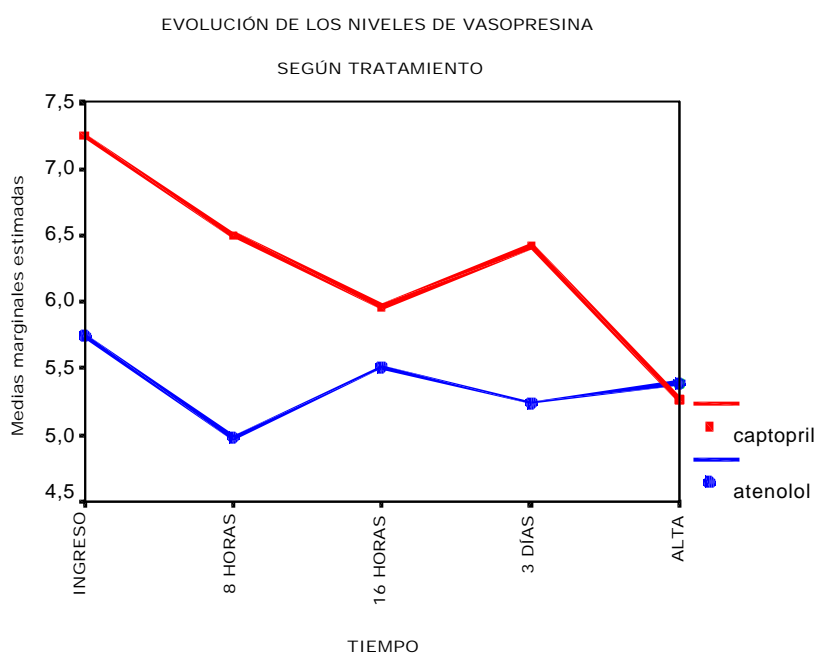
La pérdida de datos en la observación de los niveles realizada a los tres meses, nos lleva a analizar la evolución de los mismos hasta la fecha de alta del paciente.

El siguiente gráfico muestra la evolución en el tiempo de los niveles plasmáticos de vasopresina:



La variación aparente existente en los niveles hormonales en el tiempo carece de significación estadística.

Atendiendo a la evolución temporal de los niveles de vasopresina según el tratamiento seguido por el paciente, podemos observar gráficamente que estos niveles varían con el tiempo, no siendo esta variación significativa en términos estadísticos dentro de cada tratamiento:



Es decir los niveles plasmáticos de los pacientes tratados con captopril no varían significativamente a lo largo del tiempo, ocurriendo otro tanto con los tratados con atenolol.

No obstante, al igual que ocurría con la noradrenalina, los pacientes tratados con Atenolol presentan niveles plasmáticos medios de Vasopresina sensiblemente inferiores a los de aquellos pacientes tratados con Captopril.

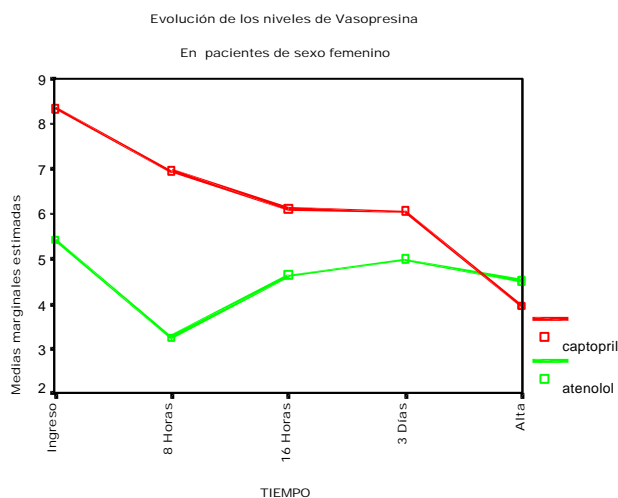
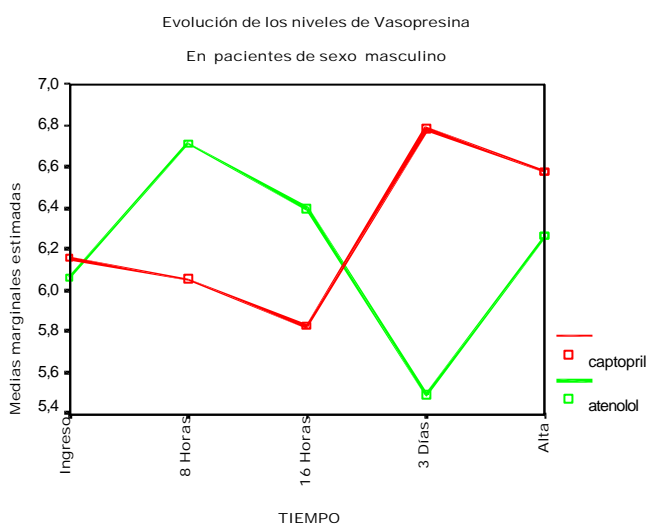
Hay que resaltar de nuevo, que los niveles medios se refieren a los datos con los que se ha realizado el Test de medidas repetidas. Este test utiliza datos homogéneos, es decir de aquellos casos que poseen observaciones de los niveles en todos los instantes de tiempo considerados. Pues bien este número de casos es sensiblemente inferior al número global de casos de la muestra.

En el caso de la vasopresina los “test de diferencia de medias” nos permiten concluir que la aparente inferioridad de los niveles hormonales en pacientes tratados con atenolol carece de significación estadística en todos los instantes de tiempo salvo en la observación de niveles realizada al alta.

Esta conclusión también es cierta si consideramos aisladamente los pacientes de sexo masculino.

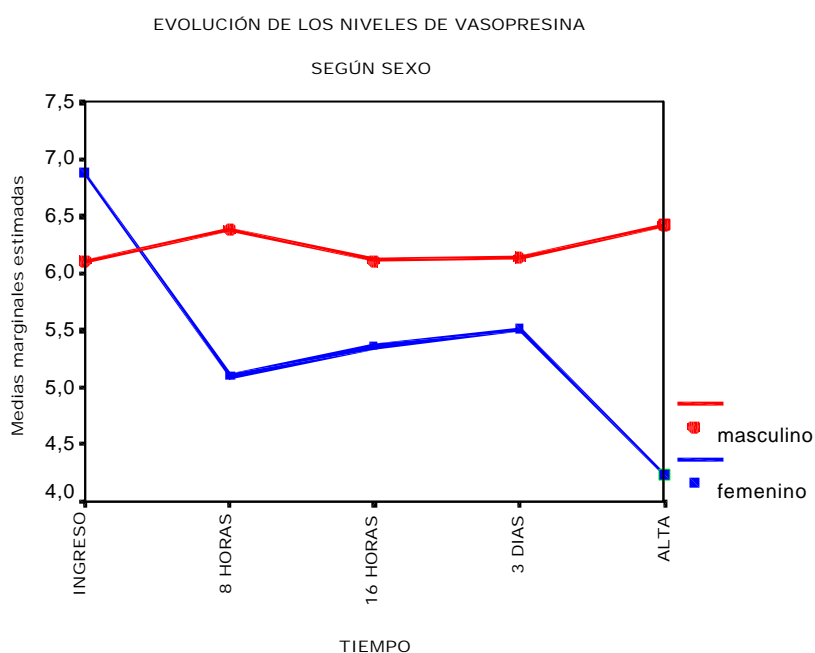
En los pacientes de sexo femenino no se observan diferencias significativas de los niveles hormonales en los dos tratamientos en ninguno de los instantes de tiempo en que se ha procedido a su medición.

El siguiente gráfico muestra la evolución de los niveles medios de vasopresina en cada tratamiento a lo largo del tiempo según sexo:



Un estudio de los niveles permite afirmar que no existen interacciones del factor tratamiento y el factor tiempo en ninguno de los sexos. Es decir los niveles hormonales no varían a lo largo del tiempo en ninguno de los sexos.

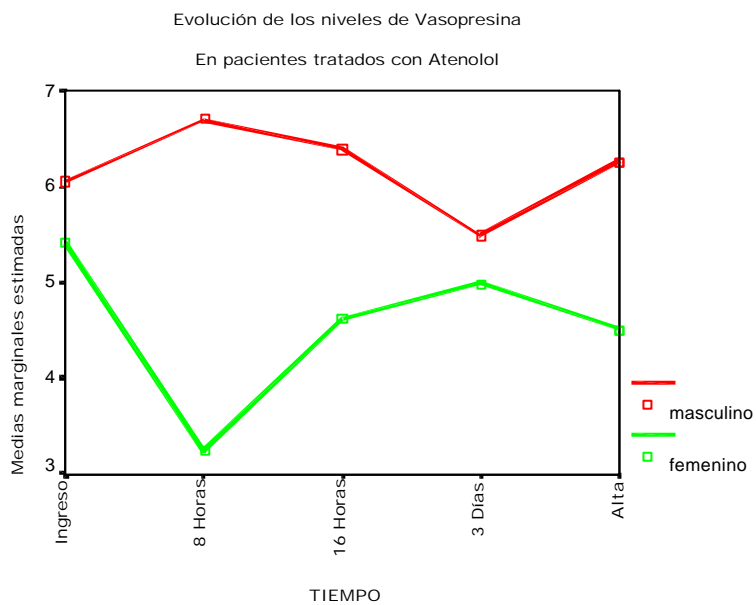
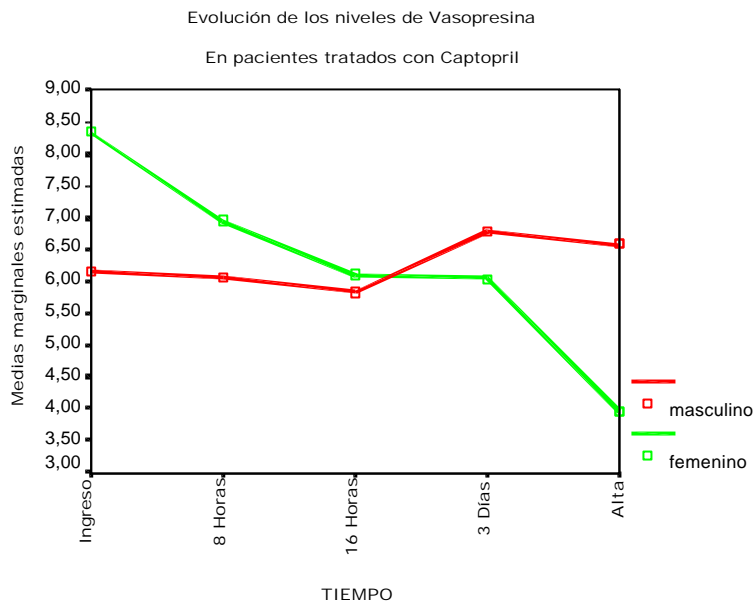
El siguiente gráfico muestra la evolución de los niveles de vasopresina según sexo e independientemente del tratamiento seguido por los pacientes:



Un análisis de los niveles del factor sexo (masculino y femenino) permite concluir que no existen variaciones significativas de los niveles dentro de cada sexo independientemente del tratamiento.

No obstante los niveles medios hormonales son inferiores para los pacientes de sexo femenino en todos los instantes de tiempo salvo al ingreso.

Los gráficos que siguen muestran la evolución de los niveles hormonales en los distintos sexos dependiendo del tratamiento seguido:



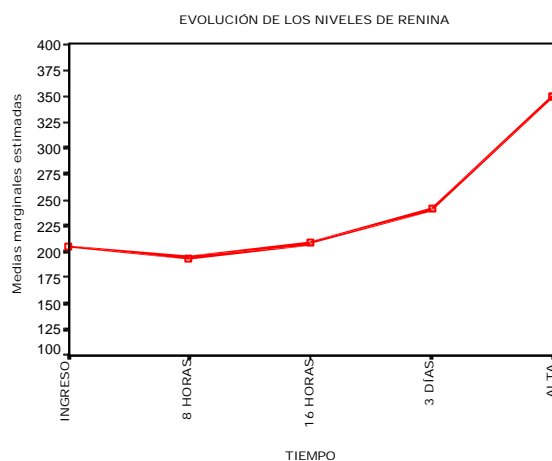
Las variaciones observadas en los gráficos a lo largo del tiempo carecen de significación para los dos tratamientos y para los dos sexos.

Es decir los niveles plasmáticos de los pacientes de sexo masculino no varían significativamente a lo largo del tiempo, ocurriendo otro tanto con los de sexo femenino.

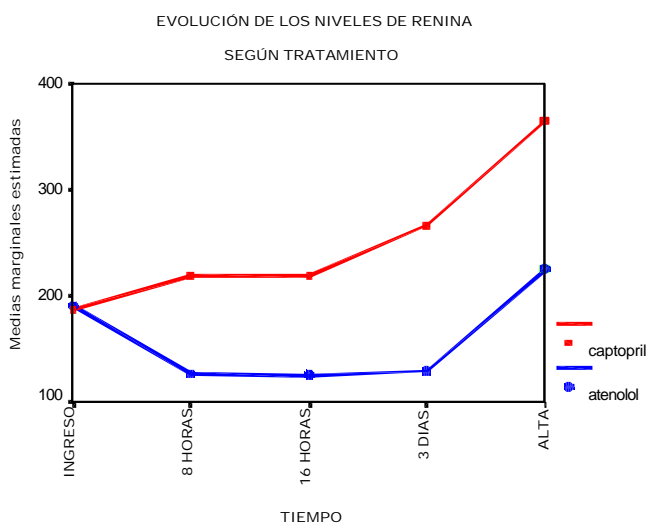
En cuanto a la comparación con los niveles normales dados por el laboratorio (0-8), los valores observados se mantienen dentro de dicho intervalo en todos los instantes de tiempo.

1.3.- RENINA

Con objeto de homogeneizar el número de casos tratados y dado que existe un considerable número de casos perdidos en los últimos instantes de tiempo observados, consideraremos únicamente los casos que no presentan valores perdidos hasta el alta del paciente. La evolución de los niveles de Renina independiente del tratamiento seguido y del sexo del paciente es la siguiente:



Las aparentes diferencias en los niveles plasmáticos de Renina en el tiempo son significativas en términos estadísticos únicamente de los niveles al ingreso y a las 8 horas, respecto de los niveles plasmáticos al alta (ajuste para comparaciones múltiples de Bonferroni). El siguiente gráfico muestra la evolución de los niveles de Renina según tratamiento:



En cuanto a esta evolución temporal de los niveles de renina dependiendo del tratamiento, podemos afirmar que:

a) En los pacientes tratados con captopril, no se aprecian diferencias significativas en los niveles hormonales (nivel 0,5) salvo entre las fechas de ingreso y el alta.

b).- En los pacientes tratados con atenolol, no se aprecian diferencias significativas en los niveles hormonales (nivel 0,5) observados en los diferentes instantes de tiempo:

Los niveles plasmáticos hormonales medios de los pacientes tratados con atenolol, son – salvo al ingreso – inferiores a los de los pacientes tratados con captopril.

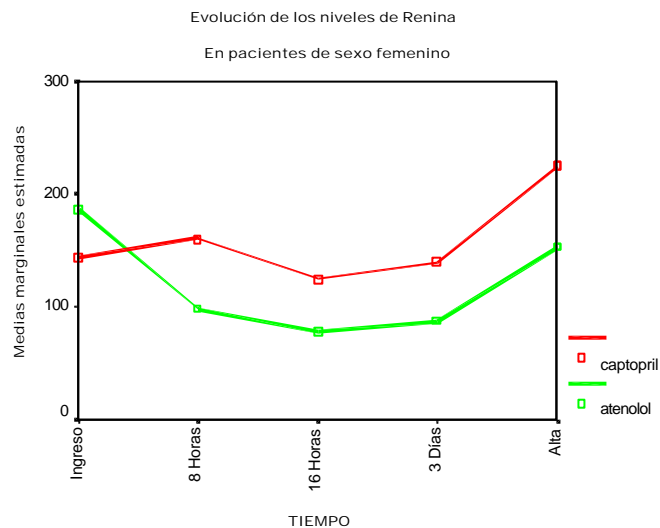
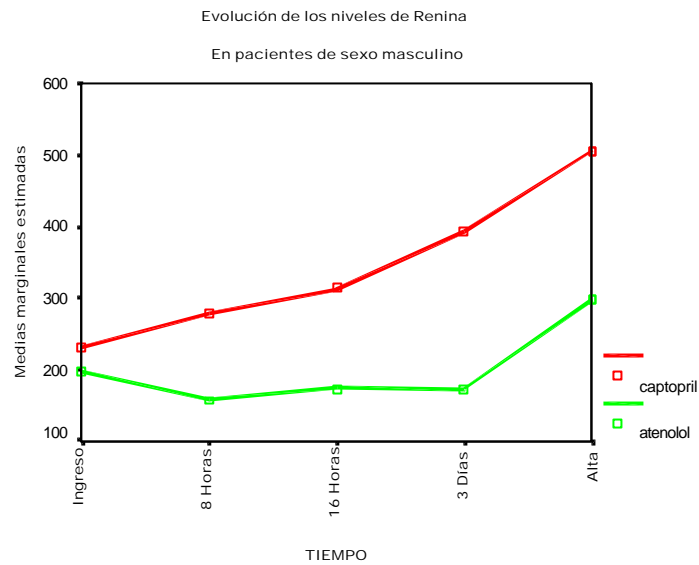
Para contrastar si efectivamente los niveles hormonales de los pacientes tratados con atenolol son inferiores a los de los pacientes tratados con captopril, efectuaremos un “Test de diferencia de medias” que utilizará toda la información disponible, y no sólo aquella empleada en el “test de medidas repetidas”.

En el caso de la renina los “test de diferencia de medias” nos permiten concluir que la aparente inferioridad de los niveles hormonales en pacientes tratados con atenolol carece de significación estadística en todos los instantes de tiempo salvo en la observación de niveles realizada al alta y a los tres meses y esta provocada por una pérdida sensible de información o por una dispersión elevada.

Esta conclusión también es cierta si consideramos aisladamente los pacientes de sexo masculino.

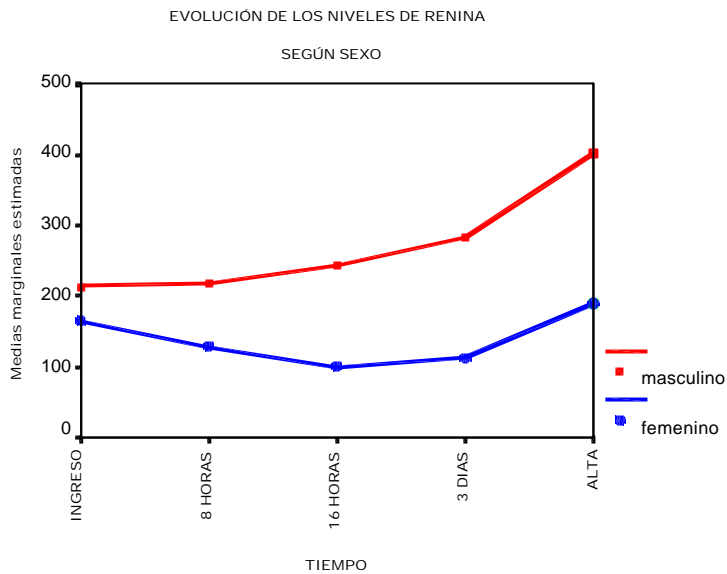
En los pacientes de sexo femenino no se observan diferencias significativas de los niveles hormonales en los dos tratamientos en ninguno de los instantes de tiempo en que se ha procedido a su medición.

Los gráficos que siguen muestra la evolución temporal de los niveles medios de renina en los dos tratamientos atendiendo al sexo del paciente:



En cuanto a la evolución de los niveles de esta hormona, atendiendo al sexo del paciente, cabe señalar que no se observan variaciones significativas en los pacientes de sexo femenino, manteniéndose para los pacientes de sexo masculino las mismas consideraciones que las extraídas para el conjunto de los pacientes.

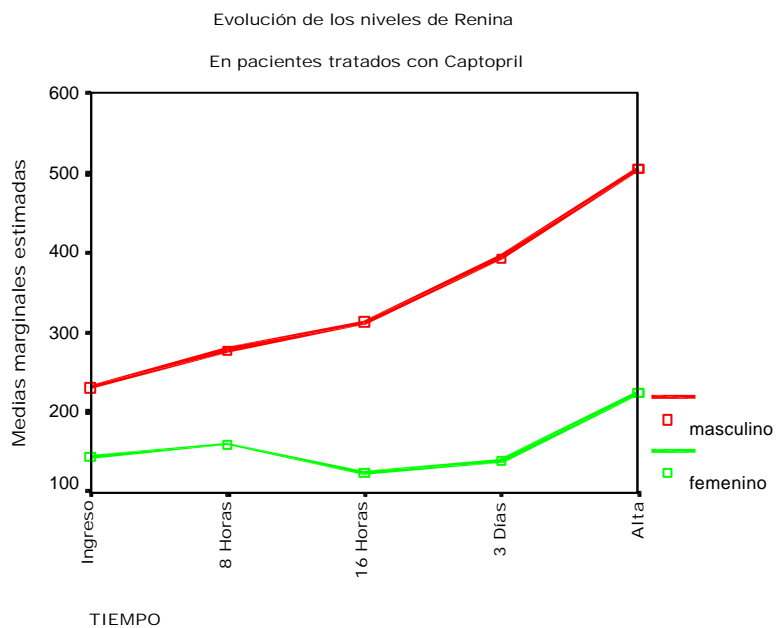
El siguiente gráfico muestra la evolución de los niveles medios de Renina dependiendo del sexo del paciente independientemente del tratamiento seguido:



En los pacientes de sexo masculino (independientemente del tratamiento) cabe hablar de diferencias significativas o variaciones en los niveles hormonales entre los observados al ingreso y a las 8 horas y los observados al alta.

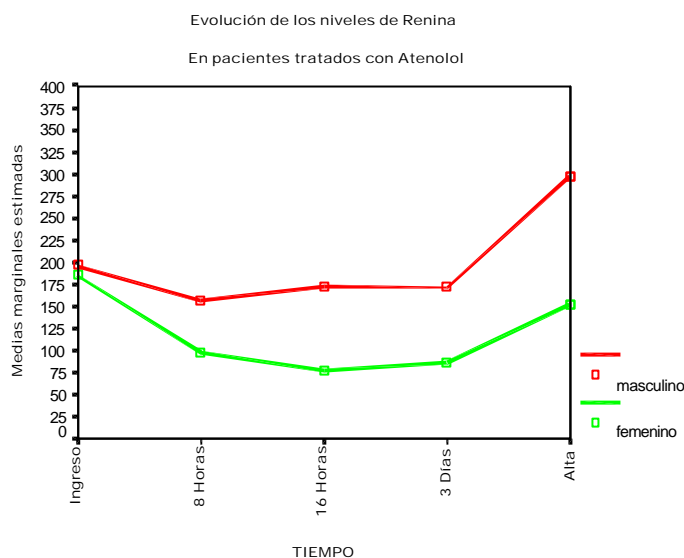
En los pacientes de sexo femenino no cabe hablar de variaciones significativas de los niveles a lo largo del tiempo, independientemente del tratamiento seguido.

Los gráficos siguientes muestran la evolución de los niveles hormonales según el sexo del paciente para cada tratamiento:



Tras analizar la evolución de los niveles en los pacientes de ambos sexos tratados con captopril puede afirmarse que únicamente en los pacientes varones existen diferencias significativas entre los niveles observados al ingreso y los niveles observados al alta.

Los gráficos que siguen muestran la evolución de los niveles medios hormonales en cada tratamiento distinguiendo el sexo del paciente:



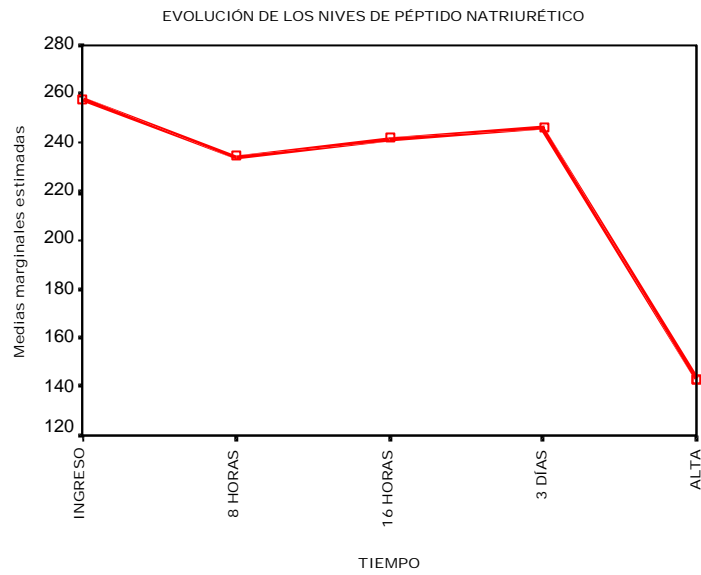
Para los pacientes tratados con Atenolol no cabe hablar de variaciones significativas en los niveles hormonales de un instante a otro en los pacientes de ambos sexos.

Los valores observados, se encuentran en general alejados del rango de valores normales aportados por el laboratorio (7-76).

1.4.- PÉPTIDO NATRIURÉTICO (PAN).

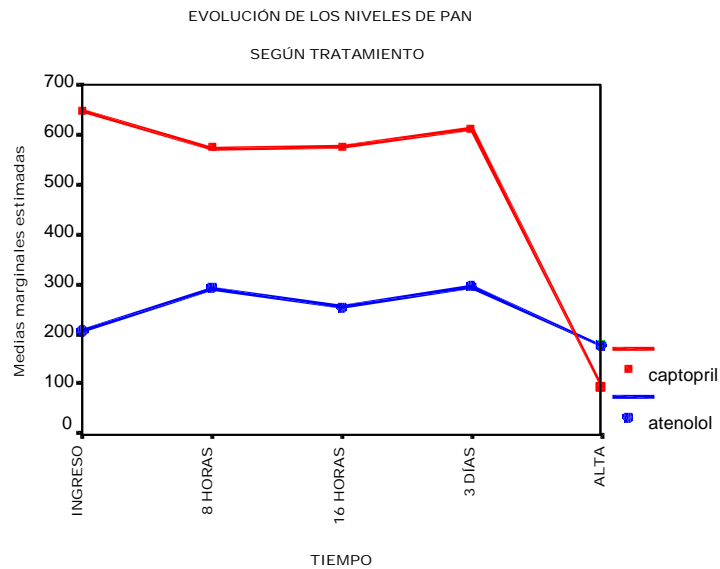
Al igual que en el caso de otras hormonas no analizaremos las observaciones realizadas después del alta ya que se produce una pérdida considerable de observaciones. La evolución de los niveles hormonales se realizará por tanto desde el ingreso hasta la fecha de alta.

El siguiente gráfico muestra la evolución de los niveles medios de péptido natriurético:



Las aparentes diferencias en los niveles plasmáticos de péptido natriurético en el tiempo no son significativas en términos estadísticos (ajuste para comparaciones múltiples de Bonferroni).

No se aprecian tampoco variaciones significativas de los niveles hormonales en el tiempo en ninguno de los tratamientos observados (captopril y atenolol) que se muestran en el siguiente gráfico:

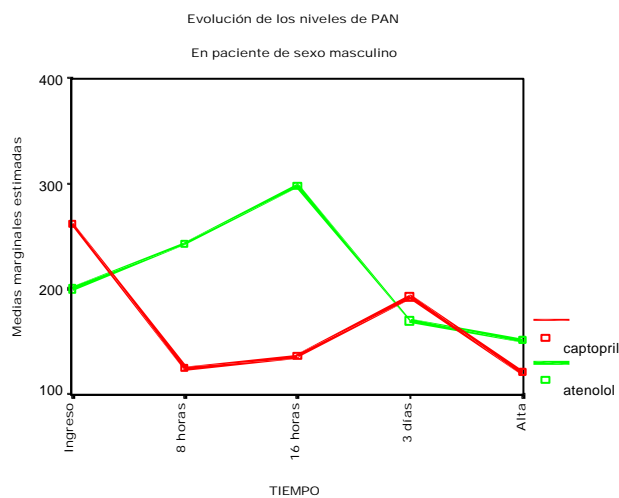
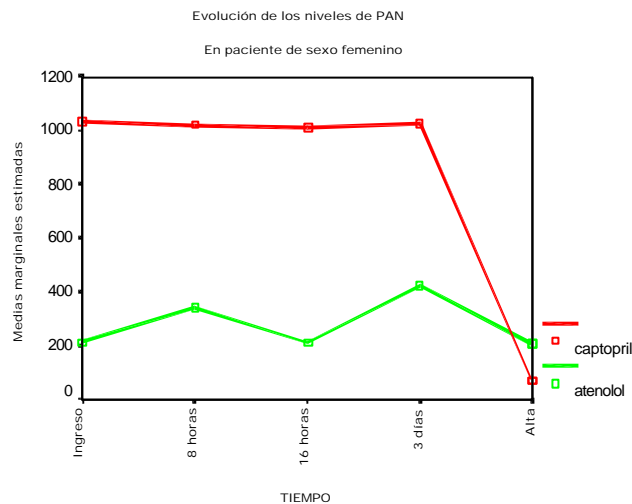


Los niveles medios hormonales de los pacientes tratados con atenolol son sensiblemente inferiores a los de los pacientes tratados con captopril.

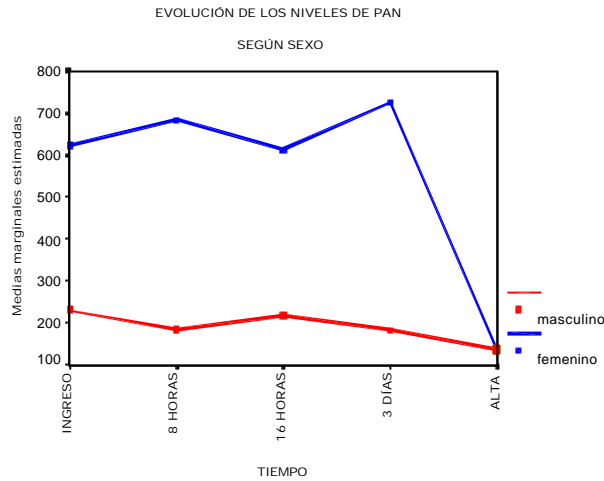
En el caso de la vasopresina los “test de diferencia de medias” nos permiten concluir que la aparente inferioridad de los niveles hormonales en pacientes tratados con atenolol carece de significación estadística en todos los instantes de tiempo considerados y esta provocada por una pérdida sensible de información o por una dispersión elevada.

Esta conclusión también es cierta si consideramos aisladamente los pacientes de sexo masculino o los pacientes de sexo femenino.

Los gráficos que siguen muestran la evolución de los niveles hormonales dependiendo del tratamiento para cada sexo:

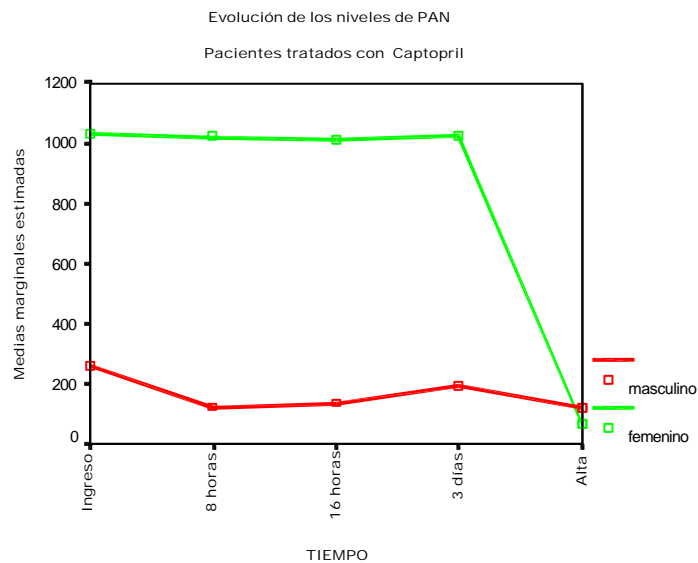


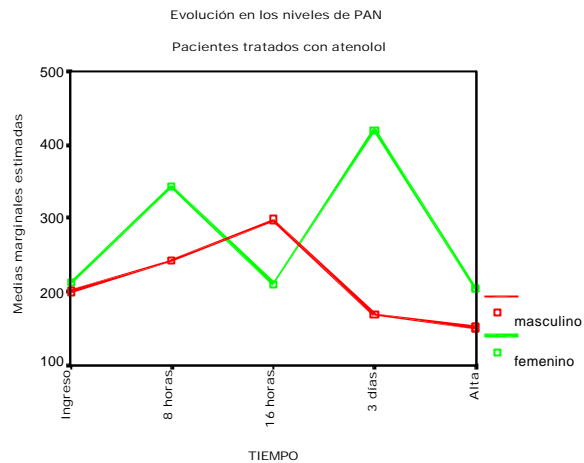
Un análisis de los niveles permite concluir que no existen variaciones significativas de los niveles hormonales de un instante a otro ni en pacientes varones ni en pacientes hembras. La evolución de los niveles hormonales según sexos e independientemente del tratamiento seguido por el paciente se muestra en el gráfico a continuación:



A pesar de la aparente variación de niveles, sobre todo, en pacientes varones esta variación carece de significación por lo que cabe concluir que los niveles hormonales de Pan permanecen estables a lo largo del tiempo en ambos sexos.

No obstante los niveles plasmáticos de esta hormona son sensiblemente inferiores en los pacientes varones. Los gráficos siguientes muestran la evolución de los niveles hormonales en cada tratamiento para ambos sexos:





Los niveles plasmáticos hormonales se mantienen generalmente fuera del rango establecido como normal por el laboratorio.

2.- ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS EN LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LAS HORMONAS ENTRE LOS PACIENTES CON CRITERIOS Y SIN CRITERIOS DE REPERFUSIÓN.

2.1. NORADRENALINA.

No cabe hablar de diferencias significativas en los niveles plasmáticos de noradrenalina entre los pacientes con criterios y sin criterios de reperfusión, salvo para los niveles observados a las 16 horas en los grupos determinados por las variables crt_rep (criterios de reperfusión) y picprez (pico de CPK antes 8 horas inicio síntomas).

2.2 RENINA, VASOPRESINA Y PAN.

No se observan diferencias significativas en los niveles plasmáticos de estas hormonas entre los pacientes “con” y “sin” criterios de reperfusión, en ninguna de las observaciones realizadas.

3.- RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES HORMONALES Y LA PERMEABILIDAD DEL VASO CORONARIO RESPONSABLE DEL INFARTO MEDIDO POR CORONARIOGRAFÍA.

3.1.- NORADRENALINA, VASOPRESINA, RENINA, PAN.

Se observa que para cada nivel del factor TIMI, los niveles plasmáticos hormonales (observados en cualquier instante de tiempo) se mueven en un amplio rango de valores, por lo que se puede concluir, que no existe relación alguna entre ambas variables:

El análisis de la varianza del factor TIMI, nos aproximaría a las mismas conclusiones para las cuatro hormonas objeto de estudio.

4.- CORRELACIÓN DE LOS NIVELES HORMONALES CON EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES EN EL SEGUIMIENTO.

4.1.- NORADRENALINA.

La comparación de los niveles hormonales medios en pacientes de los dos grupos considerados mediante la prueba “t” no permite extraer conclusiones definitivas, siendo las probabilidades de error de tipo I altas.

Existe una diferencia significativa en las medias de los niveles hormonales del noradrenalina al alta entre aquellos pacientes que han desarrollado complicaciones no isquémicas y los que si lo han hecho. Esta diferencia es la única encontrada estadísticamente significativa.

4.2.- RENINA.

Sólo podemos afirmar que las diferencias en los niveles medios de renina a las 8 horas y a las 16 hora entre los pacientes que desarrollan complicaciones no isquémicas y los que si lo hacen son estadísticamente significativas.

4.3.- VASOPRESINA Y PAN.

En ninguno de los casos considerados cabe establecer diferencias ó igualdades de las medias estadísticamente significativas.

5.- RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES HORMONALES Y EL TAMAÑO DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO, MEDIDO POR MOVIMIENTO ENZIMÁTICO, POR MEDICINA NUCLEAR, ECG O POR ECOCARDIOGRAFÍA.

No cabe hablar de relación alguna entre los niveles plasmáticos al ingreso de ninguna de las hormonas consideradas y el tamaño del infarto medido por diferentes procedimientos.