

Modelización longitudinal de la presión arterial sistólica en función del índice de masa corporal, “ritmo” de maduración, colesterol y triglicéridos en participantes del Estudio Longitudinal de Caracas

Dras. Lucila Blanco-Cedres*, Maura Vásquez **, Mercedes López-Blanco***, Coromoto Macias-Tomej****

RESUMEN

Los datos de 50 varones y 28 niñas participantes en el Estudio Longitudinal de Caracas que iniciaron la investigación a los 12 años de edad, fueron analizados para estudiar la relación entre cuatro mediciones anuales consecutivas de las variables índice de masa corporal, colesterol, triglicéridos séricos y la presión arterial sistólica. El análisis se basó en el modelo de estimación de ecuaciones generalizadas que examina simultáneamente la relación transversal y longitudinal entre cada una de las variables explicativas y la presión arterial sistólica. Adicionalmente, se consideró la variable “tempo” o ritmo de maduración como covariable; la inclusión de esta variable requirió la cuantificación de las categorías de la misma, para lo cual se utilizó el método de promediación recíproca para la cuantificación de variables cualitativas. El análisis mostró dimorfismo sexual en el promedio de presión arterial sistólica en los cuatro años de estudio, los varones presentaron un mayor promedio con una diferencia de 2,3 mmHg. El promedio de la presión arterial sistólica en los cuatro años de estudio, se asoció positivamente con la maduración temprana, el índice de masa corporal basal y el colesterol sérico basal. No se observó relación entre los cambios longitudinales de las covariables y el cambio longitudinal de la presión arterial sistólica.

Palabras clave: Modelización longitudinal. Presión arterial sistólica. Índice de masa corporal. Colesterol. “Ritmo” de maduración. Promediación recíproca.

*Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina “Luis Razetti”, Departamento de Medicina Preventiva y Social, Ciudad Universitaria, Caracas, Venezuela.

**Universidad Central de Venezuela, Facultad de Economía, Posgrado en Estadística y Actuario, Ciudad Universitaria, Caracas, Venezuela.

SUMMARY

In the Caracas Longitudinal Study, data from 50 boys and 28 girls belonging to the 12 year-old cohort, were analyzed to study the relationship among four consecutive examinations of the body mass index, cholesterol, triglycerides and systolic blood pressure. The analysis was based on the generalized estimating equation model that simultaneously examined cross-sectional and longitudinal relationship between the explanatory variables and systolic blood pressure. Additionally, “tempo” or maturation was considered as a covariate; the inclusion of this variable required the assignment of a scale value to each of the categories of the variable, which was done by the reciprocal averaging method. The results showed sexual dimorphism in systolic blood pressure over the 4-year period, average systolic blood pressure was higher in boys than in girls, this difference reached 2.3 mmHg. Average systolic blood pressure over 4 examinations was positively associated with maturation, baseline body mass index and cholesterol. Longitudinal changes in the covariates were not significantly related to longitudinal change in systolic blood pressure.

Key words: Longitudinal modelling. Systolic blood pressure. Body mass index. Sexual maturation. Cholesterol. Reciprocal averaging.

***Fundacredesa, Unidad de Investigaciones Biológicas, 8^a Ave. Altamira, Caracas, Venezuela.

****Fundación José María Bengoa, ofic. 208, Edificio Tajamar, Parque Central, Caracas, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

La identificación durante el crecimiento de factores asociados con valores elevados de la presión arterial es de importancia fundamental para la prevención primaria de la hipertensión y otras enfermedades crónicas no transmisibles en el adulto (1), ya que existen evidencias que el comportamiento de la misma durante el crecimiento es un buen predictor de los valores de esta presión en la edad adulta (2-5), así que es de esperar que niños que canalizan alto en la presión arterial, se mantengan en percentiles altos de la distribución de esta variable en la edad adulta.

Investigaciones desarrolladas en niños y adolescentes han demostrado la existencia de asociación positiva entre la presión arterial sistólica y la maduración temprana, con un mayor índice de masa corporal (IMC) (6,7).

Por otra parte, hallazgos en investigaciones relacionadas con los lípidos séricos tienden a indicar una asociación entre valores elevados de la presión arterial sistólica y la presencia de lesiones ateroscleróticas desde edades tempranas (8-13).

El objetivo de este trabajo es el de identificar factores asociados con la presión arterial sistólica y sus cambios en el tiempo en un grupo de adolescentes del Estudio Longitudinal del Área Metropolitana de Caracas (ELAMC) (14).

SUJETOS, MATERIALES Y MÉTODOS

El ELAMC es un estudio semi-longitudinal imbricado, sin reemplazo, con un tiempo máximo de seguimiento de cinco años y con un mínimo de dos visitas. El marco muestral utilizado estuvo constituido por el inventario de institutos educacionales privados existentes para 1976, realizado en el lapso comprendido entre el primero de septiembre de 1976 hasta el mes de diciembre de 1982. El tamaño de la muestra fue determinado siguiendo recomendaciones del Programa Biológico Internacional y del Centro Internacional de la Infancia de Salud del Niño de la Universidad de Londres. La muestra longitudinal fue de 512 niños distribuidos en tres cohortes que iniciaron su seguimiento a las edades exactas de 4, 8 y 12 años (fecha de cumpleaños más o menos tres semanas). El 67 % de la muestra permaneció en el estudio hasta finalizar el seguimiento previsto de 5

años.

Para la siguiente aplicación se estudió una submuestra de 50 varones y 28 niñas que iniciaron la investigación a los 12 años de edad (cohorte de 12 años); con cuatro visitas anuales consecutivas para todas las variables a considerar en esta investigación.

Para la medición de la talla se utilizó un estadiómetro de Harpenden, previamente calibrado. Los niños se midieron en ropa interior y descalzos de espaldas al estadiómetro, con la posición de la cabeza de modo tal que el plano de "Frankfort" se encontrará paralelo al piso; se colocó el peso de 1 kilogramo sobre la plancha horizontal encima de la cabeza y se procedió a hacer tracción de ésta hacia arriba, al mismo tiempo se le pidió al niño inspirar y relajar los hombros para facilitar el estiramiento; la talla se registró en centímetros y milímetros. El peso se determinó utilizando una balanza Detecto, previamente calibrada. Los niños se pesaron en ropa interior y descalzos. El peso se registró en kilogramos y gramos. Las mediciones tanto de la talla como del peso se realizaron de acuerdo a las técnicas recomendadas por el Programa Biológico Internacional y que aparecen resumidas en el Manual de Procedimientos del Área de Antropometría del Proyecto Venezuela (15). Las mediciones para estas variables fueron tomadas por dos técnicos antropometristas, debidamente entrenados y estandarizados por R.H. Whitehouse, del Instituto de Salud de Londres. A partir de estas dos variables se construyó el IMC, el cual expresa la relación entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la talla expresada en metros (kg/m^2).

La medición de la presión arterial se realizó con el niño en posición sentada luego de cinco minutos de reposo y con el brazo derecho descubierto, apoyado y colocado al nivel del corazón. En la determinación de la presión arterial se utilizó un esfigmomanómetro con columna de mercurio, con un brazalete apropiado para el brazo del niño, que cubría los dos tercios del mismo. La lectura se registró en milímetros de mercurio (mmHg). Las mediciones fueron realizadas por dos médicos debidamente entrenados y estandarizados, siguiendo técnicas internacionalmente aceptadas (15).

La caracterización del "tempo" o ritmo de maduración y la formación de los tres grupos de maduración, se hizo sobre la base de los eventos biológicos: pico de velocidad máximo y edad de arranque o inicio del brote puberal, derivados de la curva de velocidad de la variable talla para cada

MODELIZACIÓN LONGITUDINAL DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA

niño utilizando como punto de corte los percentiles 10 y 90 (16).

Se determinó la concentración de colesterol sérico mediante un método espectrofotométrico, basado en la reacción de Libermann-Bouchard (desarrollo del color con ácido acético-anhídrido sulfúrico), siguiendo la metodología de Canaway y Fanger (15). La concentración de triglicéridos séricos se analizó por el método de Soloni modificado. Las muestras de sangre fueron tomadas en su totalidad de las venas del pliegue del codo entre las 7 y las 8.30 a.m., (con el niño en ayunas de 12 horas o más), en posición sentada, recogéndo las en tubos de ensayo de vidrio sin anticoagulantes, debidamente identificados. Se dejaron reposar por un lapso de 30 ó 40 minutos a temperatura de 21°C a fin de lograr la retracción del coágulo, centrifugándose luego a 500 G en una centrífuga de laboratorio clínico por 15 minutos, separando luego el suero con pipetas de Pasteur. Se tomó la alícuota para el procesamiento inmediato del colesterol total y triglicéridos. Todas las determinaciones se hicieron por métodos manuales, en el mismo laboratorio (15).

Se aplica el modelo de estimación de ecuaciones generalizadas desarrollado por Liang y Zeger, 1986 (17), para la modelización longitudinal de la presión arterial en función del ritmo de maduración, IMC, colesterol sérico, y triglicéridos séricos, de los niños pertenecientes al ELAMC, con cuatro visitas anuales consecutivas en todas las variables a investigar.

En la modelización de la presión arterial sistólica (PAS) se ajustó el modelo:

$$E(y_{it}) = \mu_{it} = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 \text{sexo}_{it} + \beta_3 \text{Mad}_{it} + \beta_4 \text{IMC}_{i0} + \beta_5 \text{COL}_{i0} + \beta_6 \text{TRIG}_{i0} + \beta_7 (\text{IMC}_{it} - \text{IMC}_{i0}) + \beta_8 (\text{COL}_{it} - \text{COL}_{i0}) + \beta_9 (\text{TRIG}_{it} - \text{TRIG}_{i0})$$

donde:

$E(y_{it})$: denota el promedio estimado de la presión arterial sistólica del niño i-ésimo en la visita o tiempo $t=0,1,2,3$.

$$\text{sexo}_{it} = \begin{cases} 1 & \text{si el } i\text{-ésimo niño es un varón} \\ 0 & \text{si el } i\text{-ésimo niño es una niña} \end{cases}$$

Mad_{it} : denota el “ritmo” de maduración (variable cuantificada).

IMC_{i0} : representa el IMC del niño i-ésimo en la ocasión $t=0$ (año basal).

COL_{i0} : representa el colesterol sérico del niño i-ésimo en la ocasión $t=0$ (año basal).

TRIG_{i0} : representa a los triglicéridos séricos del niño i-ésimo en la ocasión $t=0$ (año basal).

$(\text{IMC}_{it} - \text{IMC}_{i0})$: representa el cambio del IMC del niño i-ésimo entre la ocasión t ($t=1,2,3$) y la visita basal ($t=0$).

$(\text{COL}_{it} - \text{COL}_{i0})$: representa el cambio del colesterol sérico del niño i-ésimo entre la ocasión t ($t=1,2,3$) y la visita basal ($t=0$).

$(\text{TRIG}_{it} - \text{TRIG}_{i0})$: representa el cambio de los triglicéridos séricos del niño i-ésimo entre la ocasión t ($t=1,2,3$) y la visita basal ($t=0$).

Dado que la serie es corta, y cada niño presenta el mismo número de medidas repetidas, se asume que la correlación entre las medidas repetidas es la no especificada (Liang y Zeger, 1986) (17).

Cuadro 1

Número de niños según ritmo de maduración y sexo ELAMC

Ritmo de maduración	Sexo	
	Varones	Niñas
Tardía	10	5
Promedio	29	21
Temprana	11	2

Para la inclusión de la variable que caracteriza la maduración sexual de los niños (ritmo de maduración), se instrumentó un procedimiento conducente a la valoración cuantitativa de esta variable (18-20). Como lo indican los resultados del Cuadro 1, las niñas de maduración temprana y tardía representan un número muy reducido en la muestra, lo cual hace poco confiable la introducción de una variable *dummy* para la consideración de subgrupos de maduración en el modelo a ajustar, de allí la importancia de cuantificar esta variable.

Al respecto, la idea básica del procedimiento de valoración cuantitativa consiste en remplazar los códigos que identifican a las categorías de la variable ritmo de maduración por valores “numéricos” “óptimos” en el sentido de su relación con la variable de interés (19), que en nuestro caso es la presión arterial sistólica. A fin de cumplir con lo anterior, la valoración cuantitativa del ritmo de maduración se llevó a cabo separadamente para cada sexo tomando en cuenta su asociación con el pliegue subescapular; lo anterior se fundamenta en los hallazgos que tienden a indicar que el pliegue subescapular, usado como aproximación al patrón de grasa centrípeta, presenta una alta correlación con el comportamiento de la presión arterial, estableciéndose que los individuos con valores altos del pliegue subescapular presentan un mayor riesgo a la hipertensión arterial (21). Adicionalmente, nos apoyaremos en el principio de promediación recíproca para fines de optimalidad matemática.

La metodología utilizada para la cuantificación de variables está basada en los principios del análisis de homogeneidad (18). Los resultados de este tipo de análisis aplicado sobre dos variables cualitativas, coinciden básicamente con el análisis de correspondencias binarias (18) aplicado al caso de dos variables en una tabla de contingencia.

Para nuestros fines, el procedimiento se realizó sobre una tabla de contingencia definida por el ritmo de maduración y el pliegue subescapular, este último se clasificó de acuerdo a percentiles, calculados para cada sexo.

Por otra parte, se utilizó el estadístico T^2 de Hotelling para analizar el dimorfismo sexual de las variables explicativas a ser incluidas en el modelo.

RESULTADOS

El Cuadro 2 muestra los promedios y las desviaciones típicas de las variables explicativas del modelo a ajustar, por sexo y ocasión de estudio. Asimismo, se presenta el estadístico T^2 de Hotelling para la comparación multivariante de los promedios de estas variables entre los varones y niñas. En ninguna de las visitas u ocasiones de estudio se presenta dimorfismo sexual de las variables independientes del modelo.

El Cuadro 3 nos presenta la cuantificación de las categorías del ritmo de maduración. La misma se caracteriza fundamentalmente por una alta puntuación para la maduración temprana, y una baja puntuación para la maduración tardía. La ordenación de las categorías de la variable ritmo de maduración se relaciona estrechamente con la estratificación del pliegue subescapular. Por otro lado, en contraste con la distancia entre los códigos originales de las categorías del ritmo de maduración, los puntajes producidos por el método de promediación recíproca no son equidistantes.

El Cuadro 4 presenta los coeficientes de regresión correspondientes a cada una de las variables explicativas del modelo ajustado. Se observa por una parte, que el valor promedio de la presión arterial sistólica, ajustando por las covariables, es de 78,1 mmHg. Por otra parte, las variaciones en el promedio de presión arterial sistólica están determinadas fundamentalmente por:

- a. El sexo, el coeficiente de regresión ($\beta=2,32$; valor $P=0,0389$) asociado con esta variable define la existencia de dimorfismo sexual que indica que el promedio de presión arterial sistólica en varones es 2,3 veces mayor que en niñas, controlando por el resto de las variables.
- b. El coeficiente de regresión relacionado con el ritmo de maduración ($\beta=5,99$; valor $P=0,0026$), asocia a la maduración tardía con promedios más bajos de la presión arterial sistólica, mientras que la maduración temprana se corresponde con valores más altos de la presión arterial sistólica.
- c. Para el IMC un $\beta=0,82$ (valor $P=0$), evidencia una asociación positiva y significativa entre esa variable y la presión arterial sistólica, indicando que a cambios unitarios del IMC basal, durante el período estudiado, se producen cambios en el mismo sentido de 0,82 mmHg en el promedio de la presión arterial sistólica.
- d. El coeficiente de regresión correspondiente al colesterol sérico basal ($\beta=0,12$; valor $P=0,0051$), define un incremento promedio de aproximadamente 0,12 mmHg para la presión arterial sistólica por cada aumento de colesterol sérico basal en 1 mg/dL.

MODELIZACIÓN LONGITUDINAL DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA

Cuadro 2

Descripción de la muestra: promedios y desviaciones típicas según sexo y ocasión de estudio. Cohorte de 12 años. ELAMC

Variables	Varones		Niñas	
	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE
1^{era} visita				
IMC, kg/m ²	18,5	2,4	18,6	3,2
Colesterol, mg/ dL	157,0	11,7	152,6	11,1
Triglicérido,mg/dL	80,1	35,1	8,1	28,8
T ² (valor P)	3,57(0,31)			
2^{da} visita				
IMC, kg/m ²	19,3	2,6	19,2	3,4
Colesterol, mg/dL	154,3	9,9	154,2	10,6
Triglicéridos, mg/dL	82,1	28,5	87,1	40,9
T ² (valor P)	0,46(0,93)			
3^{era} visita				
IMC, kg/m ²	20,0	2,5	20,0	3,3
Colesterol, mg/dL	151,3	9,5	152,5	8,9
Triglicéridos, mg/dL	83,3	34,1	81,6	35,1
T ² (valor P)	0,38(0,95)			
4^{ta} visita				
IMC, kg/m ²	20,7	2,6	20,3	3,2
Colesterol, mg/dL	147,0	10,4	150,3	8,9
Triglicéridos, mg/dL	86,3	36,4	86,6	36,1
T ² (valor P)	2,58(0,46)			

Cuadro 3

Valoración cuantitativa del ritmo de maduración y pliegue subescapular (PSE) según sexo. Cohorte de 12 años. ELAMC

Sexo	Cuantificación del ritmo de maduración y PSE			
Varones	Ritmo de maduración	Tardía (1)†	Promedio (2)	Temprana (3)
		-0,514	0,151	0,068
	Tercios de PSE, mm	5,9-	5,9-8,1	8,1+
		-0,228	0,358	-0,138
Niñas	Ritmo de maduración	Tardía (1)†	Promedio (2)	Temprana (3)
			-1,056	0,189
	Tercios de PSE, mm	7,1-	7,1-10	10+
		-0,719	0,465	0,203

() † códigos originales

Cuadro 4

Presión arterial sistólica: coeficientes de regresión del modelo de estimación de ecuaciones generalizadas. Cohorte de 12 años. ELAMC

Covariables	Presión arterial sistólica
Constante	78,0598***
t (tiempo), años	0,8247
Sexo	2,3232*
Ritmo de maduración	5,9995**
IMC basal, 1 kg/m ²	0,8230***
Colesterol basal, 1 mg/dL	0,1170**
Triglicéridos basales, 1 mg/dL	0,0061
Δ IMC, 1 unidad	0,5894
Δ Colesterol, 1 unidad	0,0600
Δ Triglicéridos, 1 unidad	0,0174

* P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001

DISCUSIÓN

Los resultados presentados en la sección anterior, para el análisis de los datos del ELAMC permiten concluir que:

1. Se presentó diferencia sexual de la presión arterial sistólica. Este dimorfismo sexual a nivel promedio, se caracteriza por un predominio del sexo masculino, con una diferencia promedio de 2,3 mmHg, en el período estudiado.
2. Asimismo, valores elevados de presión arterial sistólica reportaron asociación positiva y significativa con la maduración temprana, el IMC y el colesterol sérico basal.

La asociación entre la presión arterial y la maduración sexual, el IMC, y los lípidos séricos ha sido señalada por otros autores. Existen estudios internacionales como el de Bogalusa (5) y el *Philadelphia Blood Pressure Project* (6), en los cuales se han analizado factores tales como IMC y ritmo de maduración, encontrándose una estrecha relación entre la maduración temprana con un mayor IMC y adelanto en la edad ósea asociada a valores mayores de presión arterial en el adulto joven, reportándose además, que los adolescentes que mantuvieron canalizados su IMC en percentiles altos durante el crecimiento, presentaron un mayor riesgo de ser hipertensos en la edad adulta. Estos hallazgos

son de gran importancia ya que se ha establecido que el comportamiento de la presión arterial durante el crecimiento es un buen predictor de los valores de la presión del adulto. Berkey, y col. (4), en un estudio prospectivo en niños y adolescentes, demostraron que los patrones de canalización y descanalización hacia percentiles superiores de la presión arterial están asociados con valores elevados de esta variable en la edad adulta. En otra investigación que analizó la relación entre la presión arterial, el ritmo de maduración y el nivel de corpulencia, se pudo constatar que los niños con una tendencia hacia la canalización y descanalización alta de la presión arterial sistólica fueron aquellos clasificados como maduradores tempranos y con un riesgo de sobrepeso (7).

En referencia a la relación entre los lípidos séricos y la presión arterial, los hallazgos de investigaciones en este tema tienden a indicar una asociación entre valores elevados de la presión arterial y la presencia de lesiones ateroscleróticas desde edades tempranas. Hay estudios que indican que el proceso de aterosclerosis comienza desde la infancia (22). En investigaciones llevadas a cabo durante las guerras de Vietnam y Corea se detectó la presencia de una avanzada aterosclerosis de la arteria coronaria en autopsias realizadas en un grupo de adultos jóvenes norteamericanos, reportándose que entre un 45 % y 77 % de estos jóvenes presentaban evidencias de aterosclerosis coronaria (8-9). En el estudio de Bogalusa, en autopsias llevadas a cabo en niños y jóvenes que murieron prematuramente por causas de origen no cardiovascular, la magnitud de la extensión de las estrías grasas en las arterias coronarias se asoció con una mayor presencia de factores de riesgo cardiovascular; el coeficiente de correlación entre la extensión de estrías grasas presentes en las arterias coronarias y la presión arterial sistólica fue de 0,47 (10-11). Asimismo, un estudio llevado a cabo en autopsias de jóvenes entre 15 y 34 años de edad que murieron por accidentes, suicidios u homicidios, registró resultados similares a los encontrados en el estudio de Bogalusa, es decir, la existencia de relación entre aterosclerosis coronaria y valores elevados de presión arterial (12). Por otra parte, una investigación reciente basada en tomografía computarizada, reportó que en adultos jóvenes, los valores altos de la presión arterial se asociaron con la presencia de calcificación de las arterias coronarias (13).

Es importante destacar que los resultados del

presente análisis servirán de apoyo al estudio futuro de los datos del "Proyecto Victoria", estudio en el cual los niños de la presente investigación serán evaluados nuevamente. En este momento, estos son adultos jóvenes, de modo tal que se podría identificar el valor predictivo de la presión arterial, así como su peso en la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles.

En resumen, los hallazgos de la presente investigación tienden a identificar una situación de "alto riesgo", la cual requiere de una intervención precoz y adecuada. De importancia estratégica es la prevención de valores elevados de presión arterial, peso corporal, colesterol sérico, y otros factores de riesgo cardiovascular. Ésta debe basarse en cambios importantes en el estilo de vida, fundamentalmente dirigidos a la prevención de la obesidad, y el sedentarismo y los cambios de los hábitos alimentarios, en particular la disminución del consumo de sal, el adecuado consumo de potasio, la alta ingesta de frutas y vegetales, leguminosas, legumbres, proteínas libres o bajas en grasas, el consumo de alimentos bajos en lípidos y grasas saturadas, y la reducción del consumo de azúcares. Su importancia es mayor si tomamos en cuenta que en Venezuela las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en el adulto (23), y la presión arterial es responsable de una alta morbilidad (24).

REFERENCIAS

1. Eveleth PB. Crecimiento, maduración y riesgo de enfermedades crónicas. En: La familia y el niño en Iberoamérica y el Caribe. Caracas: Fundacredesa; 1991.p.637-662.
2. Malina R, Bouchard C. Risk factors and Children's health. Human Kinetics Books, 1991:431-441.
3. Berkey CS, Laird NM, Valadian I, Gardener J. Modeling adolescent blood pressure patterns and their prediction of adult pressures. *Biometrics* 1991;47:1005-1018.
4. Berkey C, Laird NM, Gardner J, Valadian I. Longitudinal analysis of incomplete adolescent data. *Ann Hum Biol* 1991;18:311-326.
5. Voors AW, Foster TA, Fredericks RR. Studies on blood pressure in children age 5-14 in a total biracial community. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1976;54:319-327.
6. Katz SH, Hediger ML, Schall JI, Bowers EJ. Blood Pressure, growth and maturation from childhood through adolescence: Mixed longitudinal analysis of the Philadelphia Blood Pressure Project. *Hypertension* 1980;2:1-55.
7. Blanco-Cedres L, Macias-Tomei C, López-Blanco M. Relación entre la maduración temprana, índice de masa corporal y el comportamiento longitudinal de la presión arterial sistólica. *Acta Científica Venezolana* 2000;51:252-256.
8. McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutling RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971;216:1185-1187.
9. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. *JAMA* 1953;152:1090-1093.
10. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman III WP, Tracy RE, Wattigney WA, from the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650-1656.
11. Newman III WP, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresenta JL, et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1986;314:138-144.
12. McGill HC, McMahan CA, Tracy RE, Oalman MC, Cornhill JF, Herderick EE, et al from the Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Relation of a postmortem renal index of hypertension to atherosclerosis and coronary artery size in young men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1108-1118.
13. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, Thompson BH, Witt JD, Rost CA, et al. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: The Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:277-284.
14. Méndez Castellano H, López-Blanco M, Landaeta-Jiménez M, González-Tieno A, Pereira I. Estudio Transversal de Caracas. *Arch Venez Puer Ped* 1986;49:11-15.
15. Fundacredesa. Manual de procedimientos del área de antropometría, Proyecto Venezuela, Caracas: Alpha, 1978.
16. López-Blanco M, Espinoza I, Macías-Tomei C, Saab L. Differences in growth in early, average and late matures of the Caracas Mixed Longitudinal Study. *Auxology* 94. *Humanbiol. Budapest* 25, 1994:341-348.
17. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986; 73:13-22.
18. Greenacre MJ. Theory and applications of correspondence analysis. New York: Academic Press, 1984.

19. Israels H. Eigenvalue Techniques for qualitative data. Leiden: DSWO Press, 1987.
20. Camardiel A, Vásquez M, Ramírez G. Una propuesta para la construcción de un índice sintético de pobreza. Revista Venezolana de Análisis de Coyuntura 2000;1:121-142.
21. Blair J, Habicht JP, Sims EAH. Evidence for an increased risk of hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk. Am J Epidem 1984;119:526-540.
22. Asociación Venezolana de Aterosclerosis. Aterosclerosis al día III. Caracas: Impresos Vigoni, Venezuela, 1996.
23. Bosch V. Prevención de enfermedades cardiovasculares en Venezuela. En: Fundación Cavendes, editora. IV Simposio: La nutrición ante la salud y la vida. Caracas: Sarbo, Venezuela, 1991.p.149-153 .
24. Evans R, Muñoz S, Alvarado C, Levy J. Prevención y epidemiología de algunos problemas cardiovasculares. En: Evas R, editor. Epidemiología Cardiovascular. Factores de riesgo. Caracas: INN; 1994.p.372-403.

Carta del Dr. Miguel Ramón Ruiz al General Cipriano Castro

Hace 100 años el eminente médico, cirujano, obstetra, Académico, administrador, Miguel Ramón Ruiz, dirigió al Presidente de la República, General Cipriano Castro, el oficio que a continuación se transcribe:

“Estados Unidos de Venezuela. Junta Administradora de los Hospitales Civiles del Distrito Federal. N° 121. Caracas, 6 de setiembre de 1903.

Ciudadano General Cipriano Castro, Presidente Constitucional de los EE.UU de Venezuela, &.&.&

Presente.

Es el Laboratorio de los Hospitales entre las múltiples creaciones de esta Junta, aquella que quizá halaga más su patriotismo, una de las que más le enorgullecen y de que más se promete nombre y gloria en lo futuro; porque él científicamente hablando, tiene una importancia de primer orden y está llamado a fines de mucha trascendencia.

No se concibe cómo habrían venido existiendo nuestros hospitales, ni cómo tampoco nuestros estudios clínicos, así médicos como quirúrgicos, sin un Instituto de este género, dada la índole eminentemente experimental y objetiva de dichos estudios, cuando hoy, a cada paso, es el microscopio el alma del diagnóstico.

Penetrada la Junta de esta gran necesidad puso manos a la obra, pero tocóle al efecto la época de mayor crudeza de la guerra, y tuvo, y ha tenido que luchar con la penuria y dificultades a aquella consiguientes.

No por eso, sin embargo, fracasó su noble intento, y muy por el contrario la firme voluntad y tesonera constancia con que hemos procedido, han llevado el Laboratorio a un grado de desarrollo y adelanto que

honra en alto grado nuestra enseñanza médica.

Ha sido elemento de primordial importancia en el éxito de la labor, la acertada elección que hicimos del Br. Rafael Rangel para Director del Laboratorio.

Es éste un joven andino, nativo de Trujillo e hijo del pueblo, tan modesto como inteligente y estudioso, contraído en absoluto a las labores micrográficas, que cultiva con acierto y resultados tales, que en este importantísimo ramo de estudio es lo más sobresaliente que tiene Venezuela en la juventud médica que se levanta.

Para citar nada más que una prueba como ejemplo, vaya el importantísimo descubrimiento que acaba de hacer del *Ankilostoma duodenalis* como causa específica de las anemias graves de Petare, Guarenas, Guatire, Santa Lucía y demás lugares comarcanos, asimilándolas de todo en todo a las de los mineros del Saint Gothard, al tun-tun de Colombia y al Opilacao del Brasil.

Así, el Instituto como su Director, merecen sin duda, ciudadano General, un apoyo de su liberal y progresista administración, siquiera sea pequeño.

De la respetabilidad de lo expuesto, si fuera necesario otro dictamen que el de la Junta en cuyo nombre tengo el honor de dirigirme a Ud., a su lado se hallan médicos ilustrados que conocen de ello; como el Dr. Revenga, a cuyo criterio con placer nos remitimos.

Con sentimientos de alta consideración y aprecio personal me suscribo de Ud. atto. S.S. y compatriota, Miguel R Ruiz, Vicepresidente”.

(Tomado de Boletín de Archivo de Histórico de Miraflores).

Colaboración del Dr. Oscar Agüero.