



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado e Investigación

Secretaría de Salud del Distrito Federal

Dirección de Educación e Investigación

Subdirección de Posgrado e Investigación

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**INSUFICIENCIA ARTERIAL PERIFÉRICA EN PACIENTES DIABÉTICOS COMPARADO CON  
PACIENTES DIABÉTICOS E HIPERTENSOS.**

Tipo de investigación: Clínica.

Presentada por. Eduardo Medina García.

Para obtener el grado de especialista en. Medicina Interna.

Director de la tesis. Alberto Francisco Rubio Guerra

Germán Vargas Ayala

2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Insuficiencia arterial periférica en pacientes diabéticos comparado con  
pacientes diabéticos e hipertensos**

Trabajo de investigación clínica presentado por Eduardo Medina García para  
obtener el diploma de especialista en Medicina Interna.

Vo. Bo. Dr. José Juan Lozano Nuevo

---

Profesor titular del curso de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, SSDF.

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

---

DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACIÓN

**Insuficiencia arterial periférica en pacientes diabéticos comparado con  
pacientes diabéticos e hipertensos**

Trabajo de investigación clínica presentado por Eduardo Medina García para  
obtener el diploma de especialista en Medicina Interna.

Vo. Bo.

Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra

---

DIRECTOR DE TESIS

Jefe de Enseñanza, Hospital General Ticomán, SSDF.

Vo. Bo.

Dr. Germán Vargas Ayala

---

DIRECTOR DE TESIS

Jefe de servicio de Medicina interna, Hospital General Ticomán, SSDF.

## ÍNDICE

I. RESUMEN.....	6
II. INTRODUCCIÓN.....	8
1. Antecedentes.....	8
2. Planteamiento del problema.....	17
3. Pregunta de Investigación.....	17
4. Justificación.....	17
5. Hipótesis.....	18
6. Objetivo General.....	18
7. Objetivos Específicos.....	19
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
1. Aspectos Metodológicos.....	20
2. Diseño.....	21
3. Definición de variables.....	21
4. Selección de la muestra.....	22
5. Tipo de Muestreo.....	24
6. Cálculo de la muestra.....	25
7. Procedimientos.....	26
8. Plan de análisis estadístico.....	27
IV. RESULTADOS.....	28
V. DISCUSIÓN.....	32
VI. CONCLUSIONES.....	34
VII. RECOMENDACIONES.....	34

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
IX. ANEXOS.....	40
1. Cronograma de actividades.....	40
2. Hoja recolectora de datos.....	41
3. Carta de consentimiento informado.....	42

## I. Resumen

**Objetivo:** Comparar la enfermedad arterial periférica (EAP) en pacientes diabéticos tipo 2 con pacientes que además padecen hipertensión arterial sistémica.

**Material y Métodos:** Se incluyeron en el estudio a pacientes >18 años con diagnóstico de diabetes mellitus 2 (DM2) y en el segundo grupo a pacientes con diagnóstico de DM2 y de hipertensión arterial sistémica (HAS). Se excluyó a pacientes en quienes por cuestiones técnicas no fuera posible tomar de manera adecuada el índice tobillo brazo (ITB) o a quienes tuvieran alto riesgo para EAP (ej. Tabaquismo intenso). Se midió el índice tobillo brazo y estudios de laboratorio.

**Resultados:** Se incluyeron a 50 pacientes, 25 en cada grupo. La media de edad fue de 53.68 años en el grupo de DM2 y de 45.04 años en el de DM2/HAS; en ambos grupos hubo significativamente más mujeres que hombres. Las variables bioquímicas fueron similares. Obtuvimos un ITB de 1.02 en el grupo de DM2 y de 1.07 en el de DM2/HAS con una  $p=0.25$ . Al considerar a los pacientes con  $ITB \leq 0.9$  como pacientes con insuficiencia arterial se obtuvo 2.82 con IC 95% 0.44-12.44 ( $p=0.16$ ); Mientras que considerando sólo a pacientes con  $ITB \leq 1.3$ , 4 pacientes (15.38%) en el grupo de DM2/HAS presentaban un  $ITB > 1.3$ , y ninguno en el grupo de DM2 [OR de 10.6, con IC 95% 0.54 – 207.7,  $p=0.11$ ]

**Discusión:** La hipertensión no aumenta el riesgo de presentar EAP en pacientes con DM2. Al considerar solamente a pacientes con  $ITB \leq 1.3$  en el grupo DM2/HAS 4 pacientes (16%) tienen  $ITB > 1.3$ ; no es significativo este valor, probablemente porque el estudio y por lo tanto la n no fueron diseñados con este objetivo.

**Conclusiones:** La HAS no incrementa de manera significativa el riesgo de IAP en pacientes con DM2; aunque, sí parece aumentar el riesgo de calcificación arterial, nuevos estudios deberán aclarar este último punto.

Palabras Clave: ITB (Índice Tobillo-Brazo), EAP (enfermedad arterial periférica), Riesgo cardiovascular.

## II. INTRODUCCIÓN

### 1. Antecedentes

La enfermedad vascular periférica (EAP) afecta según estadísticas de los Estados Unidos y de Europa a entre 12 y 14% de la población (1), lo que supone que tan sólo en los Estados Unidos existirían 30 millones de pacientes con la enfermedad; aunque datos más conservadores sugieren que en los Estados Unidos aproximadamente existen entre 8 (2) y 12 millones de personas con EAP (3) y se han documentado 2 millones aproximadamente de personas en este país con enfermedad sintomática (4). El principal factor de riesgo para el desarrollo de EAP es la aterosclerosis, por lo que los factores que favorecen la aterosclerosis están directamente relacionados con este padecimiento, tales como el tabaquismo, la diabetes mellitus, la dislipidemia, la hipertensión y la hiperhomocisteinemia (5). Siendo el tabaquismo el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, pues incluso el 80% de los pacientes con EAP tiene antecedente de tabaquismo (5). Dado que la epidemiología del tabaquismo es diferente entre los países desarrollados y México, es de esperar que también lo sea la prevalencia de la enfermedad vascular periférica, actualmente en los Estados Unidos el 19.8% de los habitantes fuma (6), frente a un aproximado de 13% de fumadores en México (7).

La mayoría de los pacientes con enfermedad vascular periférica no presentarán síntomas, incluso en múltiples estudios en los Estados Unidos y en Europa se calcula que la población con esta enfermedad es 2 a 5 veces mayor a la que se presenta con síntomas, y su identificación se realizará gracias al tamizaje de la población en riesgo mediante el índice tobillo-brazo (8) y por lo tanto sólo un porcentaje menor al

20% se presentará con los síntomas característicos de la claudicación intermitente (el dolor muscular de las extremidades pélvicas provocado por el ejercicio y que mejora con el reposo) (9).

Aunque el estándar de oro para la valoración de la enfermedad vascular periférica es la angiografía por tomografía o por resonancia magnética, ya que su realización implica un estudio invasivo, en el que se utiliza medio de contraste y por lo tanto diferentes riesgos de complicaciones(10), se ha optado por buscar opciones menos invasivas en el diagnóstico de la enfermedad vascular periférica; de ellas, es el índice tobillo-brazo el que ha sido validado contra el estándar de oro con excelentes resultados que rondan el 90% de sensibilidad y el 100% de especificidad (11,12,13,14). Todos estos estudios se realizaron considerando el índice como positivo para enfermedad vascular periférica en los casos de que fuera menor a 0.9, siendo normal un índice menor a 1.3 y mayor a 0.9. Se considera entonces un índice entre 0.9 y 0.7 como con enfermedad leve, entre 0.7 y 0.4 con enfermedad moderada y menor a 0.4 con enfermedad grave (8), si el índice se encontrara entre 1 y 0.9 pero el paciente presentara síntomas característicos se deberá realizar nuevamente el índice, pero posterior a ejercicio (5); requiriendo mención especial aquellos casos en los que el índice sea mayor a 1.3, lo que reflejará falta de compresión de los vasos por calcificación de sus paredes (muy comúnmente asociada a diabetes mellitus o enfermedad renal terminal) y al igual que el índice menor a 0.9, importante por su fuerte asociación e la enfermedad cardiovascular (2); en estos casos debe evaluarse el paciente con ultrasonografía dúplex, lo que permitirá valorar la presencia o no de enfermedad vascular periférica(5).

En la actualidad el diagnóstico imagenológico de la enfermedad vascular periférico se realiza con angiotomografía o angiorresonancia, como ya habíamos mencionado antes, eligiéndose uno u otro estudio principalmente dependiendo de la disponibilidad del mismo, ya que han mostrado equivalencia en los resultados, además de individualizar los casos, ya que ante un caso en el que el paciente presente enfermedad renal se prefiere la resonancia magnética por el riesgo de empeorar el daño renal, igual caso del antecedente de reacción alérgica al medio de contraste y por otro lado se prefiere la tomografía en los casos de claustrofobia, marcapasos, desfibriladores u otras contraindicaciones para la entrada al angiorresonador(15); sin embargo, es común que dicho diagnóstico se reserve para aquellos pacientes en quien se pretenda la realización de alguna intervención quirúrgica y por esto mismo que la localización exacta de la zona de estenosis sea fundamental(5), en los casos en que se prefiera la realización de angiografía con medio de contraste se deberán tomar las precauciones convencionales para reducir el riesgo de enfermedad renal aguda(16).

Debido a que existe una ya muy demostrada relación entre la enfermedad vascular periférica y la enfermedad coronaria es importante mencionar que el sólo hecho de diagnosticar enfermedad vascular periférica, independientemente del factor de predisposición implicado deberá de inmediato iniciarse manejo integral con la intención de reducir el riesgo cardiovascular. De hecho, de los pacientes que son diagnosticados con esta entidad, el 55% mueren debido al enfermedad coronaria y el 10% morirá de enfermedad cerebrovascular y un 10% más morirá de otro evento vascular (comúnmente de ruptura de aneurisma aórtico), mientras que sólo el 25% fallecerá de causas no vasculares (17). Incluso a 10 años de seguimiento

aproximadamente el 50% de los pacientes sintomáticos al inicio del seguimiento habrán muerto, mientras que el 25% de los no sintomáticos también habrán fallecido (18). Por lo tanto es entendido que el estándar de oro en el manejo de la enfermedad arterial periférica no sea la recanalización de un vaso ocluido, sino el agresivo manejo de la protección cardiovascular (19) y de acuerdo al estado clínico pudiera considerarse la intervención quirúrgica (tabla 1)

Tabla 1		
Estadios de arterioesclerosis infrainguinal con estenosis hemodinámica significativa u oclusión.		
Estadio	Presentación	Diagnóstico invasivo e intervención quirúrgica
0	Sin signos o síntomas	Nunca justificada.
1	Claudicación intermitente (menos de una cuadra), sin cambios físicos	Usualmente injustificada para intervención quirúrgica.
2	Claudicación severa (menos de media cuadra); rubor dependiente; disminución de la temperatura.	Algunas veces justificada, no siempre necesario; pueden permanecer estables.
3	Dolor en reposo, atrofia y cianosis, rubor dependiente.	Usualmente indicado, aunque puede permanecer bien por largos periodos sin revascularización
4	Úlceras isquémicas que no sanan o gangrena.	Usualmente indicada.
Tomada de referencia 19.		

Entonces, si como vemos la mortalidad relacionada con la enfermedad arterial en si es insignificante pero la relacionada con otros padecimientos cardiovasculares es

muy elevada, se deberá iniciar en todo paciente con el diagnóstico de EAP de inmediato la profilaxis cardiovascular, siendo de primera línea la terapia antitrombótica. Dentro de las opciones terapéuticas en este aspecto se han realizado una vasta cantidad de estudios; por un lado la utilización de aspirina, la cual ejerce su acción mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel plaquetario, lo que inhibe a su vez su agregación; sobra decir lo que múltiples estudios han demostrado respecto a la utilidad de la aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares, entre los que se incluye un meta-análisis que valoró el efecto de la utilización de aspirina a dosis bajas y la reducción de los eventos cardiovasculares, observando una reducción del 23% en la presentación de dichas complicaciones (20) Por lo tanto en las guías 2005 se recomienda con un nivel de evidencia A la utilización de aspirina a dosis de 80 a 325 mg para reducir el riesgo de infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral o la muerte por cualquier evento vascular en pacientes con enfermedad arterial periférica aterosclerótica de las extremidades pélvicas, siendo al menos igual que cualquiera de las otras opciones antiplaquetarias (5); además de que la aspirina sola o con dipyridamol aumentan la distancia caminada sin dolor y mejoran el flujo de las extremidades en reposo (3) Mencionado en ese momento con un nivel de evidencia B la opción del manejo con clopidogrel para pacientes que por algún motivo tuvieran contraindicada la aspirina (5). Esto a pesar de que ya desde 1996 el estudio CAPRIE demostró la superioridad del clopidogrel respecto a la aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con alto riesgo de presentarlos; en este estudio el subgrupo con enfermedad arterial periférica consistió en alrededor de 6500 pacientes, la serie más larga hasta el momento, lo que favoreció que la FDA aprobara la utilización de

clopidogrel con estos fines (3). Sin embargo las conclusiones del estudio CAPRIE son cuestionadas en estudios posteriores a las guías 2005 de la AHA (19). Además de que recientemente se ha manejado la opción de la combinación de estos dos antiplaquetarios para tratar de potenciar su efecto antitrombótico benéfico; sin embargo, no se ha demostrado dicho aumento y sí un incremento significativo del sangrado que pone en peligro la vida con la adición de la aspirina al clopidogrel (19). Aunque recientemente estudios parecen demostrar una marginal superioridad del clopidogrel sobre la aspirina, dicha superioridad al ser mínima no parece ser suficiente para considerar que deba ser recomendado por encima de la aspirina principalmente por su mayor costo económico (21). La ticlodipina es otro de los fármacos que se ha utilizado y que de hecho ha demostrado ser superior a la aspirina y al clopidogrel tanto en el incremento de la distancia caminada sin dolor, así como por el aumento en la sobrevivencia, sin embargo dado que con la utilización de dicho fármaco se presentan a menudo como efectos adversos trombocitopenia y leucopenia importantes, la *séptima conferencia de terapia antitrombótica y trombolítica* recomienda como primera línea a la aspirina y al clopidogrel (19). Recientemente se ha utilizado la picotamida, un inhibidor de la síntesis de tromboxano A2 y antagonista de los receptores TX-A2, el cual en el estudio DAVID demostró ser superior a la aspirina en disminuir la mortalidad a 2 años en pacientes diabéticos (3% de mortalidad con picotamida vs 5.5% con aspirina), aunque aprobado en algunos países de Europa, aun no ha sido aprobado por la FDA. Se espera mayor evidencia respecto a efectividad y seguridad (22). El cilostazol es un inhibidor de la fosfodiesterasa III, cuyo mecanismo de acción en la mejoría de la enfermedad arterial periférica no es bien entendido aun en la actualidad; sin embargo

su utilización muestra un aumento en la distancia caminada máxima del 50%, en comparación con 38% con pentoxifilina y 21% con placebo (5,19,23). Dicho fármaco no condiciona mayores efectos adversos, sólo que es contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva debido a su efecto vasodilatador (23).

Pues bien, una vez que en los párrafos anteriores pudimos identificar la importancia de la enfermedad vascular periférica como predictora de enfermedad coronaria actual o futura y un alto porcentaje de desenlace fatal; y que además sabemos la diabetes mellitus y la hipertensión arterial son dos de los factores más estrechamente asociados al desarrollo de ambas entidades. Es entonces justificable pensar que la asociación de ambos factores de riesgo potencie la posibilidad de desarrollar enfermedad arterial periférica.

Aunque previamente mencionábamos la prevalencia de enfermedad arterial periférica en Europa y en los Estados Unidos de América, no existen en México estudios dirigidos a valorar dicha prevalencia. Respecto a la diabetes mellitus sabemos que nuestro país se encuentra en una clara transición epidemiológica, al menos en la parte norte del país, y en menor grado el centro del territorio, lo que parece haber incrementado de manera importante la frecuencia de la enfermedad, siendo en la actualidad esta enfermedad la segunda causa de muerte, sólo detrás de la enfermedad isquémica del corazón, con la que también está muy relacionada (24).

Según los resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000 el 10.8% de la población en nuestro país es diabética, lo que ponderado a la población actual nos da un aproximado de 11 millones de personas; si bien estas cifras son mucho mayores a los pacientes cuantificados es entendible por el importante número de casos no diagnosticados. Además es muy interesante en estos resultados observar

que el 46.2% de los diabéticos padecían además hipertensión arterial, siendo la prevalencia total de hipertensión en el país tan alta como de 30.05% (25); esto nos lleva a la conclusión de que la posibilidad de que la población mexicana desarrolle enfermedad vascular periférica, tomando sólo estos dos factores en cuenta, es muy elevada y por lo tanto también de riesgo coronario y posibilidad de muerte cardiovascular (17). Pero una pregunta que surge de estos datos y que ha dado vida a este estudio es ¿Qué tan importante es el incremento del riesgo de enfermedad vascular periférica en estos pacientes que padecen diabetes mellitus y que además presentan hipertensión arterial sistémica? Si consideramos que según las cifras ya mencionadas de la Encuesta Nacional de Salud 2000, aproximadamente 5 millones de personas se encuentran en esta circunstancia, es fundamental que conozcamos dicho riesgo ya que de este conocimiento pudieran surgir futuras decisiones en el manejo de ambas enfermedades.

Hablando en general de riesgo cardiovascular, la presencia de múltiples factores de riesgo, se ha visto incrementa de manera importante la posibilidad de presentar un evento isquémico. Tal vez de los estudios que se han encargado de evidenciar este hecho, el más clásico es el estudio Framingham (26).

Selvin y colaboradores (27) en el análisis que hicieron de los datos aportados por el estudio NHANES mencionan esa clara asociación que existe entre la presencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular y enfermedad arterial periférica, reportando en ese estudio que el 72% de los pacientes presentaba al menos 2 factores de riesgo cardiovascular.

Por otro lado Mehler y colaboradores (28) demuestran que un adecuado control de la presión arterial en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 disminuían de

manera importante el riesgo cardiovascular, en dicho estudio el 13.6% de los pacientes en el grupo manejado de manera intensa presentó algún evento isquémico, mientras que en el grupo con manejo moderado el 38.7% de los pacientes presentaron algún evento isquémico cardiovascular, con  $p=0.046$  (estadísticamente significativo). Dicho estudio tiene las limitantes de que es una cohorte anidada en otro estudio y además de que el manejo intensivo se dio con un calcioantagonista y/o con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y ya que sabemos que los IECA's tienen un gran efecto cardioprotector, el cual incluso es independiente del efecto sobre la presión arterial (29) hubiera sido fundamental que se incluyera en el resultado desglosados los pacientes con calcioantagonista y con IECA por separado y esto no se hizo.

Sin embargo, partiendo del supuesto que surge de este estudio de que la disminución de la presión arterial disminuye los eventos isquémicos, esto una vez que la enfermedad arterial periférica ya se encuentra establecida, es entonces válido pensar que el control de la presión arterial de manera estricta en los pacientes con diabetes mellitus 2 disminuirá entonces el desarrollo de enfermedad vascular periférica al igual que la enfermedad coronaria, e incluso al ir un poco más atrás y comparar a los pacientes con diabetes pero sin hipertensión podremos ver que existen diferencias significativas por el alto riesgo que implica tener dos factores cardiovasculares presentes en un grupo de pacientes.

## **1. Planteamiento del Problema**

. Siendo la diabetes mellitus 2 y la hipertensión arterial dos entidades que frecuentemente se encuentran afectando a un mismo paciente y dado que estas dos entidades son también frecuentemente asociadas con el desarrollo de enfermedad arterial periférica consideramos que el hecho de que ambas se presenten en un mismo paciente pudiera ser causa de un incremento significativo del riesgo de desarrollar enfermedad vascular periférica y por lo tanto de un aumento mucho mayor de riesgo cardiovascular. Por lo que conocer este riesgo asociado en pacientes mexicanos es de gran importancia para diseñar estrategias en el manejo de las mismas con miras a disminuir este riesgo.

## **2. Pregunta de Investigación**

¿Cuál es la frecuencia de insuficiencia arterial periférica en pacientes diabéticos e hipertensos respecto a pacientes solamente diabéticos?

## **3. Justificación**

Aunque existen factores claramente relacionados con el riesgo de presentar enfermedad arterial periférica, existen pocos datos en la literatura del incremento de esta enfermedad cuando existe coexistencia de los factores de riesgo. En este caso en nuestro país con elevadas tasas de diabetes mellitus y de hipertensión arterial

parece ser de gran importancia valorar el incremento de EAP por el riesgo de morbimortalidad cardiovascular en los pacientes que la presentan.

Dicho estudio implica la utilización de mínimos recursos debido a que la valoración inicial de la enfermedad arterial periférica puede ser en un principio realizada en la consulta externa simplemente con la valoración del índice tobillo-brazo, ya que este ha mostrado elevada sensibilidad y especificidad y los resultados pueden redundar tanto en la concientización del médico de primer contacto de la importancia cardiovascular que implica el manejo agresivo de los factores de riesgo y en las instituciones gubernamentales en la importancia de la incorporación de las nuevas terapias a los diferentes cuadros básicos de medicamentos.

#### **4. Hipótesis**

Hipótesis nula: La frecuencia de enfermedad vascular periférica es igual en pacientes diabéticos e hipertensos que en aquellos diabéticos sin hipertensión.

-Hipótesis experimental: La frecuencia de enfermedad arterial periférica es diferente en pacientes diabéticos e hipertensos que en aquellos pacientes diabéticos sin hipertensión.

#### **5. Objetivo General**

- Determinar el incremento de enfermedad vascular periférica en los pacientes que presentan diabetes mellitus 2 y en pacientes con diabetes mellitus 2 y que además

presentan hipertensión arterial sistémica en la consulta externa del Hospital General de Ticomán.

## **6. Objetivos Específicos**

- Valorar la frecuencia de enfermedad vascular periférica en los pacientes con diabetes mellitus en la consulta externa del Hospital General de Ticomán.
- Determinar mediante el índice tobillo- brazo la gravedad de enfermedad vascular periférica en pacientes con diabetes mellitus 2 y con diabetes mellitus 2 e hipertensión en el Hospital General de Ticomán.

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 1. Aspectos Metodológicos

La población analizada fue pacientes de la consulta de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán, SSDF. Se incluyó a pacientes mayores de 18 años que previamente hubieran aceptado participar en el estudio; dichos pacientes tenían el antecedente de haber sido diagnosticados con diabetes mellitus de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) y acordes con la norma oficial mexicana para la diabetes; es decir, al menos dos determinaciones en ayuno de glucosa mayor a 126 mg/dL o una prueba de tolerancia a la glucosa con 75 g de glucosa a las dos horas de más de 200 mg/dL o una única determinación aleatoria con más de 200 mg/dL. Igualmente los pacientes con diagnóstico de hipertensión de acuerdo con los criterios del Séptimo reporte del Comité Nacional conjunto en prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial (JNC 7 por sus siglas en inglés); es decir, con dos determinaciones iguales o mayores a 140/90 mmHg. Previa aceptación por el comité de Ética del Hospital General de Ticomán SSDF, se invitó al paciente a participar en el estudio, y se solicitó la firma del “consentimiento de informado”. La identificación de los pacientes se realizó mediante su búsqueda en los expedientes del propio hospital. En su cita inicial se determinó el índice tobillo-brazo para lo que se utilizó el doppler vascular LifeDop L150R, fabricado por Summit Dopplers en los Estados Unidos de América y se solicitaron estudios de laboratorio basales: glucemia, urea y creatinina, perfil de lípidos.

## 2. Diseño

Transversal, analítico y comparativo.

## 3. Definición de Variables

VARIABLE (Índice / indicador)	TIPO	FUENTE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
<b>HIPERTENSIÓN ARTERIAL</b>	Dependiente	Se toma de los antecedentes en el expediente clínico el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica. En caso de que el diagnóstico con los datos en el expediente sea dudoso se excluirá al paciente.	Tensión arterial $\geq 140 / 90$ mmHg en pacientes sin Diabetes Mellitus (DM), y $\geq 130 / 80$ mmHg en pacientes con DM	Cualitativa nominal	1) Con hipertensión arterial 2) Sin hipertensión arterial
<b>Diabetes mellitus</b>	Dependiente	Se toma de los antecedentes en el expediente clínico el diagnóstico de diabetes mellitus 2. En caso de que el diagnóstico con los datos en el expediente sea dudoso se excluirá al paciente.	- Mediante determinación de una glucemia mayor a 200 mg/dL en cualquier momento. - Glucemia en ayuno mayor a 126 mg/ dL. - Más de 200 mg/ dL después de la ingesta de 75 g de glucosa.	Cualitativa nominal	1) Con diabetes mellitus 2. 2. Sin diabetes mellitus 2.
<b>INDICE TOBILLO/BRAZO</b>	Dependiente	Ultrasonido Doppler para determinar la T/A brazo-tobillo	Con el paciente en posición supina, y con ayuda de ultrasonido Doppler, se obtiene el índice tobillo/brazo (ITB) midiendo la presión arterial sistólica de extremidades inferiores (arteria tibial posterior y dorsal pedía) como extremidades superiores (arteria braquial) de forma bilateral. Se divide por separado el valor sistólico de cada pierna entre el valor sistólico más alto de ambos brazos, y se considera con PAD si el ITB es igual o menor a 0.9.	Cuantitativa continua	1) ITB mayor de 0.90 2) ITB igual o menor de 0.9
<b>OBESIDAD</b>	Dependiente	Índice de masa corporal	Resultado del cálculo de índice de masa corporal = $\text{Peso} / (\text{talla}^2)$	Cualitativa ordinal	Grados de obesidad 1) Menor a 18.4 2) 18.5 - 24.9 3) 25 - 29.9 4) 30 - 34.9 5) 35 - 39.9

				6) mayor o igual a 40
<b>FUNCIÓN RENAL</b>	Dependiente	Análisis en Suero	Función renal de acuerdo a los diferentes estadios de falla renal en función del cálculo de Depuración de Creatinina por fórmula de Cockcroft Gault.	Cualitativa ordinal 1. $\geq 90$ ml/min 2. 60-89ml/min 3. 30-59 ml/min 4. 15-29ml/min 5. < 15

#### 4. Selección de la Muestra

##### **Criterios de inclusión:**

- Edad mayor a 18 años
- Pacientes con diabetes mellitus 2 diagnosticada previamente y sin el diagnóstico de hipertensión arterial para el primer grupo.
- Pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus 2 y con hipertensión arterial sistémica también diagnosticada previamente para el grupo 2.

##### **Criterios de no inclusión**

a. en el grupo de diabéticos e hipertensos.

- Tener menos de 18 años.
- Ser fumador.
- Estar en sustitución de la función renal mediante diálisis o hemodiálisis.

- Tener diagnóstico de enfermedad vascular periférica previo al diagnóstico de diabetes mellitus.
- Índice de masa corporal mayor a 45 kg/m<sup>2</sup>.
- Tener amputadas ambas extremidades torácicas o ambas extremidades pélvicas.
- Tener diagnóstico de coartación aórtica.
- Tener diagnóstico de aneurisma aórtico.
- Tener diagnóstico de enfermedad vascular periférica aguda.

b. en el grupo de diabéticos.

- Ser menor de 18 años.
- Ser fumador
- Estar en sustitución de la función renal mediante diálisis o hemodiálisis.
- Tener diagnóstico de enfermedad vascular periférica previo al diagnóstico de diabetes mellitus.
- Índice de masa corporal mayor a 45 kg/m<sup>2</sup>.
- Tener amputadas ambas extremidades torácicas o ambas extremidades pélvicas.
- Tener diagnóstico de coartación aórtica.
- Tener diagnóstico de aneurisma aórtico.
- Tener diagnóstico de enfermedad vascular periférica aguda.
- Negarse a participar en el estudio.
- Ser hipertenso.

### **Criterios de Eliminación**

- Retiro voluntario del estudio
- Obtención de muestras biológicas no útiles para evaluación.

### **Criterios de Interrupción**

- Ninguno.

## **5. Tipo de Muestreo**

Pacientes consecutivos de la consulta de Medicina Interna del H. G. Ticomán, detectados durante la consulta médica con los antecedentes de ser diabéticos o diabéticos e hipertensos según reporte en el expediente y con datos claros que sustenten estos diagnósticos.

## **6. Cálculo de la Muestra**

El cálculo del tamaño muestral se realizó en base a la prevalencia estimada de SM y el tipo de diseño experimental (34)

***Fórmula para cálculo de tamaño de muestra en estudios transversales***

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 (p(1-p))}{d^2}$$

donde:

n = cálculo del tamaño de muestra.

$Z_{\alpha/2}$  = valor Z del error alfa con una confianza de 95%, asignando a alfa = 0.05

p = prevalencia poblacional esperada para el evento en estudio (de acuerdo a reportes previos).

d = diferencia entre el valor de prevalencia poblacional esperada y el error aceptable.

Sustituyendo:

La prevalencia de enfermedad vascular periférica en diabéticos es de 26.2% y en hipertensos de 3.4%, la menor diferencia es de 17.8% y 3% respectivamente.

Promedio de prevalencia poblacional esperada = 22.4%

Promedio de diferencia entre el valor esperado de prevalencia y el error = 11.75

$$n = (1.96)^2 [0.224 (1-0.224)] / (0.117)^2$$

$$n = 3.8416 (0.1738) / .0136$$

$$n = 49$$

## **7. Procedimientos**

Durante la consulta, el residente en la consulta responsable del proyecto detectó los casos de diabetes mellitus 2 y de hipertensión arterial que cumplieran con los criterios ya establecidos; se procedía en todo caso a registrar los datos antropométricos del paciente, así como su tensión arterial y el índice tobillo/brazo.

Una vez detectados los pacientes y sólo en caso de que al momento de la consulta no contaran con resultados de laboratorio de los tres meses más recientes se citaron en el fin de semana más próximo para toma de muestras de laboratorio.

Dicha evaluación incluyó además de la toma de muestras el cálculo de la depuración de creatinina con la fórmula de Crockoff-Gauld con los resultados de laboratorio actualizados.

## **8. Plan de Análisis Estadístico**

Para la descripción estadística de los resultados se utilizará media, rangos, porcentajes y desviación estándar. Para la estadística analítica se utilizará t de student, U de Mann-Whitney y razón de momios. Se considerará como significancia estadística una p menor de 0.05.

## IV. RESULTADOS

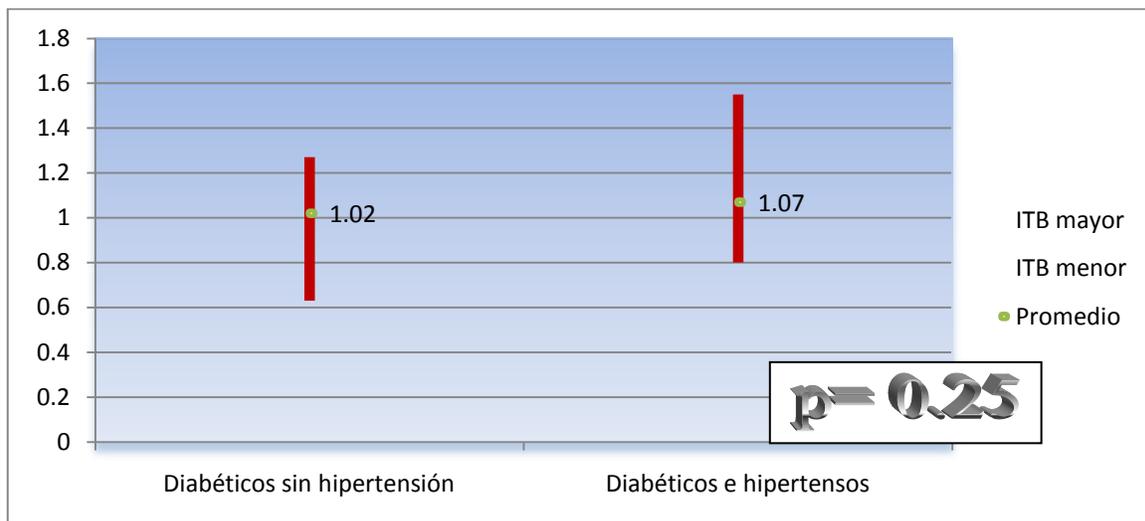
Se incluyeron un total de 50 pacientes de los cuales 25 se asignaron al grupo de pacientes con diabetes mellitus 2 y 25 al grupo de pacientes con diabetes mellitus 2 e hipertensión arterial sistémica; las características basales de los pacientes se detallan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características basales de los pacientes en ambos grupos			
Variable	DM2 (n=25)	DM2 + HAS (n=25)	p†
Género			.01 (IC 95% .06-.42)
Masculino	3	9	
Femenino	22	16	
Edad	53.68 años	45.04 años	0.36 (IC 95% -3.50 a 9.18)
IMC	31.25 kg/m <sup>2</sup>	30.67 kg/m <sup>2</sup>	0.70 (IC 95% -2.47 a 3.61)
Glucemia	156.16 mg/dL	178.32 mg/dL	0.24 (IC 95% -59.72 a 15.40)
Colesterol	209.67 mg/dL	214.36 mg/dL	0.76 (IC 95% -36.1 a 26.71)
LDL	109.57 mg/dL	129.09 mg/dL	0.16 (IC 95% -47.55 a 8.52)
HDL	37.84 mg/dL	34.66 mg/dL	0.30 (IC 95% -2.99 a 9.35)
Triglicéridos	315.32 mg/dL	325.71 mg/dL	0.79 (IC 95% -89.57 a 68.79)
Dep. Creatinina calculada‡	116.01 ml/min	114.42 ml/min	0.92 (IC 95% -34.24 a 37.43)
Índice tobillo-brazo	1.02 mmHg	1.07 mmHg	0.25 (IC 95% -0.16 a 0.04)
*Se compararon mediante la prueba t de student. ** Todas las variables cuantitativas son manejadas con su media. DM2=diabetes mellitus 2, HAS=hipertensión arterial sistémica † Se consideró una p < 0.05 como estadísticamente significativa. ‡ Calculada mediante la fórmula de Crockoff-Gault.			

De las características basales de ambos grupos cabe resaltar que las variables son estadísticamente homogéneas; siendo sólo diferentes la distribución por géneros en los grupos, sin que esto lo consideremos relevante para nuestros resultados pues en los diferentes estudios que en relación a la epidemiología del padecimiento no se ha visto que haya diferencias de géneros. De los demás factores de riesgo considerados en el análisis es de importancia que la distribución de pacientes con dislipidemia es equivalente en los dos grupos, así como su función renal.

La medición de índice tobillo brazo en los diferentes grupos nos permite la realización de la siguiente gráfica:

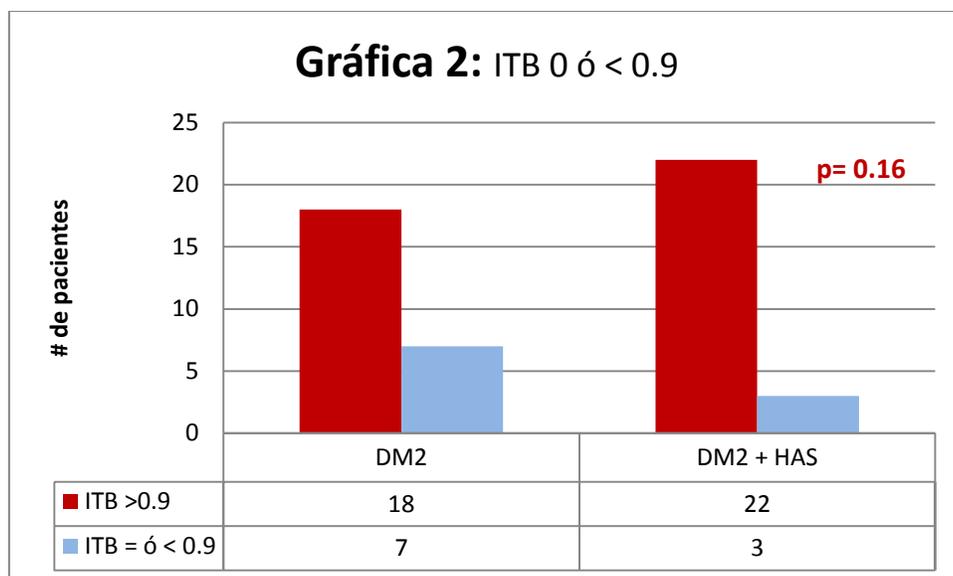
Gráfica 1. Comparación de la media del ITB entre los grupos.



\*ITB= índice tobillo-brazo.

Al comparar los valores del ITB entre los grupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

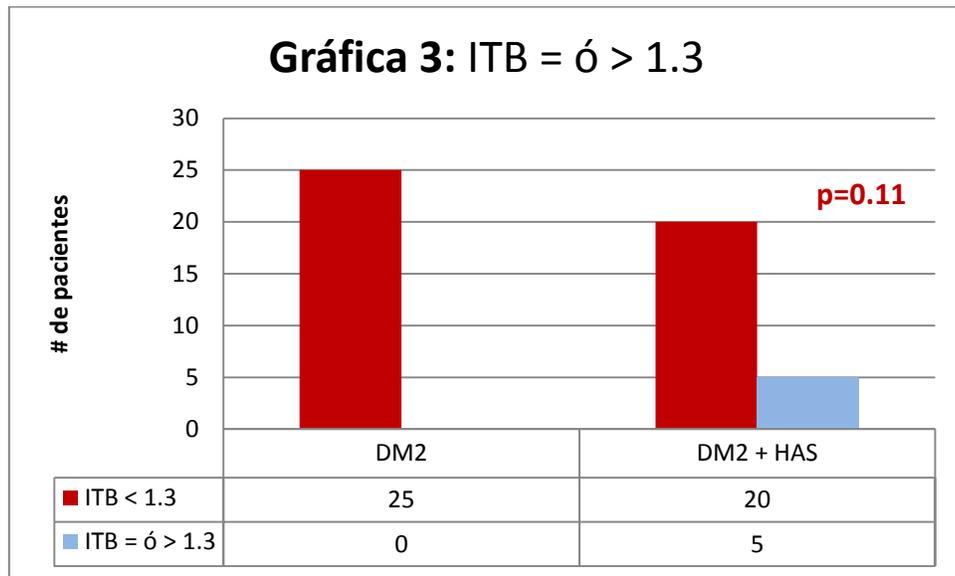
Tomando en consideración un índice tobillo-brazo igual o menor a 0.9 como insuficiencia arterial periférica, observamos que en el grupo de los pacientes diabéticos sin hipertensión, 7 pacientes (28%) tuvieron insuficiencia arterial periférica, mientras que en el grupo de diabéticos hipertensos 3 pacientes (12%) la presentaron; es decir OR 2.85 con IC 95% 0.64-12.64 ( $p= 0.16$ ).



Al considerar tanto el ITB igual o menor a 0.9 así como el igual o mayor a 1.3 como insuficiencia arterial periférica (en este último caso por las razones que ya mencionamos previamente) tenemos que, tanto en el grupo de pacientes sólo con diabetes mellitus 2 como en el grupo con diabetes mellitus 2 e hipertensión arterial sistémica hubo 7 pacientes con EAP (28%).

Sin embargo, al tomar en cuenta que el ITB igual o superior a 1.3 significaría una expresión máxima de insuficiencia arterial, con un componente de calcificación de la íntima de las arterias, con imposibilidad para colapsarse ante la presión del esfigomanómetro, se encontró entonces que 4 pacientes (15.38%) en el grupo de

diabéticos e hipertensos presentaban un ITB por encima de 1.3, mientras que ningún paciente en el grupo de diabetes sin hipertensión alcanzó esta cifra, lo que nos da un OR de 10.6, con IC 95% 0.54 – 207.7, con una  $p= 0.11$ .



## V. Discusión

No existe un incremento significativo en la presentación de insuficiencia arterial periférica en los pacientes hipertensos que son diabéticos. Si bien incluso en las consideraciones iniciales existía diferencia entre los grupos que podría sugerir que incluso la hipertensión podría ser un factor protector, dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas y se diluían en cuanto se consideraba al ITB superior a 1.3 como insuficiencia arterial periférica. Estos datos concuerdan con las conclusiones referidas en las guías actuales de insuficiencia arterial periférica donde se menciona que los estudios de asociación entre la hipertensión arterial sistémica y la enfermedad arterial periférica son contradictorios en diversos estudios y que en los estudios en que se ha observado asociación esta ha sido débil (5), a diferencia de la asociación de estos dos factores de riesgo en la enfermedad coronaria y la enfermedad vascular cerebral donde la reducción de la presión arterial reduce de manera significativa la aparición de eventos isquémicos en pacientes con DM2 (28). Un dato interesante que se observó en este estudio fue la presentación de un ITB igual y mayor a 1.3, lo que si bien por definición no puede ser considerado insuficiencia arterial periférica, sí refleja habitualmente calcificación de la íntima de las arterias y en general suele asociarse a la diabetes mellitus y a la insuficiencia renal crónica; en nuestros datos este índice se presentó en 4 pacientes del grupo con hipertensión y en ninguno de los pacientes con diabetes solamente. Ya Resnick y cols. (31) reportaban en 2004, la asociación entre un ITB en ese estudio mayor a 1.4 y el incremento de la mortalidad por causa cardiovascular equivalente al observado con ITB iguales ó menores a 0.9; desafortunadamente no habiendo sido diseñado

con ese objetivo nuestro estudio y por lo tanto el cálculo de la n, los resultados no son significativos (OR de 10.6, con IC 95% 0.54 – 207.7, p=0.11) y se requieren nuevos estudios para corroborar si efectivamente la hipertensión arterial periférica incrementa de manera significativa la insuficiencia arterial periférica.

Nuestro estudio tiene las limitantes de no haber considerado el tiempo de evolución de la diabetes mellitus 2 como de la hipertensión arterial sistémica, además de no haberse considerado la terapéutica dentro de las variables que pudieron haber influido en los resultados. Sin duda es el riesgo cardiovascular aun un campo abierto que en el futuro aportará con nuevas investigaciones respuesta a las aun innumerables interrogantes.

## **VI. Conclusiones**

No existen diferencias significativas en la presentación de la enfermedad arterial periférica en los pacientes que padecen diabetes mellitus 2 e hipertensión arterial sistémica comparados con los pacientes que padecen diabetes mellitus 2 sin hipertensión. Aunque existe diferencia en el número de pacientes con ITB mayor a 1.3 en el grupo con HAS, lo que es un factor de riesgo independiente para muerte por enfermedad cardiovascular, el tamaño de la muestra no permite conclusiones definitivas y se requiere un nuevo estudio con diseño para este objetivo.

## **VII. Recomendaciones**

Aunque en este estudio no parece existir aumento del riesgo de enfermedad arterial periférica significativo en los pacientes con hipertensión y diabetes mellitus 2 comparados con los pacientes que padecen diabetes mellitus 2 sin hipertensión, es importante considerar que el control de presión arterial en los pacientes con diabetes mellitus claramente reduce el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, tales como infarto agudo al miocardio y enfermedad vascular cerebral por lo que sin duda son vigentes las metas actuales de reducción de la presión arterial en los pacientes con diabetes mellitus 2.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shamma NW. Epidemiology, clasification, and modificable risk factors of peripheral arterial disease. Vasc Health Risk Manag 2007;3(2):229-234.
2. McDermott MM. The magnitude of the problem of peripheral arterial disease: Epidemiology and clinical significance. Am Fam Physician 2006;73 supp 4:S2-S7.
3. Gey DC, Lesho EP, Manngold J. Management of peripheral arterial disease. Am Fam Physician 2004;69:525-532.
4. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease. Morbidity and mortality implications. Circulation 2006;114:688-699.
5. Hirsch,AT, Haskal,ZJ, Hertzler,NR, et al: ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. Circulation 2006; 113(11):e463-e654.
6. CDC. Cigarette smoking among adults United States, 2006. MMWR 2008;57(45):1121-1126.

7. Tapia-Conyer R. Panorama epidemiológico del tabaquismo en México. *Salud Publica Mex* 2001;43:478-484.
8. White C. Intermittent Claudication. *N Eng J Med* 2007;356:1241-1250.
9. McDermott MM, Liu K, Greenland P, Guralnik JM, Criqui MH, Chan C et al. Functional decline in peripheral arterial disease. Associations with the ankle brachial index and leg symptoms. *JAMA* 2004;292:453-461.
10. Gradinscak DJ, Young N, Jones Yvette, O'neil D, Sindhusake D. Risks of outpatient angiography and interventional procedures: a prospective study. *AJR* 2004;183:377-381.
11. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol* 1996;22(4):391-398.
12. Fowkes FG. The measurement of atherosclerotic peripheral disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol* 1988;17:248-254.
13. Feigelson HS, Criqui MH, Fronck A, Langer RD, Molgaard CA. Screening for peripheral arterial disease: the sensitivity, specificity and predictive value of noninvasive tests in a defined population. *Am J Epidemiol* 1994;140:526-534.
14. Nassoura ZE, Ivatury RR, Simon RJ. A reassessment of Doppler pressure indices in the detection of arterial lesions in proximity penetrating injuries of extremities: a prospective study. *Am J Emerg Med* 1996;14:151-156.
15. Shah DJ, Brown D, Kim RJ, Grizzard JD. Magnetic resonance evaluation of peripheral arterial disease. *Cardiol Clin* 2007;25:185-212.
16. Stacul F, Adam A, Becker CR, et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(suppl):59K-77K.

17. Bhatt DL. Identification of and management approaches for the high-risk patient. *Am J Cardiol* 2006;98(suppl):22Q-29Q.
18. Criqui MH, Longer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ et al. Mortality over a period of ten years in patients with peripheral arterial disease. *N Eng J Med* 1992;326:381-386.
19. Lipsitz S, Kim S. Antithrombotic therapy in peripheral arterial disease. *Cardiol Clin* 2008;26:289-298.
20. Antithrombotic trialists' collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
21. Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, Williams LW, Kuntz KM, Hunink M. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel or both for secondary prevention of coronary heart disease. *N Eng J Med* 2002;346:1800-1806.
22. Neri-Serneri, Coccheri S, Marubini E, Violi F. Picotamide, a combined inhibitor of thromboxane A2 synthase and receptor, reduces 2-year mortality in diabetic with peripheral arterial disease: the DAVID study. *Eur Heart J* 2004;25:1845-1852.
23. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2002;90:1314–19.
24. Stevens G, Díaz RH, Thomas KJ, Rivera JA, Carvalho N, Barquera S et al. Characterizing the epidemiological transition in Mexico: National and subnational burden of diseases, injuries and risks factors. *PLoS Med* 2008;5(8):e125.

25. Velázquez-Monroy O, Rosas-Peralta M, Lara-Esqueda A, Pastelín-Hernández G, Grupo ENSA-2000, Attie F et al. Hipertensión arterial en México: Resultados de la encuesta nacional de salud (ENSA) 2000. Arch Cardiol Mex 2002;72:71-84.
26. Kannel WB. Framingham study insights into hypertensive risk of cardiovascular disease. Hypertense Res 1995;18:181-196.
27. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States. Results from the national health and nutrition examination survey, 1999-2000. Circulation 2004;110:738-743.
28. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, Esler A, Schrier RW, Hiatt WR. Intensive Blood Pressure Control Reduces the Risk of Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Arterial Disease and Type 2 Diabetes. Circulation 2003;107:753-756.
29. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high risk patients. N Eng J Med 2000;342:145-153.
30. Mejía-Aranguré JA et al. El tamaño de la muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. Bol Med Hosp Infant Mex 1995;52:381.
31. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, MPH, Fabsitz RR et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-Cause and cardiovascular disease mortality the strong heart study. Circulation 2004;109:733-739.

## IX. ANEXOS

### 1. Cronograma de Actividades

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	2008	2009	2010
<b>a)</b> Elección del Tema	Dr. Eduardo Medina García	X		
<b>b)</b> Recopilación Bibliográfica	Dr. Eduardo Medina García	X		
<b>c)</b> Inclusión de pacientes, obtención de muestras	Dr. Eduardo Medina García	X	X	
<b>d)</b> Medición de índice Tobillo/Brazo	Dr. Eduardo Medina García	X	X	
<b>e)</b> Evaluación de los datos y análisis de resultados	Dr. Eduardo Medina García			X
<b>f)</b> Preparación del manuscrito / publicación	Dr. Eduardo Medina García			X

2. Hoja Recolectora de Datos:

**Hoja Recolectora de Datos**

<b>Nombre:</b>		
<b>Edad:</b>	<b>Peso:</b>	<b>Talla:</b>
<b>IMC:</b>	<b>T/A:</b>	<b>No. Exp:</b>
<b>Índice Tobillo/Brazo:</b>		
<b>Química sanguínea::</b>		
<b>Glucosa:</b>		
<b>Colesterol Total:</b>		
<b>Triglicéridos:</b>		
<b>Depuración de</b>		
<b>Creatinina:</b>		
<b>Síntomas de</b>		
<b>insuficiencia arterial:</b>		

### 3. Carta de Consentimiento Informado

Día	Mes	Año

A quien corresponda.

Yo \_\_\_\_\_ acepto libre y voluntariamente participar en el estudio: **“Insuficiencia arterial periférica en pacientes diabéticos comparados con diabéticos hipertensos”**, que se realiza en esta institución y cuyos objetivos consisten en evaluar manifestaciones cardiovasculares en pacientes con síndrome metabólico, utilizando métodos sencillos y útiles en la atención de consulta externa.

Estoy consciente de que los procedimientos y pruebas para lograr los objetivos mencionados consisten en toma de muestra sanguínea y realización de ultrasonido de extremidades, sin riesgos significativos para mi persona.

Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios. Estimar el riesgo individual de complicaciones cardiovasculares en un paciente con diabetes mellitus y el cambio respecto a pacientes que además padezcan hipertensión arterial sistémica durante la consulta externa, permitiendo un tratamiento más dirigido al problema del paciente, y obtener información acerca de las complicaciones crónicas de estas enfermedades.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

Así mismo, cualquier trastorno temporalmente relacionado con esta investigación podrá consultarlo con el Médico Tratante en turno, ó con los Médicos Investigadores responsable < Dr. Eduardo Medina García, Dr. Germán Vargas Ayala y el Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra>.

En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

<b>Nombre.</b>		<b>Firma.</b>
(En caso necesario, datos del padre, tutor o representante legal)		
Domicilio.	Teléfono	
<b>Nombre y firma del testigo.</b>		<b>Firma.</b>
Domicilio.	Teléfono	
<b>Nombre y firma del testigo.</b>		<b>Firma.</b>
Domicilio.	Teléfono	

c.c.p investigador.