



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

TITULO

**EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DEL SERVICIO
DE GASTROENTEROLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20
DE NOVIEMBRE.**

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. LOURDES GUADALUPE PEDROZA TERÁN

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

GASTROENTEROLOGIA

ASESORES:

Dr. Jesús Gerardo López Gómez
Dr. Tomás Cortés Espinosa
Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca
Dr. Víctor Hugo Ahumada Topete

CIUDAD DE MEXICO, FEBREEO 2019



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.

Dr. Mauricio Di Silvio López
Jefe de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE

Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez
Jefa del Servicio de Gastroenterología
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE

Dr. Jesús Gerardo López Gómez
Médico Adscrito del Servicio de Gastroenterología
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE

Dr. Tomás Cortés Espinosa
Médico Adscrito del Servicio de Gastroenterología
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE

Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca
Unidad de Investigación
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE

DEDICATORIAS

Recuerdos del día en que decidí realizar la especialidad en Gastroenterología invaden mi mente, renace en mi la incertidumbre y el miedo, simplemente tome las alas y volé. Tras 7 años, confirmo que elegí el camino largo pero lleno de las más grandes satisfacciones.

El ciclo se cierra, inicia la transformación de un sueño en una realidad, pero que aún no termina.

Gracias Dios, por permitirme ser lo que soy, vivir momentos buenos, malos, sonreír y llorar, tropezar y levantarme, hasta alcanzar la meta.

Inigualable es la dicha de obtener un título más, crecer profesionalmente y personalmente te lo debo nuevamente a ti, Víctor Hugo.

Nadie más que tú merece adueñarse de estos párrafos, autor intelectual del análisis estadístico.

A mi hija, lo mejor de mi vida, por alegrar y darle sentido al último año de esta trayectoria.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, sin ellos no sería yo. Por el ejemplo de vida, muy orgullosa de ustedes les dedico este trabajo.

A mis hermanas y hermano, que siempre están conmigo en la distancia.

A mi familia Ahumada Topete, por su gran apoyo incondicional.

Por supuesto, a mis profesores, que están en este trabajo implícita o explícitamente, son lo más importante profesionalmente y dejan huella en mi formación.

A mis compañeros, porque el trabajo en equipo resulta mejor, la enseñanza recíproca y en especial mención porque conocí a un amigo para toda la vida.

INDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	8
ANTECEDENTES.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	12
HIPOTESIS.....	12
OBJETIVOS.....	12
MATERIAL Y METODOS.....	13
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	32
ANEXOS.....	35

1. RESUMEN.

EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE.

Introducción: Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen evidencia de enfermedad vascular prematura con alteraciones estructurales, cambios funcionales y bioquímicos indicativos de aterosclerosis subclínica.

Objetivo: Evaluar el riesgo cardiovascular en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal, analítico, comparativo. Se determinó el grosor de la íntima media carotídea, vasodilatación mediada por flujo y niveles de homocisteína con el grado de actividad de la enfermedad en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, con un grupo control.

Resultados: En total 19 pacientes con CUCI y 11 pacientes con Crohn, edad media CUCI fue de 49.4±19.5 y Crohn 42.2±16.3. La homocisteína en 9.6±4.2 $\mu\text{mol/L}$ en CUCI y 9.1±5.7 $\mu\text{mol/L}$ en Crohn. La carótida izquierda de 0.83mm DE ±1.6mm en Crohn, carótida derecha de 0.84mm DE ±0.19mm en enfermedad de Crohn, $p=0.001$. La vasodilatación mediada por flujo 15.5% en los pacientes con CUCI, $p=0.69$ y Crohn 11.1% $p=0.29$. Sin relación con el grado de actividad.

Discusión: Se evaluó el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sin comorbilidades, comparado con un grupo control, se encontró un ligero predominio en el engrosamiento de la íntima media carotídea en pacientes con enfermedad de Crohn, con significancia estadística, pero en la correlación y regresión logística no demostró significancia.

Conclusiones: La relación con inflamación crónica y daño endotelial continua vigente a pesar de que en nuestro estudio no se haya podido confirmar, quizá se requiera un mayor número de muestra y quizá podrían ser de utilidad en un futuro la realización de estudios multicéntricos en población mexicana para poder demostrarlo.

Palabras Clave: enfermedad inflamatoria intestinal, rigidez arterial, íntima media carotídea, homocisteína.

2.- ABREVIATURAS

EII- Enfermedad Inflamatoria Intestinal

CUCI- colitis ulcerosa crónica idiopática

CIMT (Carotid Intima-Media Thickness Test) por sus siglas en ingles.

FMD (Flow-Mediated dilation) por sus siglas en ingles.

3.- INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen evidencia de enfermedad vascular prematura con alteraciones estructurales, cambios funcionales y bioquímicos indicativos de aterosclerosis subclínica, lo cual les condiciona un riesgo incrementado de enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular. ⁽¹⁾

Lo anterior, se relaciona con niveles incrementados de proteína C reactiva, y calprotectina. También se han visto implicados niveles elevados de homocisteína hasta 4.6 veces más y polimorfismos del NOD2, los cuales se asocian con aterosclerosis subclínica, particularmente en mujeres y adultos jóvenes. ^(2,3,5,8)

Por otro lado, también tienen un riesgo cardioembólico incrementado atribuido a factores como trombocitosis, aumento en los niveles de factores V, VIII y fibrinógeno, deficiencia de antitrombina III y disminución de proteína S, por lo que se puede suponer que el estado proinflamatorio es el principal factor de riesgo. Debido a que en nuestros pacientes, no son de utilidad los scores convencionales de riesgo cardiovascular para determinarlo, el engrosamiento de la íntima media carotídea y un índice bajo de tonometría arterial de pulso, se pueden considerar los predictores de futuros eventos cardiovasculares. ^(4,5,6)

Diversos estudios han demostrado que existe asociación entre el riesgo cardiovascular y el grado de actividad de la enfermedad, pero no con la duración de la enfermedad, pretendiendo que la terapia biológica puede modificar este riesgo; sin embargo, no se ha estudiado si efectivamente el riesgo disminuye una vez establecida una terapia y manteniendo el control de la enfermedad. ^(7,9,10)

4.- ANTECEDENTES

La enfermedad inflamatoria intestinal es el resultado de la combinación de múltiples factores genéticos, ambientales e inmunológicos. Se ha propuesto que este grupo de pacientes tienen una baja incidencia de presentar factores de riesgo cardiovasculares bien conocidos, como obesidad, dislipidemia, diabetes e hipertensión, por lo que se supondría que su riesgo cardiovascular es menor. Sin embargo, se han encontrado otros factores derivados de la inflamación como marcadores subclínicos de daño orgánico y riesgo cardiovascular como la rigidez arterial. La inflamación crónica y recaídas de la enfermedad alteran la composición arterial, degenerando las fibras elásticas con un incremento en material colágena y depósito de calcio, resultando en rigidez y dilatación de vasos. ^(1,2)

El estándar de oro para medir la rigidez arterial es la velocidad de onda de pulso carotideo-femoral, lo cual es un equivalente a la rigidez de la aorta, dicho mecanismo se encuentra mediado por distintas vías: reducción del óxido nítrico e incremento de endotelina-1, hiperplasia vascular de células espumosas por la vía de las metaloproteinasas mediado por incremento del stress oxidativo, incremento en la síntesis de colágena, incremento en niveles circulantes de interleucina 1 TF-alfa. Incremento en PCR con reducción de función endotelial. ^(2,3,5,8)

Por lo anterior mencionado se puede considerar a la rigidez arterial como un factor de riesgo cardiovascular independiente. También se han visto implicados niveles elevados de homocisteína hasta 4.6 veces más y polimorfismos del NOD2, los cuales se asocian con aterosclerosis subclínica, particularmente en mujeres y adultos jóvenes. ^(9,10,11)

En un metanálisis realizado por Siddharth Singh et al, donde se evaluaron 11 estudios de cohorte y casos y controles, se encontró que los pacientes con EII tiene 3 veces más riesgo que la población general de presentar un evento tromboembólico venoso. 2.2 (IC 95%, 1.83-2.65), CUCI (2.57; 95% CI: 2.02-3.28) Crohn (2.12; 95% CI: 1.40-3.20) y se encuentra relacionado con el grado de actividad de la enfermedad de moderada a severa.⁽¹²⁾

En un estudio transversal realizado por Arun Raghav et al, en EUA se analizaron pacientes de 18-60 años de edad hospitalizados en el 2006 con diagnóstico de EII Crohn y CUCI y se evaluó la mortalidad hospitalaria por causas cardiovasculares. Fueron en total 148,000 pacientes de los cuales 45,933 CUCI, 100,519 Crohn. Enfermedad isquémica cardiaca se presentó en menos del 0.1% (10%), no encontrándose relación con IBD (OR 0.6; IC 0.56-0.65), CUCI 0.56 (IC 0.49-0.63) y Crohn 0.62 (IC 0.56-0.68). encontrando mayor asociación con isquemia mesentérica (OR 3.4; IC 95% 2.9-4.0) y enfermedad trombotica venosa 1.38, IC 95% 1.25-1.53), arritmias en mujeres jóvenes 18-39 años, principalmente en CUCI (OR 2.05, IC 95% 1.72-2.44).⁽¹³⁾

Existe un riesgo de 1.1-3.6 veces de enfermedad del ventrículo en la EII, que afecta al 0.55-6.15% de los pacientes, los riesgos aumentan durante un brote o con inflamación crónicamente activa, lo cual se ha demostrado solo en algunos estudios, no encontrándose como tal asociación con otros estudios^(14.)

Uno de los más grandes estudios hasta el momento publicado es el metanálisis realizado por Luca Zanoli et al, donde se incluyeron 8 estudios se encontró un incremento en la velocidad de onda de pulso carotideo-femoral en 342 pacientes con colitis ulcerativa vs 435 pacientes grupo control, diferencia media de 1.08 z-score; 95%IC 0.55-1.61 z score $p < 0.0001$. Así como también en 234 pacientes con enfermedad de Crohn vs 405 grupo control diferencia media 1.34 z-score; 95% IC 0.71-1.97 z-score; $p < 0.0001$. Encontraron también una reducción en la velocidad de flujo (B-2.6m/s; 95% IC -4.9-0.2m/s) en aquellos que se encontraban en tratamiento con biológico anti-TNF, sin encontrar diferencia entre aquellos que se encontraban con actividad y remisión de la enfermedad $p < 0.20$. Sin encontrar diferencias entre CUCI o Crohn ($p 0.43$).⁽¹⁷⁾

Por lo tanto, se ha propuesto en algunos estudios que este riesgo de presentar eventos tromboembólicos como eventos vasculares cerebrales, trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar y enfermedad coronaria disminuyen con la terapia biológica y el control de la enfermedad, encontrándose una disminución significativa. En el estudio de Zanoli et al, en comparación con los

grupos controles, los sujetos con colitis ulcerosa y aquellos con enfermedad de Crohn resultados tener mayor PWV carótido-femoral ($7,0 \pm 1,1$, $7,8 \pm 1,7$ y $8,0 \pm 1,6$ m / s, respectivamente, $P < 0,001$) y PWV radial carótida ($7,2 \pm 0,9$, $8,8 \pm 1,4$ y $8,8 \pm 1,3$ m / s, respectivamente, $P < 0,001$). En los modelos totalmente ajustados, la velocidad de onda de pulso carotideo-femoral se asoció positivamente con la duración de la enfermedad, mientras que la velocidad de onda de pulso radial-carotídea se asoció con los niveles de proteína C reactiva y los antecedentes de recaída. En el análisis la velocidad de onda de pulso carotideo-femoral totalmente ajustado aumentó significativamente en el seguimiento en sujetos con EII tratados con salicilatos pero no en aquellos tratados con esteroides y azatioprina o anti TNF-alfa. ⁽¹⁹⁾

El endotelio juega un papel importante en el mantenimiento de la función y la estructura vascular a través de la producción y liberación de óxido nítrico bajo la influencia de agonistas y a través de situaciones de estrés.²² En la investigación clínica generalmente se evalúa la función endotelial para definir aterosclerosis temprana, midiendo el grado de vasodilatación en pacientes que tienen factores de riesgo cardiovascular, se puede medir por la vasodilatación mediada por flujo (FMD) de la arteria braquial. La FMD es un marcador no invasivo de la función endotelial en diversos estados de enfermedad y ha sido estudiada en pocos estudios, identificando 4 estudios clínicos en pacientes con EII hasta el momento. Schinzari et al ¹¹ reportaron que la función endotelial se ve principalmente afectada en pacientes con enfermedad de Crohn, pero no hubo relación con CUCI. Otro estudio es el realizado por Principi et al²³ quienes evaluaron la disfunción endotelial en 26 pacientes con Enfermedad de Crohn y 23 pacientes con CUCI y mostraron que la FMD era significativamente menor tanto en Enfermedad de Crohn como en CUCI que en los grupos de control.

5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal pueden presentar un riesgo cardiovascular incrementado, sin embargo, su evaluación de rutina no contempla una evaluación de riesgo cardiovascular, y por lo tanto no se conoce el grado de riesgo en esta población.

6.- JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen un estado proinflamatorio crónico per se, que se ha relacionado con un riesgo cardiovascular elevado y la actividad de la enfermedad. El engrosamiento de la íntima media carotídea, un índice más bajo de tonometría arterial de pulso y los niveles elevados de homocisteína pueden ser los principales factores asociados medibles y los cuales contribuyen a un incremento del riesgo cardiovascular en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, el no siempre es directamente proporcional al nivel de actividad de la enfermedad. Se desconoce su comportamiento y su reversibilidad con la evolución de la misma y el control de la enfermedad. No existen estudios con suficiente evidencia en nuestro país para fundamentar esta asociación lo que nos permitiría tomar las medidas preventivas y terapéuticas indispensables en nuestros pacientes.

7.- HIPOTESIS

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen un riesgo cardiovascular incrementado.

8.- OBJETIVO GENERAL

Evaluar el riesgo cardiovascular en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

8.- OBJETIVOS ESPECIFICOS

8.1 - Medir el grosor de la íntima media carotídea.

8.2- Medir la resistencia arterial periférica.

8.3- Medir niveles de homocisteína.

9.- METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN

9.1- DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, transversal, analítico, comparativo. Se compararon pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, con pacientes sanos. El riesgo cardiovascular se determinó mediante: 1) el grosor de la íntima media carotídea, 2) índice de reactividad vascular y 3) niveles de homocisteína independientemente del estado de actividad o remisión de la enfermedad.

9.2- POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal del servicio de Gastroenterología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre.

9.3 UNIVERSO DE TRABAJO

Centro médico nacional 20 de noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

9.4 TIEMPO DE EJECUCIÓN

01 de Mayo del 2017 a 1 de agosto del 2018.

9.5 Esquema de selección.

9.51- DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL.

Pacientes adultos sanos.

9.52- DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR.

Pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal de la consulta externa del servicio de Gastroenterología.

9.6- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes adultos sanos mayores de 18 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal: enfermedad de Crohn o Colitis ulcerativa crónica inespecífica.
- Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en cualquier estadio de actividad o remisión.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad extraintestinal relacionada a enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo; colangitis esclerosante primaria, espondilitis anquilosante, uveítis, eritema nodoso, artritis, pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet).
- Pacientes en tratamiento biológico (infliximab, certolizumab o adalimumab).
- Paciente bajo tratamiento con esteroides.
- Pacientes en tratamiento con mesalazina

9.7- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de otras comorbilidades no relacionadas con la enfermedad que incrementan el riesgo cardiovascular como:

- Diabetes Mellitus
- Hipertensión arterial sistémica
- Cardiopatía isquémica crónica
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Obesidad.

9.8- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Que el paciente no acepte participar.

Que el paciente no se realice los estudios.

9.9 TIPO DE MUESTREO

9.91 MUESTREO PROBABILISTICO

No Aplica.

9.92 MUESTREO no PROBABILISTICO

Muestreo consecutivo.

9.10 METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

De acuerdo a estudios previos que han relacionado variables de aceleración de flujo con la enfermedad inflamatoria intestinal se calculó un tamaño muestral, con un poder de 0.80 y un error tipo I de 0.05:

$$\left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})}{\sqrt{r(1-r)}} \right]^2 \quad \square\square\square\square\square$$

$$n = \left\lceil 0.5 \ln \left[\frac{(1+r)}{(1-r)} \right] \right\rceil + 3$$

donde: r = coeficiente de correlación estimado en la población; $Z_{\alpha} = 1.96$, Valor Z de la significancia estadística error tipo I a 95% ($p < 0.05$), $Z_{\beta} = 0.84$, valor Z para potencia de la prueba fija en 80%; ln = logaritmo natural o neperiano.

9.11- Descripción operacional de las variables.			
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
Sexo	Condición de hombre o mujer	Cualitativa, dicotómica.	Masculino, femenino
Edad	Tiempo transcurrido del nacimiento a la fecha actual.	Cuantitativa, continúa.	Años
Enfermedad inflamatoria intestinal	Comprende principalmente la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada (CI).	Cualitativa, dicotómica	CUCI, Crohn colitis indeterminada.
Proteína reactiva C	Es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.	Cuantitativa, continúa.	mg/L (miligramos/Litro)
Índice de reactividad vascular – Velocidad Mediad por Flujo	Se produce cuando el flujo sanguíneo del antebrazo aumenta durante la hiperemia reactiva que sigue a un breve periodo de isquemia transitoria en los territorios distales. Normal: vasodilatación >10% de la basal.	Cuantitativa, continúa.	m/s (metros/segundos)

Engrosamiento de la íntima media carotídea	Un marcador de aterosclerosis subclínica y riesgo cardiovascular, medido por ultrasonografía, considerando un valor >9mm.	Cuantitativa, continua.	Milímetros (mm)
Homocisteína	Es un aminoácido importante en la transferencia de grupos metilos en el metabolismo celular, considerado un factor influyente en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Normal: 5-10umol/L.	Cuantitativa, continua.	μmol/L (micromoles/Litro)
True Love-Witts Modificado	Escala clínica para evaluar severidad de la Colitis ulcerosa Crónica Idiopática.	Cuantitativa, continua	Inactivo: <11ptos Leve: 11-15ptos Moderado: 16-21ptos Grave: >21ptos
CDAI (Crohn Disease Activity Index)	Escala clínica para evaluar severidad de la enfermedad de Crohn. Remisión: <150ptos, actividad grave	Cuantitativa, continua	Remisión: <150ptos Actividad leve: 151-219ptos.

	>450ptos.		Actividad moderado: 220-450ptos Actividad grave >450ptos.
--	-----------	--	--

10- Técnicas y procedimientos a emplear.

- 10.1- Se reclutó al pacientes de la consulta externa de Gastroenterología.
- 10.2- Se obtuvieron muestras para homocisteinemia de sangre periférica, que se obtuvieron mediante venopunción periférica por parte del servicio de laboratorio clínico con previa cita.
- 10.3- Posteriormente se determinó CIMT (Carotid Intima-Media Thickness Test) mediante Doppler carotideo de la siguiente forma: con paciente en decúbito supino, se coloca transductor a nivel de los vasos del cuello, posteriormente se realizaron las mediciones necesarias para obtener el resultado deseado.
- 10.4- La vasodilatación mediada por flujo (VMF) en la arteria humeral se produjo mediante un manguito neumático, colocado en el antebrazo, distalmente a la zona de visualización mediante ecografía, e hinchado a una presión suprasistólica durante 5 min. Al deshinchar el manguito, el aumento del flujo da lugar a una fuerza tangencial, que activa la eNOS para que libere NO a través de la vía de la L-arginina. El NO se difunde a las células de músculo liso y causa su relajación, lo que conduce a vasodilatación. Finalmente, se mide la VMF como porcentaje de cambio del diámetro de la arteria humeral, entre la situación basal y el aumento máximo del diámetro.

11.0- Procesamiento y análisis estadístico.

Las variables continuas se expresaron en media +/- desviación estándar. Las variables categóricas se expresaron en frecuencia y porcentajes. Se utilizó comparación de medias para evaluar variables cuantitativas entre grupos sin y con enfermedad inflamatoria intestinal. Así como también se realizó análisis de correlación entre la severidad clínica y los valores de los marcadores de riesgo cardiovascular. Se realizó un análisis de regresión logística para aquellas que resultaron estadísticamente significativas. Se consideró significancia con un valor de $p = 0.05$. El análisis que se realizará con el software SPSS 23.0.

12.0- PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO).

No aplica.

13.0- ASPECTOS ÉTICOS.

13.1 De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud, se trató de una investigación de riesgo mínimo.

13.2 Se sometió a revisión en el Comité de Ética e Investigación del CMN "20 de Noviembre" para su aprobación.

13.3 Los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado previo a la inclusión del estudio, en donde se les explicó el propósito, los beneficios y riesgos que podrían presentarse en el curso de la investigación, así como también se les informó de sus derechos y responsabilidades al momento de estar incluidos.

13.4 La decisión de participar en el estudio fue responsabilidad solamente de los pacientes, así como de retirarse del estudio cuando así lo deseaban, su decisión no afectó de ningún modo la atención que reciben en el CMN "20 de Noviembre".

5. Los datos recabados se mantuvieron de manera confidencial, solo el personal autorizado de la Coordinación de Investigación del CMN "20 de Noviembre" puede tener acceso a la información.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

9.16- Consentimiento informado.

Se realizó la firma de consentimiento informado a todos los pacientes que aceptaron participar en este estudio. Ver anexo.

14.0- Conflicto de intereses.

No existen conflictos de interés.

15.0- CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

Los procedimientos no alteraron el procedimiento médico de diagnóstico o tratamiento del paciente que se haría de rutina, y está basados en la mejor práctica clínica. La toma de muestras durante el estudio se realizó en apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, respetando aspectos de tomar las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

Las muestras biológicas fueron adquiridas por personal experto, adecuadamente identificadas, contenidas y almacenadas. Su análisis y determinaciones se realizó de acuerdo a las buenas prácticas de laboratorio. Posteriormente se trataron y se eliminaron en bolsas apropiadas para su disposición. Para cumplir con lo establecido en las disposiciones de la fracción 6 de la NOM-087-ECOL-SSA1-2002 Residuos Biológico-Infeciosos.

16.0 RECURSOS

16.1- RECURSOS HUMANOS

Médico residente de segundo año de gastroenterología. Médico adscrito de gastroenterología e investigador clínico.

16.2 RECURSOS MATERIALES.

Papel, lápiz, pluma, computadora, ipad, impresora. Ultrasonido doppler.

Baumanometro.

16.3 RECURSOS FINANCIEROS.

Autofinanciado.

17- RESULTADOS

Se evaluaron en total 40 pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad inflamatoria intestinal mediante manifestaciones clínicas, estudios endoscópicos e histopatología, de los cuales se excluyeron a 10 pacientes, 9 de ellos debido a comorbilidades como diabetes mellitus Tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, una paciente con obesidad mórbida con IMC $>40\text{kg/m}^2$, quedando solo 30 pacientes a incluir en el estudio, todos aceptaron participar y fueron captados de la consulta externa y hospitalización de Gastroenterología, se compararon con un grupo control de 30 pacientes sin comorbilidades de la consulta, personal de salud y familiares de los pacientes, en quienes no fue posible realizar mediciones séricas debido a que la mayoría de ellos no contaban con expediente y registro en el hospital, por lo que únicamente se les realizaron las pruebas cardiovasculares.

Fueron en total de 19 pacientes con diagnóstico de Colitis Ulcerativa crónica idiopática (CUCI) y 11 pacientes con enfermedad de Crohn. La edad promedio para los pacientes con CUCI fue de 49.4 ± 19.5 , la diferencia por género fue en hombres de 52.6% (9) y mujeres 47.4% (10), resultado muy similar a los pacientes con enfermedad de Crohn en quienes la edad promedio fue de 42.2 ± 16.3 , de los cuales 33.3% (5) fueron hombres y 66.7% (6) mujeres.

El índice de masa corporal resultó similar en ambos grupos de EII, encontrándose entre valores normales y sobrepeso en el grupo de CUCI principalmente, cabe destacar que los pacientes con antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal y obesidad no fueron incluidos como se comentó previamente en los criterios de exclusión. En el grupo de CUCI el IMC fue de $25.06\pm 2.74\text{ kg/m}^2$ y en el grupo de Crohn de $23.3\pm 5.3\text{ kg/m}^2$. De acuerdo a los años de evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal la mayoría hasta 10-12 años de diagnóstico, con una media de 6.7 años (± 3.2) en CUCI vs 7.3 años (5.1) en Crohn.

La frecuencia cardiaca promedio fue de 71.58 +/-3.2 lpm en CUCI y 75.18 +/- 4.8 lpm. Se evaluó el grado de actividad de la enfermedad mediante la escala clínica de Truelove-Witts modificado en pacientes con colitis ulcerativa, obteniendo los siguientes resultados: pacientes con enfermedad inactiva: 57.9% (11 pacientes), actividad leve: 21.1% (4 pacientes), actividad moderada: 21.1% (4 pacientes), ningún paciente se reportó con actividad grave.

Los Pacientes con enfermedad de Crohn fueron evaluados con la escala de CDAI (por sus siglas en inglés, Crohn Disease Activity Index), de los 11 pacientes incluidos en el estudio, 63.6% (7pacientes) se encontraron en remisión clínica, 27.3% (3 pacientes) con actividad leve y solo 1 paciente con actividad moderada 9.1%, ninguno se encontró con actividad grave.

El tratamiento de los pacientes se encontraba a base de terapia biológica con anti-TNF en la mayoría de los pacientes. El régimen terapéutico más utilizado en ambos grupos fue certolizumab con 36.8% (7) en pacientes con CUCI y 72.7% (8) en Crohn, un paciente de cada grupo se encontraba en tratamiento con Adalimumab 5.3% (1) en CUCI y 9.1% (1) en Crohn. Infliximab predominó en CUCI con 21.1% (4) ya que ningún paciente evaluado hasta el momento con enfermedad de Crohn se encontraba bajo tratamiento con dicho anti-TNF. Sin embargo, un paciente con enfermedad de Crohn refractario a varias terapias biológicas (infliximab, adalimumab), se encontraba en tratamiento con Vedolizumab y Certolizumab combinados. Algunos pacientes mantienen tratamiento dual con anti-TNF y 5-ASA (mesalazina) 68.4% (13 pacientes) con CUCI y 18.2 % (2 pacientes) con enfermedad de Crohn. Solo 2 pacientes (10.5%) con CUCI mantiene manejo con esteroides a dosis bajas menores de 30mg. El uso de azatioprina fue mayor en pacientes con enfermedad de Crohn 36.4% (4 pacientes) que en CUCI 21.1% (4 pacientes).

A todos los pacientes se les realizó mediante Ultrasonido doppler carotideo medición de la íntima media carotídea de ambos lados, en pacientes con CUCI el valor promedio de carótida izquierda fue de 0.68+/- 0.23 y carótida derecha de 0.74+/- -0.21 y en el grupo de enfermedad de Crohn 0.83+/- 0.16 en

carótida izquierda y 0.84 +/-0.16 carótida derecha con una *p* estadísticamente significativa respectivamente (*p*=0.33, *p*=0.005). La vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial (FMD) en los pacientes con CUCI fue de 15.5+/- 13.4%, y en Crohn 11.15+/- 9.7%, con una *p*=0.8.

VARIABLES	CUCI (n=19)	CROHN (n=11)	SANOS (n=30)	P
Edad (años)	49.4 +/- 19.5	42.27+/- 16.3	40.7+/-18	0.3
Sexo (%)				
Hombres	47.4% (10)	45.5 % (5)	33.3% (10)	0.9
Mujeres	52.6% (9)	54.5% (6)	66.7% (20)	
IMC (Kg/m²)	25.06+/-2.74	23.38 +/- 5.3	25.3 +-3.15	0.26
FC (lpm)	71.58 +/-3.2	75.18 +/- 4.8	74 +/- 4.8	00.4
Duración Enfermedad (años)	6.7 +/-3.8	7.3 +/- 5.1	-	0.7
Truelove-Witts - Modificado	11.58+/-3.6			
Inactivo: <11ptos	57.9% (11)			
Leve: 11-15ptos	21.1% (4)	-	-	-
Moderado: 16-20ptos	21.1 % (4)			
Grave: >21ptos	0%			
CDAI		114 +/- 74.7		
Remisión: <150ptos		63.6% (7)		
Actividad leve: 151-219ptos.	-	27.3% (3)	-	-
Actividad moderada: 220-450ptos		9.1% (1)		
Actividad grave: >450ptos.		0%		
Homocisteína (umol/L)	9.6+/-4.2	9.1+/-5.7	-	0.8
PCR (mg/dl)	9.4+/-17.5	6.5+/-10.3	-	0.6
VSG (mm/s)	27.07+/-10.1	22.4 +/-16.4	-	0.4
Tratamiento %				
Mesalazina	68.4% (13)	18.2% (2)		
Esteroides	10.5% (2)	-		
Azatioprina	21.1% (4)	36.4% (4)		
			-	-

Anti-TNF				
- Infliximab	21.1% (4)	0%		
- Adalimumab	5.3 % (1)	9.1%(1)		
- Certolizumab	36.8% (7)	72.7% (8)		
- Vedolizumab	0%	9.1% (1)		
Intima media carotidea (CIMT) mm				
Izquierda	0.68+/-0.23	0.83 +/-0.16	0.69+/-0.12	0.33
Derecha	0.74 +/-0.21	0.84+/- 0.16	0.65+/- 0.12	0.005
Vasodilatación mediada por flujo (FMD) %				
	15.5 +/-13.45	11.15 +/- 9.74	14.17 +/- 7.53	0.8

Tabla 1. Características Demográficas. FC- frecuencia cardiaca, CDAI- índice de actividad de enfermedad de Crohn, PCR- proteína C reactiva, VSG- velocidad de sedimentación Globular.

En el grupo control de pacientes sanos, la edad fue muy semejante a los pacientes con enfermedad inflamatoria i40.7+/-18, con predominio en mujeres (66.7%) vs hombres (33.3%); el valor de la íntima media carotidea izquierda fue de 0.69+/- 0.12 y derecha 0.65+/- 0.12, con una vasodilatación mediada por flujo de 14.17+/-7.53%.

De los parámetros bioquímicos evaluados, los niveles de PCR promedio en CUCI fueron 9.6 +/- 4.2mg/dl y en enfermedad de Crohn 6.5 +/- 10.3mg/dl. Los niveles de velocidad de sedimentación globular fueron para los pacientes de CUCI 27.07 DE +/- 10.1 mm/s y 22.4 DE+/- 16.4 en el grupo de Crohn. En los pacientes en los que fue posible determinar niveles de homocisteína se encontraron en 9.6+/-4.2 umol/L en pacientes con CUCI y 9.1+/- 5.7umol/L en enfermedad de Crohn (Tabla 1).

	CUCI	N	Media (%)	Desviación estándar (+/-)	P
FMD	CUCI	16	15.5	13.45	0.64
	Sano	30	14.1	7.53	
CI	CUCI	19	0.68	0.23	0.84
	Sano	30	0.69	0.12	
CD	CUCI	18	0.74	0.21	0.06
	Sano	30	0.65	0.12	

TABLA 2. Comparación de pacientes con colitis ulcerosa y grupo control. CUCI= colitis ulcerativa crónica inespecífica, FMD=vasodilatación mediada por flujo, CI=carótida izquierda, CD=carótida derecha.

Se realizó una comparación de los parámetros de riesgo cardiovascular entre los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal comparado con el grupo de pacientes sanos, en donde los pacientes con colitis ulcerosa no tuvieron diferencia en los niveles de vasodilatación mediada por flujo con una media de 15.5% en los pacientes con CUCI y 14.1% en el grupo control, $p= 0.64$, en cuanto a los niveles del grosor de la íntima media carotídea izquierda en el grupo de EII fue de 0.68mm y 0.69mm en el grupo control $p= 0.84$, no mostrando diferencias significativas así como tampoco en los niveles del grosor de la carótida derecha 0.74mm en CUCI y en el grupo control, $p= 0.06$. (Tabla 2).

	Crohn	N	Media (%)	Desviación estándar (+/-)	P
FMD	Crohn	11	11.1	9.7	0.29
	Sano	30	14.1	7.5	
CI	Crohn	11	0.83	0.16	0.006
	Sano	30	0.69	0.12	
CD	Crohn	11	0.84	0.19	0.001
	Sano	30	0.65	0.12	

TABLA 3. Comparación de pacientes con enfermedad de Crohn y grupo control. FMD=vasodilatación mediada por flujo, CI=carótida izquierda, CD=carótida derecha.

Por otro lado, se compararon también los parámetros de FMD en pacientes con enfermedad de Crohn con el grupo control, mostrando una diferencia significativa únicamente en el grosor de la íntima media carotídea de ambos lados. En los pacientes con enfermedad de Crohn el valor de la carótida izquierda fue de 0.83mm DE +/- 1.6mm a diferencia del grupo sano en 0.69mm DE +/-0.12mm, $p=0.006$. En la carótida derecha la media fue de 0.84mm DE +/- 0.19mm en enfermedad de Crohn y 0.65mm DE 0.12mm en el grupo control, $p=0.001$.

Variable	FMD		CI		CD	
	r	p	r	p	r	p
Edad	0.01	0.89	0.11	0.39	0.09	0.47
Años diagnóstico	-0.21	0.28	-0.31	0.09	-0.26	0.16
IMC	0.16	0.21	0.11	0.36	0.09	0.47
CDAI	0.21	0.53	-0.13	0.68	0.38	0.23
Truelove-Witts	0.27	0.29	-0.23	0.33	-0.28	0.26
PCR	0.27	0.2	-0.14	0.49	0.02	0.91
VSG	0.17	0.41	-0.18	0.38	0.20	0.34
Homocisteína	-0.06	0.85	-0.081	0.81	-0.19	0.51

TABLA 4. Análisis de correlación. IMC= Índice de masa corporal, FMD=vasodilatación mediada por flujo, CI=carótida izquierda, CD=carótida derecha, CDAI- índice de actividad de enfermedad de Crohn, PCR- proteína C reactiva, VSG- velocidad de sedimentación Globular.

Considerando los pacientes con rigidez arterial definida como FMD menor de 10% y tomando este valor como variable dicotómica dependiente, se realizó un análisis de regresión logística binomial buscando encontrar variables independientes que implicaran riesgo para desarrollar rigidez arterial, en concordancia con otros estudios incluimos en nuestro modelo de regresión a la edad, los años transcurridos a partir del diagnóstico de la EII, el IMC y biomarcadores inflamatorios como VSG, PCR y homocisteína. Sin embargo, el análisis de regresión logística demostró que ninguna de las variables independientes presentaba un Odds ratio (OR) que implicara riesgo, ya que todos se acercaron al efecto neutro del valor 1 y todos cruzaron el límite de 1 para poder ser considerados estadísticamente significativos. Concluimos con este análisis de regresión logística que para los pacientes que presentan mayor grado de rigidez arterial (FMD menor a 10) no encontramos variables que puedan ser factores de riesgo.

**Análisis de regresión logística binomial para variable dependiente de FMD
menor de 10%**

	B	Error estándar	Wald	gl	p	OR	95% C.I. para (OR)	
							Inferior	Superior
EDAD	.011	.055	.038	1	.846	1.011	.907	1.126
AÑOS.DX	-.183	.425	.186	1	.667	.833	.362	1.916
IMC	.185	.376	.241	1	.623	1.203	.575	2.516
VSG	-.012	.056	.047	1	.829	.988	.886	1.102
PCR	.100	.099	1.020	1	.313	1.105	.910	1.343
HOMOCISTEINA	-.241	.290	.695	1	.404	.786	.445	1.385
Constante	-2.129	8.948	.057	1	.812	.119		

Tabla 5. IMC = Índice de masa corporal, PCR- proteína C reactiva, VSG- velocidad de sedimentación Globular. FMD= velocidad mediada por flujo.

18. DISCUSIÓN

Este fue un estudio transversal donde se evaluó el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sin comorbilidades, mediante parámetros indirectos como la medición del grosor de la íntima media carotídea, la resistencia arterial periférica a través de la vasodilatación mediada por flujo y niveles de homocisteína. A pesar de que la rigidez arterial se conoce como un predictor independiente riesgo cardiovascular y la mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedades cardiovasculares, es nuestro estudio no obtuvimos resultados significativos en cuanto a la vasodilatación mediada por flujo, pero si pudimos observar algunas diferencias entre pacientes con CUCI y Enfermedad de Crohn en las mediciones de la íntima media carotídea cuando se compararon con pacientes sanos; hubo con una ligera tendencia de mayor grosor carotídeo en pacientes con enfermedad de Crohn, aunque no superó en todos los pacientes el valor máximo para considerarse como definitivo (>9mm), comparado con el grupo control, los pacientes con enfermedad de Crohn tienden a tener mayor aterosclerosis carotídea, lo cual puede ir en relación a la inflamación sistémica crónica persistente.

En el análisis de correlación al evaluar edad, años de diagnóstico, IMC, grado de actividad, reactantes de fase aguda y homocisteína, no se mostró ningún resultado significativo. Tampoco se observaron resultados significativos en el análisis de regresión logística. Lo cual no dista mucho de algunos reportes de algunos estudios en donde no existió correlación con el incremento del riesgo cardiovascular y la actividad de la enfermedad inflamatoria, lo cual en algunos casos se ha visto similar a la población general en aquellos pacientes que se mantienen en remisión.

En el estudio de Zanoli et al, se demostró que la rigidez arterial era significativamente mayor en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sin encontrar diferencias entre Crohn y CUCI en comparación con pacientes sanos y que esta puede ser reversible en pacientes bajo tratamiento con anti-TNF y remisión de la enfermedad.¹⁷

En otro estudio realizado por Korkmaz et al, mostraron que la velocidad de onda de flujo, los niveles de homocisteína, insulina y la resistencia a la insulina aumentaron en los pacientes con EII, y que los niveles de homocisteína, insulina y resistencia a la insulina los niveles se correlacionaron positivamente con los valores de la velocidad de onda de flujo.²¹ En nuestro estudio, la media en niveles séricos de homocisteína se encontró dentro de rangos normales, tampoco se encontró relación de los niveles de homocisteína con el grado de actividad de la enfermedad inflamatoria, ni con los parámetros de riesgo cardiovascular: vasodilatación mediada por flujo ni grosor de la íntima media carotídea. A diferencia del estudio de Kocaman et al²² donde si correlacionaron significativamente la actividad de la enfermedad con la disfunción endotelial, y que esta relación se encuentra más asociada con Colitis ulcerosa. Por el contrario, en el estudio de Kayahan et al,²⁴ si encontraron que la vasodilatación está alterada en pacientes con EII y mayor en Enfermedad de Crohn. Los resultados aún son controvertidos, y se requieren más estudios para definir la tendencia y el comportamiento cardiovascular con estas enfermedades inflamatorias crónicas que se caracterizan por tener episodios de remisión y recaídas.

En otro estudio demostraron que la función endotelial estaba alterada en pacientes con Enfermedad de Crohn y CUCI en comparación con sujetos sanos, pero no hubo diferencia entre Enfermedad de Crohn y CUCI en términos de disfunción endotelial.²¹

Por lo anterior comentado, en concordancia con la literatura, si bien puede ser sugerido que los pacientes con EII tienen un riesgo elevado de disfunción endotelial. Aun hacen falta más estudios para definir como tal dicha relación de manera significativa, ya que dichos estudios pueden mostrar diferencias en relación a raza y tipo de población estudiada, así como el grado de actividad y remisión de la enfermedad, lo cual si se ha demostrado que manteniendo una terapia quizá se pueda influir en disminución de la inflamación y el daño endotelial ser reversible. En el estudio de Kadir O et al²¹ no encontraron diferencia con respecto a los niveles de engrosamiento de la íntima media entre los sujetos con CUCI, Enfermedad de Crohn y controles sanos, sugiriendo que son marcadores

tempranos y puede tener relación con el tiempo de evolución de la enfermedad. sin embargo, en nuestro estudio donde el tiempo de diagnóstico fue mayor, duplicando fácilmente la evolución de la enfermedad no se encontró relación con el grado de daño endotelial, muy probablemente se requiera una mayor muestra para establecer de manera definitiva esta conclusión.

Como se ha mencionado anteriormente quizá los mismos episodios de remisión y exacerbación de la actividad de la enfermedad pueden no proporcionar datos suficientes sobre el impacto potencial de la inflamación crónica en la aterosclerosis en el curso de la EII.

19. CONSLUSIONES

En conclusión, este estudio sugiere que los pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal sin factores de riesgo cardiovascular tradicionales pudieran tienen un mayor riesgo de disfunción endotelial y aterosclerosis, la enfermedad de Crohn principalmente puede condicionar mayores cambios estructurales en la pared del vaso arterial, sin embargo, existen múltiples factores que aún no se han podido establecer como definitivos para encontrar una asociación directa en los diferentes estudios realizados.

Los marcadores de riesgo cardiovascular convencionales no han sido bien estandarizados en este tipo de enfermedades, sin embargo, la relación con inflamación crónica y daño endotelial continua vigente a pesar de que en nuestro estudio no se haya podido confirmar, quizá se requiera un mayor número de muestra y quizá podrían ser de utilidad en un futuro la realización de estudios multicéntricos en población mexicana para poder demostrarlo.

20. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cibor D, Domagala-Rodacka R, Rodacki T, Jurczynszyn A, Mach T, Owczarek D. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(3):1067–77.
2. Drzewoski J, Gąsiorowska A, Malecka-Panas E, Bald E, Czupryniak L. Plasma total homocysteine in the active stage of ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21(4):739–43.
3. Garolla A, D'Inca R, Checchin D, Biagioli A, De Toni L, Nicoletti V, et al. Reduced endothelial progenitor cell number and function in inflammatory bowel disease: a possible link to the pathogenesis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2009; 104(10):2500–7.
4. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010; 375(9715):657–63.
5. Jensen Ijn, pedersen s, bjerre m, mogelvang r, jensen js, flyvbjerg a. Plasma Calprotectin Predicts Mortality in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Interv Cardiol* 2010; 23(2):123–9.
6. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, Erichsen R, Jensen GV, Torp-Pedersen C, et al. Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Is Associated with Increased Risk of Myocardial Infarction, Stroke and Cardiovascular Death - A Danish Nationwide Cohort Study. *Plos One*. 2013; 8(2):1–9.
7. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian association of gastroenterology. *Gastroenterology*. 2014; 146(3):835–48.
8. Oussalah A, Guéant JL, Peyrin-Biroulet L. Meta-analysis: Hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34(10):1173–84.

9. Ruisi P, Makaryus JN, Ruisi M, Makaryus AN. Inflammatory bowel disease as a risk factor for premature coronary artery disease. *J Clin Med Res* 2015; 7(4):257–61.
10. Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Langholz E, Jess T. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. 2013; 62(5):689–94.
11. Schinzari F, Armuzzi A, De Pascalis B, Mores N, Tesauro M, Melina D, et al. Tumor Necrosis Factor- α Antagonism Improves Endothelial Dysfunction in Patients With Crohn's Disease. *Clin Pharmacol Ther*, 2008; 83(1):70–6.
12. Singh S, Singh H, Loftus E V., Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. Elsevier, Inc; 2014; 12(3):382–93.
13. Sridhar ARM, Parasa S, Navaneethan U, Crowell MD, Olden K. Comprehensive study of cardiovascular morbidity in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohn's Colitis. European Crohn's and Colitis Organisation*; 2011; 5(4):287–94.
14. Tan VP, Chung A, Yan BP, Gibson PR. Venous and arterial disease in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28(7):1095–113.
15. Wu P, Jia F, Zhang B, Zhang P. Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease. *Exp Ther Med*. 2017; 13(2):395–400.
16. Xiao Z, Pei Z, Yuan M, Li X, Chen S, Xu L. Risk of Stroke in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis. National Stroke Association*; 2015; 24(12):2774–80.
17. Zanolli L, Rastelli S, Granata A, Inserra G, Empana J-P, Boutouyrie P, et al. Arterial stiffness in inflammatory bowel disease. *J Hypertens*. 2016; 34(5):822–9.
18. Zanolli L, Rastelli S, Inserra G, Castellino P. Arterial structure and function in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(40):11304–11.

19. Zanolini L, Rastelli S, Inserra G, Lentini P, Valvo E, Calcagno E, et al. Increased arterial stiffness in inflammatory bowel diseases is dependent upon inflammation and reduced by immunomodulatory drugs. *Atherosclerosis*. Elsevier Ltd; 2014; 234(2):346–51.
20. Kadir O, Ahmet K, Mehmet C, Alptug O, Hakan D, Turker T, et al, Pulse Wave Velocity, Intima Media Thickness, and Flow-mediated Dilatation in Patients with Normotensive Normoglycemic Inflammatory Bowel Disease; *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1314–1320).
21. Korkmaz H, Sahin F, Ipekci SH, et al. Increased pulse wave velocity and relationship with inflammation, insulin, and insulin resistance in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:725–732.
22. Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol*. 1997; 20:3–10.
23. Principi M, Mastrolonardo M, Scicchitano P, et al. Endothelial function and cardiovascular risk in active inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2013;7:427–e433.
24. Kayahan H, Sari I, Cullu N, et al. Evaluation of early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2012; 57: 2137–2143.

ANEXOS. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS.

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION EN SALUD

“Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal del servicio de gastroenterología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre”.

Lugar y fecha: Ciudad de México.

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado _____ Señor _____ (a):
_____, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN “20 de Noviembre”, cuyo objetivo será el de evaluar el riesgo cardiovascular en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Lo anterior con la finalidad de identificar los principales factores de riesgo cardiovascular asociados medibles como son el incremento en el engrosamiento de la íntima media carotídea, un índice más bajo de tonometría arterial de pulso y los niveles elevados de homocisteína los cuales no siempre son directamente proporcionales al nivel de actividad de la enfermedad.

Su participación en el estudio consiste en acudir a la consulta de Gastroenterología en cita ya programada, se entregará una solicitud de laboratorio para muestra sanguínea de niveles de homocisteína, acudirán al laboratorio clínico a realizar la toma de muestra, que se obtendrá mediante venopunción periférica. Posteriormente se realizará un ultrasonido Doppler carotídeo y medición de la vasodilatación mediada por flujo de la arteria humeral con un manguito neumático, con apoyo del servicio de angiología y cirugía vascular.

Sólo cuando corresponda: se le solicitará informe sobre cambio de domicilio, estado de salud o cualquier otra acción que pudiera modificar los resultados del estudio.

BENEFICIOS:

“El presente estudio tendrá un beneficio directo a usted, Con la realización de este estudio se espera obtener una evaluación integral de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, permitiéndonos conocer el riesgo cardiovascular de cada uno, para poder llevar a cabo las intervenciones necesarias y lograr una adecuada prevención, tratamiento y seguimiento de cada paciente.

Gracias a su participación altruista una vez detectado el riesgo, se pueden prever eventos cardiovasculares posteriores, tomando las medidas terapéuticas y orientación necesarias para evitar eventos fatales en el futuro.

RIESGOS: Su participación no conlleva riesgo alguno para su salud.

DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MEDICO Y/O INDEMINIZACIÓN EN SU CASO: Debido a los riesgos que este estudio pudiera implicar, los investigadores y el CMN “20 de Noviembre” nos comprometemos a proporcionar el tratamiento a cualquiera de los efectos adversos que pudieran presentarse en su caso en particular.

PARTICIPACIÓN

Su participación es **VOLUNTARIA**, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN “20 de Noviembre”, si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

INFORMACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS O TRATAMIENTOS EXISTENTES: no existen procedimientos y/ o tratamientos alternativos por el momento durante el curso del estudio.

MANEJO DE LA INFORMACION.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley (art. 6): Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado.

“Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, las muestras biológicas obtenidas, cuestionarios, etc., no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad”. Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: _____

Domicilio.

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma

(2) Nombre y firma

Parentesco: _____ Parentesco: _____

Domicilio. _____ Domicilio. _____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA:

Dr. Gerardo López Gómez/ Dra. Lourdes Guadalupe Pedroza Teran

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Dr. Gerardo López Gómez

Nombre y firma _____

Teléfono de contacto: _____

El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.

AVISO DE PRIVACIDAD

TITULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACION:

“Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal del servicio de gastroenterología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre”

Número de registro: _____

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarles sobre el tratamiento que se le dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

Investigador responsable de recabar sus datos personales, de su uso y protección:

Nombre: Dr. Gerardo López Gómez

Domicilio: Av. Félix Cuevas 540, Col. Del Valle, C.P. 03229, Delegación Benito Juárez, México, D.F. Tel.: (55) 52003544 ó 52005003 Ext. 1463.
j_lopez_gomez@hotmail.com

Su información personal será utilizada con la finalidad de contacto con usted para informarle cambios de fecha, horarios, consultas médicas, proporcionar información sobre exámenes practicados, información sobre su padecimiento, evaluar la calidad del servicio brindado etc. Para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales nombre de usted y su conyugue, fecha de nacimiento de usted y su conyugue, estado civil, domicilio, correo electrónico, teléfono particular, de trabajo o celular, etc. Estos datos son considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted serán tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomaran para ello serán: utilizar códigos, Iniciales, número de expediente y se almacenaran en el archivo electrónico a cargo del investigador principal.

Los datos que usted nos proporcione no serán compartidos con otras instancias o instituciones y únicamente serán usados por el equipo de investigadores para este proyecto.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el/ la investigador responsable Dr. Gerardo López Gómez o con la Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN “20 de Noviembre”, Dra. Zoé Gloria Sondón García. Tel. 52003544 ó 523005003 Ext. 14631, comiteetica20nov@gmail.com.

DECLARACION DE CONFORMIDAD: Manifiesto estar de acuerdo con el tratamiento que se dará a mis datos personales

Nombre y firma del sujeto de investigación o paciente:

Fecha: _____