



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA**

**TITULO
PERFIL DE LÍPIDOS EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS
CRÓNICA CON HEPARINA NO FRACCIONADA COMPARADA
CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR.**

T E S I S

**QUE PRESENTA:
DR. JUAN JOSE MARQUEZ FELIX**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
NEFROLOGIA**

ASESOR: DR. RAUL EDGAR SANTACRUZ ADI



MEXICO, DF.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR

PEDRO TRINIDAD RAMOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DOCTOR

RAÚL EDGAR SANTACRUZ ADI

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGIA

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme permitido llegar hasta aquí, con él todo, sin él nada.

A mis padres, por su amor, apoyo y ejemplo.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **02/06/2014**

DR.(A). RAUL EDGAR SANTACRUZ ADI

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

PERFIL DE LIPIDOS EN PACIENTES EN HEMODIALISIS CRONICA CON HEPARINA NO FRACCIONADA COMPARADA CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3601-114

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

CONTENIDO

I.	RESUMEN _____	06
II.	INTRODUCCION _____	08
III.	OBJETIVOS _____	13
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA _____	13
V.	HIPOTESIS _____	13
VI.	JUSTIFICACION _____	14
VII.	MATERIAL Y METODOS _____	15
VIII.	ANALISIS ESTADÍSTICO _____	17
IX.	RESULTADOS _____	19
X.	DISCUSION _____	23
XI.	CONCLUSIONES _____	24
XII.	BIBLIOGRAFIA _____	25
XIII.	ANEXOS _____	27

I. RESUMEN DEL ESTUDIO

TITULO: Perfil de lípidos en pacientes en hemodiálisis crónica con heparina no fraccionada comparada con heparina de bajo peso molecular.

ANTECEDENTES: Un factor contribuyente a enfermedad cardiovascular es la dislipidemia renal, caracterizado por un deterioro de catabolismo de los triglicéridos lipoproteínas con acumulación de partículas remanentes aterogénicas. La enzima lipoprotein lipasa es una molécula que interviene en la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos convirtiéndolos en ácidos grasos libres. Las repetidas inyecciones de heparina en la Hemodiálisis pueden hacer depleción temporalmente los depósitos de lipoproteinlipasa ocasionando hipertrigliceridemia. Por lo tanto con base a lo anterior nos cuestionamos si existe diferencia en el perfil de lípidos de pacientes tratados con heparina fraccionada comparada con heparina de bajo peso molecular en los pacientes de nuestra población.

OBJETIVOS: Comparar el perfil de lípidos en pacientes en hemodiálisis crónica en tratamiento con heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular.

METODOLOGIA: Evaluación transversal analítica, En sujetos en hemodiálisis crónica de Centro médico Nacional (CMN) SXXI IMSS. Se incluyeron 34 pacientes con uso de heparina convencional o HBPM durante al menos seis meses, que no se encuentren bajo tratamiento farmacológico con estatinas. Se realizó una sola determinación en muestra sanguínea de glucosa, colesterol de alta densidad, triglicéridos, hdl, ldl, vldl, y con datos obtenidos por expediente, se realizó estadística descriptiva (porcentajes, medias, desviación estándar) para variables demográficas, se realizó *t*-student y/o U-Mann Whitney para variables cuantitativas continuas.

RESULTADOS: Se incluyeron 34 pacientes en el estudio, dentro de las variables sociodemográficas, se obtuvo una media de edad de 43.94 años, predominando la presencia de hombres (58.8%). La principal causa de la IRC en Hemodiálisis se atribuyó a GMN Crónica en 12 pacientes (35.3%). Todos los pacientes se encontraban con anticoagulación durante el desarrollo de las 3 sesiones de HD recibidas por semanas, 17 pacientes (50%) se encontraban con heparina convencional (grupo1) y los otros 17 (50%) en Heparina de bajo peso molecular (grupo2). Se analizaron ambos grupos, en relación a sus variables cuantitativas continuas mediante *t* de student encontrando HDL (42.82 ± 3.125 vs 53.94 ± 3.438) $p 0.02$, LDL 100.5 ± 6.789 vs 81.12 ± 6.189 $p 0.043$ plaquetas 165294 ± 15268 vs 260824 ± 42786 $p 0.04$

CONCLUSIÓN: Se evidencia la presencia alteración en el perfil de lípidos en el grupo de heparina convencional. El mejorar el perfil lipídico en pacientes con diálisis sin duda contribuirá a reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes en hemodiálisis. HBPM parecería ser una buena opción para la anticoagulación.

1. Datos del alumno	1. Datos del alumno
Apellido paterno:	Márquez
Apellido materno:	Félix
Nombre:	Juan José
Teléfono:	5520672061
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Facultad de Medicina
Carrera:	Nefrología
No. De cuenta:	510221078
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor
Apellido paterno:	Trinidad
Apellido materno:	Ramos
Nombre:	Pedro
Apellido paterno:	Santacruz
Apellido materno:	Adi
Nombre:	Raúl Edgar
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título:	Perfil de lípidos en pacientes en hemodiálisis crónica con heparina no fraccionada comparada con heparina de bajo peso molecular.
Páginas:	29 paginas
Año:	2014
Número de registro	R-2014-3601-114

II. ANTECEDENTES

La principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes de diálisis es la enfermedad cardiovascular (1). Las enfermedades cardiovasculares representan alrededor del 50 % de las muertes y el 30% de las hospitalizaciones en la mayoría registros. Las tasas de mortalidad cardiovascular en pacientes tratados con diálisis son sustancialmente mayor que en la población general (casi 40 veces mayor). La mortalidad en la enfermedad renal en etapa terminal es particularmente alta después de un infarto de miocardio agudo, pero es también elevada en los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal con otras formas de enfermedad vascular aterosclerótica (por ejemplo, enfermedad crónica de las arterias coronarias, los accidentes cerebro vasculares, ataques isquémicos transitorios y enfermedad arterial periférica (2).

La aterosclerosis, es la formación de placas de ateroma en arterias de mediano calibre en la capa íntima de las mismas, se encuentra en mayor proporción en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica por asociación a la uremia y a factores propios de la enfermedad renal como: el estado inflamatorio crónico, el cual se asocia con aumento de proteínas aterogénicas (fibrinógeno, lipoproteína A, etc.) y disminución de factores antiaterogénicos. Además del estado de desnutrición, el estrés oxidativo incrementado, formación aumentada de AGEs, hiperhomocisteinemia, acumulación de inhibidores endógenos de la síntesis de óxido nítrico, las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo y el hiperparatiroidismo. Factores de riesgo iatrogénicos que se incrementa cuando se asocia a factores de riesgo clásicos para la población en general como: edad, dislipemia, diabetes, resistencia a la insulina, hipertensión o el tabaquismo. (3)

Uno de esos factores es la dislipemia en pacientes en diálisis que intensifica la aterosclerosis y las enfermedades vasculares. Los datos acumulados indican que en diálisis los pacientes tienen anomalías lipídicas iatrogénicas. Aunque el colesterol total en los pacientes que se someten a hemodiálisis son normales o casi normales, hay aumento de los niveles de C - LDL oxidada, los triglicéridos y la apolipoproteína a, así como una disminución niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL -C). La hipertrigliceridemia en hemodiálisis puede ser explicada por la presencia de lipoproteínas de muy baja densidad ricas en triglicéridos (VLDL) (4). Otro factor importante que contribuye al aumento de la morbilidad y la mortalidad en los pacientes de diálisis es la desnutrición (5). Una de estas posibles causas es que los pacientes en hemodiálisis no pueden utilizar sus lípidos correctamente debido a disfunción de la enzima lipoproteína lipasa (LPL).

EL METABOLISMO LIPÍDICO

Los triglicéridos (TG) es una fuente importante de energía. En promedio cuarenta por ciento de las calorías derivan a partir de triglicéridos. Los triglicéridos son transportados en la sangre en el núcleo de las lipoproteínas (quilomicrones y VLDL). El noventa y cinco por ciento de su contenido de energía es aportado por su ácidos grasos (5 % en glicerol). Lipoproteína lipasa (LPL) y la lipasa hepática son enzimas clave en la descomposición de los triglicéridos (6).

La grasa en la dieta se transporta en quilomicrones, endógenamente llegando a hígado para posteriormente los VLDL llegan a tejidos periféricos donde LPL hidroliza el TG para el suministro de energía o el almacenamiento.

Restos de quilomicrones se eliminan del plasma por el hígado (7). Todos los quilomicrones por lo general desaparecen de la circulación dentro de 12-14 horas después de una comida grasas. Remanentes de VLDL (llamados lipoproteínas de densidad intermedia, IDL) se eliminan ya sea por el hígado o se convierten a LDL (8).

LDL es una fuente importante de colesterol, que es importante para los la síntesis de esteroides y membranas o de ácidos biliares. HDL actúa como un inverso de colesterol en la ruta de transporte de colesterol desde los tejidos hacia hígado para intercambiar con otras lipoproteínas.

LPL es un miembro de la familia de la lipasa que incluye la lipasa hepática, la lipasa pancreática y la propia LPL. Las lipasas son codificados por genes que comparten similitudes estructurales y son por lo tanto probablemente ser derivado de un gen ancestral común LPL se produce principalmente en el tejido adiposo , cardiaco y los músculos esqueléticos , y la glándula mamaria en período de lactancia. Se transloca a sitios de unión funcionales en la superficie de las células endoteliales vasculares, donde está anclado a proteoglicanos de sulfato de heparán en la superficie luminal. (9).

LIPOPROTEÍNA LIPASA (LPL)

Fue descubierto por primera vez en 1943 por Paul Hahn. En 1966 la apolipoproteína C-II se encontró que era un cofactor esencial para la acción de la LPL , que es principalmente la hidrólisis del TG en quilomicrones circulantes y de muy baja densidad lipoproteínas , proporcionando así ácidos grasos no esterificados y 2 - monoacilglicerol para el tejido utilización. La inhibición de la LPL por ácidos grasos se considera que es un mecanismo de control de retroalimentación. (10)

Las anomalías en la función LPL se han encontrado que las anomalías pueden ser asociadas con varias condiciones fisiopatológicas, incluyendo dislipidemia, aterosclerosis, obesidad, y enfermedad de Alzheimer. LPL está constituido por un dominio amino - terminal más grande (residuos 1-312) y una más pequeña carboxi-terminal (residuos 313-448). Se requiere que el dominio carboxilo-terminal para la unión a la lipoproteína sustrato mientras que el dominio amino terminal es responsable de la catálisis (11). LPL tiene alta afinidad por la heparina, y proteoglicanos de sulfato de heparán (24). El gen de la LPL humano se encuentra en el brazo corto (p) del cromosoma 8 en la posición 22. El peso molecular de la catalítica es de aproximadamente 100 kDa (12).

ALTERACIONES DE LOS LÍPIDOS EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En la insuficiencia renal crónica existen importantes alteraciones en el perfil lipídico. La cuestión principal es la desregulación de HDL y TG metabolismo de las lipoproteínas. Se caracteriza por deterioro maduración de HDL, la catalización y alteración de las lipoproteínas ricas en TG y sus restos iatrogénicos, y por lo tanto la elevación de sus concentraciones plasmáticas.

La insuficiencia renal se piensa principalmente que se debe a la baja regulación de la lipoproteína lipasa (LPL) la lipasa hepática, y el receptor de VLDL, así como, la regulación de la actividad hepática de colesterol acil-CoA aciltransferasa (ACAT) (13). Estas anomalías se ven agravados por la baja regulación de apolipoproteínas apoA -I, apoA -II y apoC- II en pacientes con insuficiencia renal crónica.

En la enfermedad renal crónica (ERC) se caracteriza por el aumento de las concentraciones de intacto y parcialmente metabolizado ApoB y apoC- III- que contiene lipoproteínas ricas en TG en VLDL, IDL y LDL.

Los perfiles de apolipoproteína característicos de la dislipidemia renal incrementan los niveles de apoC- III, una relación reducida entre apoC- III en HDL y apoC- III en VLDL y LDL y una reducida relación de ApoA-I/ApoC-III. En conjunto, estas anomalías pueden contribuir al riesgo de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica y puede afectar negativamente la progresión de la enfermedad renal (14).

La angioproteína -like 4 (ANGPTL4) ha surgido como una sustancia que se acumula en los pacientes en hemodiálisis. Los estudios en animales han demostrado que ANGPTL3 y 4 son inhibidores potentes de la lipoproteína lipasa (14,15)

DISLIPIDEMIA EN PACIENTES EN HEMODIALISIS

La anomalía lipídica común en los pacientes en HD es la hipertrigliceridemia. Otras anomalías de los lípidos observadas en los pacientes en HD son los altos niveles de lipoproteínas séricas LDL y una disminución en los niveles de HDL. La hipertrigliceridemia es causada por el aumento de la producción de la proteína Apo-B y una marcada disminución en el metabolismo de las VLDL, principalmente como resultado de la disminución de la debilitación de las células endoteliales (14)

Las anomalías de lipoproteínas en pacientes en HD se cree que son un factor significativo en el aumento de la aterosclerosis. Colesterol total en suero, y en particular el colesterol LDL, se conoce que se correlaciona con el aumento de la mortalidad cardiovascular en la población general. Correlación también se ha informado en pacientes en diálisis.

Los estudios han demostrado que la terapia de HD tiene varios efectos sobre el perfil lipídico. Esto da lugar a varias diferencias, a pesar de que la patogénesis y el perfil lipídico en los pacientes HD son similares a los del período anterior a la diálisis. Uno de los factores asociados con la terapia es el uso de membranas de alto flujo. Se ha observado una disminución en los niveles de triglicéridos y de VLDL y un aumento en los niveles de HDL. Las membranas de polisulfona tienen un efecto más positivo sobre el perfil de lípidos en comparación con las membranas cuprofán.

Otro parámetro que afecta el perfil de lípidos durante la HD es el uso de heparina. La heparina se sabe que causa liberación de lipoproteína lipasa de la superficie endotelial. El uso de heparina crónica por lo tanto, conduce a una disminución de la lipoproteína lipasa. Se ha mostrado que el uso de HBPM provocó una disminución en los niveles de LDL y de triglicéridos oxidados (15).

ANTICOAGULACION-DISLIPIDEMIA EN HEMODIALISIS

Para prevenir la coagulación dentro del dializador, la heparina no fraccionada (HNF) se infunde ya sea como bolo de heparina o infusión como heparina de bajo peso molecular (HBPM) en monodosis (16).

Durante la hemodiálisis (HD), la anticoagulación se utiliza para prevenir la coagulación del dializador y del circuito extracorpóreo. La heparina no fraccionada (HNF) se ha usado durante décadas y por lo general se da como una infusión inicial. HNF libera lipoproteína lipasa (LPL), la principal enzima responsable para hidrolizar los triglicéridos (TG) en la circulación. Se ha sugerido que la repetida exposición a HNF puede dar lugar a un agotamiento de reservas de LPL y pueden contribuir así a la hipertrigliceridemia en los pacientes en HD (17)

Una serie de estudios realizados en pacientes en HD han informado que durante la administración crónica de heparina, por ejemplo, en conjunto con diálisis, el uso de un resultado de HBPM en un perfil de lípidos en

plasma más favorable en comparación con HNF. La primera causa de acumulación de triglicéridos ricos en lipoproteínas en hemodiálisis es un defecto en el catabolismo de estos mismos por la enzima lipoproteína lipasa como lipasa hepática. La actividad de Lipoproteína lipasa post-heparina en pacientes urémicos se encuentra disminuida en comparación con individuos sanos. La razón por la que se pudiera encontrar disminuida es la disminución de sus síntesis por resistencia a la insulina, hiperparatiroidismo los cuales regulan su síntesis. Todo esto contribuye a la generación de partículas de LDL, considerándose un factor de riesgo para enfermedad aterogénica. (18).

HEPARINA Y TROMBOCITOPENIA

Varios mecanismos pueden ser responsables de las bajas tasas de trombocitopenia en pacientes sometidos a HD intermitente crónica. Dos posibles mecanismos son la exposición sistémica repetida de grandes cantidades de heparina o eliminación de PF4 durante la HD, cualquiera de los cuales puede alterar la heparina.

Las HBPM son menos agregantes plaquetares que la HC y producen una menor liberación de LPL, lo que conduce a una menor efecto adverso de trombocitopenia que también podría ser ventajoso para el riesgo cardiovascular de los enfermos con insuficiencia renal crónica, heparinizados constantemente. (19)

HEPARINA Y ELEVACION DE POTASIO

Entre las acciones no anticoagulantes de la heparina, se encuentra la inhibición de la producción de aldosterona, por inhibición del paso enzimático final en su manufactura, o sea, por la inhibición de la 18-hidroxiesteroide hidrogenasa (corticosterona-metiloxidasa), enzima que convierte la 18-hidroxycorticosterona en aldosterona, mediante la conversión del alcohol 18 en un aldehído, en la corteza suprarrenal y por la disminución directa de la excreción de potasio, por lo que el efecto neto de la heparina sobre la hiperpotasemia, es su posible agravación (19).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es el efecto de los distintos tipos de heparina usados en la terapia de hemodiálisis en el perfil de lípidos en pacientes con hemodiálisis crónica?

¿Existe mejoría en el perfil de lípidos con algún uso de heparina en pacientes con diálisis crónica?

¿Existe correlación entre la dosis empleada y los efectos adversos de los distintos tipos de heparina

IV. HIPÓTESIS

Existen diferencias en el perfil de lípidos en pacientes de hemodiálisis crónica con el uso de heparina no fraccionada en comparación con heparina de bajo peso molecular.

V. OBJETIVOS

Objetivo principal

Comparar el perfil de lípidos en pacientes en hemodiálisis crónica en tratamiento con heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular.

Objetivo secundario

Comparar incidencia de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia con la utilización de Heparina de bajo peso molecular respecto a la de Heparina no fraccionada en hemodiálisis periódica en pacientes con 3 sesiones de semana.

VI. JUSTIFICACIÓN.

La enfermedad cardiovascular es una causa importante de mortalidad y morbilidad en pacientes en hemodiálisis crónica. Un factor contribuyente a enfermedad cardiovascular es la dislipidemia renal, caracterizado por un deterioro de catabolismo de los triglicéridos lipoproteínas con acumulación de partículas remanentes aterogénicas. La enzima lipoproteín lipasa es una molécula que interviene en la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos convirtiéndolos en ácidos grasos libres. La actividad de la lipoprotein lipasa se reduce en pacientes en hemodiálisis, contribuyendo aun más a este efecto. Durante las sesiones es imprescindible la anti coagulación del circuito extracorpóreo con heparinas. En general, la dosis que se emplea suele ser menor que la necesaria para la anti coagulación total del paciente, si bien es muy variable de unos pacientes a otros, dependiendo de factores propios del paciente y de las características de la Hemodiálisis. Por otro lado, la anti coagulación insuficiente puede condicionar una disminución del rendimiento depurativo de la diálisis.

Existen algunas razones de preocupación por el hecho de someter a los pacientes en programa de Hemodiálisis a una heparinización repetida e intermitente, que supone más de 600 horas acumulativas al año. Entre éstas figuran el riesgo hemorrágico y las complicaciones trombóticas, no siempre relacionadas con la sobre o infra dosificación; los efectos metabólicos, principalmente la dislipemia, la osteoporosis, y la acción sobre las células sanguíneas, en especial las plaquetas

La heparina es el anticoagulante utilizado normalmente para hemodiálisis periódica y debido a su gran solubilidad y eficacia. Sin embargo, dista de ser el anticoagulante ideal, dado que su actividad anticoagulante trasciende al paciente hemodializado. Por su acción sobre la lipoproteínlipasa, la heparina podría influir sobre la hipertrigliceridemia que presentan estos enfermos. Las repetidas inyecciones de heparina en la Hemodiálisis pueden hacer depleción temporalmente los depósitos de lipoproteinlipasa y de la triglicérido-lipasa hepática ocasionando hipertrigliceridemia Se ha descrito que las heparinas de bajo peso molecular tendrían una menor acción antiagregante y una menor liberación de la lipoproteín lipasa; este estudio se realiza para observar cual es el perfil de lípidos de pacientes tratados con heparina fraccionada comparada con heparina de bajo peso molecular.

VII.- MATERIAL Y METODOS

Lugar dónde se realizó el estudio.

UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Area de Hemodialisis.

Diseño del estudio.

Estudio Transversal - analítico, unicentrico.

Universo de la muestra

Pacientes en hemodiálisis crónica tratados con anticoagulación con heparinas, del departamento de Hemodiálisis Nefrología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tamaño de la muestra.

37 pacientes

Criterios de Inclusión.

- Ambos sexos.
- Mayores de 18 años.
- Cualquier etiología de insuficiencia renal crónica en hemodiálisis
- Pacientes con más de seis meses en programa hemodiálisis crónica, con tres sesiones por semana, con duración de 3 horas.
- Ser tratado con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de dislipidemia familiar
- Pacientes con diagnóstico de proteinuria nefrótica.
- Diabéticos en tratamiento con insulina.

- Pacientes con cáncer o enfermedad hepática grave.
- Recibir anticoagulación oral.
- Recibir medicamentos que afecten el metabolismo de lípidos (estatinas, fibratos renagel).
- Recibir tratamiento inmunosupresor.

Criterios de eliminación

- No acepta la toma de muestra sanguínea..

Tamaño de la muestra.

El tamaño de la muestra de pacientes se tomo a conveniencia, se incluyo a los 39 pacientes que se encuentran en hemodiálisis crónica con tres sesiones por semana en Centro Médico siglo XXI, con cualquier etiología de enfermedad renal. Todos los sujetos seran divididos en dos grupos. Pacientes con heparina no fraccionada (1er grupo) y heparina fraccionada (2do grupo). La elección de tipo de heparina fue establecida por su médico tratante con al menos 3 meses de uso por diferentes motivos (trombocitopenia, trombosis de angioaccesos, etc).

La aplicación de Heparina no fraccionada se realiza de forma continua durante el procedimiento de Hemodiálisis, concluyendo una hora al final del tratamiento. Los pacientes son manejados con bolo de heparina, como infusión continúa durante la sesión de hemodiálisis.

En el segundo grupo de heparina de bajo peso molecular se aplica en forma intravenosa al inicio de la sesión, ya sea enoxaparina o Nadroparina.

Procesamiento de muestras y análisis bioquímico.

Se obtuvo el censo de pacientes en la unidad de hemodiálisis, identificando a los pacientes que se encuentren establecidos con 3 sesiones por semana con más de 6 meses de estancia en la unidad.

2.- Se revisó el expediente de cada paciente.

- 3.- Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión según los perfiles de los pacientes.
- 4.- Se identifico que tipo de heparina es usada por el paciente.
- 5.- Clasificaremos a pacientes en 2 grupos según la heparina usada, así mismo se realizaran subgrupos según la dosis de heparina empleada.
- 6.- Se explicara ampliamente al paciente el motivo del estudio para la toma de muestra sanguínea, previo consentimiento informado.
- 7.- Se tomo una muestra sanguínea, en ayuno, en el día intermedio de su sesión de hemodiálisis para evaluar su perfil lipídico, plaquetas, potasio, aplicando criterios de eliminación.
- 8.- Se obtuvo una medición cuantitativa de los niveles séricos de Triglicéridos, Colesterol total, Colesterol-HDL, Colesterol-LDL, Colesterol-VLDL, recuento del número de plaquetas, niveles séricos de potasio.
9. Se correlación niveles bioquímicos de perfil de lípidos, potasio, plaquetas entre los dos grupos de heparinas

Método de recolección

A todos los pacientes se les aplicó un cuestionario a su ingreso para corroborar que cumplieran los criterios de selección, se llevo a cabo de forma verbal hacia el sujeto en estudio y se registró en la hoja de recolección de datos (anexo 1), en donde se consignaron características sociodemográficas, antecedentes de relevancia para la realización del estudio así como los niveles séricos de las distintas variables en el periodo de estudio.

VIII. ASPECTOS ÉTICOS.

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo de los aspectos éticos de las investigaciones en humanos, capítulo I, Artículo 17, Sección III. Todos los pacientes estuvieron de acuerdo con la inclusión al estudio y firmaron consentimiento informado en presencia de testigos (ver anexo 1) para la recolección de datos y toma de muestras, las tomas se llevaron a cabo a través de punción venosa periférica.

Se presentó al Comité Local de Investigación, el cual dio autorización para llevarse a cabo con el folio R-2014-3601-114

IX. ANALISIS ESTADÍSTICO

Para determinar la presencia o ausencia de dislipidemia como variables dicotómica se utilizara la χ^2 cuadrada. Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (porcentajes, media, mediana y moda) paramétricas y no paramétricas para cada una de las variables evaluadas. Se utilizó el software SPSS Statistics versión 21.0 y el software Microsoft Office Excel 2010.

Los resultados son analizados y expresados en estadística descriptiva (media, porcentajes, promedio, desviación estándar y error estándar para cada parámetro monitorizado). Para la comparación de variables cuantitativas continuas en ambos grupos se utilizara la t de Student y su homóloga no paramétrica U Man Withney. Se utilizó el software SPSS versión 22.0 (SPSS, Chicago, IL. USA), el Software Excel 2011 y el Software Graphpad prisma versión 6. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$

X. RESULTADOS.

Se estudiaron 37 pacientes, de estos se eliminaron 3 pacientes por uso de estatinas y fibratos. Se incluyeron 34 pacientes en el estudio estadístico, dentro de las variables sociodemográficas, se obtuvo una media de edad de 43.94 años, predominando la presencia de hombres (58.8%). Todos los pacientes se encontraban en IRC en Hemodiálisis 3 veces por semana, con una media de tiempo de 14.03 años de diagnóstico y 10.09 años en terapia de Hemodiálisis. (tabla 1)

La principal causa de la IRC en Hemodiálisis se atribuyó a GMN Crónica en 12 pacientes (35.3%), Nefropatía Diabética en 6 pacientes (17.6%), Nefroangioesclerosis y Nefropatía Lupica en 4 pacientes (11.8%), GMN Postinfecciosa en 3 pacientes (8.8%), Reflujo Vesicoureteral en 2 pacientes (5.9%), Poliquistosis Renal, Malformaciones Urinarias y SX Alport en 1 paciente (2.9%).(tabla 2)

Todos los pacientes se encontraban con anticoagulación durante el desarrollo de las 3 sesiones recibidas por semanas, 17 pacientes (50%) se encontraban con heparina convencional y los otros 17 (50%) en Heparina de bajo peso molecular, las heparinas convencionales tienen dosis de 6000 - 4500 UI (Unidades Internacionales) promedio 83 UI/kg/dosis y las heparinas de bajo peso molecular son de 20 - 40 mg por sesión 0.6 mg/kg/dosis. Respecto al tiempo de uso de heparina actual, todos los pacientes la habían usado mas de un año, con una media en el tiempo de 7.02 años. (tabla 3)

Se realizo un análisis comparativo entre ambos grupos, heparina convencional versus HBPM, en relación a sus variables cuantitativas continuas mediante t de student encontrando los siguientes valores respectivamente, colesterol (149.2 ± 8.605 vs 159.3 ± 9.873) triglicéridos (110.4 ± 13.92 vs 106.1 ± 11.73), HDL (42.82 ± 3.125 vs 53.94 ± 3.438) p 0.02, IC 1.654 to 20.58, siendo este un valor significativo, LDL 100.5 ± 6.789 vs 81.12 ± 6.189 p 0.043 IC 0.6409 , plaquetas 165294 ± 15268 vs 260824 ± 42786 p 0.04, potasio 5.035 ± 0.1669 vs 5.324 ± 0.1903 , hemoglobina 11.75 ± 0.4215 vs 11.19 ± 0.5707 , albumina 4.194 ± 0.1305 vs 4.788 ± 0.5499 . Se reportaron como estadísticamente significativa la relación de HDL, LDL, plaquetas para el grupo de HBPM.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes incluidos

Variable	Media \pm DE (%)	GRUPO 1 HC	GRUPO 2 HBPM
Edad (años)	43.8 \pm 15.5	41.7 \pm 2.1	46.1 \pm 2.9
Género (hombres)	19 (58.8%)	-----	-----
Peso (kg)	61.4 \pm 8.2	61.75 \pm 4.5	62.1 \pm 3.3
Talla (m)	1.5 \pm 0.09	1.49 \pm 1.1	1.5 \pm 0.9
IMC (Kg/m ²)	27.3 \pm 2.9	27.8 \pm 1.8	26.9 \pm 1.5
Duración ERC (años)	14.0 \pm 1.2	14.65 \pm 2.282	13.4 \pm 1.12
Tiempo en Hemodiálisis	10.09 \pm 1.3	9.412 \pm 1.201	10.7 \pm 0.8
Horas por semana	9 (100%)	-----	-----

HC: heparina convencional, HBPM: heparina bajo peso molecular

Tabla 2. Etiología

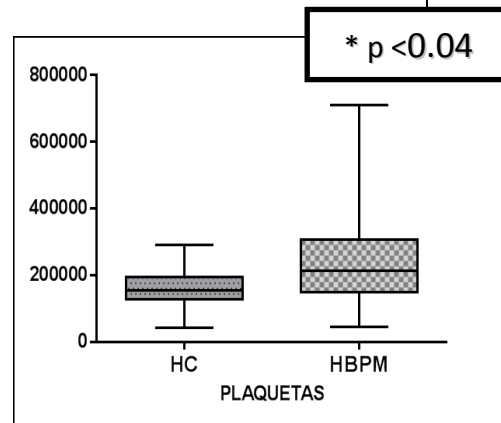
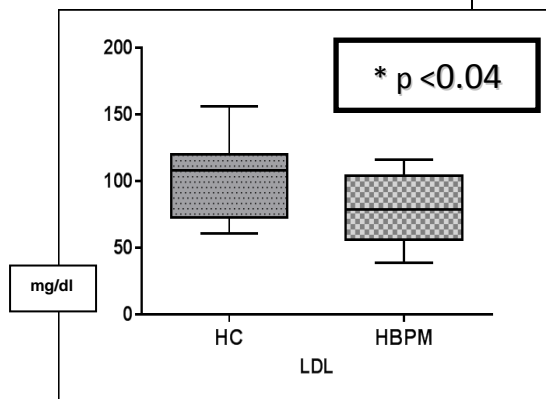
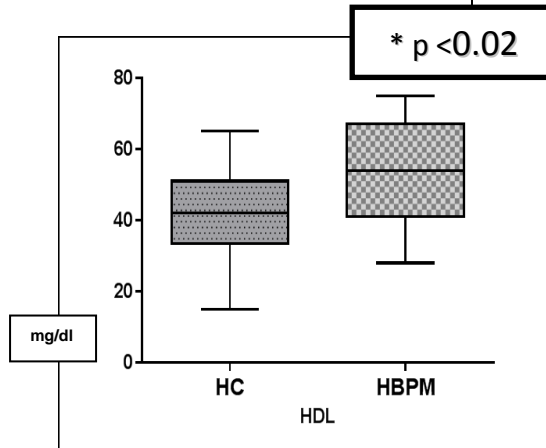
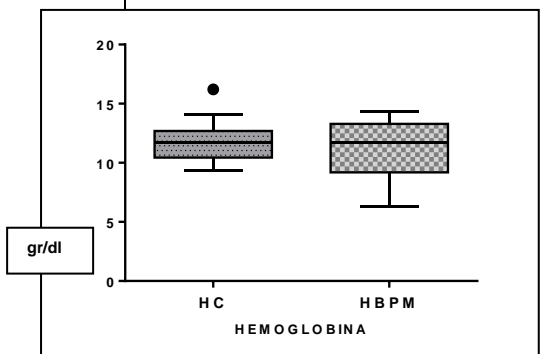
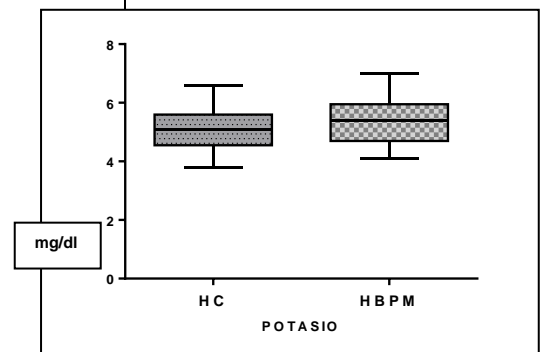
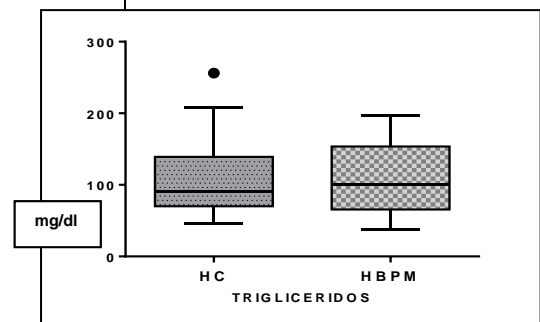
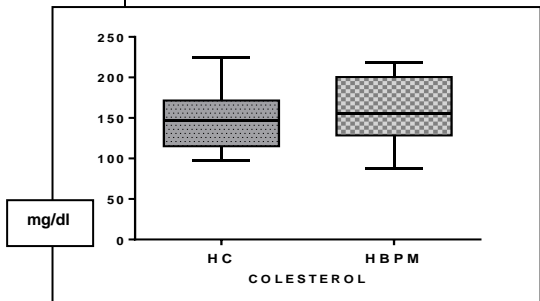
Variable	Media \pm DE (%)	GRUPO 1 HC	GRUPO 2 HBPM
Etiología de ERC			
Glomerulonefritis crónica	12 (35.3%)	5 (41%)	7 (59%)
Diabetes Mellitus	6 (17.6%)	2 (34%)	4(66%)
Nefroangioesclerosis	4 (11.8%)	3(75%)	1 (25%)
Nefropatía Lupica	4 (11.8%)	1 (25%)	3(75%)
Glomerulonefritis Postinfecciosa	3 (11.8%)	3 (100%)	0
Reflujo Vesicoureteral	2 (5.9%)	1 (50%)	1 (50%)
Otros	3 (2.9%)	2 (66%)	1 (44%)

Tabla 3. Tipo de Heparina	
Variable	Media \pm DE (%)
Heparina fraccionada	17 pacientes (50%)
Heparina de bajo peso molecular	17 pacientes (50%)
Tiempo de uso de heparina	7.02 años \pm 0.09
Dosis de Heparina Convencional	83 UI/kg/dosis
Dosis de HBPM	0.6 mg/kg/dosis

Tabla 4. Resultados de Variables cuantitativas continuas				
	HC (GRUPO 1)*	HBPM (GRUPO 2)*	VALOR P	IC
COLESTEROL	149.2 mg/dl \pm 8.6	159.3 mg/dl \pm 9.8	0.4	<i>ns</i>
TRIGLICERIDOS	110.4 mg/dl \pm 13.9	106.1 mg/dl \pm 11.7	0.8	<i>ns</i>
HDL	42.8 mg/dl \pm 3.1	53.9 mg/dl \pm 3.4	0.02	1.654 - 20.58
LDL	100.5 mg/dl \pm 6.7	81.1 mg/dl \pm 6.1	0.04	-38.07 - 0.6409
PLAQUETAS	165294 /uL \pm 15268	260824 /uL \pm 42786	0.04	2995 -188063
POTASIO	5.0 mg/dl \pm 0.1	5.3 mg/dl \pm 0.1	0.2	<i>ns</i>
HEMOGLOBINA	11.7 gr/dl \pm 0.4	11.1 gr/dl \pm 0.5	0.4	<i>.ns</i>
ALBUMINA	4.1 gr/dl \pm 0.1	4.7 gr/dl \pm 0.5	0.3	<i>ns</i>

HC: heparina convencional HBPM: heparina de bajo peso molecular
VALOR P significativa <0.05, grupo 1 Vs grupo 2 ns: no significativa
**17 pacientes*

GRAFICA VARIABLES CUANTITATIVAS CONTINUAS



XI. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se encontraron importantes diferencias en el perfil de lípidos además de trombocitopenia en pacientes con heparina convencional en relación al grupo HBPM. Por lo que deben existir algunas razones de preocupación por el hecho de someter a los pacientes en programa de HD a una heparinización repetida e intermitente, que supone más de 600 horas acumulativas al año. Entre éstas figuran el riesgo hemorrágico y las complicaciones tromboticas, no siempre relacionadas con la sobre o infradosificación; los efectos metabólicos, principalmente la dislipemia, la osteoporosis, y la acción sobre las células sanguíneas, en especial las plaquetas.

Encontramos los niveles de colesterol en ambos grupos dentro del rango de la normalidad. ($149.2 \text{ mg/dl} \pm 8.6$ vs $159.3 \text{ mg/dl} \pm 9.8$) sin cumplir criterios de hipercolesterolemia. Coincidiendo con el uso de heparina de bajo peso, que resulta beneficiosa para el metabolismo lipídico, pues libera LPL del endotelio, aumentando el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y disminuye el colesterol. Además que son menos agregantes plaquetarios que la HC lo que también podría ser ventajoso para el riesgo cardiovascular de los enfermos con insuficiencia renal crónica. En el resto del perfil de lípidos es de destacar la alteración en niveles de LDL y HDL favorables para el uso de HBPM. Los niveles totales de colesterol, LDL a menudo tienden a ser normales en enfermedad renal crónica y los pacientes que se encuentran en tratamiento con hemodiálisis, por lo general se encuentra elevado sobre todo las LDL, VLDL que son las más aterogénicas. Destaca así mismo las elevaciones transitorias y permanentes de triglicéridos con el uso de heparina convencional. En nuestro estudio encontramos aumento de los triglicéridos en el grupo de heparina convencional ($110.4 \text{ mg/dl} \pm 13.9 \text{ mg/dl}$ vs $106.1 \text{ mg/dl} \pm 11.7$) sin cumplir criterios de hipertrigliceridemia, cabe destacar que son pacientes con más de 1 año (7.0 ± 0.09), con dosis de heparina fraccionada bajas (83 UI/kg/dosis) esto coincidente con la literatura en cuanto a la depleción paulatina de LPL asociada a uso de heparina convencional. Se ha mostrado cómo HBPM tiene menos afinidad para LPL, con una potencia reducida para la liberación de LPL a nivel periférico pero reduce sustancialmente la eliminación de hepática de esta enzima.

Lo destacable de este estudio transversal, analítico en comparación con estos dos grupos son los resultados de las variables de las lipoproteínas, encontrando HDL ($42.8 \pm 3.1 \text{ mg/dl}$ vs $53.9 \text{ mg/dl} \pm 3.4$) $p 0.02$, IC 1.6, LDL $100.5 \text{ mg/dl} \pm 6.7$ vs $81.1 \text{ mg/dl} \pm 6.1$ $p 0.043$ IC 0.6, Coincidiendo con lo descrito en la literatura de la

mejoría del perfil lipídico en pacientes usuarios de HBPM, encontrando que el tratamiento a largo plazo con HBPM provoca un aumento gradual pero no abrupto en la concentración de triglicéridos, colesterol en pacientes de hemodiálisis, en contraste con la hiperlipidemia marcada con el uso a largo plazo de heparina convencional en la mayoría de los pacientes en diálisis crónica de esta unidad. Hay muchos factores que tienen efecto en el perfil lipídico de los cuales es significativo señalar el consumo de alimentos que es muy variado para la supervivencia en Hemodiálisis, además del sobrepeso encontrando en esta población con un índice de masa corporal 27.3 ± 2.9 , siendo en el grupo 1 HC 27.8 ± 1.8 y en el grupo 2 HBPM 26.9 ± 1.5 . En cuanto a enfermedades cronicodegenerativas que propiciara dislipidemia encontramos que en el grupo 2 HBPM era donde se encontraba la mayor proporción de diabéticos (66%). Cabe destacar plaquetas $165294 \text{ u/l} \pm 15268$ vs $260824 \text{ u/l} \pm 42786$ p 0.04, favoreciendo el uso de HBPM. En cuanto al potasio $5.0 \text{ mg/dl} \pm 0.1$ vs $5.3 \text{ mg/dl} \pm 0.1$ no se encontró ninguna diferencia entre los dos grupos.

XII. CONCLUSIONES

Los resultados de nuestra investigación mostraron que la HBPM tiene un mejor perfil bioquímico en cuanto a perfil de lípidos en comparación con la heparina estándar evidenciado por aumento de HDL y disminución de LDL. HBPM parecería ser una buena opción para la anticoagulación. El mejorar el perfil lipídico en pacientes con diálisis sin duda contribuirá a reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes en hemodiálisis. Finalmente la comodidad de la administración, el precio más elevado, la persistencia de la acción anticoagulante varias horas después de finalizar la sesión de HD, el riesgo de acumulación con dosis altas y frecuentes, la complejidad del ajuste de la dosificación mediante controles de laboratorio, son también factores a tener en cuenta en la prescripción de la HBPM frente a la HC.

XII . BIBLIOGRAFIA

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(Suppl 1):S1-S266.
2. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *The American journal of the medical sciences.* 2003;325(4):163-7. Epub 2003/04/1
3. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *American journal of physiology Renal physiology.* 2006;290(2):F262-72. Epub 2006/01/13.
4. Sniderman A, Vu H, Cianflone K. Effect of moderate hypertriglyceridemia on the relation of plasma total and LDL apo B levels. *Atherosclerosis.* 1991;89(2-3):109-16.
5. Prichard SS. Impact of dyslipidemia in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2003;14(9 Suppl 4):S315-20. Epub 2003/08/27.
6. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney international.* 1998;53(3):773-82. Epub 1998/03/21.
7. Mitch WE. Malnutrition: a frequent misdiagnosis for hemodialysis patients. *The Journal of clinical investigation.* 2002;110(4):437-9. Epub 2002/08/22.
8. Nasstrom B, Stegmayr B, Olivecrona G, Olivecrona T. Lipoprotein lipase in hemodialysis patients: indications that low molecular weight heparin depletes functional stores, despite low plasma levels of the enzyme. *BMC nephrology.* 2004;5:17. Epub 2004/11/06.
9. Cryer A. Tissue lipoprotein lipase activity and its action in lipoprotein metabolism. *The International journal of biochemistry.* 1981;13(5):525-41. Epub 1981/01/01.
10. Hussain MM, Kanchar RK. Chylomicron assembly and catabolism: role of apolipoproteins and receptors. *Biochimica et biophysica acta.* 1996;1300(3):151-70. Epub 1996/05/20.
11. Olivecrona T, Olivecrona G. Lipoprotein and hepatic lipases in lipoprotein metabolism. In: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepard J, eds. *Lipoproteins in Health and Disease.* Arnold, London: 1999; 223–246.
12. Hide WA, Chan L, Li WH. Structure and evolution of the lipase superfamily. *Journal of lipid research.* 1992;33(2):167-78. Epub 1992/02/01.
13. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *American journal of physiology Renal physiology* 2006 ;290(2):F262-72. Epub 2006/01/13.
14. Bagdade JD, Porte D Jr, Bierman EL. Hypertriglyceridemia. A metabolic consequence of chronic renal failure. *N Engl J Med* 1968; 279: 181–185.
15. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association: Section V. Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17.

16. Hahn PF. Abolishment of Alimentary Lipemia Following Injection of Heparin. *Science*. 1943;98(2531):19-20. Epub 1943/07/02.
17. Kessler M, Canaud B, Pedrini LA et al. Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [Suppl 7]: 63–7
18. Persson E. Lipoprotein lipase, hepatic lipase and plasma lipolytic activity. Effects of heparin and a low molecular weight Braun JE, Severson DL.
19. *Manual of Pharmacology & Therapeutics*, Goodman & Gillmann 2004

XIII. ANEXOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

Perfil de lípidos en pacientes en hemodiálisis crónica con heparina no fraccionada comparada con heparina de bajo peso molecular.

FECHA: ____ / ____ / ____.

FOLIO: _____.

Ficha de Identificación.

Nombre: _____
NSS: _____, Sexo: H M. Edad: _____
Estado Civil: Soltero (a) () Casado (a) () Viudo (a) () Unión libre ()
Escolaridad: _____, Peso _____, Talla _____

Antecedentes Heredofamiliares.

Diabetes: No Si
Hipertensión: No Si
Patología Renal Si () ¿Cual? _____

Antecedentes Personales No Patológicos - Patológicos

Tabaquismo: Si () No ()
Alcoholismo: Si () No ()
Otras Toxicomanías: Si () No ()
Causa de la enfermedad renal _____
Tiempo de diagnostico _____
Uso de hipolipomiantes _____
Dislipidemia familiar _____
Diabetes en tratamiento con insulina _____
Proteinuria en rango nefrótico _____
Otros _____

LABORATORIOS			
COLESTEROL TOTAL	mg/dl	POTASIO	mg/dl
TRIGLICERIDOS	mg/dl		
HDL	mg/dl		
LDL	U/L		
VLDL	U/L		
PLAQUETAS	mg/dl		

✓ **NUMERO DE SESION DE HEMODIALISIS** _____

✓ **TIEMPO EN TERAPIA DE HEMODIALISIS** _____ (MESES)

✓ **TIPO DE HEPARINA**

HEPARINA CONVENCIONAL _____ **HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR**

MOTIVO DE USO DE HEPARINA _____

TIEMPO DE USO DE HEPARINA _____ (MESES)

DOSIS DE HEPARINA EMPLEADA EN CADA SESION _____

ACEPTADO COMO PARTICIPANTE SI () NO () ¿CAUSA? _____

ANEXO 2.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LAS PERSONAS QUE PARTICIPARAN EN EL ESTUDIO.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
Coordinación de Investigación en Salud.
Comisión Nacional de Investigación Científica.

Servicio Nefrología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
Carta de Consentimiento Informado

México D.F. a _____.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado:

Perfil de lípidos en pacientes en hemodiálisis crónica con heparina no fraccionada comparada con heparina de bajo peso molecular.

Registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud con el número: **PENDIENTE.**

El objetivo de nuestra investigación es:

Comparar el perfil de lípidos en pacientes en hemodiálisis crónica en tratamiento con heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular.

Su participación consistirá en: Se le realizará una punción con una jeringa en una vena del brazo para extraer aproximadamente 10 ml de sangre, en el día de periodo interdialisis de programa de hemodialisis en junio del 2014 a convenir fechas con cada uno de los participantes. Esta muestra será con la finalidad medir su concentración en plasma de glucosa, triglicéridos, colesterol, colesterol HDL, Colesterol VLDL, plaquetas, potasio. De los resultados de las mediciones tanto de datos obtenidos por el expediente se comparará alteración en el perfil de lípidos en pacientes en hemodiálisis tratados con diferentes tipo de heparina empleadas en la unidad.

El posible riesgo o inconveniente de su participación será: únicamente la que produce la punción venosa para la extracción de sangre. Durante la punción venosa podría tener un ligero dolor en el sitio de la punción además de que posiblemente presente un moretón en ese mismo sitio.

Su participación es voluntaria y no comprometerá de ninguna manera el derecho a los servicios que le ofrece el IMSS. No se modificará el tratamiento que lleva actualmente.

Durante su participación nos comprometemos a: responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que tenga con respecto al procedimiento de la toma de sangre y del estado actual de salud identificado.

En cualquier momento tiene el derecho a retirarse del estudio cuando usted lo desee sin que con ello afecte la atención médica que recibe actualmente en el Instituto. La información obtenida en el expediente y la toma de sangre será **confidencial** y **no se le identificará** en las presentaciones ó publicaciones que se deriven de este estudio. Los resultados que se obtengan de la muestra de su sangre se le harán saber proporcionarle la

orientación adecuada en relación a su estado de salud, si usted así lo desea.

Nombre y firma del participante

_____.

☞ **Dr. Raúl Edgar Santacruz Adi y Dr. Juan José Márquez Félix.**

El número telefónico al cual puede comunicarse en caso de dudas o preguntas relacionadas con el estudio es el **5520752061** o al correo electrónico **marva_juan@hotmail.com**

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del entrevistador.

Testigo

Testigo