



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
SEDE HOSPITAL GENERAL TICOMÁN

**ÍNDICE TOBILLO BRAZO EN LA IDENTIFICACIÓN DE
ATEROGÉNESIS SUBCLÍNICA ASOCIADA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DR. ROBERTO CARLOS ESCOBEDO DE LA CRUZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS:

DR. JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA

DR. SAÚL HUERTA RAMÍREZ

DRA. LETICIA RODRÍGUEZ LÓPEZ

MÉXICO, D. F.

- 2 0 1 6 -



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

SEDE HOSPITAL GENERAL TICOMÁN

INDICE TOBILLO BRAZO EN LA IDENTIFICACIÓN DE
ATEROGÉNESIS SUBCLÍNICA ASOCIADA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DR. ROBERTO CARLOS ESCOBEDO DE LA CRUZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

M E D I C I N A I N T E R N A

DIRECTORES DE TESIS: DR. JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA
DR. SAUL HUERTA RAMÍREZ
DRA. LETICIA RODRÍGUEZ LÓPEZ

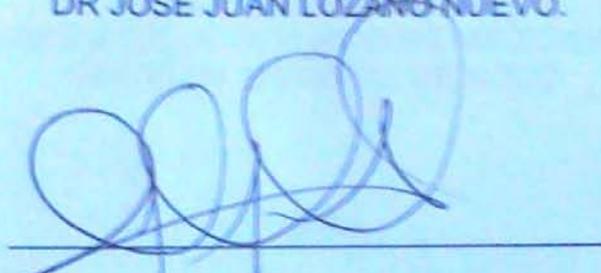
2016

ÍNDICE TOBILLO BRAZO EN LA IDENTIFICACIÓN DE
ATEROGÉNESIS SUBCLÍNICA ASOCIADA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA.

DR. ROBERTO CARLOS ESCOBEDO DE LA CRUZ.

Vo.Bo.

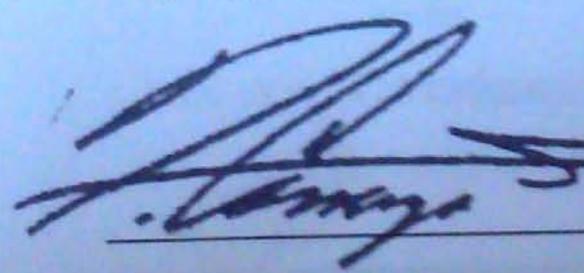
DR JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO.



PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA.

Vo.Bo.

DR IGNACIO CARRANZA ORTIZ.



DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

**ÍNDICE TOBILLO BRAZO EN LA IDENTIFICACIÓN DE
ATEROGÉNESIS SUBCLÍNICA ASOCIADA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA.**

DR. ROBERTO CARLOS ESCOBEDO DE LA CRUZ.

Vo.Bo.

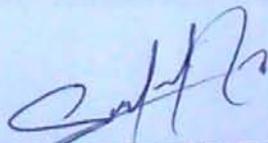
DR. JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA



DOCTOR EN CIENCIAS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE XOCO

Vo.Bo.

DR. SAÚL HUERTA RAMÍREZ



MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN

Vo.Bo.

DRA. LETICIA RODRÍGUEZ LÓPEZ



MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.

“A mi esposa e hija por comprender y compartir todo este tiempo de mi formación académica y crecimiento personal.”

“A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional, siendo parte importante de mi desarrollo personal.”

“A mis maestros quienes me enseñaron que la mediocridad es un estado mental y solo permanece si dejamos de estudiar.”

“A mis amigos y compañeros que compartieron éxitos y fracasos conmigo.”

ÍNDICE

Resumen.....	1
Introducción.....	3
Marco teórico.....	3
Planteamiento del problema.....	7
Pregunta de investigación.....	7
Justificación.....	8
Hipótesis.....	8
Objetivos.....	9
Material y métodos.....	9
Diseño del estudio.....	9
Definición de variables.....	9
Tipo de muestreo.....	10
Procedimientos.....	11
Análisis estadístico.....	12
Cálculo del tamaño de muestra.....	13
Resultados.....	14
Discusión.....	17
Conclusión.....	18
Recomendaciones.....	18
Perspectivas.....	18
Referencias bibliográficas.....	19
Anexos	
Carta de consentimiento informado.....	21
Cronograma de actividades.....	22
Hoja de recolección de datos.....	23

RESUMEN

Antecedentes. Existe una tendencia pro-aterogénica en pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC). El grosor de intima media carotídea (CIMT) por Doppler es útil para el diagnóstico precoz de la aterogénesis subclínica, que correlaciona con factores de riesgo cardiovascular. Este estudio evaluó la relación entre aterogénesis subclínica y el índice tobillo brazo (ITB) en pacientes con EHC.

Material y métodos. Pacientes con EHC del Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Xoco atendidos durante Marzo 2014 a Febrero 2015. Se midió ITB y CIMT por métodos convencionales. La muestra se dividió en dos grupos de acuerdo a la determinación de CIMT (CIMT \leq 0.05cm y CIMT $>$ 0.05cm). Se comparó mediante diferencia de promedios, análisis de riesgo (razón de momios), y estandarización por variables de interacción potencial (regresión logística).

Resultados. Se reclutó a 60 pacientes, 53 (88.3%) hombres y 7 (11.6%) mujeres, edad promedio de 47 años. La media de ITB 1.012 ± 0.144 , en el grupo con CIMT >0.05 . El ITB <0.9 se asoció a CIMT de riesgo con RM=12.42; IC95% 1.46 – 105.7, $p=0.012$. Dicha asociación se modificó al integrar variables de interacción potencial en la regresión logística, principalmente con ácido úrico (>5.2 mg/dl) RM 5.3 (IC 95%, 1.28-22.09), VSG (>20 seg) RM 6.9 (IC 95%, 1.68-28.9), edad >50 años RM 7.1 (IC 95%, 1.10-47.03).

Conclusiones. Se encontró que el ITB <0.9 aumenta en 10 veces el riesgo aterogénesis subclínica avanzada (CIMT >0.05 cm). Esto sugiere la utilidad del ITB como marcador no invasivo de aterogénesis subclínica y posiblemente de eventos cardiovasculares en pacientes con EHC.

Palabras clave: Aterogénesis subclínica. Enfermedad hepática crónica. Índice tobillo brazo. Grosor de intima media carotídea.

ABSTRACT

Background. There is a pro-atherogenic trend in patients with chronic liver disease (CLD). The carotid intima media thickness (CIMT) by Doppler is useful for early diagnosis of subclinical atherogenesis, which correlates with cardiovascular risk factors. This study assessed the relation between subclinical atherogenesis and ankle to brachial index (ABI) in patients with CLD.

Material and methods. CLD patients attending to Internal Medicine, General Hospital of Xoco from March 2014 to February 2015 were included. ABI and CIMT were measured by conventional methods. The sample was divided into two groups according to the determination of CIMT (CIMT \leq 0.05cm and CIMT $>$ 0.05cm). The results were compared using mean difference, risk analysis (odds ratio), and standardization for variables of potential interaction (logistic regression).

Results. Sixty patients, 53 (88.3%) males and 7 (11.6%) females, mean age 47 years-old were recruited. The ABI mean was 1.012 ± 0.144 in the group of CIMT $>$ 0.05. The ABI $<$ 0.9 was associated with CIMT risk OR = 12.42; 95% CI 1.46 - 105.7, $p = 0.012$. This association was modified when variables of potential interaction were added to the logistic regression, mainly uric acid ($> 5.2\text{mg/dl}$) OR 5.3 (95% CI, 1.28-22.09), VSG ($> 20\text{sec}$) OR 6.9 (95% CI, 1.68-28.9), age $>$ 50 years-old OR 7.1 (95% CI, 1.10-47.03).

Conclusions. We found that ABI $<$ 0.9 increased by 10 times the risk of advanced subclinical atherogenesis (CIMT $>$ 0.05cm). This suggests the value of ABI as a non-invasive marker of subclinical atherogenesis and possibly also for cardiovascular events in patients with CLD.

Keywords: subclinical atherogenesis. Chronic liver disease. Ankle to brachial index. Carotid intima media thickness.

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

La hemodinamia hepática

El hígado es un importante regulador del metabolismo de lípidos, a través de la síntesis de apoproteínas, lipoproteínas y procesos lipogénicos, es también un factor modificador de riesgo cardiovascular (CVR). Esto ocurre mediante la síntesis aterogénica de apoproteína-B (Apo-B), y la remodelación de c-HDL y lipoproteínas que contienen apoB por la acción de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y el receptor X de transferencia de hígado (LXR) ^(1, 2, 3).

La activación de la expresión del gen CETP por LXR se considera un efecto pro-aterogénico, y ciertos polimorfismos del gen CETP parecen ser más comunes en los individuos con enfermedad arterial coronaria que en sujetos sanos. La inhibición farmacológica de la síntesis de colesterol en el hígado, a través del bloqueo de metil-hidroxi-glutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasa promueve la expresión sobre receptores de LDL en la membrana celular de los hepatocitos y la reducción de la CVR, al disminuir los niveles de LDL-CH plasmático ^(4,5).

El CVR vinculado a fenotipos de hiperlipidemias primarias individuales está bien definido, sin embargo, la caracterización del CVR relacionado a la enfermedad hepática está lejos de ser completamente claro.

Los cambios morfológicos que se producen en la arquitectura hepática como consecuencia de la cirrosis hepática conllevan a un aumento de las resistencias vasculares intrahepáticas y la aparición de hipertensión portal; empero, estas alteraciones morfológicas no son el único factor que determina la existencia de hipertensión portal. ^(6,7) Kowalski y Abelmann, documentaron por primera vez la existencia de circulación hiperdinámica en pacientes con enfermedad hepática avanzada hace casi 50 años. Este síndrome se caracterizaba por la presencia de vasodilatación arterial con disminución de la presión arterial, o sea, aumento del gasto cardíaco y aumento del flujo sanguíneo regional. Desde entonces sigue siendo motivo de estudio la patogenia y las repercusiones clínicas de la vasodilatación arterial crónica existente en los pacientes cirróticos.

La vasodilatación del lecho esplácnico es un factor primordial en la disminución de las resistencias vasculares periféricas; no obstante, la *dilatación vascular arterial* central ha contribuido al cambio en las resistencias mediante el sistema

de baro-receptores y receptores de volumen vascular, la activación del sistema renina angiotensina y la hormona antidiurética. ^(8,9) Como resultado, la hipertensión portal induce el desarrollo de circulación colateral y corto circuitos porto-sistémicos, manifestado como varices gastroesofágicas, riesgo elevado de translocación bacteriana y encefalopatía hepática.

Un hecho que contribuye a la marcada vasodilatación existente en los pacientes cirróticos, es la disminución de la reactividad de la vasculatura periférica en respuesta a vasoconstrictores. Tras la infusión de vasoconstrictores como la noradrenalina o la angiotensina II, se observa en pacientes cirróticos una respuesta vascular defectuosa. Esta hiporreactividad se ha localizado en el endotelio vascular, el principal vasodilatador endotelial responsable de esta deficiente respuesta a los vasoconstrictores parece ser el óxido nítrico (NO) ^(8,9).

Las consecuencias clínicas del estado hiperdinámico en la cirrosis hepática no sólo se producen en el territorio hepatoesplénico, pues también provocan múltiples disfunciones orgánicas:

a) Pulmón. Produce como consecuencia de la dilatación de la vasculatura pulmonar, una alteración del intercambio gaseoso en forma de hipoxemia en ausencia de enfermedad cardíaca o respiratoria que lo explique, conocida como síndrome hepatopulmonar.

b) Cerebro. La vasodilatación cerebral es importante en la fisiopatología del daño hepático. Existe una estrecha relación entre el flujo cerebral, el edema cerebral y la profundidad del coma. La vasodilatación cerebral aumentaría la superficie capilar y favorecería la difusión de sustancias tóxicas, contribuyendo al desarrollo del coma hepático. Sin embargo, en situaciones crónicas parece que el cerebro mantiene la capacidad de regular el flujo sanguíneo en relación a sus demandas metabólicas, siendo éste normal o bajo a pesar de la circulación hiperdinámica sistémica.

c) Renal. La vasodilatación esplácnica y sistémica produce una disminución del volumen central efectivo y como consecuencia una activación de las sustancias vasoactivas que provocan retención renal de agua y sodio.

d) Cardíaco. A pesar de que los pacientes cirróticos tienen un gasto cardíaco elevado en condiciones de reposo o basales, cuando se somete a éste estrés físico o farmacológico responde inadecuadamente. Estas alteraciones cardíacas se conocen con el término de *miocardiopatía del paciente cirrótico*.

Endotelio y Disfunción Endotelial

La disfunción endotelial se considera en la actualidad una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular y de la aterosclerosis. El endotelio, una monocapa de células que recubre la pared luminal de los vasos sanguíneos regula la interacción de las células y las proteínas circulantes con las células residentes en la pared vascular, ejerciendo un papel central como sensor y transmisor de señales. El endotelio protege la pared arterial frente al desarrollo de lesiones y contribuye a la homeostasis vascular a través de ese control continuo de los estímulos que recibe y la adaptación de su estado funcional. Las células endoteliales (CE), son capaces de detectar los cambios tanto físicos (estrés mecánico hemodinámico) como químicos (liberación de moléculas en su entorno) y transformarlos en respuestas funcionales adaptativas, esta capacidad de adaptación le confiere un papel clave en la regulación de la homeostasis vascular ⁽¹⁰⁾.

La disfunción endotelial puede definirse como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular; al mismo tiempo puede facilitar el desarrollo de arteriosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis. En las últimas décadas se ha demostrado que factores de riesgo coronario bien conocidos (el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL], el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión, etc.) y otros factores emergentes (radicales libres de oxígeno, homocisteína, infecciones, déficit estrogénico, etc.) producen disfunción endotelial ^(11, 12).

En la Hipertensión Arterial la acción de la angiotensina I y de la endotelina-1 y de otras sustancias vasoactivas provocan: crecimiento de la pared, alteración de la estructura y disminución de los niveles de ON alterando la relajación dependiente del endotelio ^(13, 14).

El endotelio tiene funciones antitrombóticas (inhibe la adhesión plaquetaria y la coagulación, y regula el sistema fibrinolítico), controla la actividad de las células musculares lisas (CML) de la capa media (tono vascular/proliferación) y modula el tránsito de macromoléculas, como las lipoproteínas, y la adhesión de leucocitos (monocitos/linfocitos T) a la pared arterial. Diversos factores pueden modificar las funciones del endotelio y provocar lo que se conoce como disfunción endotelial ⁽¹⁵⁾.

Enfermedad Arterial Periférica

La enfermedad arterial periférica (PAD) tiene una estrecha asociación a la enfermedad aterosclerótica y a los factores de riesgo cardiovascular como: el tabaquismo, la dislipidemia, la diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial (HTA). Las guías de hipertensión arterial recomiendan la determinación sistemática de la prueba del índice tobillo/brazo (ITB) en la estratificación inicial del riesgo del paciente hipertenso y a su vez como factor pronóstico de riesgo de progresión de enfermedad ⁽¹⁶⁾.

El ITB es un método económico, sencillo y eficaz para el diagnóstico de PAD, se ha sugerido su utilidad en disfunción endotelial y aterogénesis subclínica; existe una tendencia pro-aterogénica en pacientes con insuficiencia hepática. Numerosos ensayos clínicos han demostrado que un ITB por debajo de 0,90 se asocia con la tasa de eventos cardiovasculares mayores e incrementa notablemente en pacientes hipertensos diabéticos y fumadores. Asimismo el ITB se encuentra bajo o disminuido cuando es <0.9 teniendo una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99% para identificar una reducción del flujo sanguíneo >50%.⁽¹⁵⁾. Los sujetos con un ITB patológico tienen una elevada prevalencia de placas carotídeas y hasta un 33% de los sujetos con enfermedad arterial periférica presentan obstrucciones carotídeas superiores al 50% ^(17, 18).

Un ITB elevado o incompresible no es sinónimo de EAP por lo cual y ante la sospecha de ésta deberán realizarse otras pruebas diagnósticas que no dependan de la capacidad de colapsar la arteria ^(19, 20, 21).

Los textos mencionan que la PAD es un marcador de aterosclerosis sistémica asociado con un incremento de 3-6 veces en el riesgo de muerte independiente, por causas cardiovasculares en múltiples estudios longitudinales, la PAD es típicamente asintomática e infra diagnosticada. Las guías actuales recomiendan la misma estrategia de gestión del riesgo cardiovascular de las personas con PAD como para aquellos con enfermedad arterial coronaria (CAD) ^(22, 23, 24).

En los últimos años, gracias a los avances tecnológicos, se han identificado distintos medios paraclínicos para el diagnóstico precoz de aterosclerosis subclínica, los de mayor utilidad son: la medición del índice tobillo-brazo, la tomografía computarizada para la detección de calcio coronario, la resonancia magnética de alta resolución y la ecografía carotídea tridimensional; el grosor de la media íntima carotídea (CIMT) es un método que estima el grado de aterosclerosis subclínica. Además, se ha propuesto una gran variedad de marcadores plasmáticos, fundamentalmente moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina), endotelina, óxido nítrico, proteína C reactiva (PCR) ultrasensible, inhibidor del activador del plasminógeno tisular, factor de von Willebrand y, más recientemente, células progenitoras endoteliales ^(25, 26, 27).

La evaluación de la aterosclerosis carotídea por ultrasonido de alta definición es una herramienta útil para el diagnóstico precoz de la aterosclerosis subclínica de la enfermedad arterial coronaria y de la enfermedad vascular cerebral, por ello la valoración del CIMT tiene correlación significativa con los factores de riesgo cardiovascular clásicos y con los nuevos o emergentes; dicha evaluación, también puede proporcionar información sobre la prevalencia y extensión de la enfermedad aterosclerótica en los niveles mencionados. También es marcador pronóstico de eventos cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares en pacientes asintomáticos, sin eventos previos; en los pacientes con enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular cerebral, nos permite conocer la extensión de la enfermedad aterosclerótica (CIMT y placa) al momento del evento o intervención, y valorar la probable regresión con el tratamiento. Junto con el estudio de función endotelial, que forma una unidad, permite realizar una evaluación diagnóstica y pronóstica de la enfermedad aterosclerótica así como valorar la intervención terapéutica ^(28, 29, 30).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La insuficiencia hepática crónica se asocia a daño endotelial intrahepático y en circulación esplácnica y favorece el desarrollo de aterogénesis subclínica, cuyos mecanismos aún no están bien definidos. Se cree que alteraciones en la activación plaquetaria y la fibrinólisis, así como la disfunción endotelial y concentraciones anormales de factores homeostáticos, pueden favorecer un estado de estrés oxidativo, inflamación y aterogénesis.

Por lo que es importante evaluar la relación entre disfunción endotelial y aterogénesis subclínica en pacientes con insuficiencia hepática, explorando métodos cada vez más sencillos y accesibles como el ITB.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe diferencia entre el Índice Tobillo Brazo de los pacientes con daño hepático crónico y grosor de media íntima $>0.05\text{cm}$ vs los pacientes con daño hepático crónico y grosor de media íntima $\leq 0.05\text{cm}$?

JUSTIFICACIÓN

De acuerdo con el boletín de Estadística de Mortalidad en México emitido por la Dirección General de Información en Salud de la Secretaría de Salud, para el año 2003, se registró 26,810 defunciones por cirrosis hepática en México; 6,332 de ellas en mujeres y 20,478 en hombres. En el caso de los hombres representó la tercera causa de mortalidad general, precedida por diabetes mellitus y la isquemia cardiaca; en el caso de mujeres la cirrosis hepática, representó la octava causa de mortalidad y el hepatocarcinoma secundario a cirrosis hepática correspondió a 2,523 casos representa la tercera neoplasia maligna en este género, precedida por cánceres de cuello uterino y de mama.

Los últimos resultados señalan que existen alrededor de 100,000 a 200,000 pacientes cirróticos en México. Las principales causas de cirrosis hepática se relacionan con el consumo excesivo de alcohol, la infección por virus C y B. Se reconocen que en menor medida las relacionadas con hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y probablemente las hepatopatías metabólicas.

Enfermedades como la hipertensión arterial y diabetes mellitus están relacionadas al daño endotelial, al mismo tiempo favorecen la aterogénesis subclínica y al riesgo cardiovascular asociado. La insuficiencia hepática crónica fisiopatológicamente también se asocia a daño endotelial relacionado al desarrollo de hipertensión portal e intrahepática, no existen estudios que evalúen este efecto a nivel endotelial periférico.

Por lo que es relevante evaluar la utilidad de un marcador de disfunción endotelial, para identificar el grado de progresión aterogénica en pacientes con insuficiencia hepática crónica.

HIPÓTESIS

H₀. El ITB de pacientes con CIMT mayor a 0,05cm NO es diferente al ITB de pacientes con CITM menor o igual a 0,05cm, en población con insuficiencia hepática crónica.

H₁. El ITB de pacientes con CIMT mayor a 0,05cm es diferente al ITB de pacientes con CITM menor o igual a 0,05cm, en población con insuficiencia hepática crónica.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el ITB en función del CIMT en pacientes con insuficiencia hepática crónica.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Determinar el ITB en pacientes con insuficiencia hepática crónica.
2. Determinar el CIMT en pacientes con insuficiencia hepática crónica.
3. Caracterizar en grupos de riesgo de acuerdo al CIMT.
4. Estimar la asociación entre el ITB y el CIMT.

DISEÑO METODOLÓGICO Y ESTADÍSTICO

Diseño o tipo de estudio:

Transversal, analítico, observacional, prolectivo.

Definición de variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	FUENTE	DEFINICIÓN		ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
		Conceptual	Operativa		
Grosor de la media íntima carotídea (CIMT). (DEPENDIENTE)	MEDICION USG DOPPLER	Promedio de la medición ultrasonográfica del grosor de la Íntima media de la carótida de ambos lados, como reflejo de aterogénesis subclínica	La misma	Cualitativa Dicotómica	<ul style="list-style-type: none">▪ >0.05cm▪ ≤0.05 cm
Índice Tobillo Brazo (ITB). (INDEPENDIENTE)	Determinación por medición clínica	Es el cociente entre la presión arterial sistólica maleolar y la presión arterial sistólica en el brazo.	La misma	Cuantitativa continua y Cualitativa Dicotómica	Cuantitativa (resultado de la medición) Cualitativa <ul style="list-style-type: none">▪ >0.9▪ ≤0.9

Variables de Interacción potencial para estandarización posterior

NOMBRE DE LA VARIABLE	FUENTE	DEFINICIÓN		ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
		Conceptual	operativa		
Child Pugh	Datos del expediente clínico en relación a PFHs, tiempos de coagulación, aspectos clínicos.	Calificación que evalúa severidad de insuficiencia hepática, y que toma en cuenta valores de PFHs, tiempos de coagulación, aspectos clínicos.	La misma.	Cualitativa dicotómica	-Clase B (moderada) -Clase C (severa)
Perfil de lípidos. mediadores inflamatorios,	Determinaciones en muestra sanguínea	Riesgo aterogénico con base en colesterol total, cHDL y TGs. Inflamación * Proteína C Reactiva y VSG. *Índice neutrofilo / linfocito (NLR).	La misma	Cuantitativa continua	Concentración sérica de las variables anteriores.

Tipo de muestreo

NO PROBABILÍSTICO.

Se captó a pacientes consecutivos que mostraban datos de insuficiencia hepática crónica, cuya atención fue en el Servicio de Medicina Interna de los HG de Xoco, SSGDF.

Selección de la muestra

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres entre 18 y 80 años atendidos en el servicio de Medicina Interna.
- Enfermedad hepática crónica de distinta etiología, diagnosticada por pruebas de función hepática y/o criterios ultrasonográficos.

Criterios de no inclusión

- Tratamiento con corticoesteroides.
- Datos de inestabilidad clínica, sangrado digestivo activo o enfermedad renal crónica.
- Uso de medicamentos potencialmente hepatotóxicos o que modifiquen la respuesta endotelial (AINES, vasodilatadores, aminas vasoactivas etc...)
- Riesgo cardiovascular significativo previo (hipertensión secundaria, infarto, insuficiencia cardíaca o descompensación metabólica aguda significativas, índice tabáquico >10).

Criterios de interrupción ó eliminación

- Retiro voluntario del estudio.
- Obtención de muestras biológicas o información insuficientes para evaluación.

Procedimientos

Después de haber firmado el consentimiento se realizó una anamnesis y una muestra de sangre.

Se midió:

- a) ITB, mediante esfigmomanometría en brazo y pierna.** Brevemente, Se evaluó con un dispositivo Doppler portátil de bolsillo (Sonoline 4Mhz), mientras el paciente se encontraba en posición supina después de 15 min de reposo en cama, se obtuvo el cociente de la presión arterial sistólica más elevada en el tobillo para cualquiera de las piernas, con la presión arterial sistólica más elevada en cualquier brazo. ⁽³⁴⁾.
- b) Aterogénesis subclínica (CIMT).** El CIMT se midió mediante la grabación de imágenes ecográficas de la arteria carótida derecha con un transductor de la arteria (MINDRAY EXPERT MJOB101251, SHENZHEN, CHINA, 2010-11). Se midió la interfaz de lumen-íntima y la interfaz media-adventicia de las paredes anterior y posterior de la arteria carótida común, 2 cm antes de la bifurcación, el CIMT se determinó como la media de tres puntos del lado derecho.
- c) Variables de interacción potencial.** Se obtendrán mediante laboratorio clínico de rutina.

Análisis estadístico.

- Características demográficas mediante estadística descriptiva (promedios, porcentajes, medidas de dispersión, diferencias de promedios y análisis en cuadros de 2x2).
- Estadística inferencial: prueba de K-S para evaluar normalidad de distribución de datos. Análisis de diferencia de promedios.
- Diferencia de promedios y análisis de riesgo (razón de momios)
- Estandarización de resultados por variables de interacción potencial (regresión logística)
- Diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0.05$
- El análisis se realizó mediante software IBM SPSS statistics versión 20.

Detallar el desempeño de las personas

Roberto Carlos Escobedo – Selección de pacientes, recolección de datos y muestras. Planeación estratégica y análisis resultados.

Saúl Huerta Ramírez. Análisis resultados.

Juan Antonio Suárez Cuenca– Planeación y determinaciones en laboratorio de investigación.

Jorge Ríos Neri – Evaluación ultrasonográfica

Propiedades físicas del material empleado

Recursos disponibles en el Departamento de Imagenología del Hospital General de Xoco, SSDF.

Estudios de laboratorio paraclínicos y perfil hepatitis (Servicios de laboratorio clínico y Banco de Sangre, Hospitales Generales de la red SSDF).

Colaboración con UNAM y CMN “20 de Noviembre”, ISSSTE.

Cálculo del tamaño de muestra

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Dónde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- Z_{α} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- Z_{β} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- S^2 = Varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia.
- d = Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (datos cuantitativos)

$$n = \frac{2 (1.96+0.82)^2 \times (0.1)^2}{(0.2)^2}$$

$$n = \frac{2 (59.57) \times (0.01)}{(0.04)}$$

$$n = \frac{1.1944}{0.04} = 29.86 \sim \boxed{30}$$

✓ G. Targher et al. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *Journal of Hepatology* 46 (2007) 1126–1132.

✓ M. Kawakami et al. The prevalence of atherosclerosis in cirrhotic patients: assessment of two aspects of atherosclerosis and sclerosis. *Hepatology Research* 2007; 37: 152–157

RESULTADOS

Se reclutó a 60 pacientes, 53 (88.3%) hombres y 7 (11.6%) mujeres, edad promedio de 47 años, quienes cumplieron los criterios de selección. Para probar la hipótesis de trabajo, la muestra se dividió en dos grupos de acuerdo a la determinación de CIMT (CIMT \leq 0.05cm y CIMT $>$ 0.05cm), cuyas características clínico-demográficas se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características clínico-demográficas

	CIMT \leq 0.05cm (n=30)*	CIMT $>$ 0.05cm (n=30)*	<i>P</i>
Edad (años)	43.1 \pm 9.85	51.2 \pm 11.1	0.003
Sexo (h:m)	25 / 5	28 / 2	0.42
IMC (m/kg²)**	26.6 \pm 2.34	26.7 \pm 2.78	0.92
Comorbilidades (n[%])			
- Diabetes Mellitus	1 / 29 (3.3%)	4 / 26 (13.3%)	0.35
- Hipertensión arterial	1 / 29 (3.3%)	7 / 23 (23.3%)	0.052
Child-Pugh (n[%])			
- Score B	23 (76.6%)	13 (43.3%)	0.016
- Score C	7 (23.3%)	17 (56.6%)	0.016
Perfil de lípidos (mg/dL)			
- Colesterol total	159.3 \pm 47.7	163.7 \pm 58.9	0.75
- cHDL**	41.9 \pm 17	39.7 \pm 19.5	0.64
- cLDL**	110.9 \pm 47.8	126.7 \pm 86.7	0.38
- Triglicéridos	148.3 \pm 60.5	153.1 \pm 72.2	0.78
Marcadores Inflamación			
- Índice Nt/LR**	5.46 \pm 7.95	5.07 \pm 3.37	0.80
- Proteína C reactiva (mg/L)	3.17 \pm 4.56	4.36 \pm 7.87	0.47
- VSG (seg)**	24.83 \pm 14.23	36.07 \pm 14.13	0.003
- Acido úrico (mg/dL)	4.72 \pm 1.59	5.66 \pm 1.51	0.02
CIMT (cm)**	0.047 \pm 0.005	0.067 \pm 0.009	<0.0001
ITB**	1.048 \pm 0.099	1.012 \pm 0.144	0.26

*Los resultados se expresaron como media DE. Se utilizó t-test y prueba exacta de Fisher.

** IMC (índice de masa corporal), cHDL (colesterol de alta densidad), cLDL (colesterol de baja densidad), Nt/LR (relación neutrófilos/linfocitos), VSG (velocidad de sedimentación globular), CIMT (grosor intima media carotídea), ITB (índice tobillo brazo)

Con la información de ITB y CIMT de la población se generó un cuadro de contingencia de 2x2 (Cuadro 2) y se estimó la asociación de riesgo mediante cálculo de Razón de Momio (RM).

Cuadro 2. Distribución de 2x2 para determinación de riesgo

	*CIMT > 0.05cm	*CIMT ≤ 0.05cm
*ITB < 0.9	9	1
*ITB ≥ 0.9	21	29

* Se consideró 0.9 como punto de corte en el valor de ITB (índice tobillo brazo) y 0.05 en el valor de CIMT (grosor de la íntima media carotídea), para estimar su riesgo asociado (RM).

Se encontró que el ITB (corte 0.9) se asoció a CIMT (corte 0.05cm) con RM=12.42; IC95% 1.46 – 105.7, p=0.012.

Debido a la distribución heterogénea, se realizó ajuste de riesgo mediante análisis de regresión logística incluyendo variables potencialmente confusoras. Los resultados se muestran en el Cuadro 3 y Figura 1.

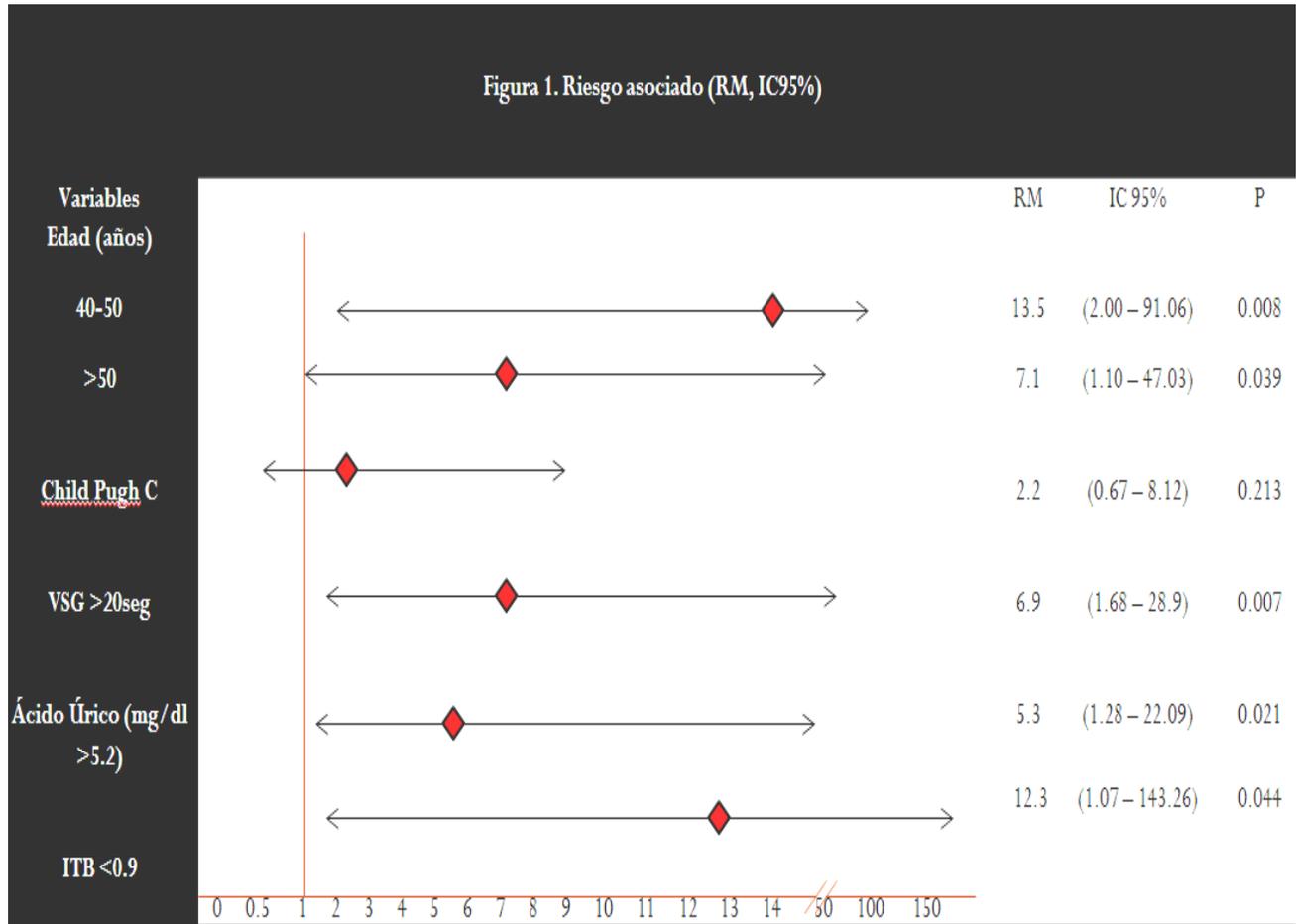
Cuadro 3. Análisis estratificado del riesgo (regresión logística)

Variables	RM	IC 95%	P
Edad (años)			
<40	-	-	0.027
40-50	13.5	2.00 – 91.06	0.008
>50	7.1	1.10 – 47.03	0.039
Child Pugh C	2.2	0.67 – 8.12	0.213
VSG >20 *	6.9	1.68 – 28.9	0.007
Ácido Úrico (mg/dl >5.2)	5.3	1.28 – 22.09	0.021
ITB <0.9 *	12.39	1.07 – 143.26	0.044

Se toma el valor de riesgo cardiovascular descrito en la literatura ⁽²⁹⁻³¹⁾ para cada variable analizada, como puntos de corte para estimar su riesgo asociado (RM y p <0.05 significativa) para ITB [<0.9].

*VSG (velocidad de sedimentación globular), ITB (índice tobillo brazo).

Figura 1. Riesgo asociado (RM, IC95%)



Se toma el valor de riesgo cardiovascular descrito en la literatura ⁽²⁹⁻³¹⁾ para cada variable analizada, como puntos de corte para estimar su riesgo asociado (RM y $p < 0.05$ significativa) para ITB [< 0.9]. *VSG (velocidad de sedimentación globular), ITB (índice tobillo brazo).

DISCUSIÓN

Aunque se procuró incluir una muestra homogénea, el análisis de las características clínico-demográficas mostró diferencias entre los grupos de comparación respecto a la edad, la calificación de Child-Pugh, la VSG y el ácido úrico. Esto sugiere que condiciones basales, principalmente relacionadas con mediadores pro-inflamatorios, podrían participar en las diferencias observadas en el CIMT. De hecho, Kozakova, et al.⁽²⁴⁾ describió asociaciones similares respecto a la edad, sexo y riesgo de aterogénesis subclínica en pacientes con daño hepático crónico.

En este contexto, G. Targher et al.⁽²⁰⁾ comparó pacientes con insuficiencia hepática de etiología metabólica no alcohólica y etiología de hepatitis viral por HCV y HBV, encontrando que el daño hepático se asoció de forma independiente con etapas tempranas de aterosclerosis; mientras que el meta-análisis de P. Loria et al.⁽²⁸⁾ sugiere que las enfermedades hepáticas pueden ser predictores de aterosclerosis prematura.

Por otro lado, la media de ITB del grupo con CIMT>0.05cm fue 1.012, que es menor al corte establecido de riesgo en otros estudios de población general sin factores evidentes⁽²⁹⁾. El punto de corte de CIMT en 0.05 considerado en el presente estudio es válido, ya que existen estudios epidemiológicos en población Mexicana como el estudio CARMELA⁽³⁰⁾, que han caracterizado este punto de corte con una distribución de 0.05cm (IC 95% = 0,043 a 0,056). Con estas consideraciones, se estimó que la presencia de ITB<0.9 incrementaba en más de 10 veces el riesgo de progresión de aterogénesis subclínica (CIMT>0.05cm) de forma significativa ($p=0.012$). Sin embargo, esta asociación no es independiente de acuerdo al análisis de regresión logística.

De forma interesante, las variables asociadas a la edad e inflamación subclínica parecen tener una participación potencial, lo cual es consistente con resultados de otros estudios en población Latinoamericana, Norteamericana y Europea⁽²⁵⁻²⁸⁾. Por lo que posiblemente la inflamación y otros mecanismos aterogénicos adicionales, estén involucrados en la aterogénesis subclínica en pacientes con daño hepático crónico.

Las limitantes del estudio podrían ser el diseño transversal, el tamaño de muestra, la población heterogénea y el muestreo no probabilístico. Por lo que estos resultados e hipótesis adicionales se deberán probar en estudios en el futuro que incluyan una muestra más amplia y probablemente un diseño distinto.

CONCLUSIÓN

La presencia de ITB<0.9 se asoció a un riesgo 10 veces mayor de aterogénesis subclínica avanzada (CIMT>0.05cm) en la población estudiada. Esto sugiere la utilidad del ITB como marcador no invasivo de aterogénesis subclínica y posiblemente de eventos cardiovasculares en pacientes con daño hepático crónico.

RECOMENDACIONES

La medición del ITB es un método de diagnóstico seguro, no invasivo y relativamente barato que permite conocer el grado de aterosclerosis subclínica. Podemos sugerir que los pacientes con daño hepático en cualquier etapa de la enfermedad, asintomáticos, de 40 años de edad o más, se les realice un examen con medición de ITB para proporcionar información adicional a la de los factores de riesgo tradicionales, de utilidad para evaluar aterogénesis subclínica y poder predecir enfermedad cardiovascular o cerebrovascular asociada.

PERSPECTIVAS

Se necesita investigación adicional para evaluar la causalidad y el valor pronóstico añadido de las mediciones de ITB y CIMT para la evaluación de aterogénesis subclínica, de ser posible compararlas con estudio de resonancia magnética y pruebas histopatológicas postmortem, cuya finalidad sería describir toda la circunferencia de la pared de la carótida, incluyendo la pared exterior del bulbo carotídeo, donde la placa se forma en su etapa más temprana e identificar componentes de la placa; tales como: el núcleo lipídico, cubierta fibrosa y hemorragia intraplaca, que están estrechamente relacionados con la vulnerabilidad de la placa y el riesgo cardiovascular. En el futuro será conveniente incluir grupos con hepatopatía de distinta etiología, alcohólica, hígado graso no alcohólico, hepatitis viral, hepatitis autoinmune, comparando el riesgo de aterogénesis subclínica en población general y con insuficiencia hepática.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca, Dr. Saúl Huerta Ramírez y Dr. Jorge Santiago Córdova, por la planeación y el análisis de resultados. Así como al Dr. Jorge Ríos Neri por la evaluación ultrasonográfica.

Referencias

1. Dixon JL, Ginsberg HN. Hepatic synthesis of lipoproteins and apolipoproteins. *Semin Liver Dis* 1992;12:364e72.
2. Le Goff W, Guerin M, Chapman MJ. Pharmacological modulation of cholesteryl ester transfer protein, a new therapeutic target in atherogenic dyslipidemia. *Pharmacol Ther* 2004;101:17e38.
3. Honzumi S, Shima A, Hiroshima A, Koieyama T, Ubukata N, Terasaka N. LXRA α regulates human CETP expression in vitro and in transgenic mice. *Atherosclerosis* 2010;212:139e45.
4. Kolovou G, Vasiliadis I, Kolovou V, et al. The role of common variants of the cholesteryl ester transfer protein gene in left main coronary artery disease. *Lipids Health Dis* 2011;10:156.
5. Russo GT, Horvath KV, Di Benedetto A, Giandalia A, Cucinotta D, Asztalos B. Influence of menopause and cholesteryl ester transfer protein (CETP) TaqIB polymorphism on lipid profile and HDL subpopulations distribution in women with and without type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2010;210:294e 301.
6. Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. *J Am Med Assoc* 2008;299:2777e88.
7. Guerin M, Lassel TS, Le Goff W, Farnier M, Chapman MJ. Action of atorvastatin in combined hyperlipidemia: preferential reduction of cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL1 particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:189e97.
8. Argo CK, Loria P, Caldwell SH, Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology* 2008;48:662e9.
9. Yasuko Iwakiri, Roberto J. Groszmann. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 46 (2007) 927–934.
10. Kakami M., Koda M. and Murawaki Y. The prevalence of atherosclerosis in cirrhotic patients: assessment of two aspects of atherosclerosis and sclerosis. *Hepatology Research* 2007; **37**: 152–157.
11. Mohammadi A., Habibpour H., Ghasemi-Rad M. Evaluation of carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation in middle-aged patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Vascular Health and Risk Management* 2011;7 661–665.
12. Contreras F, Rivera M, Vásquez J, De la Parte MA, Velasco M. Endothelial dysfunction in arterial hypertension. *J Human Hypertension*. 2000; 14: S20-S25.
13. Song Y, Manson JE, Tinker L, et al.: Circulating levels of endothelial adhesion molecules and risk of diabetes in an ethnically diverse cohort of women. *Diabetes*. 2007; 56:1898-904.
14. McNulty PH, Pfau S, Deckelbaum LI. Effect of plasma insulin level on myocardial blood flow and its mechanism of action. *Am J Cardiol*. 2000; 85:161-65.
15. Cardillo C., Kilcoyne CM., Cannon RO., Panza J. Interactions between nitric oxide and endothelin in the regulation of vascular tone of human resistance vessels in vivo. *Hypertension* 2000;35:1237.

16. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner GJ, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001; 286:1317-24.
17. Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300:197-208.
18. Guo X, Li J, Pang W, Zhao M, Luo Y, Sun Y, et al. Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J*. 2008; 72: 605-10.
19. Newman AB, Lynn S, Teri AM, Cushman M, Mittelmark M, Polak J, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19:538-45.
20. Targher G. et al. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *Journal of Hepatology* 46 (2007) 1126–1132.
21. Vega M, Estallo L, Esteban M, Bravo E, Izagirre M y Barba A. Valor pronóstico de marcadores inflamatorios y perfil lipídico en pacientes con claudicación intermitente. Estudio piloto. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(6):244–247.
22. Feig DL, Kang DH and Johnson RJ. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2008 October 23; 359(17): 1811–1821.
23. Cebollada J y Gimeno JA. Ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2012;29(2):36-43.
24. Kozanova et al. Fatty Liver Index Gamma Glutamyltransferase, and Early Carotid Plaques. *Hepatology*, Vol. 55, No 5, 2012.
25. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP and cols: Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention. Noninvasive tests of atherosclerotic burden. Writing Group III. *Circulation* 2000; 101: e16–e22.
26. Smith FB, Lee AJ, Price JF, van Wijk MCW, Fowkes FGR. Changes in ankle brachial index in symptomatic and asymptomatic subjects in the general population. *J Vasc Surg* 2003; 38: 1323–30.
27. Davies JH, Kenkre J and Williams EM. Current utility of the ankle-brachial index (ABI) in general practice: implications for its use in cardiovascular disease screening. *BMC Family Practice* 2014, 15:69.
28. Loria P, Marchesini G, Nascimbeni F, Ballestri S, Maurantonio M, Carubbi F, Ratzu V, Lonardo A. Cardiovascular risk, lipidemic phenotype and steatosis. A comparative analysis of cirrhotic and non-cirrhotic liver disease due to varying etiology. *Atherosclerosis* 232 (2014) 99e109.
29. Trujillo-Alcocer JC y cols. Prevalencia de enfermedad arterial periférica. *Rev Mex Angiol* 2014; 42(2): 62-67
30. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinuesa R, Silva Ayçaguer LC, et al; CARMELA Study Investigators. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008;121:58-65.

ANEXOS

Carta de consentimiento informado.

México D. F.,

Día		Mes		Año	

A quien corresponda.

Yo _____ acepto libre y voluntariamente participar en el estudio: **“ÍNDICE TOBILLO BRAZO EN LA IDENTIFICACIÓN DE ATEROGÉNESIS SUBCLÍNICA ASOCIADA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA”**, que se realiza en esta institución y cuyos objetivos consisten en evaluar la relación entre el índice tobillo brazo y el grosor de la íntima media carotídea en pacientes con insuficiencia hepática crónica.

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr los objetivos mencionados consisten en la toma de muestras sanguíneas, un carotídeo de cuello, y medición de índice tobillo brazo, sin riesgos significativos para mi persona. Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios, conocer el riesgo aterogénico presente en pacientes con insuficiencia hepática crónica.

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

Asimismo, cualquier trastorno temporalmente relacionado con esta investigación podré consultarlo con el Médico Tratante en turno o con los Médicos Investigadores responsable <Dr. Roberto Carlos Escobedo, Dr. Saúl Huerta Ramírez, Dr. Juan A. Suárez Cuenca>.

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

Nombre.		Firma.
(En caso necesario, datos del padre, tutor o representante legal)		
Domicilio.	Teléfono	

Nombre y firma del testigo.		Firma.
Domicilio.	Teléfono	

Nombre y firma del testigo.		Firma.
Domicilio.	Teléfono	

c. c. p. Investigador

Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	2013	2014	2015
Preparación de protocolo / Título y objetivos.	Marzo - Abril		
Preparación de protocolo / Marco teórico. Justificación.	Abril - Mayo		
Preparación de protocolo / Planteamiento del problema y Pregunta de investigación.	Mayo - Junio		
Preparación de protocolo / Hipótesis de trabajo y objetivos.	Junio - Julio		
Preparación de protocolo / Metodología. Selección de la muestra.	Julio - Agosto		
Preparación de protocolo / Descripción de variables y diseño de investigación.	Sept Octub.		
Preparación de protocolo / Calculo del tamaño de la Muestra. Procedimientos.	Octub.- Nov.		
Envío de protocolo a comité de investigación	Diciem - Enero		
Respuesta del comité de investigación y posibles correcciones		Feb. May	
Determinación de marcadores séricos otros exámenes especiales y estudios de gabinete		Mar Dic	
Recolección de la muestra.		Mar Dic	
Toma de análisis de muestras.		Mar Dic	
Análisis de los resultados paraclínicos (USG-bioquímicos)		Enero Marzo	-
Análisis estadístico		Enero Abril	-
Preparación del trabajo para tesis / publicación		Enero Mayo.	-

HOJA COLECTORA DE DATOS

México D.F.

Día	Mes	Año	

MARCADOR BIOQUIMICO	VALOR SERICO	MARCADOR BIOQUIMICO	VALOR SERICO
PCR		GLUCOSA	
VSG		BUN	
FIBRINOGENO		UREA	
AST/TGO		CREATININA	
ALT/ TGP		ACIDO URICO	
GGT		COL TOTAL	
FA		TGL	
ALB		c HDL	
PROT TOT		LEUCOCITOS	
BT		NEUTROFILOS	
BI		EOSINOFILOS	
BD		HB	
TP		HTO	
TTP		VCM	
INR		HCM	
		PLAQUETAS	

MEDICIONES INVASIVAS	NO	VALOR	COMORBILIDADES	PRESENCIA
INDICE BRAZO	TOBILLO		DIABETES MELLITUS	
INDICE CAROTIDEO			OBESIDAD	
CHILD TURCOTTE	PUGH		DISLIPIDEMIA	