



CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**PREVALENCIA DE ATEROSCLEROSIS Y CALCIFICACIÓN
CAROTÍDEA EN PACIENTES CON HAS E HAS+DM2 Y SU
ASOCIACIÓN CON FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR**

TESIS

PRESENTADA POR

Armando Jonatan Gutiérrez Charles

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

ASESOR (ES)

**Dr. José Rafael Villafán Bernal
Dr. Miguel Ángel Reyes amador
Dra. Sara Elí Arboleyda Nava**

Aguascalientes, Ags. 30 de Enero del 2017




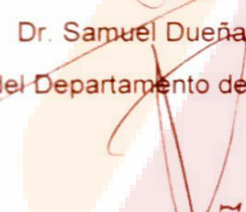
CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CARTA DE APROBACIÓN


Dra. María Eugenia Paniagua Medina
Jefa del departamento de Enseñanza e investigación
Centenario Hospital Miguel Hidalgo


Dr. Samuel Dueñas Campos
Jefe del Departamento de Medicina Interna


Dr. Miguel Ángel Reyes Amador
Profesor titular del curso de Medicina Interna


Armando Jonatan Gutierrez Charles
Médico Residente de Medicina Interna


Dr. José Rafael Villafan Bernal
Asesor


Dr. Miguel Ángel Reyes Amador
Asesor



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

30 enero de 2017

DRA. MARÍA EUGENIA PANIAGUA MEDINA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PRESENTE

En respuesta a la petición hecha al médico residente Armando Jonatan Gutierrez Charles, en presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**PREVALENCIA DE ATEROSCLEROSIS Y CALCIFICACIÓN CAROTÍDEA EN
PACIENTES CON HAS E HAS+DM2 Y SU ASOCIACIÓN CON FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR**

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo

ATENTAMENTE

Dr. José Rafael Villafan Bernal
Profesor Investigador del CONACYT

Asesor de tesis

Centenario Hospital Miguel Hidalgo





CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

30 enero de 2017

DRA. MARÍA EUGENIA PANIAGUA MEDINA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PRESENTE


En respuesta a la petición hecha al médico residente Armando Jonatan Gutierrez Charles, en presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**PREVALENCIA DE ATEROSCLEROSIS Y CALCIFICACIÓN CAROTÍDEA EN
PACIENTES CON HAS E HAS+DM2 Y SU ASOCIACIÓN CON FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR**

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo

ATENTAMENTE


Dr. Miguel Ángel Reyes Amador
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna
Profesor titular.

Asesor de tesis
Centenario Hospital Miguel Hidalgo



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

30 enero de 2017

DRA. MARÍA EUGENIA PANIAGUA MEDINA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PRESENTE

En respuesta a la petición hecha al médico residente Armando Jonatan Gutierrez Charles, en presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**PREVALENCIA DE ATROSCLEROSIS Y CALCIFICACIÓN CAROTÍDEA EN
PACIENTES CON HAS E HAS+DM2 Y SU ASOCIACIÓN CON FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR**

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo

ATENTAMENTE

Dra. Sara Eli Arbolvyda Nava

Profesor Titular de la Especialidad de Imagenología, Jefa del Servicio de Imagenología

Asesor de tesis

Centenario Hospital Miguel Hidalgo



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

ARMANDO JONATAN GUTIÉRREZ CHARLES
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“PREVALENCIA DE ATEROSCLEROSIS Y CALCIFICACIÓN CAROTÍDEA EN PACIENTES CON HAS E HAS+DM2 Y SU ASOCIACIÓN CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Medicina Interna

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 30 de Enero de 2017.

DR. JORGE PRIETO MACÍAS
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. M. en C. E. A. Imelda Jiménez García / Jefa del Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por todo su apoyo, cariño y esfuerzo, ser fuente de inspiración, más que nadie gracias a ustedes por permitirme cumplir un sueño.

A mis tíos John y Nena, mis primos, y hermano, impulsores de este proyecto, gracias por su ayuda, palabras de ánimo y apoyo en todo momento.

A mis maestros, por ser fuente de conocimiento, por ser enseñanza así como inspiración a lograr mis objetivos.

A mis amigos, por ser mi mayor tesoro, la mejor de las fortunas.

INDICE GENERAL

Parte	Página
Índice	1
Lista de tablas	2
Lista de figuras	3
Abreviaturas, siglas y acrónimos	4
Resumen	6
Abstract	7
Introducción	8
Marco Teórico	9
Justificación	33
Objetivos	35
Material y métodos	36
Hipótesis	37
Pregunta de investigación	37
Aspectos éticos	43
Resultados	46
Discusión	57
Conclusiones	60
Referencias	61

INDICE DE TABLAS

Numero.	Descripción	Página
Tabla 1	Clasificación de riesgo según índice aterogénico de Castelli	13
Tabla 2	Grosor íntima media como predictor de evento vascular	26
Tabla 3	GIM en personas sanas de diferentes etnias	28
Tabla 4	GIM en personas asiáticas y raza negra	28
Tabla 5	GIM en población europea	29
Tabla 6	GIM y su asociación con riesgo cardiovascular	30
Tabla 7	Valores normales de GIM por género y edad	31
Tabla 8	Valores de GIM en población mexicana sana y con DM2	32
Tabla 9	Características sociodemográficas y hábitos tóxicos	44
Tabla 10	Características clínicas de la enfermedad	45
Tabla 11	Características bioquímicas	46
Tabla 12	Grosor íntima media entre grupos	47
Tabla 13	Prevalencia global de placas aterosclerosas, calcificación y engrosamiento	48
Tabla 14	Prevalencia de placas aterosclerosas por segmentos	48
Tabla 15	Prevalencia de calcificación por segmentos	49
Tabla 16	Prevalencia de engrosamiento de I-M por segmentos	49
Tabla 17	Correlación (r de Pearson) del grosor íntima media con edad e IMC en pacientes con DM + HAS	50
Tabla 18	Correlación (r de Pearson) del grosor íntima media con edad e IMC en pacientes con HAS	51

Tabla 19	Comparación del grosor íntima media entre géneros grupo DM+HAS	52
Tabla 20	Grosor íntima media en pacientes con etilismo y sin etilismo	53
Tabla 21	Grosor íntima media entre grupos por c-HDL	53
Tabla 22	Grosor íntima media estatus glucémico	54
Tabla 23	Grosor íntima media según categorías de HbA1c	55
Tabla 24	Comparación de los percentiles 25, 50 y 75 del GIM por segmentos	56

INDICE DE FIGURAS

Figura 1	Prevalencia de aterosclerosis por edad	11
Figura 2	Factores de riesgo para aterosclerosis	12
Figura 3	Sitios de alteraciones de la pared carotidea	16
Figura 4	Fisiopatología de aterosclerosis en hiperglucemia	18
Figura 5	Formación de células espumosas	19
Figura 6	Formación de placa fibrosa y estría grasa	20
Figura 7	Fotografías de ultrasonido modo B de la arteria carótida común.	25
Figura 8	Características antropométricas	45

ACRÓNIMOS

AC	arteria carótida
ACC	arteria carótida común, (ACCP: arteria carótida común proximal, ACCM: arteria carótida común medial, ACCD: arteria carótida común distal)
ACI	Arteria carótida interna
ADA	American Diabetes Association
AEC	Asociación Española de Cardiología
AHA	American Heart Association
ATI	Ataque isquémico transitorio
BIF	Bifurcación de la arteria carotidea
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EAP	Enfermedad arterial periférica
ECV	Enfermedad cardiovascular
ECG	Electrocardiograma
EVC	Evento vascular cerebral
E	Especificidad
FR	Factor de riesgo
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
GIM	Grosor de íntima media
HR	Hazard ratio
HbA1c	Hemoglobina glucosilada

HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HAS/HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
IRC	Insuficiencia renal crónica
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
OR	Odds ratio
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PCR	Proteína C reactiva
RCV	Riesgo cardiovascular
RR	Riesgo relativo
S	Sensibilidad
TAC	Tomografía axial computarizada
USG	ultrasonografía
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de aterosclerosis y calcificación carotídea en pacientes con HAS e HAS+DM2 y su asociación con factores de riesgo cardiovascular.

Metodología: Se realizó un estudio observacional, transversal-analítico, prospectivo. Se incluyeron 48 pacientes con diagnóstico previo de DM2 + HAS, y 17 pacientes con HAS aislada de la UNEME de Aguascalientes, a los cuales se les realizó medición del grosor íntima media (GIM) carotídeo por ultrasonografía 2D durante el periodo del 01 de Enero al 31 de Diciembre de 2016. Los pacientes participaron previa firma de carta de consentimiento informado. También se obtuvo información clínica relevante de los pacientes y se les realizaron mediciones de perfil lipídico, glucosa, HbA1c y función renal. Además de determinar la prevalencia de aterosclerosis y calcificación carotídea, se determinó la asociación de estos parámetros con factores de riesgo cardiovascular. Se realizó el análisis de los datos en el programa SPSS v. 22. Se consideró significativa una $p \leq 0.05$.

Resultados. La edad promedio en el grupo DM + HAS fue 58.1 ± 7.9 años y en el grupo HAS 56.8 ± 10.6 ($p=0.348$). No hubo diferencias entre grupos en la distribución por género ($p=0.348$). Los pacientes del grupo DM+HAS tuvieron significativamente mayor peso, IMC, TAS, glucosa, HbA1c y triglicéridos que los del grupo HAS ($p<0.05$). Mientras que los del grupo HAS tuvieron mayores niveles de colesterol total y menores de c-HDL que los del grupo DM+HAS. El GIM en bifurcación izquierda fue menor en DM+HAS que en HAS (0.93 ± 0.26 versus 1.11 ± 0.40 , $p=0.034$); pero en carótica interna el GIM fue mayor en el grupo DM+HAS que en el grupo HAS ($p=0.048$). La prevalencia de placas aterosclerosas fue 22.9% en el grupo DM+HAS y de 11.8% en el grupo HAS y la prevalencia de calcificación fue 10.4% y 0%, respectivamente. Tuvieron engrosamiento de cualquier sitio el 81.3% en el grupo DM+HAS y el 94.1% en el grupo HAS. A nivel de bifurcación la prevalencia de placas fue 18.8% en el grupo DM+HAS y 0% en el grupo HAS ($p=0.054$) y en carótida interna fue 4.2% y 11.8%, respectivamente. El GIM se correlacionó positivamente con la edad, el sexo masculino, etilismo, la glucosa y la HbA1c; y negativamente con el c-HDL.

Conclusiones: La prevalencia de placas aterosclerosas y calcificación carotídea fue mayor entre pacientes con DM + HAS que en HAS. El GIM se correlacionó significativamente con edad, sexo masculino, etilismo, glucosa, HbA1c y c-HDL.

Palabras clave: carótida, grosor íntima-media, ultrasonido 2D, DM2, HAS, riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

PREVALENCE OF ATEROSCLEROSIS AND CAROTIDE CALCIFICATION IN PATIENTS WITH HTN S AND HTN + T2D AND ITS ASSOCIATION WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

Objective: To determine the prevalence of atherosclerosis and carotid calcification in patients with hypertension (HTN) and T2D + HTN and its association with cardiovascular risk factors.

Methodology: An observational, transversal-analytical, prospective study was performed. We included 48 patients with a previous diagnosis of T2D + HTN, and 17 patients with HTN isolated from the UNEME of Aguascalientes, who underwent carotid intima-media thickness (IMT) by 2D ultrasonography during the period from January 1st to December 31, 2016. Patients participated prior to signing an informed consent letter. Relevant clinical information was also obtained from patients and measurements of lipid profile, glucose, HbA1c and renal function were performed. In addition to determining the prevalence of atherosclerosis and carotid calcification, the association of these parameters with cardiovascular risk factors was determined. Data analysis was performed in the SPSS v. 22. A $p \leq 0.05$ was considered significant.

Results: The mean age in the DM + HTN group was 58.1 ± 7.9 years and in the HTN group 56.8 ± 10.6 ($p = 0.348$). There were no differences between groups in the gender distribution ($p=0.348$). Patients in the DM + HTN group had significantly greater weight, BMI, SBP, glucose, HbA1c and triglycerides than those in the HTN group ($p < 0.05$). While those in the HTN group had higher total and lower HDL-C levels than those in the T2D + HTN group. The IMT in the left bifurcation was lower in T2D + HTN than in HTN group (0.93 ± 0.26 versus 1.11 ± 0.40 , $p=0.034$), but it was higher at internal carotid in the T2D + HTN group than in the HTN group ($p= 0.048$). The prevalence of atherosclerotic plaques was 22.9% in the T2D + HTN group and 11.8% in the HTN group and the prevalence of calcification was 10.4% and 0%, respectively. A total of 81.3% in the T2D + HTN group and 94.1% in the HTN group had intima-media thickening. At the bifurcation level, the prevalence of plaques was 18.8% in the T2D + HTN group and 0% in the HAS group ($p = 0.054$) whereas at the internal carotid artery the prevalence of plaque was 4.2% and 11.8%, respectively. IMT correlated positively with age, male gender, alcohol, glucose and HbA1c, and negatively with c-HDL.

Conclusions. The prevalence of atherosclerosis plaques and carotid calcification was higher among patients with DM + HTN than with HTN. IMT was significantly correlated with age, male sex, alcoholism, glucose, HbA1c and c-HDL.

Keywords: carotid, intima media thickness, 2D ultrasound, T2D, HTN, cardiovascular risk.

INTRODUCCION

Definición del problema

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria de las arterias la cual se asocia con dislipidemias y otras alteraciones metabólicas, y representa la principal causa de enfermedades cardiovasculares. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica incluye principalmente la cardiopatía isquémica (que incluye el infarto agudo al miocardio-IAM), la enfermedad vascular cerebral (EVC) principalmente de tipo isquémico, así como la enfermedad arterial periférica.

El mecanismo fisiopatológico responsable del IAM y la EVC es la aterosclerosis, que produce obstrucción del flujo sanguíneo coronario o cerebral que eventualmente conduce a isquemia y necrosis. De hecho, tanto la hipertensión arterial sistémica (HAS) como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) facilitan y aceleran el desarrollo de aterosclerosis (Grau et al., 2011; Vicente et al, 2007).

La HAS es un serio problema de salud pública en México y a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2013 existían aproximadamente 1,000 millones de pacientes con HAS alrededor del mundo. En México la prevalencia de HAS en adultos de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012 era de 31.5%, es decir existen alrededor de 22.4 millones de personas con HAS (Gutierrez et al., 2012; OMS, 2013).

Además, el 47% de los pacientes con HAS presentarán en algún momento DM2 (Gutierrez et al, 2012). Ambas patologías constituyen factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como IAM y ECV (Massimo et al, 2015), que en conjunto representan la primera y segunda causa de morbilidad y mortalidad en México; causando alrededor de 150,000 muertes anualmente. (SINAIS, 2014). Aunque estudios previos han demostrado una alta frecuencia de aterosclerosis carotídea en pacientes con HAS y aún mayor en pacientes con el binomio HAS-DM2 (León et al, 2015), en población no mexicana y agascalentense desconocemos la magnitud de este problema, por lo que proponemos en este estudio determinar la prevalencia de aterosclerosis y calcificación carotídea en pacientes con HAS e HAS+DM2 y su asociación con factores de riesgo cardiovascular.

MARCO TEÓRICO

Definición aterosclerosis

El término arteriosclerosis fue utilizado por primera vez por el médico francés Lobstein en 1833, que en su libro "Traité d'anatomie pathologique; la definió como el endurecimiento y la pérdida de elasticidad de las arterias. No fue hasta 1904, cuando el médico alemán Marchand recomendó utilizar el término de aterosclerosis (Marchand et al, 1904).

El término ateroma lo empleó en 1755 von Haller para designar al tipo de placa que, al ser seccionada, da lugar, a un exudado amarillento y pultáceo. El uso de esta palabra, ateroma, se ha restringido en los últimos años, y fue en 1958 cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS), reguló su uso. Esta organización Sugirió que sólo se aplicara, en caso de haber placas con depósito muy graso (WHO, 1958).

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria de las arterias la cual se asocia con lípidos y otras alteraciones metabólicas, y esta es la principal causa de enfermedades cardiovasculares. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica incluye principalmente dos entidades que son la cardiopatía isquémica y la enfermedad vascular cerebral (principalmente de tipo isquémico) y así como la enfermedad arterial periférica.

Epidemiología

Estos dos trastornos son la primera y la tercera causa de muerte en el mundo respectivamente causando 247,9 muertes / 100.000 personas en 2013, lo que representa el 84,5% de las muertes cardiovasculares y el 28,2% de todas las causas de mortalidad. Otras complicaciones menos frecuentes de la aterosclerosis incluyen aterosclerosis de la aorta y la enfermedad vascular periférica (Barquera et al, 2015).

En México para el 2010 la tasa de mortalidad era de 149/100 000 habitantes año por causas cardiovasculares. Un análisis reveló patrones importantes de enfermedades y factores de riesgo que distinguen a México de los países de alto ingreso en etapas de transición epidemiológica similar: la cirrosis hepática y la mortalidad por diabetes en México fueron

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

sustancialmente más altas que en países de ingresos altos; sin embargo, las enfermedades cardiovasculares tuvieron un comportamiento epidemiológico comparable (Lim et al, 2010).

Factores de riesgo y fisiopatología de aterosclerosis

La aterosclerosis se produce por un mecanismo mixto, tanto inmune como inflamatorio de evolución crónica en el que participa el depósito de lípidos que se depositan en arterias de mediano y gran calibre. En este fenómeno se ven involucrados múltiples procesos fisiopatológicos, tanto a nivel celular y molecular, y cuyos principales actores son las células endoteliales, los leucocitos y las células del músculo liso de la íntima media arterial. Todas estas células participarán en la formación del “trombo intraluminal”, fenómeno fisiopatológico básico en la patogénesis de la aterosclerosis. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos (tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, obesidad etc.) y genéticos contribuirán a este proceso, sobre todo en su fase inicial (Falk et al, 2005).

Entre los factores de riesgo cardiovascular reportados en diversos estudios como importantes en el desarrollo de estos como los son:

- **Raza:** Existen pocos estudios comparativos entre etnias, sin embargo, dentro de este grupo destacamos al estudio GENOA (Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy) que comparó el riesgo cardiovascular en población afroamericana y población blanca no hispana. Tras un análisis de regresión múltiple, ajustando los grupos por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular, se llegó a la conclusión de que la prevalencia era mayor en la población afroamericana, siendo en mujeres 34% vs 22% y en hombres 33% vs 11%. A su vez también se ha observado que la prevalencia de aterosclerosis en población hispana y asiática es inferior a la población blanca no hispana, tomada habitualmente como referencia, aunque las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas (Criqui et al, 2005).

- **Edad:** En un estudio publicado por Tuzcu en 262 individuos aparentemente sanos que estaban en protocolo de donación de órganos (146 hombres y 116 mujeres de edad media 33.4 ± 13.2 años), se realizaron estudios de imagen de todos los posibles segmentos coronarios (incluyendo distales). Se definieron como ateroscleróticos los sitios de las arterias coronarias con grosor de la íntima ≥ 0.5 mm. Del total de sitios y segmentos analizados (2014 y 1477, respectivamente) en 574 arterias coronarias (2.2 arterias por

persona) se encontró lesión aterosclerótica en 136 pacientes, o 51.9%. La prevalencia de aterosclerosis varió de 17% en individuos <20 años a 85% en sujetos mayores de 50 años. En los sujetos con aterosclerosis, el grosor de la íntima y la estenosis de área promediaron $1.08 \pm 0,48$ mm y $32.7 \pm 15.9\%$, respectivamente. Para todos los grupos de edad, el espesor promedio de la íntima fue mayor en hombres que en mujeres, aunque la prevalencia de aterosclerosis fue similar (52% en hombres y 51.7% en mujeres). Concluyendo que la aterosclerosis ya se puede encontrar desde la adolescencia pero su frecuencia es proporcional a la edad, Figura 1 (Tuzcu et al., 2001).

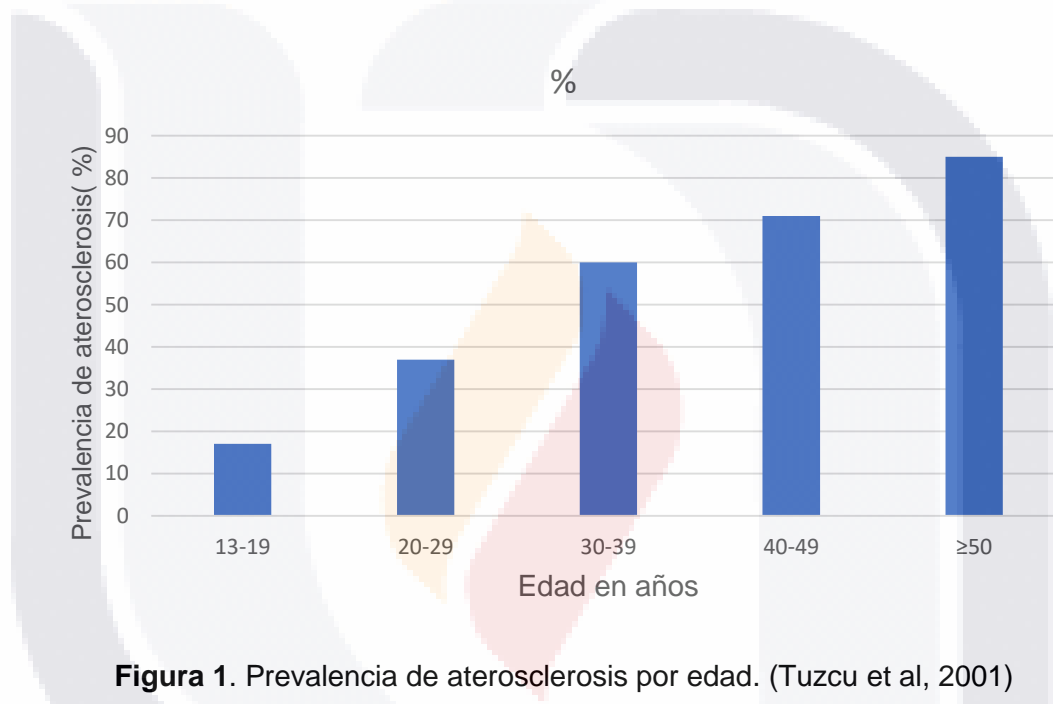


Figura 1. Prevalencia de aterosclerosis por edad. (Tuzcu et al, 2001)

- **Sexo:** La prevalencia es mayor en el varón, sobre todo en población joven, cuando el grado de afectación es más severo o el paciente presenta una isquemia crítica de la extremidad. Si la población es de edad avanzada prácticamente no se observan diferencias estadísticamente significativas entre sexos (Serrano et al, 2007).

- **Tabaquismo:** El consumo de cigarrillos es un factor de riesgo conocido. Más del 80% de los pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) son o han sido fumadores. Se trata de un fenómeno dosis-dependiente, a mayor número de cigarrillos y años fumados, mayor riesgo. Los grandes estudios epidemiológicos asocian el tabaco con un riesgo 2-6 veces superior de EAP y hasta 2.5 veces más de enfermedad cardiovascular. También se sabe que el diagnóstico es más precoz en fumadores, adelantándose aproximadamente una

década a los no fumadores, y que el abandono del tabaco modifica el curso de la enfermedad, Figura 2 (Wijeisundera et al., 2010).

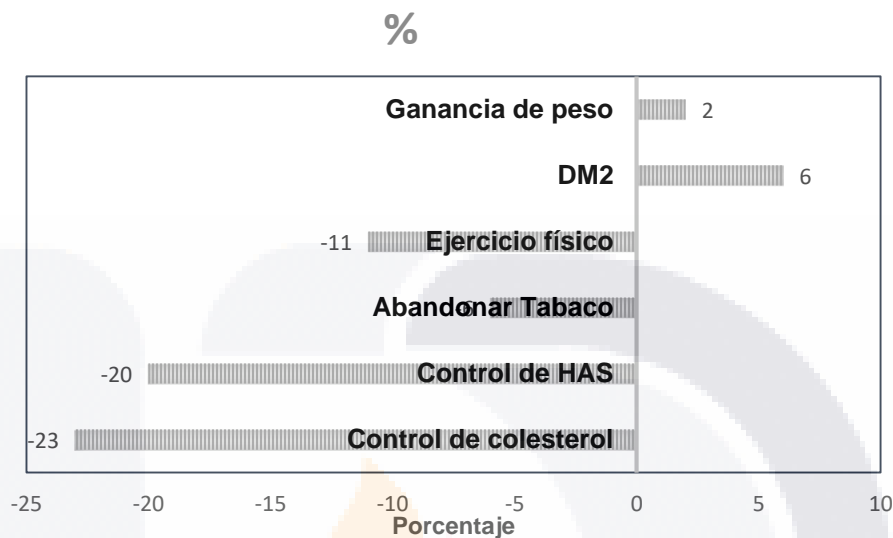


Figura 2. Factores de riesgo para aterosclerosis (Wijeisundera et al., 2010).

- **Diabetes:** se ha demostrado que la diabetes mellitus favorece y acelera la aterosclerosis. En el estudio multicéntrico realizado en 52 países llamado INTERHEART en el 2004, con 15,152 casos y 14,820 controles la presencia de diabetes aumentaba el riesgo 2.37 veces de IAM, así mismo, en el estudio Framingham realizado durante 34 años en 8171 pacientes, encontró que la DM2 se asoció a un aumento de 2-3 veces en la probabilidad de aparición de cualquier evento cardiovascular (León et al., 2015; Beeres et al., 2004).

En un estudio realizado en Estados Unidos de América (EUA) en la última década se incluyeron pacientes hispanos, observándose un aumento del riesgo de ECV de 1.67 veces (IC95% 1.51-1.86) con respecto a pacientes sin DM2 (Liu et al, 2016).

La hemoglobina A1c (HbA1c), parámetro empleado en el control trimestral de la glucosa basal en sangre, así lo demuestra también. El mal control glucémico incrementa drásticamente el riesgo; por cada incremento de 1% de HbA1c por encima del nivel recomendado se aumenta el riesgo de enfermedad aterosclerótica hasta un 26% (Selvin et al, 2004).

- **Hipertensión arterial sistémica:** la HAS es conocida por su mecanismo fisiopatológico en la aterosclerosis como un factor desencadenante que contribuye al desarrollo y ruptura de la placa de ateroma. En un metanálisis de 61 estudios, donde se incluyeron más de 12 millones de personas-año, se encontró que por cada 20 mmHg de incremento en la presión arterial sistólica se duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular; mientras que en el estudio INTERHEAR se encontró que aumentaba el riesgo de infarto (OR=1.91) (Hawken et al., 2004).

- **Dislipidemias:** Existen estudios que demuestran la relación entre niveles elevados de colesterol y la presencia de enfermedad arterial periférica. En el estudio de Framingham, la presencia de una concentración de colesterol en ayuno superior a 7 mmol/L (270 mg/dl), se asoció a un aumento al doble de la incidencia de claudicación intermitente. A pesar de ello, fue el cociente del colesterol total/ c-HDL, conocido como índice aterogénico de Castelli el mejor predictor de enfermedad arterial periférica, el cual se calcula y se clasifica como a continuación se describe (Tabla 1):

Índice Aterogénico (Castelli)= Colesterol total / c-HDL

Tabla 1. Clasificación del riesgo según el índice aterogénico de Castelli (NCEP, 2001)

	Hombres	Mujeres
Riesgo bajo	Inferior a 5 %	Inferior a 4 %
Riesgo moderado	5-9%	4.5 – 7%
Riesgo alto	Superior a 9%	Superior a 7%

Los niveles altos de c-LDL actúan como estimulante aterogénico. Este factor puede ser probablemente el único que impulse por sí mismo el desarrollo de aterosclerosis, incluso en ausencia de otros FR. El mecanismo empleado no es del todo conocido, pero existe un aumento de la aterogenicidad en las moléculas de c-LDL cuando el tamaño de la partícula es pequeño, a mayor número de partículas y cuando la cantidad de colesterol contenido en estas partículas es mayor. De la misma manera, influyen en el desarrollo de aterosclerosis la susceptibilidad de la pared arterial (permeabilidad, glicación, inflamación, etc.). (Glass et al, 2001)

Se observó en el estudio realizado por Wijeysondera que un control adecuado de colesterol disminuye hasta 23% el riesgo de evento cardiovascular, siendo el segundo factor de riesgo

más importante en personas jóvenes después del tabaquismo, y el primero en personas de edad avanzada. (Wiheysundera et al ,2010)

Desde 1998 el estudio PROCAM, encontró que existe una asociación de enfermedad cardiovascular y niveles incrementados de LDL y triglicéridos y con base en los resultados se desarrolló una herramienta para calcular el riesgo cardiovascular a 8 años, cuando cualquiera de las variables estudiadas se encuentra presente.

PROCAM study, encontró un riesgo incrementado cuando los triglicéridos incrementaban.

Existen meta análisis de pacientes con seguimiento de más de 10 años, que muestran que la elevación de 1mmol/l incrementa el riesgo cardiovascular de 32 % en el hombre y hasta 76% en la mujer independientemente de los niveles de HDL. (Assmann et al, 1998)(Talayero et al, 2011)

Obesidad: La obesidad es una enfermedad metabólica crónica con riesgo cardiovascular asociado y una morbimortalidad aumentada. Actualmente el sobrepeso y la obesidad se consideran tan importantes como otros factores de riesgo clásico relacionados con la enfermedad coronaria. El tejido adiposo no sólo actúa como almacén de moléculas grasas, sino que sintetiza y libera a la sangre numerosas hormonas relacionadas con el metabolismo de principios inmediatos y la regulación de la ingesta. Asimismo, la obesidad se asocia a numerosos factores de riesgo cardiovasculares como dislipidemia, hipertensión, diabetes, marcadores inflamatorios y estado protrombótico, Hasta ahora la conexión entre obesidad y arteriosclerosis sólo se ha evidenciado en el plano epidemiológico (estudio Framingham), ya que los estudios en cadáveres no han confirmado esta teoría. Lo que no hay duda es que la obesidad se acompaña de un riesgo cardiovascular elevado por la coexistencia de otros factores de riesgo como dislipidemia, hipertensión, insulino-resistencia, La circunferencia de cintura >88 cm en mujeres y >102 cm en hombres es uno de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico. Esta forma de distribución de la grasa está claramente relacionada, de manera independiente, con la morbimortalidad cardiovascular a través de un síndrome metabólico aterogénico. (Murillos et al, 2005)

El riesgo de tener un evento coronario es tres veces superior con un IMC >29 kg/m² en comparación con aquellos que tienen un IMC<21.

Marcadores inflamatorios: Los valores de proteína C reactiva (PCR) en los pacientes con EAP establecida se han mostrado como un marcador de riesgo de futuros eventos

cardiovasculares. El riesgo de infarto de miocardio durante el seguimiento de los pacientes con EAP avanzada susceptibles de tratamiento quirúrgico parece estar condicionado por los valores elevados de PCR pre quirúrgicos, con independencia de la presencia de los factores clásicamente considerados de riesgo cardiovascular o del antecedente clínico de cardiopatía isquémica. Los valores de fibrinógeno y las alteraciones en las propiedades en coagulación también se han asociado con una mayor prevalencia de enfermedad arterial periférica. Algunos estudios han mostrado que las concentraciones elevadas de fibrinógeno condicionan una alteración de la microcirculación que se asocia con una clínica más acusada de claudicación intermitente y riesgo cardiovascular. (Rosi et al, 2002)

Fisiopatología de la aterosclerosis

La formación del “trombo intraluminal” implica una serie de pasos:

En primer lugar, el endotelio vascular se lesiona y pierde sus funciones habituales, se requiere un agente o proceso que inicie de la lesión o disfunción de la misma, esta lesión va a dar cambios en la permeabilidad endotelial, sus características de adhesividad y la respuesta a varios factores de crecimiento y estimuladores. Las células endoteliales y las células musculares lisas interactúan con los monocitos, los linfocitos T y las plaquetas para formar el componente celular de la respuesta fibroproliferativa que va a dar la formación de la placa aterosclerótica.

Lesión endotelial

La superficie endotelial puede lesionarse o romperse por diferentes medios. A pesar de ello su regeneración es rápida, pero si la respuesta a la cicatrización es extensa en el endotelio, puede acompañarse de una migración y proliferación de células musculares lisas. Y como consecuencia producir un engrosamiento de la íntima, de acuerdo a la hipótesis acerca de las reacciones desencadenadas como iniciadas de la patogenia en aterosclerosis la lesión y descamación del endotelio vascular puede deberse a: (Frink et al, 2002)

1. Fuerzas mecánicas como puede ser aumento de la fuerza de cizallamiento en la hipertensión arterial sistémica.
2. La presencia de intermediarios metabólicos como lo es en dislipidemias
3. Reacciones inmunitarias
4. Una mayor exposición a sustancias vaso activas.

Sitios de predilección para esta lesión se determinan en parte por fuerzas hemodinámicas que actúan sobre las células endoteliales como lo es en la hipertensión arterial sistémica, en la que el estrés por cizallamiento se define como la fuerza de arrastre tangencial producida por la sangre, que se mueve a través de la superficie endotelial, su magnitud es directamente proporcional al flujo de sangre y a la viscosidad de la misma, e inversamente proporcional, al cubo del radio del vaso. Aquí la fórmula:

$$T_w = 4n \times V/r = 4n \times Q/Mr^3$$

En la cual T_w es el estrés por cizallamiento en la pared arterial, n = viscosidad de la sangre, V es la velocidad media, r = radio del vaso, Q = flujo medio, M = masa.

Lo que podemos deducir de esta fórmula es que el cizallamiento aumenta a medida que aumenta la velocidad, o se reduce el radio del vaso. Actualmente se puede afirmar que las placas de aterosclerosis se localizan preferentemente en regiones de estrés por cizallamiento bajo como se ve en la siguiente Figura.

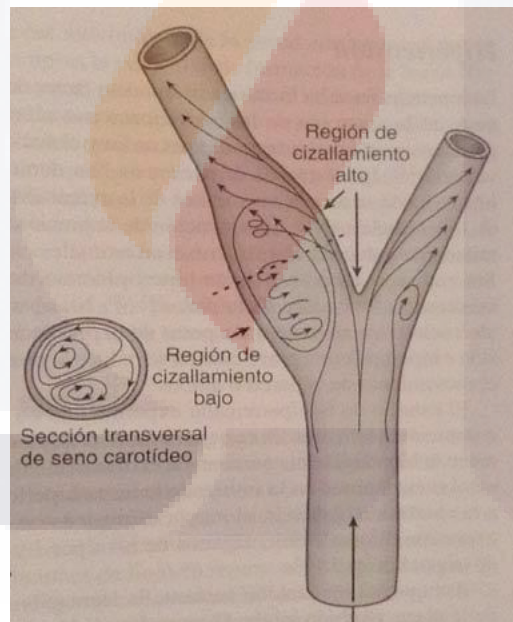


Figura 3. Sitios de alteraciones de la pared arterial carotídea.

En la que vemos una representación esquemática de las características del flujo en la bifurcación carotídea. Hay una región de separación de flujo con formación de torbellinos secundarios en la posición de fricción baja de la pared lateral de la ACI. El flujo sigue siendo

laminar y unidireccional en la zona divisoria del flujo con cizallamiento bajo. Esto último como sucede en la HAS como ejemplo de lesión endotelial inicial (Davies et al, 2002).

2. Inflamación

Estos desencadenantes de lesión endotelial influyen en la permeabilidad de la barrera endotelial y expresión de genes de células endoteliales, por lo tanto, estas células se vuelven disfuncionales y permiten el paso de colesterol LDL, esta última entra en la íntima media y sufre un proceso de oxidación.

Este proceso de oxidación desencadena un fenómeno de inflamación local. Los monocitos detectan este fenómeno inflamatorio y migran a la pared arterial.

En la DM2 Las altas concentraciones de glucosa intracelular conducen a la activación de la PKC (Proteína Quinasa C) y la posterior producción de ROS (especies reactivas de oxígeno) en la siguiente secuencia.

- 1) El aumento del estrés oxidativo inactiva rápidamente el óxido nítrico, lo que conduce a la formación de la pro-oxidante ONOO⁻ - responsable de la nitrosilación de proteínas. De hecho, la PKC activa también la acumulación de radicales libres. Por otra parte, la hiperglucemia reduce la actividad de eNOS (endotelinas ON sintetasa) dando un embotamiento fosforilación.
- 2) Junto con la falta de NO, provoca la activación de PKC de glucosa, esta inducida a su vez por un aumento de la síntesis de ET-1, esto a favor de la vasoconstricción y la agregación de plaquetas.
- 3) La acumulación de anión superóxido también provoca la sobre regulación de los genes proinflamatorios MCP-1, VCAM-1 e ICAM-1 a través de la activación de la señalización de NF-κB (factor de necrosis kappa). Estos acontecimientos conducen a la adhesión de los monocitos, con la formación de células espumosas.
- 4) Citocinas inflamatorias derivadas de las células espumosas mantienen la inflamación vascular, perpetuando así como la proliferación de células de músculo liso, lo que acelera el proceso aterosclerótico. La disfunción endotelial en la diabetes también se deriva de aumento de la síntesis de TXA₂ a través de la regulación de la COX-2.
- 5) Por otra parte, las especies reactivas de oxígeno aumentar la síntesis de metilgloxal, disparando la activación de la vía de los polioles. PKC, la proteína quinasa C; Enos, óxido nítrico sintasa endotelial; ET1, endotelina y las especies reactivas de

oxígeno; como lo son el óxido nítrico; MCP-1, MCP-1; VCAM-1, (molécula de adhesión celular vascular-1;) propiciado por los productos finales de glucosilación (Figura 5).

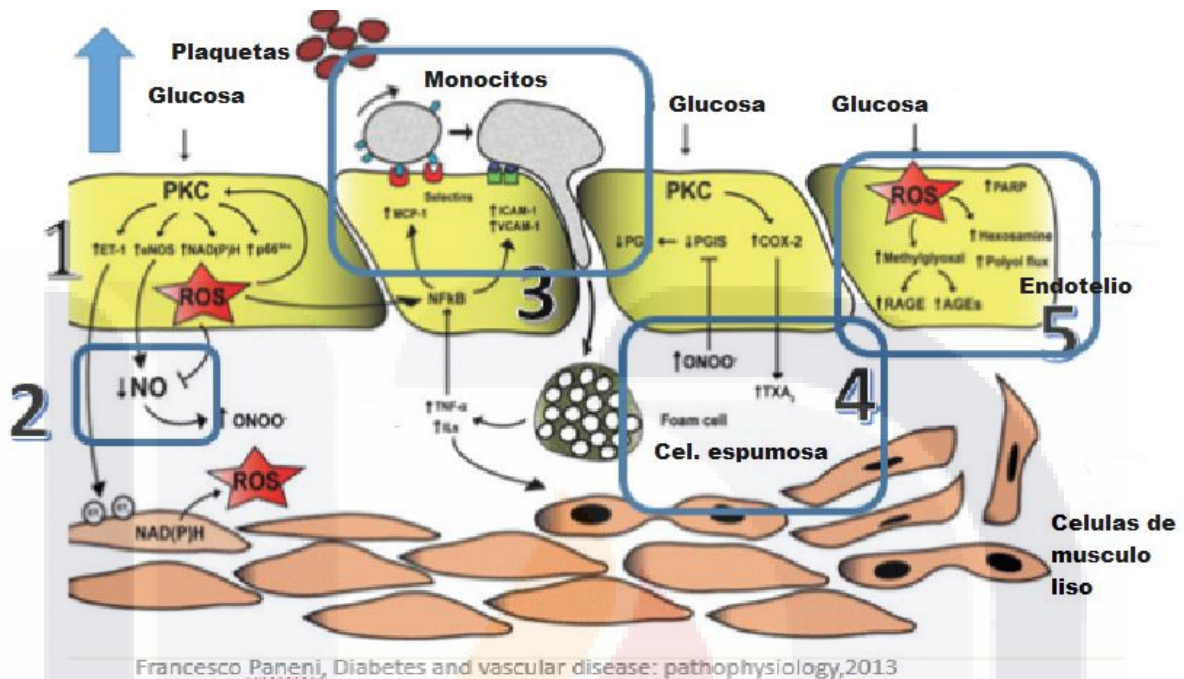


Figura 4. Fisiopatología de aterosclerosis en hiperglucemia

3. Formación de células espumosas

Los monocitos fagocitan las moléculas de LDL-colesterol oxidadas y se convierten en unas células que reciben el nombre de “células espumosas”. Histológicamente estas “células espumosas” dan lugar a la formación de la conocida “estría grasa”. Al morir las “células espumosas”, liberan su contenido lipídico, y se produce la creación de un “núcleo lipídico”. Las células musculares lisas proliferan y forman una capa fibrosa envolviendo al “núcleo lipídico”. Se produce un cúmulo de LDL-colesterol y la membrana elástica externa intenta expandirse hacia afuera, para mantener el flujo sanguíneo arterial, lo que se conoce como “remodelación hacia afuera”.

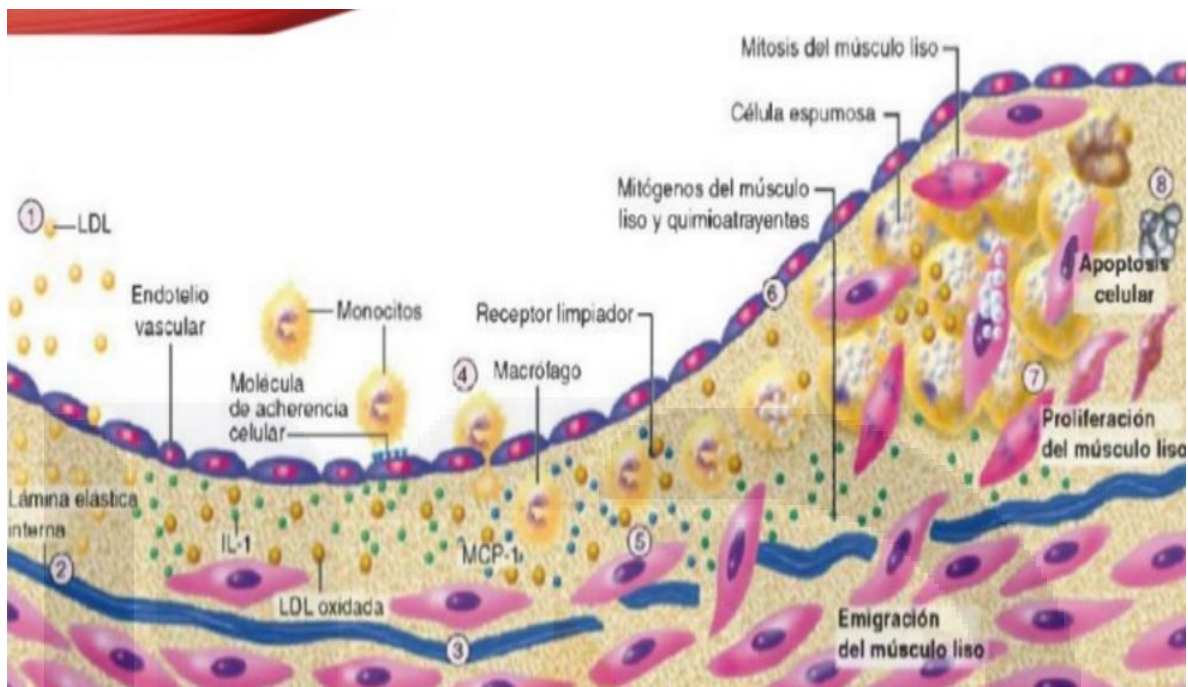


Figura 5. Formación de células espumosas

4. Placa fibrosa

Finalmente, el vaso no puede compensar este fenómeno, y la placa resalta hacia el lumen del vaso, aumentando la rigidez arterial y la resistencia al flujo sanguíneo. Con el paso del tiempo, se produce la ruptura “subclínica” de la placa de ateroma, seguida de un proceso de resolución del cuadro, por medio del cual el trombo aumenta de tamaño, el lumen del vaso disminuye, y la perfusión a nivel distal en las extremidades se reduce de forma progresiva.

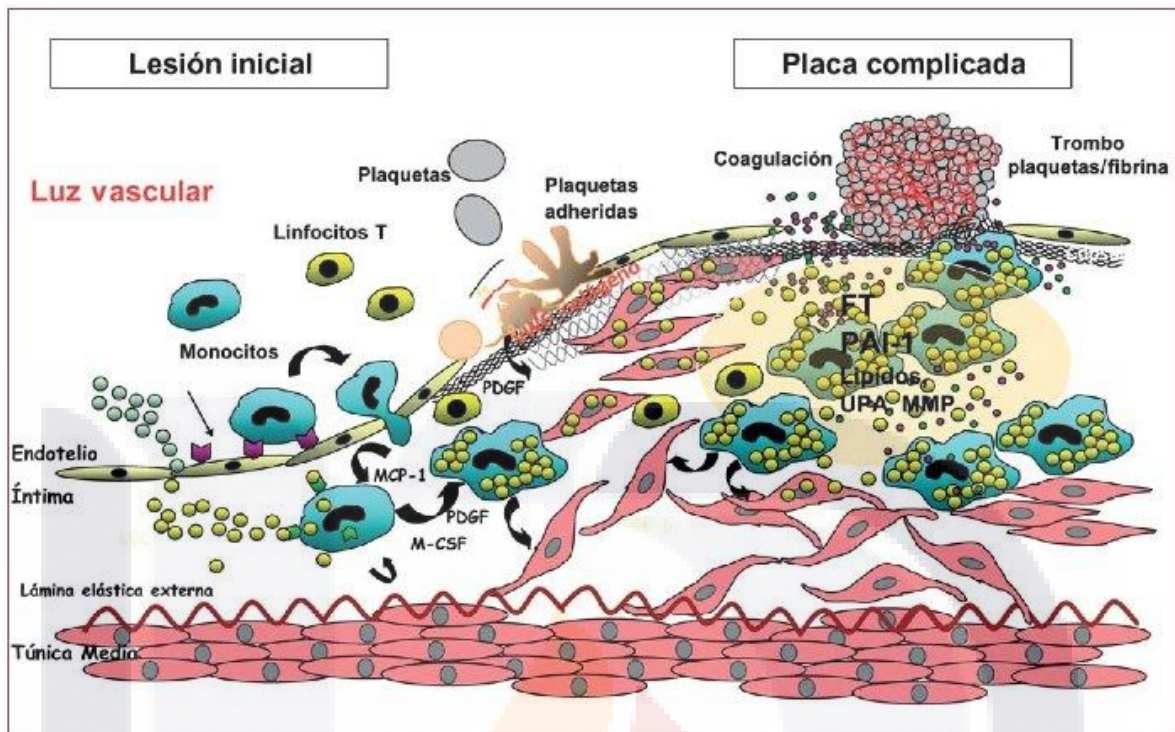


Figura 6. Formación de placa fibrosa y estría grasa (Lina et al, 2009).

5. Trombosis

Las lesiones complejas con capas fibrosas son el resultado de la degradación de la matriz por varias proteasas, tales como colagenasas, gelatinasas, catepsinas y por la inhibición de la secreción de matriz.

Entre los diversos factores que pueden desestabilizar las placas y promover la trombosis son la infección, lo que puede tener efectos sistémicos tales como la inducción de proteínas de fase aguda y efectos locales, tales como aumento de la expresión del factor tisular y disminución de la expresión del activador del plasminógeno.

La calcificación de las lesiones parece ser un proceso activo, que involucra las células de pericitos y su secreción de hormonas que actúan en la íntima para la deposición de fosfato de calcio y otros productos derivados del hueso. Y al final desencadenado probablemente por infección y otros procesos inflamatorios, el trombo, que consta de plaquetas adheridas y redes de fibrina, por lo general resulta de la ruptura de la placa (Frink et al., 2002; Falk et al., 2005; Lusa et al., 2000).

En conclusión, a pesar de que la aterosclerosis es una de las enfermedades del ser humano más estudiadas, una hipótesis unificada entre la mayoría de los expertos no explica plenamente su patogénesis a pesar de que se tienen claramente identificados múltiples factores que contribuyen a la patogénesis de la aterosclerosis: la disfunción endotelial, factores inflamatorios e inmunológicos, la ruptura de la placa, y así como los factores de riesgo tradicionales como los son la hipertensión, la diabetes, la dislipidemia y el tabaquismo.

La aterosclerosis comienza en la infancia con el desarrollo de estrías grasas. Las lesiones avanzadas de la aterosclerosis como son las lesiones complejas se producen con mayor frecuencia con el envejecimiento.

Las etapas histológicas de la aterosclerosis incluyen estría grasa, cubierta fibrosa, placas fibrosas, y avanza lesiones. Con la disponibilidad de técnicas de imagen vascular como lo es el ultrasonido carotideo y la medición del GIM, se puede demostrar clínicamente la presencia de aterosclerosis. (Xue-Qiao et al, 2016)

Diabetes Mellitus

La asociación americana de diabetes ADA por sus siglas en inglés, define Diabetes como un grupo de enfermedades metabólicas que resultan de defectos en la secreción de la insulina, acción de la insulina o ambos, la clasifica en 4 grupos: Diabetes mellitus tipo 1, Diabetes mellitus tipo 2 (Debido a un defecto progresivo en la secreción de insulina o a una resistencia a la misma), Diabetes gestacional, y por ultimo tipos específicos de diabetes (ADA, 2015).

En Aguascalientes se registraron en el año 2014, 3372 nuevos casos de DM2 y 4868 de HAS (SINAVE, 2015), en México según la encuesta nacional realizada en el año 2012 existen 6.4 millones de personas con este diagnóstico, aunque se cree que podría ser hasta el doble, esto representa un gasto de 3,430 millones de dólares al año en su atención y complicaciones; el número de personas con DM2 que también tienen el diagnóstico de HAS es aproximadamente del 47% de estos pacientes (Gutierrez et al, ENSANUT2012) y aproximadamente la mitad de los pacientes con HAS tienen DM2 (WHO, 2014), A nivel mundial refiere la OMS en el año 2013 existían aproximadamente 1,000 millones de pacientes con HAS alrededor del mundo; y para el año 2014 una prevalencia de DM2 del

9%. Se calcula que en 2014 fallecieron 17.5 millones de personas como consecuencia de enfermedades cardiovasculares (OMS, 2013; OMS, 2014).

Con el desarrollo de la biología molecular se ha podido apreciar qué mecanismos inmunológicos e inflamatorios subyacen al proceso de la resistencia a la insulina y de la aterosclerosis. Hoy día conocemos que el factor de transcripción nuclear kappa-beta regula la expresión de genes que codifican proteínas pro inflamatorias, claves en el desarrollo de la placa de ateroma, y que en el estado de resistencia a la insulina existen múltiples factores activadores que pueden explicar la precocidad y severidad del proceso aterogénico (Angel et al., 2001).

Según la ADA los criterios para diagnóstico de DM2 son HbA1c ($\geq 6,5\%$), glucemia basal en ayunas (GB) (≥ 126 mg/dl) como la glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr de glucosa (SOG) (≥ 200 mg/dl). Todas ellas repetidas en dos ocasiones, salvo cuando existan signos inequívocos de DM2 en cuyo caso una glucemia al azar de ≥ 200 mg/dl, es suficiente.

El tratamiento para DM2 se basa en cambios de estilo de vida, así en medicamentos orales y/o insulina, la metformina si no está contraindicada continúa siendo el medicamento inicial, sin embargo en pacientes con altos niveles de hemoglobina glucosilada o ya con síntomas marcados, se debe considerar tratamiento con insulina (ADA, 2015).

Hipertensión Arterial Sistémica

Se define como elevación sostenida de la presión arterial sistólica mayor a 140 mmHg y/o elevación mayor a 90 mmHg en la diastólica en más de dos ocasiones. Se comentan como recomendaciones en las guías JNC8 cifras meta menores de 150/90 mmHg para pacientes mayores de 60 años, y cifras de 140/90 para menores de 60 años, aunque aún persiste el diagnóstico para HAS acorde a guías JNC7 con elevación en 2 o más ocasiones de tensión arterial sobre cifras de 140/90 mmHg (Jmes et al., 2014; Chobanian et al., 2003).

La hipertensión arterial se asocia con riesgo aterosclerótico ya que el endotelio está expuesto al estrés mecánico creado por el flujo sanguíneo al circular a alta presión. Este estrés hemodinámico produce alteraciones morfológicas y funcionales en las células

endoteliales. Finalmente activan genes que regulan la producción de factores endoteliales vasoactivos que conducen a una sobreexpresión de agentes oxidantes e inflamatorios. El tratamiento se basa en cambios en estilo de vida, así como medicamentos antihipertensivos, acorde al tipo de paciente (Vicente et al., 2007).

La enfermedad vascular de origen aterosclerótico comprende los episodios clínicos (agudos-críticos, recurrentes o crónicos) asociados a coronariopatía aterosclerótica, enfermedad cerebrovascular aterotrombótica o enfermedad arterial periférica y, constituye una de las principales causas de muerte y discapacidad en países desarrollados, especialmente entre su población con HAS y DM2 (Grau et al., 2011).

Numerosos estudios han demostrado que el aumento del GIM carotideo es un factor de riesgo independiente para la aparición de episodios coronarios y cerebrovasculares (Takiuchi, 2004). Un incremento del GIM indica la existencia de remodelado vascular y desarrollo de lesiones ateromatosas, que se asocia a una elevación del riesgo de presentar complicaciones aterotrombóticas. (O'Leary et al., 1999).

Los valores normales del GIM carotideo están influenciados por la edad y el sexo. El punto de corte para caracterizar el valor de GIM como normal suele ser arbitrario, y en general se ubica por encima del percentil 75 de la población estudiada. El rango de valores normales del GIM en adultos, tanto el de la carótida común como el combinado de todos los segmentos carotideos, oscila entre 0,4 y 1,0mm, con una progresión anual de 0,01 a 0,02mm, aumenta con la edad, desde 0.53 ± 0.03 mm a los 14 años hasta 0.77 ± 0.12 mm a los 70 años, aunque en general mayor a 1mm se considera anormal (de Groot et al., 2004; Kanters et al., 1997).

Grosor íntima media carotídea

Durante las últimas décadas, se han realizado importantes esfuerzos para desarrollar técnicas de imagen no invasivas que puedan servir como herramienta en el diagnóstico de aterosclerosis y a su vez de riesgo cardiovascular. Una de las razones para la utilización de estudios de imagen es que la enfermedad aterosclerótica está presente desde la vida temprana y precede la aparición de eventos cardiovasculares.

Por lo tanto la imagenología tiene especial potencial para predecir el riesgo de futuros eventos cardiovasculares, así como evaluar efectividades de fármacos y cambios en estilo de vida en la formación de placa de ateroma. Una de las técnicas de imagen para la evaluación de la aterosclerosis con mayor validación es la medición del grosor intima-media carotídea (GIM).

La obtención de las imágenes en arterias de gran calibre, en particular las arterias carótidas permite visualizar con alta resolución por medio de ultrasonido en modo B, usando transductores de matriz lineal para estructuras superficiales y vasculares con rangos de frecuencias entre 5 y 15 MHz. La resolución obtenida por estos transductores es de entre 0.027mm y 0.25 mm en foco axial lateral, que es la más utilizada en los protocolos de exploración carotídeas, obteniendo imágenes de diferentes segmentos como son las arterias carótidas comunes en sus porciones proximal, medial y distal, bifurcación, y segmentos de arteria carotídea interna proximal principalmente; Por lo tanto el GIMc en un paciente en particular es a menudo la combinación de las mediciones del espesor en los distintos segmentos, y en ocasiones en áreas específicas debido a la fisiopatología de la placa de ateroma ya explicada anteriormente.

Técnica de medición: para las mediciones se obtienen imágenes longitudinales de las arterias carótidas en las que los bordes delanteros de los interfaces de lumen-intima junto con la media-adventicia (patrón de “doble línea”), representando el complejo intima-media. El valor normal a la edad de 10 años es de aproximadamente 0.4 a 0.5 mm, mientras que en la quinta década de la vida progresa entre 0.7 a 0.8 mm o más. Imagen (Navqi et al, 2014).

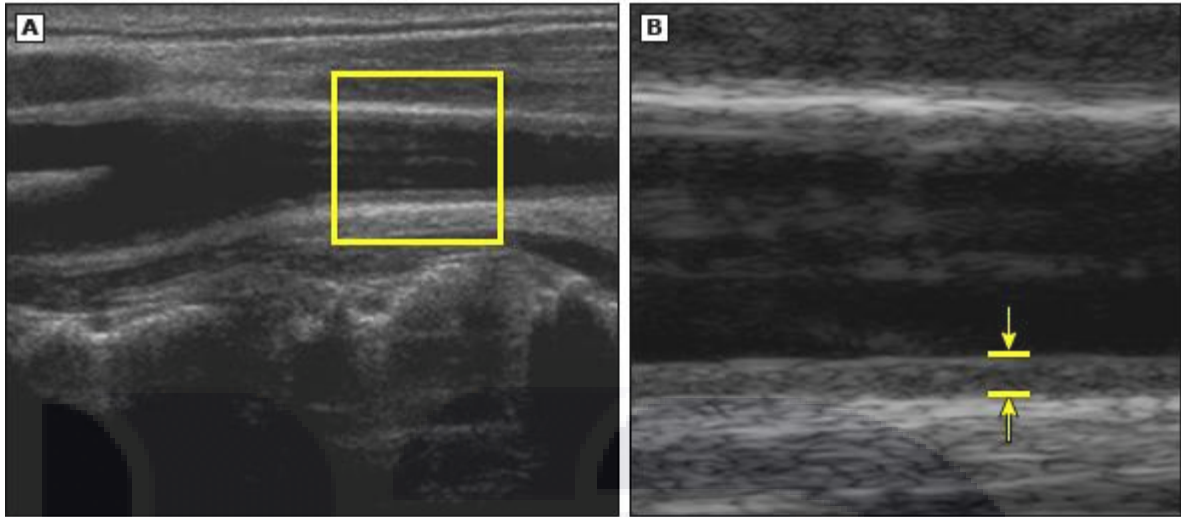


Figura 7. Fotografías de ultrasonido modo B de la arteria carótida común.

(A) En la imagen, el ecografista selecciona una región de interés de la arteria carótida. (B) Ampliación de alta resolución de la imagen a 1.2 x 1.2 cm; se utiliza para la medición del espesor íntima-media carotídeo (GIMc), el cual representa la distancia entre la interfaz lumen-íntima y la interfaz media-adventicia, tal como se representa por las flechas.

Las indicaciones para la realización de la medición de GIM son con el objetivo de detección de aterosclerosis, estratificación de riesgo de eventos cardiovasculares, evaluación de la eficacia de tratamiento, entre otras.

GIM para estratificación de RCV: la predicción del riesgo cardiovascular (RCV) en individuos asintomáticos se basa en varias puntuaciones y difieren algunos grupos en sus directrices, aunque su uso para predecir eventos cardiovasculares futuros también tiene sus limitaciones, ya que se ha observado que muchos de los ECV ocurren en personas de riesgo bajo o intermedio. Por lo tanto no debe considerarse como una herramienta única en la evaluación de ECV, pero si es una herramienta barata, segura y ampliamente disponible. (Berry et al, 2009)

La medición del GIM y la presencia de placas ateromatosas en las arterias carótidas pueden valorarse de cuatro modos principales:

1. La medición del GIM combinado de todos los segmentos carotídeos extra craneales, en las paredes cercana y/o lejana de la arteria carótida (GIMc);
2. La medición del GIM de la pared lejana de la arteria carótida común en el tercio distal (GIM-ACC);

3. La medición del GIM de la arteria carótida común más el GIM de la bifurcación carotídea (GIM-ACC y GIMBIF);

4. Presencia de placa, su caracterización y cuantificación (Spence et al., 2002).

Aunque también numerosos estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado el GIMc como predictor de futuros ECV, independientemente de los factores de riesgo tradicionales.

Estudios previos sobre GIM

Dos metanálisis reconocidos, en los que se evalúa la medición del GIMc como FRCV, realizan una revisión de 14 estudios de 45,828 individuos asintomáticos que se sometieron a una sola medición del GIMc, se les dio seguimiento de 10 años. Donde el GIM mayor a los valores normales (0.1mm mayor de la media ajustada) da un HR de 1.08 (IC del 95%, 1.07- 1.12) de riesgo de tener un primer evento cardiovascular ya sea infarto agudo al miocardio, o evento vascular cerebral, donde para IAM era de 1.08 (95% IC, 1.05-1.10) y para EVC de 1.12 (IC95% 1.10-1.15). (Den Ruijter et al., 2012; Lorenz et al., 2012).

Otros estudios que han demostrado validez como riesgo cardiovascular: (Navqi et al., 2014)

Tabla 2. Grosor intima-media (GIM) como predictor de evento vascular

Estudio	Muestra n(%mujeres)	Edad (años)	Parámetros de USG de GIM	Placa	Objetivos	GIM- RR(IC)
KIHD (25)	1257(0)	42-60	Media ACC	No	IAM	RR 2.14(1.08-4.3)
CHS (16)	5020(60)	72±5.5	ACC, ACI	SI	ECV, Muerte	RR: 1.84 (1.54–2.20)
ARIC (17)	12841(57)	45-64	Media 6 sitios	SI	ECV, muerte	IMT 1.0 mm: mujer HR: 5.07 (3.08–8.36); hombre: 1.85 (1.28–2.69)
CAPS (95)	5056(51)	19-90	Media 6 sitios	NO	ECV, muerte	RR f 1 SD: RR 1.17 (1.08–1.26) para CC; RR 1.14 (1.05-1.24), BIF; RR 1.09 (1.01–1.18) para ACI.
MIDCS (28)	5163(59)	46-68	GIM ACC distal	SI	ECV, muerte	RR 1.50 (0.81–2.59)
Rotterdam (15)	6389(61)	69±9.2	Media ACC	NO	IAM	RR: 1.95 (1.19-3.19)

LILAC (96)	298(60)	79.6 prom	Media ACC	NO	Muerte	Por 0.3-mm aumento izq., RR: 1.65 (1.08-2.5);derecha RR: 3.3 (1.4–7.7)
Three city study (52)	5895(62)	65-86	Media ACC p y d	NO	ECV	HR quinto cuartil 0.8 (0.5–1.2)
IMPROVE	3703(52)	64.4 medi a	Media ACC, ACI, BIF	SI	ECV, ICC	HR por segmento ACC: 1.33 (1.18–1.50); BIF-: 1.28 (1.12–1.47); ACI: 1.34 (1.18–1.51)
MESA (30)	6814(30)	45-84	Media ACC	SI	ECV Muerte	HR: 1.17 (0.95–1.45)
TEAS (13)	1007(51)	69.4 medi a	Media ACC	NO	ECV, Claudic a.	IMT 0.9 mm, OR: 1.59 (1.07–2.37)
Framingham OS (84)	2965(55)	58±1 0	Media ACC, ACI	NO	ECV, Muerte ICC	HR por 1 segmento ACC media 1.13 (1.02–1.24); HR máximo ACC: 1.21 (1.13–1.29); HR máxima ACI: 1.21 (1.13–1.29)
Charlottesville (42)	727(45)	16-85	Media ACC, BIF ACI	SI	ECV, AI T	OR cuartil más alto BIF 5.8 (1.3–26.6)
FATE (97)	1574(0)	49±9	ACC derecha	NO	ECV, Angina	HR: 1.45 (1.15–.83)
OSACA2 (98)	574(45.2)	65±9	Media ACC BIF ACI	SI	ECV revascu.	RR: 1.57 (1.11–2.20)
Tromso (54)	6226(44)	25-84	Media ACC	SI	IAM	Mas alto cuartil 1.73 (0.98–3.06) en hombre y 2.86 (1.07–7.65) en mujeres
CCCC (99)	2190(55)	Mayor 35	Media ACC	NO	ECV, Muerte	RR: 1 SD; 1.38 (1.12–1.70)
APSYS (100)	558(33)	60±7	Máxima ACC	NO	ECV Muerte revasc	GIM >1.02 mm; RR: 0.78 (0.36–1.70) ECV o muerte; RR: 1.07 (0.56–2.04) para revazcu.
Cournot et al (101)	2561(38)	51±1 0	ACC, ACI	NO	ECV muerte	GIM >0.63 mm; HR: 2.26 (1.35–3.79)

Se han realizado algunos estudios donde comparan la raza con el GIM en una sola medición en la ACC en personas sanas, como encontró Breton et al, en el que analizo 768 personas sanas de diferentes razas, como se muestra a continuación (Breton et al., 2011).

Tabla 3. GIM en personas sanas de diferentes etnias

	<i>Asiáticos</i> (N=161)	<i>Negros</i> (38)	<i>Hispanos blancos</i> (131)	<i>Blancos</i> (345)	<i>Otros</i> 93	<i>p-value</i>
GIM, mm	0.587	0.631	0.588	0.607	0.604	<0.0001

Otro estudio realizado en Inglaterra en el que compara pacientes asiáticos y de raza negra con factores de riesgo como DM2, HAS, Tabaquismo y etilismo no encontró diferencias significativas entre las dos razas pero si hubo mayor GIM en la medición de la media de ACC en pacientes asiáticos con hipertensión. (Tabla 4).

Tabla 4.1 GIM en personas Asiáticas y de raza negra (Bennett et al., 2010)

	<i>Asiáticos</i>			<i>Negros</i>		
	<i>Hombre</i> (n = 177)	<i>Mujer</i> (n = 116)	<i>Valor de p</i>	<i>Hombre</i>	<i>Mujer</i>	<i>Valor de p</i>
Edad (años)	61 ± 11	61 ± 12	0.56	63 ± 11	61	0.214
Promedio GIM ACC (mm)	0.63±0.14	0.58±0.12	0.001	0.67±0.14	0.61±0.13	0.008

Tabla 4.2 GIM en personas asiáticas y de raza negra con FRCV.

Asiáticos					
<i>Diabetes</i>	<i>n</i>	<i>Máximo GIM(mm)</i>	<i>P-valor</i>	<i>Promedio GIM (mm)</i>	<i>P-valor</i>
Si	102	0.76 ± 0.17	0.047	0.63 ± 0.14	0.044
No	191	0.72 ± 0.15		0.6 ± 0.13	
HAS					
Si	209	0.76 ± 0.15		0.63 ± 0.13	
No	84	0.66 ± 0.16	<0.0001	0.56 ± 0.12	<0.0001
Negros					
<i>Diabetes</i>	<i>n</i>	<i>Máximo GIM(mm)</i>	<i>P-valor</i>	<i>Promedio GIM (mm)</i>	<i>P-valor</i>

SI	56	0.81 ± 0.17		0.68 ± 0.15	
No	143	0.73 ± 0.16	0.004	0.62 ± 0.13	0.011
Tabaquismo					
SI	96	0.76 ± 0.18		0.64 ± 0.15	
No	103	0.75 ± 0.15	0.743	0.63 ± 0.13	0.542

En población española se realizó un estudio por el la Dra. Grau en el que se midieron los GIM en población española con el objetivo de encontrar valores de referencia y su asociación con factores de riesgo vascular, donde encontró lo siguiente (Tabla 5):

Tabla 5. Comparación de factores de riesgo cardiovascular y GIM por género (Grau et al., 2012)

	Mujeres 1708	Hombres 1453	p
Edad (años)	59 ± 12	58 ± 12	0,089
Fumadores	13,8%	24,2%	< 0,001
Diabetes mellitus	7,0%	11,0%	< 0,001
Hipertensión	40,8%	48,4%	< 0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	124 ± 20	131 ± 18	< 0,001
Presión arterial diastólica (mmHg)	76 ± 10	80 ± 10	< 0,001
Presión del pulso (mmHg)	48 ± 16	51 ± 15	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	216 ± 37	208 ± 36	< 0,001
cHDL (mg/dl)	58 ± 12	49 ± 9	< 0,001
IMC	26,8 ± 4,8	27,4 ± 3,8	< 0,001
GIM medio de AC (mm)	0,67 [0,59-0,76]	0,72 [0,63-0,81]	< 0,001
GIM máximo de AC (mm)	0,80 [0,71-0,92]	0,85 [0,74-0,98]	< 0,001
GIM medio de ACC (mm)	0,67 [0,59-0,77]	0,71 [0,61-0,82]	< 0,001
GIM máximo de ACC (mm)	0,79 [0,68-0,90]	0,83 [0,71-0,96]	< 0,001
GIM medio de BC (mm)	0,74 [0,62-0,88]	0,80 [0,67-0,95]	< 0,001
GIM máximo de BC (mm)	0,90 [0,75-1,08]	0,96 [0,80-1,16]	< 0,001
GIM medio de ACI (mm)	0,58 [0,50-0,68]	0,62 [0,53-0,72]	< 0,001
GIM máximo de ACI (mm)	0,70 [0,59-0,83]	0,73 [0,62-0,87]	< 0,001

Asociación entre factores de riesgo cardiovascular y promedio de los GIM medio y máximo de la arteria carótida común (mm) según el sexo en población española. (Tabla 6)

Tabla 6. GIM y su asociación con riesgo cardiovascular.

	Mujeres				Varones			
	GIM medio de ACC		GIM máximo de ACC		GIM medio de ACC		GIM máximo de ACC	
	Coeficiente (IC95%)	p	Coeficiente (IC95%)	p	Coeficiente (IC95%)	p	Coeficiente (IC95%)	p
Edad	0,65 (0,59-0,71)	< 0,001	0,71 (0,63-0,78)	< 0,001	0,58 (0,51-0,65)	< 0,001	0,66 (0,57-0,75)	< 0,001
Fumadores	0,09 (-0,09-0,26)	0,325	0,10 (-0,11-0,31)	0,340	0,26 (0,09-0,43)	0,003	0,26 (0,04-0,49)	0,020
Diabetes mellitus	0,01 (-0,22-0,25)	0,926	-0,05 (-0,33-0,23)	0,722	0,06 (-0,18-0,30)	0,639	0,00 (-0,31-0,31)	0,993
Presión del pulso	0,08 (0,04-0,13)	< 0,001	0,12 (0,06-0,17)	< 0,001	0,23 (0,17-0,29)	< 0,001	0,31 (0,24-0,39)	< 0,001
Colesterol total	0,00 (-0,01-0,02)	0,708	0,01 (-0,01-0,03)	0,457	0,00 (-0,02-0,03)	0,656	0,01 (-0,01-0,04)	0,372
cHDL	-0,08 (-0,14 a -0,03)	0,001	-0,11 (-0,17 a -0,05)	< 0,001	-0,05 (-0,14-0,03)	0,195	-0,08 (-0,19-0,02)	0,131
IMC	0,01 (0,00-0,03)	0,038	0,01 (0,00-0,03)	0,150	0,03 (0,01-0,05)	0,001	0,03 (0,00-0,05)	0,038

Y finalmente la asociación europea de cardiología (ESC) propuso en el año 2015 basándose en diferentes estudios realizados en diversos países una clasificación para valores normales, no se encontró diferencia entre razas pero si entre edad y sexo.

La siguiente clasificación se hace en base a una sola medición realizada a 5 mm debajo del extremo distal del ACC (también podría medirse en la bifurcación de la carótida y el bulbo de la carótida interna) y es la siguiente:

Tabla 7. Valores normal GIM ACC - mediana (P50), percentiles 25 y 75, para hombres y mujeres en las diferentes categorías de edad, separado arteria derecha (A) e izquierda (B). (Simova, 2015).

Arteria Derecha	Pc25	Pc50	Pc75
Hombres <30	0.39	0.43	0.48
Hombres 31-40	0.42	0.46	0.50
Hombres 41-50	0.46	0.50	0.57
Hombres > 50	0.46	0.52	0.62
Mujeres <30	0.39	0.40	0.43
Mujeres 31-40	0.42	0.45	0.49
Mujeres 41-50	0.44	0.48	0.53
Mujeres > 50	0.50	0.54	0.59
Arteria Izquierda			
Hombres <30	0.39	0.43	0.48
Hombres 31-40	0.42	0.46	0.50
Hombres 41-50	0.46	0.50	0.57
Hombres > 50	0.46	0.52	0.62
Mujeres <30	0.39	0.40	0.43
Mujeres 31-40	0.42	0.45	0.49
Mujeres 41-50	0.44	0.48	0.53
Mujeres > 50	0.50	0.54	0.59

Aún existe controversia sobre que niveles serian anormales, sin embargo es importante recalcar que las ultimas guías de la ESC del 2013 considera anormales GIM ACC mayores a 0.9 son un factor de riesgo cardiovascular independiente y aumenta con la edad (Mancia et al., 2013).

Aunque para la mayoría de los estudios encontrados se ha usado con mayor referencia el promedio de todas las mediciones encontradas, principalmente la media de las mediciones proximales mediales y distales de la ACC.

Y por último un estudio realizado por Contreras y col., en la Ciudad de México donde se estudió GIMc entre pacientes controles y DM temprana y DM2 tardía en donde encontraron lo siguiente: (Contreras et al, 2015)

Tabla 8. Valores de GIM en población mexicana sana y con DM2.

Mexicanos N=145	Grupo I Control (N=33)	Grupo II DM temprana (n=77)	Grupo III DM Tardía (N=33)	Valor p
GIM ACC (mm)	0.566±0.172	0.692±0.154	0.715±0.130	<0.001
Placa de ateroma (%)	0	8 (10.4%)	2 (6.1%)	

Por lo tanto, el ultrasonido carotideo donde se mide el GIM es una medida ampliamente disponible, segura y reproducible cuando se realiza por personal entrenado, en los pacientes sin enfermedad coronaria la AHA no recomienda de rutina realizar este estudio, pero si se recomienda en pacientes que además tiene otros factores de riesgo cardiovascular.

METODOLOGIA

JUSTIFICACIÓN

Se ha visto que el binomio HAS y DM2 son factores que contribuyen al desarrollo de placas ateroscleróticas, que resultan en eventos cardiovasculares, elevan los costos de atención y producen altas tasas de morbi-mortalidad.

En Aguascalientes se registraron en el año 2014, 3372 nuevos casos de DM2 y 4868 de HAS (SINAVE,2015), en México según la encuesta nacional realizada en el año 2012 existen 6.4 millones de personas con este diagnóstico, aunque se cree que podría ser hasta el doble, esto representa un gasto de 3,430 millones de dólares al año en su atención y complicaciones; el número de personas con DM2 que también tienen el diagnóstico de HAS es aproximadamente del 47% de estos pacientes (Gutierrez et al, 2012) y aproximadamente la mitad de los pacientes con HAS tienen DM2(Adler et al, 2000), A nivel mundial refiere la OMS en el año 2013 existían aproximadamente 1,000 millones de pacientes con HAS alrededor del mundo; y para el año 2014 una prevalencia de DM2 del 9%. Se calcula que en 2014 fallecieron 17.5 millones de personas como consecuencia de enfermedades cardiovasculares. (WHO, 2014).

La medición del grosor íntima-media (GIM) y posteriormente, la observación de la placa de aterosclerosis en la arteria carotídea, ha supuesto un gran avance en la prevención de los eventos cardiovasculares.

Estas medidas y descripciones de la arteria carótida han sido ampliamente aceptadas como un marcador precoz de las enfermedades cardiovasculares, como lo son la enfermedad coronaria y enfermedad vascular cerebral. Esto ha sido posible gracias a los enormes avances científicos y tecnológicos con los cuales se tienen instrumentos útiles de medición como lo son el ultrasonido doppler.

Gracias a estos instrumentos es posible realizar estudios reproducibles, rápidos y relativamente económicos para llegar a gran parte de la población, y así lograr un mayor control y una prevención precoz de enfermedad arterial por aterosclerosis y sus efectos cardiovasculares, evitando pruebas costosas y que requieren uso de contraste como lo son la angiografía, la angiotomografía o angioresonancia.

En manos de personal entrenado, el uso de ultrasonido doppler ha supuesto una amplia aportación de información rápida y objetivo en estos pacientes.

Cabe resaltar que la enfermedad arterial por aterosclerosis es altamente prevenible y que representa altos costos, con un aumento de la prevalencia del 15 al 20% en los últimos años, puesto que la naturaleza y patogénesis de la enfermedad arterial periférica y los ECV es la misma, nos hace plantear la idea de que el grosor intima media carotídeo, el cual es de fácil exploración y se cuenta disponible en nuestro medio.

En Aguascalientes no se cuenta con datos epidemiológicos sobre aterosclerosis ni grosor intima media carotídeo, así como tampoco un GIM carotídeo estándar, tampoco su asociación con factores de riesgo cardiovascular en nuestra población.

El presente estudio es factible ya que se cuenta con pacientes suficientes con hipertensión y con el binomio HAS y DM2, así como con equipo e infraestructura hospitalaria para medición del grosor intima-media carotídeo, datos de laboratorio y clínicos en estos pacientes, y además se tiene una colaboración activa con Centros de Investigación de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Por lo tanto, si se estudia la prevalencia se conocerá la epidemiología real en Aguascalientes sobre aterosclerosis, así como demostrar cuáles son los factores de riesgo cardiovascular más importantes en nuestro medio. (Ross et al., 1999; Biondi et al., 2003).

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la prevalencia de aterosclerosis y calcificación carotídea en pacientes con HAS e HAS+DM2 y su asociación con factores de riesgo cardiovascular.

Objetivos particulares

1. Describir las características sociodemográficas y antropométricas de los pacientes.
2. Obtener información sobre las características de la enfermedad (cifras de presión arterial, HbA1c, glucosa en ayuno) y comorbilidades médicas del paciente.
3. Medir el grosor de la íntima-media carotídea, y la presencia de placa y/o calcificación carotídea de los participantes en 5 sitios (arteria carótida común proximal, medial y distal, bifurcación y arteria carótida interna).
4. Determinar la asociación del grosor de la íntima-media con factores de riesgo cardiovascular.
5. Conocer la frecuencia de aterosclerosis calcificación carotídea en pacientes con HAS e HAS más DM2.
6. Comparar parámetros clínicos, bioquímicos y factores de riesgo cardiovascular por cuartiles del grosor íntima-media.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de estudio

Estudio observacional, transversal-analítico, prospectivo.

Sede de estudio

Hospital Centenario Miguel Hidalgo, de la Secretaría de Salud, Aguascalientes.
Unidad de Especialidades Médicas en Enfermedades Crónicas, Aguascalientes
Centro de Ciencia de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Periodo de estudio

Enero de 2016 a Diciembre de 2016.

Universo del estudio

Pacientes con HAS aislada e HAS más DM2 del UNEME (Unidad de especialidades médicas en enfermedades crónicas) y el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Criterios de selección

Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de HAS (grupo H) e HAS más DM2 (grupo HD)
- De cualquier género, mayores de 30 años de edad.
- De cualquier tiempo de diagnóstico de la enfermedad.
- Que acepten participar en el estudio mediante firma de carta de consentimiento bajo información

Criterios de no inclusión

- Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia renal crónica, deterioro de la función renal (<60 mL/min/m²), insuficiencia hepática, hipo o hipertiroidismo, hipo e

hiperparatiroidismo y cualquier neoplasia, osteoporosis así como enfermedades autoinmunes o estados pro coagulantes conocidos.

- Pacientes que utilicen glucocorticoides, warfarina, bifosfonatos, vitamina D, vitamina K y calcio.

Criterios de eliminación

- Pacientes con datos incompletos, muestra de suero insuficiente, errores en el procesamiento de las muestras.

Método de selección de la muestra

Se realizará un muestreo por conveniencia no aleatorio de casos consecutivos de pacientes que cumplan los criterios de selección. El tamaño de la muestra se calculará con la siguiente fórmula:

$$n = (Z_{\alpha / 2} + Z_{\beta})^2 * 2 * \sigma^2 / d^2,$$

Considerado, una diferencia de medias del GIM entre grupos 0.4 y una varianza de 0.2 mm.

donde,

Z α /2 es el valor crítico de la distribución normal a α /2 (por ejemplo, para un nivel de confianza del 95%, α es 0.05 y el valor crítico es 1.96)

Z β es el valor crítico de la distribución normal en β (por ejemplo, para una potencia del 80%, β es de 0.2 y el valor crítico es 0.84),

σ^2 es la varianza de la población, y

d es la diferencia que desea detectar.

n= 20 pacientes por grupo

HIPÓTESIS

Es mayor la prevalencia de aterosclerosis y calcificación carotídea en pacientes con HAS+DM2 que en pacientes con HAS aislada y el grosor de íntima media carotídea se asocia con factores de riesgo cardiovascular.

.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es mayor la prevalencia de aterosclerosis y calcificación carotídea en pacientes con HAS+DM2 que en pacientes con HAS aislada? ¿Se asocia el grosor de íntima media carotídea con factores de riesgo cardiovascular?

Clasificación y definición de variables

Tipo de variables

1. Dependientes

- Grosor íntima-media carotídea
- Presencia de placa aterosclerosa
- Calcificación carotídea

2. Independientes

- Patologías crónicas de base (HAS aislada vs HAS + DM)
- Concentraciones séricas de HbA1c
- Concentraciones séricas de HDL
- Concentraciones séricas de colesterol total
- Concentraciones séricas de triglicéridos
- Cifras promedio de presión arterial (últimos 2 meses)
- Cifras promedio de glucosa en ayuno (últimos dos meses)

- Índice de masa corporal
- Tabaquismo
- Etilismo

3. *Intervinientes*

- Edad
- Sexo
- Creatinina
- Tasa de filtrado glomerular.

Se presentan a continuación las variables del estudio, su categoría y su definición.

Definición de variables.			
Nombre	Categoría ó escala	Definición conceptual	Unidad de medición
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo de vida de los pacientes al momento del diagnóstico.	años
Sexo	Cualitativa nominal	Condición orgánica, masculina o femenina de los pacientes.	%
Escolaridad	Cualitativa ordinal	Grado máximo de estudios de los participantes	%
Ocupación	Cualitativa nominal	Actividad o trabajo que desempeña el individuo	actividad
Peso	Cuantitativa discreta	Medida de esta propiedad de los cuerpos	kilogramos
Talla	Cuantitativa discreta	Medida de la estatura de una persona	metros
IMC	Cuantitativa continua	Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo ideada por el estadístico belga Adolphe	numérica

		Quetelet, Se calcula según la expresión matemática: $\text{Peso en kg/estatura en metros}^2$	
Etilismo	Cualitativa nominal	Adicción al etanol	Si/no
Tabaquismo	Cualitativa nominal	Adicción al tabaco	Si/no
Presión arterial	Cuantitativa discreta	Presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias durante la sístole y la diástole cardiaca. Medida mediante un esfigmomanómetro	mmHg
Glucosa	Cuantitativa discreta	Concentraciones séricas de glucosa en ayuno	mg/dl
HbA1c	Cuantitativa continua	Concentraciones sanguíneas de la hemoglobina fracción A1c.	%
Colesterol total	Cuantitativa discreta	Concentración sérica de colesterol total en ayuno	mg/dl
Colesterol HDL	Cuantitativa discreta	es la cantidad de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en sangre	mg/dl
Triglicéridos	Cuantitativa Discreta	Concentración sérica de triglicéridos en ayuno	mg/dl
Creatinina	Cuantitativa continua	Concentración sérica de urea en ayuno	mg/dl
Grosor Intima media	Cuantitativa continua	Medición ultrasonográfica del grosor de la íntima media en la arteria carótida	mm
Presencia de placa aterosclerosa	Cualitativa ordinal	Presencia ultrasonográfica de placa aterosclerótica en arterias carotideas	Presente o ausente

Calcificación carotídea	Cualitativa Ordinal	Presencia de Depósito de calcio en la placa aterosclerótica carotídea vista en el ultrasonido.	Presente o ausente
-------------------------	---------------------	--	--------------------

LOGISTICA

Durante el presente estudio se llevaron a cabo los siguientes pasos para su ejecución.

1. Presentación del proyecto de Tesis en el Departamento de Medicina Interna en el mes de Enero del año 2016.
2. La búsqueda de pacientes se llevó a cabo de manera primaria en la consulta externa del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, y en la consulta en UNEME, durante el periodo de Marzo a Noviembre del año 2016, invitando a participar a pacientes con HAS y a aquellos con el binomio HAS más DM2, que cumplieran con los criterios de inclusión, explicándoles el objetivo y método del estudio, dando a leer y firmar la carta de consentimiento informado.
3. Tras aceptar participar en el estudio, se citó a los pacientes para realización del interrogatorio clínico, de manera particular se realizó un registro de la siguiente información: nombre del paciente, número de expediente clínico, edad, sexo, escolaridad, ocupación, tabaquismo y etilismo. Posteriormente se les dio una cita especial para la medición de peso, talla, IMC, presión arterial, glucosa, HbA1c, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, y creatinina.
4. La toma de sangre se realizó en ayuno obteniendo un volumen total de 10 ml. (5 ml. en tubo morado y 5 ml en tubo rojo); posteriormente, el suero fue separado y entregado al Laboratorio de UNEME para la cuantificación de los parámetros bioquímicos en un Equipo de Química Seca Vitros 350.
5. Posteriormente, se les dio una cita en la misma semana de la evaluación clínica para realización de ultrasonido carotídeo 2-D.
6. La medición por ultrasonografía del GIM carotídea se realizó dentro del Centenario Hospital Miguel Hidalgo con el equipo 5.0 de Philips que se cuenta en el Servicio de Imagenología, previo consentimiento de la Jefatura de Imagenología y Dirección General del Hospital.

7. La información fue obtenida en hojas de recolección, con un sistema de paloteo e introducción de datos según cada variable.

8. Los resultados de la recolección se presentaron de manera periódica en el Servicio de Medicina Interna a manera de avances, y los resultados finales en Febrero del 2017 en el Auditorio del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Recursos, financiamiento y factibilidad

Recursos Materiales

- Impresiones, copias, empastados, plumas, lápices y computadora portátil.
- Esfigmomanómetro, estetoscopio, cinta de medición y báscula.
- Equipo de química clínica Vitros 5001.
- Centrífuga.
- Ultrasonógrafo doppler con transductor lineal (Marca GE).

Recursos Humanos

- Investigador asociado.
- Investigador principal.

Recursos financieros

No se requerirá inversión adicional a la destinada para la atención de los pacientes por parte de la institución; los gastos de papelería serán cubiertos por los investigadores.

Procesamiento y análisis de la información

Tras completar el registro de información en la hoja de recolección de datos, se capturó la información en el programa SPSS v. 22 para Windows. Toda la información se presentó en forma de tablas y gráficos de barras, dispersión ó pasteles según correspondió.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo y otro inferencial de los datos.

– *Análisis descriptivo*. Consistió en determinar frecuencias y porcentajes de variables cualitativas. Para el análisis de variables cuantitativas se estimaron la media, desviación estándar y rango.

– *Análisis inferencial*. Se realizó con X^2 para evaluar si existían diferencias estadísticamente significativas entre grupos en variables cualitativas. Para comparar variables cuantitativas entre grupos se utilizó la t de Student si la distribución de los datos fue normal y la U de Mann-Whitney si la distribución fue no paramétrica. Se dividieron los pacientes en cuartiles según los valores del GIM y se compararon las características clínicas, bioquímicas y factores de riesgo cardiovascular según los cuartiles del GIM. Se consideró significativa una $p \leq 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se apegó a los principios éticos de la Asamblea Médica Mundial establecidos en la Declaración de Helsinki, Finlandia en 1964 y a las modificaciones hechas por la misma asamblea en Tokio, Japón en 1975 en donde se incluyó la investigación médica (Investigación clínica). Estos principios fueron ratificados en Río de Janeiro 2014.

También, el presente estudio se apegó estrictamente al Reglamento de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en material de investigación médica, la cual considera esta investigación como: con riesgo mínimo.

Los participantes firmaron carta de consentimiento informado para poder participar y se mantuvo absoluta confidencialidad de la información de los pacientes. (Ver anexo)

Para llevar a cabo el presente trabajo se solicitó autorización al Comité de Ética e Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

RESULTADOS

Características sociodemográficas y hábitos tóxicos.

Se incluyeron un total de 68 pacientes, los cuales 48 padecían el binomio DM2 más HAS y 20 pacientes con HAS aislada. La edad promedio en el grupo DM + HAS fue 58.1 ± 7.9 años y en el grupo HAS 56.8 ± 10.6 ($p=0.348$),

Tabla 9. Características sociodemográficas y hábitos tóxicos

	Grupo DM + HAS (n=48)	Grupo HAS (n=20)	Valor de p
Género			
Masculinos	14.6%	5.9%	0.348
Femeninos	85.4%	95.1%	
Edad (años)	58.1 ± 7.9	56.8 ± 10.6	0.600
Alcoholismo	8.7%	0%	0.233
Tabaquismo	12.8%	18.8%	0.555

Donde en sexo y edad sin diferencias significativas, y encontrando mayor etilismo en el grupo de DM2 + HAS, y mayor prevalencia de tabaquismo en grupo HAS..

Información de las características de la enfermedad.

Se encontró en el grupo de DM + HAS un peso medio de 82 kg, talla de 1.54 metros, IMC de 36.4, siendo mayor que en el grupo de HAS donde el peso fue de 72.8 kg, talla de 1.54 centímetros, IMC de 30.2. Sin tener diferencias significativas es talla.

Tabla 10. Características clínicas de la enfermedad

	<i>Grupo DM + HAS</i>	<i>Grupo HAS</i>	<i>Valor de p</i>
Peso (Kg)	82.0 ±16.7	72.8 ± 13.9	0.038
Talla (m)	1.54 ±0.06	1.54 ± 0.089	0.729
IMC (Kg/m2)	36.5±7.4	30.2 ± 4.3	0.006
PAS (mmHg)	125.8±12.5	131.0 ± 18.4	0.215
PAD (mmHg)	79.2±7.7	83.4 ± 7.1	0.057

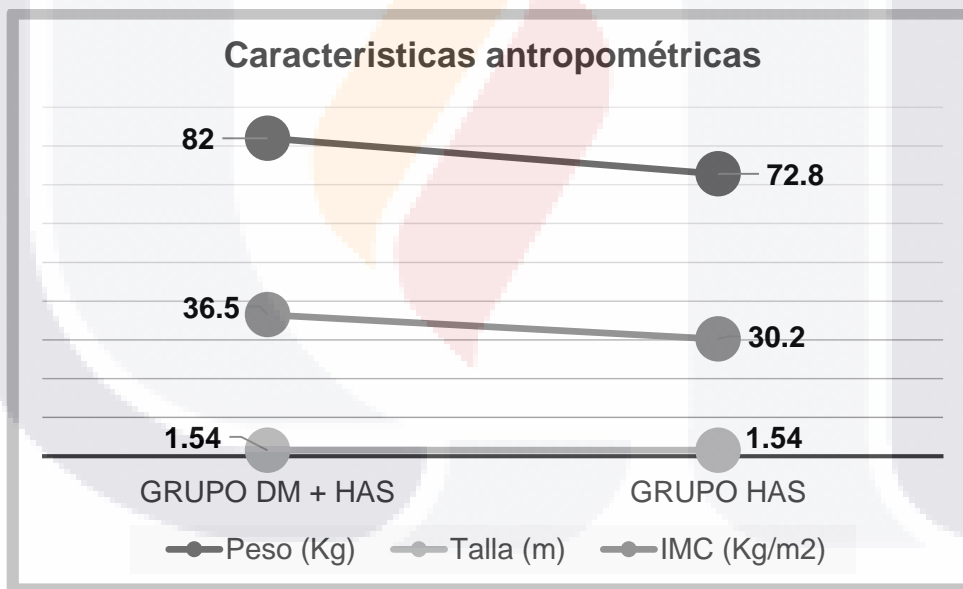


Figura 8. Características antropométricas

En el grupo DM + HAS la presión arterial sistólica de 125.8 mmHg y diastólica de 79.2 mmHg. Mientras que en el grupo de HAS la presión arterial sistólica de 131 mmHg y diastólica de 83.4 mmHg. Encontramos que en el grupo de HAS la presión arterial estuvo más elevada.

Características bioquímicas.

Los pacientes de DM2 + HAS tuvieron significativamente mayores niveles de glucosa sérica ($p=0.000$), mayor Hb1Ac, mayores niveles de triglicéridos y menores niveles de cHDL y colesterol total que los pacientes del grupo HAS, no hubo diferencias en la tasa de filtrado glomerular entre grupos. (Tabla.3)

Tabla 11. Características bioquímicas

	Grupo DM + HAS	Grupo HAS	Valor de p
Glucosa (mg/dL)	139.8±41.4	97.2±10.3	0.000
HbA1c (%)	7.9 ± 1.7	5.6±.06	0.000
Creatinina (mg/dL)	0.68 ± 0.18	0.69 ± 0.2	0.898
TFG (ml/min/1.73m ²)	95.9±14.2	97.0±21.8	0.828
Colesterol(mg/dl)	184.1±32.0	216.6±39.7	0.002
Colesterol HDL(mg/dl)	41.1±10.0	53.4±20.9	0.002
Triglicéridos(mg/dl)	195.7±74.1	164.5±70.0	0.145

Grosor de intima media carotídea entre grupos

Se comparó el GIM entre grupos, en 5 porciones de cada lado del paciente. A nivel de la bifurcación el GIM en el grupo HAS fue de 1.11 ± 0.40 mm, y en el grupo DM + HAS de 0.93 ± 0.26 ($p=0.34$). Mientras que en la carótida interna izquierda en el grupo de DM2 + HAS fue 0.71 ± 0.26 y en grupo HAS 0.60 ± 0.17 ($p=0.048$, t de muestras independientes) (Tabla 4)

Tabla 12. Grosor íntima media entre grupos

	<i>Grupo DM + HAS</i>	<i>Grupo HAS</i>	<i>Valor de p</i>
ACC proximal der	0.72 ± 0.18	0.68 ± 0.130	0.313
ACC proximal izq	0.71 ± 0.17	0.71 ± 0.20	0.928
ACC medial der	0.66 ± 0.26	0.65 ± .20	0.877
ACC medial izq	0.75 ± 0.28	0.78 ± 0.28	0.699
ACC distal der	0.78 ± 0.43	0.70 ± 0.21	0.484
ACC distal izq	0.77 ± 0.24	0.70 ± 0.719	0.268
Bifurcación der	0.95 ± 0.32	0.84 ± 0.24	0.197
Bifurcación izq	0.93 ± 0.26	1.11 ± 0.40	0.034
AC interna der	0.70 ± 0.27	0.69 ± 0.25	0.939
AC interna izq	0.71 ± 0.26	0.60 ± 0.17	0.048
Promedio GIM	0.78 ± 0.15	0.75 ± 0.12	0.467

Presencia de placa de ateroma y/o calcificación carotidea

Se encontró mayor porcentaje de placa aterosclerosa en el grupo de DM2 + HAS siendo de 22.9% y solamente en este grupo se presentaron calcificaciones carotideas, mientras que en el grupo de HAS solo 11.8% (p=0.323) tuvieron placa de ateroma y ninguno con calcificación (p=0.310, t de muestras independientes). (Tabla 5)

Tabla 13. Prevalencia global de placas aterosclerosas, calcificación y engrosamiento

	<i>Grupo DM + HAS (%)</i>	<i>Grupo HAS (%)</i>	<i>Valor de p</i>
Placas aterosclerosas	22.9	11.8	0.323
Calcificación	10.4	0	0.310
Engrosado en cualquier sitio	81.3	94.1	0.206

Desglosando por segmentos la prevalencia de placa de ateroma en el grupo de DM + HAS fue más común en la bifurcación, mientras que en el grupo de hipertensión aislada se encontraron todas las placas en la arteria carótida común interna. (Tabla 6)

Tabla 14. Prevalencia de placas aterosclerosas por segmentos

	<i>Grupo DM + HAS (%)</i>	<i>Grupo HAS (%)</i>	<i>Valor de p</i>
Arteria carótida común	2.1	0.0	0.549
Bifurcación	18.8	0.0	0.054
Arteria carótida interna	4.2	11.8	0.263

Como se comentó, solo el grupo de DM2 + HAS presento calcificaciones carotideas siendo más común en la bifurcación carotídea. (Tabla 7)

Tabla 15. Prevalencia de calcificación por segmentos

	<i>Grupo DM + HAS (%)</i>	<i>Grupo HAS (%)</i>	<i>Valor de p</i>
Arteria carótida común	2.1	0.0	0.549
Bifurcación	8.3	0.0	0.219
Arteria carótida interna	2.1	0.0	0.549

Al valorar las áreas con mayor engrosamiento se observó que el grupo de HAS fue más común en la bifurcación, de 88.2% y en el grupo de DM2 y HAS de 68.8 % (p=0.116, t de muestras independientes). (Tabla 8)

Tabla 16. Prevalencia de engrosamiento de I-M por segmentos

	<i>Grupo DM + HAS (%)</i>	<i>Grupo HAS (%)</i>	<i>Valor de p</i>
Arteria carótida común	50.0	52.9	0.835
Bifurcación	68.8	88.2	0.116
Arteria carótida interna	31.3	29.4	0.888

Comparación de parámetros bioquímicos y factores de riesgo cardiovascular.

Se realizó correlación usando r de Pearson el grosor intima media con edad e IMC en pacientes con DM2 + HAS encontrando que la edad era estadísticamente significativa respecto al grosor intima media con r Pearson de 0.373 (p=0.01), sobre todo a nivel de Arteria carótida común proximal de manera bilateral con un r de Pearson de 0.389 y 0.466 (p=0.01) para lado izquierdo y derecho respectivamente. (Tabla 9)

Tabla 17. Correlación (r de Pearson) del grosor íntima media con edad e IMC en pacientes con DM + HAS

	<i>Edad</i>	<i>IMC</i>
Promedio GIM	0.373**	-0.281
Bifurcación der	0.331*	-0.268
Bifurcación izq	0.126	-0.010
ACC proximal der	0.389**	-0.015
ACC proximal izq	0.468**	-0.034
ACC medial der	0.072	-0.110
ACC medial izq	0.368*	-0.126
ACC distal der	0.041	-0.170
ACC distal izq	0.342*	-0.204
AC interna der	0.175	-0.147
AC interna izq	0.021	-0.131

Donde *p < 0.05 y ** p < 0.01

Usando r de Pearson el grosor intima media con edad e IMC en pacientes con HAS aislada encontrando que así como en el otro grupo el dato más relevante que influyo en el GIM fue la edad, siendo en la bifurcación derecha estadísticamente más significativa con una correlación de r de Pearson de 0.719 (p=0.01 t de muestras independientes). (Tabla 10)

Tabla 18. Correlación (r de Pearson) del grosor íntima media con edad e IMC en pacientes con HAS

	<i>Edad</i>	<i>IMC</i>
Promedio GIM	0.413	-0.394
Bifurcación der	0.710**	-0.348
Bifurcación izq	0.309	-0.356
ACC proximal der	0.007	-0.118
ACC proximal izq	0.222	-0.427
ACC medial der	0.195	0.003
ACC medial izq	0.315	-0.15
ACC distal der	0.222	-0.070
ACC distal izq	0.462	-0.453
AC interna der	0.435	-0.028
AC interna izq	0.166	-0.185

Donde *p < 0.05 y ** p < 0.01

Al realizar la comparación del GIM entre género en el grupo de DM2 + HAS se encontró mayor grosor en el género masculino sobre todo a nivel de la ACC izquierda, bifurcación derecha y AC interna izquierda, con una medida de 0.95 ± 0.34 en hombres vs 0.74 ± 0.19 mm (p= 0.01) para ACC izq. 1.24 ± 0.51 en género masculino vs 0.9 ± 0.25 mm (p=0.01) en femenino, y por último en AC interna izq. fue para hombres 0.85 ± 0.40 y mujeres 0.69 ± 0.23 mm (p=0.005, t de muestras independientes) sin tener este factor significativo en el grupo de HAS aislada. (Tabla 11)

Tabla 19. Comparación del grosor íntima media entre géneros grupo DM+HAS

	<i>Masculino</i>	<i>Femenino</i>	<i>Valor de p</i>
ACC proximal der	0.78 ± 0.25	0,71 ± 0.17	0.263
ACC proximal izq	0.72 ± 0.17	0.71 ± 0.18	0.635
ACC medial der	0.65 ± 0.09	0.67 ± 0.28	0.430
ACC medial izq	0.74 ± 0.26	0.75 ± 0.28	0.710
ACC distal der	0.88 ± 0.34	0.76 ± 0.44	0.823
ACC distal izq	0.96 ± 0.39	0.74 ± 0.19	0.014
Bifurcación der	1.24 ± 0.51	0,90 ± 0.25	0.012
Bifurcación izq	0.96 ± 0.28	0.92 ± 0.25	0.731
AC interna der	0.88 ± 0.17	0.67 ± 0.27	0.385
AC interna izq	0.85 ± 0.40	0.69 ± 0.23	0.005
Promedio GIM	0.87 ± 0.17	0.76 ± 0.14	0.586

El etilismo se relacionó con aumento del grosor intima media en dos sitios de medición los cuales fueron bifurcación derecha con una medición de 1.27 ± 0.61 mm en grupo de etilismo positivo vs 0.92 ± 0.26 mm ($p=0.04$) y AC interna derecha de 1.04 ± 0.48 vs 0.66 ± 0.23 mm ($p=0.06$, t de muestras independientes). (Tabla 12)

Tabla 20. Grosor íntima media en pacientes con etilismo y sin etilismo

	<i>Etilismo +</i>	<i>Grupo no</i>	<i>Valor de p</i>
ACC proximal der	0.69 ± 0.14	0.74 ± 0.18	0.484
ACC proximal izq	0.74 ± 0.22	0.72 ± 0.17	0.410
ACC medial der	0.64 ± 0.07	0.77 ± 0.70	0.406
ACC medial izq	0.79 ± 0.41	0.75 ± 0.27	0.256
ACC distal der	0.72 ± 0.15	0.79 ± 0.45	0.537
ACC distal izq	0.89 ± 0.52	0.77 ± 0.20	0.007
Bifurcación der	1.27 ± 0.61	0.92 ± 0.26	0.042
Bifurcación izq	0.87 ± 0.14	0.94 ± 0.27	0.121
AC interna der	1.04 ± 0.48	0.66 ± 0.23	0.066
AC interna izq	0.52 ± 0.12	0.74 ± 0.27	0.154

En los dos grupos se observó que tener colesterol HDL bajo, se asoció a un mayor grosor íntima media carotídea principalmente en 2 sitios, la ACC medial izquierda 0.77 ± 0.29 vs 0.66 ± 0.18 mm ($p=0.40$), así como en la bifurcación izquierda 0.9 ± 0.23 mm ($p=0.02$, t de muestras independientes). (Tabla 13)

Tabla 21. Grosor íntima media entre grupos por c-HDL

	<i>c-HDL bajo</i>	<i>c-HDL normal</i>	<i>Valor de p</i>
ACC proximal der	0.75 ± 0.18	0.64 ± 0.15	0.326
ACC proximal izq	0.75 ± 0.18	0.60 ± 0.11	0.704

ACC medial der	0.64 ± 0.14	0.76 ± 0.48	0.823
ACC medial izq	0.77 ± 0.29	0.66 ± 0.18	0.040
ACC distal der	0.80 ± 0.47	0.69 ± 0.18	0.940
ACC distal izq	0.79 ± 0.25	0.71 ± 0.19	0.300
Bifurcación der	0.94 ± 0.25	0.83 ± 0.30	0.036
Bifurcación izq	0.96 ± 0.23	0.83 ± 0.30	0.002
AC interna der	0.69 ± 0.28	0.72 ± 0.24	0.200
AC interna izq	0.71 ± 0.26	0.74 ± 0.27	0.610
Promedio GIM	0.79 ± 0.16	0.73 ± 0.11	0.396

Otro factor de riesgo cardiovascular es la glucosa elevada en ayuno, encontrando el grupo de glucemia alta una tendencia a mayor GIM principalmente en ACC proximal derecha 0.77 ± 0.06 , vs glucosa normal 0.64 ± 0.13 mm (p=0.64), y en ACC media derecha 0.77 ± 0.24 en glucosa elevada vs 0.69 ± 0.22 mm (p=0.07 t de muestras independientes). (Tabla 14)

Tabla 22. Grosor íntima media estatus glucémico

	<i>Glucemia alta</i>	<i>Glucemia normal</i>	<i>Valor de p</i>
ACC proximal der	0.77 ± 0.06	0.64 ± 0.13	0.064
ACC proximal izq	0.77 ± 0.17	0.69 ± 0.22	0.485
ACC medial der	0.77 ± 0.24	0.58 ± 0.16	0.078
ACC medial izq	0.90 ± 0.31	0.74 ± 0.28	0.306

ACC distal der	0.80 ± 0.26	0.68 ± 0.18	0.321
ACC distal izq	0.65 ± 0.25	0.73 ± 0.17	0.489
Bifurcación der	0.84 ± 0.26	0.83 ± 0.25	0.952
Bifurcación izq	1.17 ± 0.22	1.10 ± 0.48	0.784
AC interna der	0.77 ± 0.22	0.65 ± 0.28	0.439
AC interna izq	0.62 ± 0.19	0.56 ± 0.17	0.554
Promedio GIM	0.81 ± 0.12	0.72 ± 0.11	0.208

Se dividió a los grupos en 3 dependiendo de los valores de hemoglobina glucosilada, en donde a mayor valor se encontró con aumento del grosor intima media carotidea principalmente en la bifurcación izquierda donde a niveles de HbA1c menores a 6.5, el GIM fue 0.84 ± 0.21 mm, valor entre 6.5 y 8 0.84 ± 0.22 y en el grupo mayor a 8 de 1.09 ± 0.23 mm (p=0002), el promedio de todas las medición también fue mayor en el grupo de nivel de HbA1c mayor a 8 (p=0.83, t de muestras independientes)

Tabla 23. Grosor íntima media según categorías de HbA1c

	<i>HbA1c<=6.5</i>	<i>HbA1c 6.5-8</i>	<i>HbA1c >=8.0</i>	<i>Valor de p</i>
ACC proximal der	0.70 ± 0.16	0.67±0.021	0.80 ± 0.01	0.096
ACC proximal izq	0.69 ± 0.15	0.72±0.17	0.72 ± 0.21	0.089
ACC medial der	0.60 ± 0.07	0.71 ± 0.39	0.68 ± 0.17	0.570
ACC medial izq	0.67 ± 0.19	0.72 ± 0.19	0.83 ± 0.36	0.258

ACC distal der	0.67 ± 0.12	0.88 ± 0.68	0.77 ± 0.20	0.469
ACC distal izq	0.68 ± 1.00	0.81 ± 0.29	0.80 ± 0.23	0.368
Bifurcación der	1.01 ± 0.44	0.86 ± 0.29	1.33 ± 1.45	0.351
Bifurcación izq	0.84 ± 0.21	0.84 ± 0.22	1.09 ± 0.23	0.002
AC interna der	0.73 ± 0.17	0.61 ± 0.23	0.76 ± 0.34	0.024
AC interna izq	0.62 ± 0.13	0.72 ± 0.33	0.77 ± 0.25	0.369
<i>Promedio GIM</i>	<i>0.72 ± 09</i>	<i>0.75 ± 0.16</i>	<i>0.84 ± 0.16</i>	<i>0.083</i>

Comparación en percentiles del GIM carotideo

Al comparar en los dos grupos por cuartiles respecto al grosor intima media carotidea por segmentos se encontró en el percentil 50 (mediana), la medida fue mayor en las bifurcaciones tanto derecha e izquierda en el grupo de HAS aislada, la cual fue de 0.91 mm de manera bilateral. (Tabal 9)

Tabla 24. Comparación de los percentiles 25, 50 y 75 del GIM por segmentos

Segmento	<i>Pc25</i>	<i>Pc50 (mediana)</i>	<i>Pc75</i>
GIM ACC proximal der	0.55	0.73	0.86
GIM ACC proximal izq	0.60	0.69	0.85
GIM ACC medial der	0.51	0.660	0.73
GIM ACC medial izq	0.61	0.69	0.81
GIM ACC distal der	0.57	0.69	0.90
GIM ACC distal izq	0.63	0.74	0.87

Bifurcación der	0.73	0.91	1.09
Bifurcación izq	0.72	0.91	1.17
GIM ACI derecha	0.52	0.66	0.88
GIM ACI izq	0.51	0.67	0.85

DISCUSIÓN

La prevalencia de aterosclerosis o de placas aterosclerosas fue mayor en el grupo DM2 + HAS que en el grupo HAS aislada, además las calcificaciones solo se presentaron grupo DM2 + HAS pero no es HAS aislada, esto podría deberse a que los pacientes tenían mayores niveles de glucosa y Hgb1Ac, y esto se sabe que es un factor de riesgo e interviniente en el desarrollo de la aterosclerosis, esto por una parte, además lo pacientes con DM2 tienen mayores niveles de triglicéridos, por la falta de beta oxidación y aunque no es tan significativo como el colesterol en la formación de placa, en estos pacientes puede ser un interviniente. El sitio que presento mayor grosor en los dos grupos fue a nivel de la bifurcación carotidea, en el grupo de HAS aislada, los cuales tenían mayores cifras de presión arterial, lo cual probablemente sea el factor disparador al provocar una lesión a la íntima debido a las fuerzas de cizallamiento que se ejercen en este nivel. (Frink et al., 2002; Davies et al., 2002).

Dentro de las características sociodemográficas, es importante recalcar que no hubo diferencia significativa en edad, y género en los dos grupos, ya que son los factores que más se relación a cambios en el GIM (Grau et al., 2012).

Nuestra población tiene una estatura más baja al promedio en europeos, donde se tiene estudios de valores de referencia, lo cual podría ser factor para determinar valores adecuados en nuestro medio, se encontró además que el binomio DM + HAS tenía mayor IMC, el cual es poR si mismo un factor de riesgo cardiovascular independiente ya que el tejido adiposo no solo actua como almacén de moléculas grasas, si no que sintetiza y libera numerosas hormonas relacionadas con metabolitos inflamatorios y que afectan directamente a la placa de ateroma (Murillos et al., 2005).

Como era de esperarse los pacientes del grupo con DM2 + HAS tenían niveles más altos de glucosa así como de HbA1c. Por si mismos se sabe que en la DM2 Las altas concentraciones de glucosa intracelular conducen a la activación de la PKC (Proteína Quinasa C) y la posterior producción de ROS (especies reactivas de oxígeno) lo cual activa citoquinas que atraen monitos, que al introducirse a la capa media fagocitan especies oxidadas de LDL promoviendo la producción de células espumosas así como migración de células musculares para formación de lesiones complejas y por consiguiente mayor aterosclerosis, lo cual explica porque es mayor el GIM en pacientes con HbA1c mayor a 8% que en los que tuvieron menor a 6.5%, lo cual a sido demostrado en varios estudios como el estudio clásico de Framingham (Falk et al., 2005; Liu et al., 2016; Selvin et al., 2004).

Al comparar el GIM entre los dos grupos se midieron 5 porciones de cada lado del paciente, la bifurcación y la arteria carótida interna fueron los de mayor grosor, esto se explica por fuerzas de cizallamiento en estas áreas lo que provoca mayor lesión en estos sitios.

Además en el presente estudio en el grupo de DM2 + HAS fueron los que si presentaron calcificación, y no en el grupo HAS, la calcificación carotidea es un proceso que ocurre en etapas avanzadas de la aterosclerosis, y se ve favorecida por productos finales de glicación avanzada en DM2, algunos expertos creen que se debe a cambios adaptativos en la placa, con la finalidad de evitar la ruptura, lo mismo puede explicar por qué se encontró mayor número de placas en pacientes con DM2. Así lo demuestran estudios previos en americanos y europeos como el estudio realizado por Selvin et al, donde los pacientes DM2 presentaron ayor grosor de la placa a los que no tenían esta enfermedad (Lusis et al., 2000; Selvin et al, 2004).

Al analizar la correlación de GIM con diversos factores de riesgo vascular, la edad fue significativa, esto ya demostrado en estudios previos donde se conoce que el engrosamiento de la íntima media ocurre desde edades tempranas y por el proceso de envejecimiento posterior a años sometido a diversos factores que pueden desencadenar lesión endotelial es de esperarse que sea mayor, Además en sexo masculino se ha observado una significancia estadística que aumenta el grosor el hecho de ser masculino, así que la sociedad europea de cardiología propone en el 2015, ajustar el GIM respecto a la edad y sexo (ESC, 2013; SIMOVA, 2015).

Se encontró una tendencia mayor de GIM en pacientes con etilismo, aunque no se tiene muy clara su patogénesis se conoce que el etilismo se relaciona a un aumento del GIM así como descontrol metabólico cuando su consumo es significativo, como lo demostró un estudio inglés realizado en personas sanas, y en DM2 y HAS, encontró mayor GIM en paciente son esta toxicomanía y aún más en quienes tenían alguna de estas dos enfermedad en comparación en personas sanas (Bennett et al., 2010).

Se aprecia un aumento del GIM en pacientes con c HDL bajo, sobre todo en las AC común mediales de ambos lados, así como en bifurcación izquierda. Esto se debe a que a niveles elevados de cLDL y niveles bajos de HDL provocan mayor formación de las moléculas de LDL-colesterol oxidadas y que al ser fagocitadas por lo monocitos se convierten en unas células que reciben el nombre de “células espumosas”. Histológicamente estas “células espumosas” dan lugar a la formación de la inicial de la placa simple o estría grasa, siendo un factor de RDC; estudios que demuestran La relación entre niveles elevados de colesterol y la presencia de enfermedad arterial periférica. En el estudio de Framingham, la presencia de una concentración de colesterol en ayuno superior a 7mmol/l (270mg/dl), se asoció a un aumento al doble de la incidencia de claudicación intermitente (NCEP, 2001).

La glucosa mayor en ayuno fue un factor que se vio en pacientes con GIM mayor en ACC medial derecha, este laboratorio nos reflejó el control glucémico del paciente, lo cual podríamos suponer que a mayor descontrol en DM2 se puede asociar a mayor GIM. Así como ya se mencionó la asociación con niveles elevados de HbA1c con mayor GIM (Frink et al., 2002; Davies et al., 2002).

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de placas aterosclerosas fue mayor entre pacientes con DM + HAS que en HAS.
2. La prevalencia de calcificación fue mayor entre pacientes con DM + HAS que en HAS.
3. Por segmentos, el sitio de mayor frecuencia de placas fue la bifurcación, seguido de arteria carótida interna y carótida común.
4. Presentaron engrosamiento de cualquier sitio el 9 de cada 10 en el grupo HAS y 8 de cada 10 en el grupo DM +HAS.
5. La calcificación solo se presentó en pacientes con DM+HAS; no en HAS aislada.
6. Los sitios de mayor frecuencia de calcificación fueron bifurcación.
7. El engrosamiento fue similar entre grupos en carótida común e interna, pero mayor en HAS aislada en la bifurcación.
8. El sitio de mayor grosor íntima media fue la bifurcación en ambos grupos.
9. La edad se correlacionó positiva y significativamente con el GIM promedio, en bifurcación, en carótida común proximal, medial y distal.
10. En pacientes masculinos el GIM de carótida común distal, en bifurcación y en carótida interna fue mayor que en femeninos.
11. En pacientes con etilismo el GIM fue mayor en la bifurcación que en no etilismo.
12. Pacientes con c-HDL bajo, tienen mayor GIM en carótida común medial y en bifurcación.
13. Pacientes con HbA1c superior a 8%, tuvieron mayor GIM en bifurcación, carótida común proximal y en el promedio de GIM.

BIBLIOGRAFÍA

ADA. The American Diabetes Association. Diabetes Care. 2015;38 Suppl:S1-2. DOI: 10.2337/dc15-S010.

Adler, A. I., Stratton, I. et al. (2000). Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ?: British Medical Journal*,321(7258), 412-419.

Ángel Sánchez-Recalde y Juan Carlos Kaski; Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 751-763.

Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM) Results of follow up 8 years. *Eur. Heart J* 1998; 19: A2-a11.

Barquera S, Pedroza-Tobias A, Medina C, et al. Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arch Med Res.* 2015;46(5):328-338.

Beeres SLMA. INTERHEART - a global study of risk factors for acute myocardial infarction in 52 countries: Munich, 29 August 2004. *Netherlands Heart Journal.* 2004;12(Suppl 2):17-18.

Bennett, P.S. Gill, et al; Ethnic differences in common carotid intima-media thickness, and the relationship to cardiovascular risk factors and peripheral arterial disease: the Ethnic-Echocardiographic Heart of England Screening Study. *QJM* 2010; 104 (3): 245-254. doi: 10.1093/qjmed/hcq187.

Berry JD, Liu K, Folsom AR, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009; 119:382.

Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Liuzzo G, et al . Atherothrombosis , inflammationand. *Journal of American College of Cardiology.*2003; 41(7):107161077.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Breton CV, Wang X, Mack WJ, et al. Carotid artery intima-media thickness in college students: race/ethnicity matters. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):441-446. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.022.

Chobanian AV, Bakris GL et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*.2003;289:2560-2572.

Contreras-Rodríguez A, Gómez-Díaz RA, Tanus-Hajj J, Talavera JO, Mondragón-González R, et al. (2015) Carotid Intima-Media Thickness, Ankle-Arm Index, and Inflammation Profile in Mexican Patients with Early and Late Onset Type 2 Diabetes. *Rev Invest Clin* 67: 240-249.

Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, Ho E, Allison M, Langer RD, Gamst A, Bundens WP, Fronck A. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation*. 2005 Oct 25; 112(17):2703-7.

Davies PF, Polacek DC, Shi C, Helmke BP. The convergence of haemodynamics genomics, and endothelial structure in Studies of the focal origin of atherosclerosis.*Biorheology*:2002; 39: 299.

de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, et al. (2004) Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 109, 2004: III33-38.

Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308:796.Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006;47(8 Suppl.):C7-C12.

Frink RJ. Inflammatory Atherosclerosis: Characteristics of the Injurious Agent. Sacramento (CA): Heart Research Foundation; 2002. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2025/>.

Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional. Study DARIOS. Rev Esp Cardiol 2011; 64(4): 295-304.

Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagana X, Martí R. Grosor Intima-media carotídeo en población española: valores de referencia y factores de riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2012;65:1086-93.

Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX); 2012.

Hawken S, Yusuf S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364:937-952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.

James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507-20.

Kanters SDJM, Algra A, van Leeuwen MS y col: Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements. Stroke 1997; 28: 665-671

Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. World J Diabetes. 2015;6:1246-1258.

Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2224-2260. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8. Marchand F. Über Arteriosklerose (atherosklerose). Verhandlungen des Kongress für innere medizin 21 st Kongress, Leipzig, 1904.

Lina Badimón, et al Lipoproteins, Platelets and Atherothrombosis. Rev Esp Cardiol. 2009;62(10):1161-78 - Vol. 62 Num.10 DOI: 10.1016/S1885-5857(09)73331-6.

Liu L, Simon B, Shi J, Mallhi AK, Eisen HJ. Impacto de la diabetes mellitus en el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas: Evidencia sobre los resultados de salud y tratamiento antidiabético en adultos de los Estados Unidos. Diario Mundial de Diabetes . 2016; 7 (18): 449 - 461. Doi: 10.4239 / wjd.v7.i18.449.

Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. Lancet 2012; 379:2053.

Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature. 2000;407(6801):233-241. doi:10.1038/35025203.

Mancia G., Fagard R Narkiewicz K., et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 2013 34;2159-2219.

Massimo Volpe, Allegra Battistoni, et al. Understanding and treating hypertension in diabetic populations. Cardiovasc Diagn Ther. 2015 Oct; 5(5): 353-363. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.02.

Murat Tuzcu E, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High Prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults evidence from intravascular ultrasound. Circulation. 2001;103:2705-10.

Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. JACC Cardiovasc Imaging 2014; 7:1025.

NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults . Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486-2497. doi:10.1001/jama.285.19.2486.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery íntima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in

older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1999;340:14-22.

OMS Información general sobre la hipertensión arterial en el mundo 2013 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87679/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_spa.pdf.

Ross R. Mechanism of disease: Atherosclerosis an inflammatory disease. N England J Med. 1999; 340: 1156-126.

Rossi E, Biasucci LM, et al. Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein. Circulation. 2002;105:800-3.

Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. Circulation 2004;110:738–43.

Serrano FJ, Martín A. Peripheral artery disease: pathophysiology, diagnosis and treatment. Rev Esp Cardiol. 2007 Sep;60(9):969-82.

Simova, INTIMA-MEDIA THICKNESS: APPROPRIATE EVALUATION AND PROPER MEASUREMENT, DESCRIBED. An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice. VOL.13,Nº21 - 05 MAY 2015.

SINAIS Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, 2014. http://www.promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/programas/Promocion_de_la_Salud_y_Determinantes_Sociales.pdf.

SINAVE/DGE/Salud 2015. Boletín epidemiológico Sistema nacional de vigilancia epidemiológica, Secretaria de salud, Julio 2015.

Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M y col: Carotid plaque area; a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. Stroke 2002; 33: 2916-2922.

Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, Tomiyama M, Yoshii M, Matayoshi T, et al. Diagnostic value of carotid íntima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. J Hum Hypertens. 2004;18:17-23.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Talayero BG, Sacks FM. The Role of Triglycerides in Atherosclerosis. Current cardiology reports. 2011;13(6):544-552. doi:10.1007/s11886-011-0220-3.

Vicente Lahera, Hipertensión y arteriosclerosis: Relación entre el perfil circadiano de la presión arterial y el grosor íntima-media carotídeo. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España, 2007.

Wijeyesundera HC, Machado M, Farahati F, et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005. JAMA. 2010;303(18):1841-1847.

World Health Organization. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012. Geneva, WHO, 2014.

World health Organization. Report of a Study Group: Classification of Atherosclerotic Lesions. WHO Tech. Rept. Ser.1958;143.

Xue-Qiao Zhao, MD, FACC Pathogenesis of atherosclerosis. Literature review current through: Dec 2016. UpToDate.

Zugasti Murillo, B. Moreno Esteban Obesity as cardiovascular risk factor, Unidad de Obesidad. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Hipertensión 2005;22:32-6.

ANEXOS

Carta de consentimiento bajo información

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ADULTOS PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN		
<p>1. Nombre del estudio: “Prevalencia de aterosclerosis y calcificación carotídea en pacientes con HAS e HAS+DM2 y su asociación con factores de riesgo cardiovascular”</p> <p>2. Lugar y fecha: Aguascalientes, México. ____ de ____ de 2015.</p> <p>3. Objetivo: Conocer la asociación de niveles séricos de osteocalcina(OC) con aterosclerosis y calcificación carotídea en pacientes con Hipertensión arterial sistémica (HAS), y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) más HAS en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo</p> <p>4. Justificación: Se ha visto que el binomio HAS y DM2 son factores que contribuyen al desarrollo de placas ateroscleróticas, que resultan en eventos cardiovasculares, elevan los costos de atención y producen altas tasas de morbi-mortalidad, encontrar la prevalencia de aterosclerosis en nuestra población y su relación con factores de riesgo cardiovascular.</p> <p>5. Procedimientos. Se entrevistará al paciente que acepte participar y se les realizarán las siguientes mediciones: presión arterial diastólica y sistólica, peso, talla, IMC, Glucosa, HbA1c, Colesterol total, Colesterol HDL, Triglicéridos, Urea, Creatinina, Grosor Intima-media carotídea por USG.</p> <p>6. Posibles riesgos y molestias. Podría experimentar dolor y leve malestar en el sitio de punción al obtener la muestra de sangre. Fuera de estas molestias no existen riesgos para su salud.</p> <p>7. Posibles beneficios. Usted se beneficiará porque conocerá si tiene o no tiene alteraciones en su presión arterial y en los parámetros de laboratorio a medir, así como resultado de ultrasonido carotídeo. En caso de tener cifras altas se referirá para su tratamiento adecuado.</p> <p>8. Información sobre resultados: Se le explicará a los pacientes los resultados de su evaluación clínica y de laboratorios.</p> <p>9. Participación y retiro: Usted puede aceptar participar y retirarse en cualquier momento.</p> <p>10. Confidencialidad y privacidad: Su información solo se utilizará con fines de investigación, se protegerá su privacidad y no se difundirán datos personales.</p>		
<p>_____</p> <p>Nombre y Firma de Paciente</p>	<p>_____</p> <p>Testigo 1</p>	<p>_____</p> <p>Testigo 2</p>
<p>Investigadores responsables: Dr. José Rafael Villafán Bernal y Dr. Armando Jonatan Gutiérrez Charles. Teléfonos: 449-111-4330 y 331-333-4071</p>		

Cronograma de actividades

Cronograma de actividades										
	Junio – Agosto 2015		Septiembre- Octubre 2015		Noviembre- Diciembre 2015		Enero 2016 – Diciembre 2016		Enero- Febrero 2017	
1.-Búsqueda bibliográfica	X	X								
2.-Diseño del protocolo			X	X						
3.-Aprobación del protocolo					X	X				
4.- Desarrollo del protocolo y captura de datos							X	X		
5.-Análisis de datos, elaboración y presentación de la tesis									X	X