

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL
ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE MEDICINA INTERNA**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TITULO
DE MEDICO
INTERNISTA**

**“Correlación del índice tobillo brazo y la Ecografía de Carótidas en el
diagnóstico de enfermedad aterosclerótica en Pacientes Mayores de
50 años que Acuden a la Consulta Externa del Hospital De la Policía
Número 1 de Quito.”**

NOMBRE:

DR. ROBINSON PEÑA ALZATE

DIRECTOR DE TESIS: DR FERNANDO NARANJO SALTOS

DIRECTOR METODOLÓGICO: ENRIQUE GEA IZQUIERDO, PhD

QUITO, 2015

AGRADECIMIENTOS

A Dios por poner en mi vida a la familia ideal que me acompaña incondicionalmente en mi camino, que a pesar todos los altibajos necesarios para ser una mejor persona cada día siempre están allí.

DEDICATORIA

A la lucha inalcanzable del ser humano por cuidar de sí mismo y a su prójimo, por ese deseo permanente de ayudar a mejorar la calidad de la vida de las demás personas, por esa llama que a pesar de las adversidades nunca se apagará.

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS.....	2
DEDICATORIA.....	3
LISTA DE TABLAS.....	8
LISTA DE GRÁFICOS.....	9
RESUMEN.....	10
ABSTRACT.....	12

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN.....	13
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	14

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Aterosclerosis.....	16
2.1.1 Clasificación.....	17
2.1.2 Epidemiología:	18
2.1.3 Fisiopatología:	18
2.1.4 Inmunología.....	20
2.1.4.1 Factores iniciales desencadenantes.....	23
2.1.4.2. Factores secundarios desencadenantes.....	24
2.2 Manifestaciones clínicas.....	32

2.3 Aterosclerosis y sus complicaciones.....	35
2.3.1 Enfermedad cardiovascular:	36
2.3.2 Enfermedad cerebrovascular.....	37
2.3.3 Enfermedad arterial periférica.....	37
2.4 Métodos diagnósticos.....	39
2.4.1 Eco doppler carotideo.....	40
2.4.2 Índice tobillo brazo.....	42
2.5 Correlación Índice tobillo brazo y eco carotideo.....	44

CAPÍTULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Problemas.....	46
3.2 Objetivos del estudio.....	46
3.2.1 Objetivo general.....	46
3.1.2 Objetivos específicos.....	46
3.3 Hipótesis.....	48
3.4 Definición y operacionalización de las variables.....	49
3.5 Muestra.....	52
3.6 Tipo de estudio.....	53
3.7 Procedimiento de recolección de información.....	53
3.8 Criterios de inclusión.....	54

3.9 Criterios de exclusión.....	54
3.10 Aspectos bioéticos.....	55
3.11 Aspectos administrativos.....	55
3.11.1 Recursos humanos.....	55
3.11.2 Equipos.....	56

CAPÍTULO IV

4 RESULTADOS

4.1 Estadística descriptiva.....	57
4.2 Estadística analítica.....	64
4.2.1 Hallazgos en pacientes con alteración del GIM.....	64
4.2.2 Hallazgos en pacientes con alteración del ITB.....	67
4.2.3 Hallazgos comparativos entre pacientes con alteración del GIM y el ITB.....	72

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN.....	7
-------------------	---

CAPITULO VI

6. CONCLUSIONES.....	80
----------------------	----

CAPITULO VII

7. BIBLIOGRAFÍA.....	82
----------------------	----

CAPÍTULO VIII

8 ANEXOS

8.1 Consentimiento informado.....	93
8.2 Hoja de recolección de datos.....	99

LISTA DE TABLAS

TABLA 1: Tabla descriptiva de la muestra según el sexo

TABLA 2: Tabla descriptiva de la muestra según la edad

TABLA 3: Frecuencia de la población con relación al hábito del alcohol

TABLA 4: Tabla descriptiva de la muestra según el tabaquismo

TABLA 5: Frecuencia de la población con antecedentes de enfermedad cardiovascular

TABLA 6: Relación de la alteración del GIM con relación al sexo.

TABLA 7: GIM relacionado con la edad

TABLA 8: Prueba del Chi cuadrado: relación con la edad y las alteraciones del GIM

TABLA 9: Índice de masa corporal y los hallazgos en y las alteraciones del GIM

TABLA 10: Tabaquismo asociado a las alteraciones del GIM

TABLA 11: Frecuencia de alteraciones en el ITB

TABLA 12: ITB relacionado con el sexo

TABLA 13: ITB relacionado con la edad

TABLA 14: Hallazgos relacionados con el ITB Vs IMC

TABLA 15: Relación del ITB Vs tabaquismo

TABLA 16: ITB Vs HTA

TABLA 17: ITB Vs Dislipidemia

TABLA 18: ITB Vs Diabetes

TABLA 19: ITB relacionado con antecedentes cardio-cerebro-vasculares

TABLA 20: Relación GIM Vs ITB

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: Descripción del IMC de los pacientes

GRÁFICO 2: Frecuencia de la población diabética

GRÁFICO 3: Frecuencia de HTA en la población

GRÁFICO 4: Frecuencia de dislipidemia en la población

Resumen

Las enfermedades cardio y cerebrovasculares son causa principal de morbilidad y mortalidad en población adulta, además son responsables a nivel mundial de un enorme gasto de recursos económicos y humanos. El estudio de los factores que incrementan el riesgo y las interrelaciones que determinan una mayor incidencia de secuelas de la enfermedad aterosclerótica no es innecesario. En este estudio de diseño trasversal se busca determinar la relación entre el grosor íntima media (GIM) de la carótida y el índice tobillo brazo (ITB) en población asintomática y mayor de 50 años así como la influencia de factores asociados a riesgo de enfermedad aterosclerótica.

Se analizaron 60 pacientes, 32 varones (53,3%) y 28 mujeres (46,7%) con edades entre 50 y 85 años con un promedio de 65,8 años. El 43,3% tenía placa carotidea y 25% incremento del GIM, demostrando alteraciones carotideas en 68,3% de la muestra. Se demostró además una relación estadísticamente significativa entre las alteraciones del GIM con el ITB. En la población estudiada el ITB presenta un valor predictivo positivo (VPP) de 34% y un valor predictivo negativo (VPN) de 87,5% con respecto a las alteraciones en las carótidas.

Las dos pruebas son válidas para el diagnóstico de la patología pero entre las dos la realización del eco carotideo tiene ventajas.

La alteración del ITB no es infrecuente en pacientes con un GIM patológico por lo que puede ser útil en el tamizaje de patología aterosclerótica en pacientes asintomáticos mayores de 50 años, sin embargo se requieren estudios con mayor número de pacientes y poder estadístico para determinar una asociación franca.

Abstract

Cardiovascular disease and stroke are the leading cause of mortality among the adult population. These diseases also represent an increasing cost for public health. Hence, the studies performed to determine risk factors and their relation with these conditions' increased incidence are justified.

This transversal study aims to determine risk factors in an asymptomatic population (over 50 years of age), as well as the relation between the IMT (Intima Medium Thickness Index) and the ABI (Ankle-Brachial Index) as predictor of high risk for cardiovascular disease.

The sample included 60 patients, 32 males (53.3%) and 28 females (46.7%), aged 50-85 years (mean 65.8 years old). When determining the IMT, 43.3% had a carotid plaque, and 25% of the sample had an increased IMT index. Combining these findings, 68.3% of the subjects had carotid pathological changes.

When determining the ABI, the study found a 34% PPV (Positive Predictive Value) and an 87.5% NPV (Negative Predictive Value).

Together, these echographic measurements represent an important diagnostic tool, proven in this study by its statistically significance values.

Since an altered ABI is present in patients with pathologic IMT, this measurement is used as a screening test for cardiovascular atherosclerotic disease of asymptomatic adult patients (older than 50 y/o). However, more studies are requested to determine a solid association.

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

La determinación del Índice Tobillo Brazo (ITB) ha demostrado en varios estudios como en el Partners, Rotterdam, Newman y Estime la utilidad a la hora de diagnosticar Enfermedad Arterial Periférica (EAP), además de ser una técnica económica y fácil de reproducir (1)(2). La EAP es una de las afecciones con mayor prevalencia hasta el 20% en pacientes mayores de 75 años y es habitual la coexistencia con enfermedad vascular en otras localizaciones (1). El interés que ha adquirido esta enfermedad en los últimos años se debe a la gran importancia pronóstica para la predicción de enfermedad aterosclerótica otros territorios arteriales de órganos como el corazón o el cerebro (2), dado que la mayoría de la población afectada es asintomática (3), se recomienda detectar las formas subclínicas (2)(3), ya que su presencia mejora la predicción de las actuales funciones del riesgo cardiovascular (4) y la terapia preventiva disminuye el riesgo de muerte (5).

Para su detección se dispone de un método fácil, reproducible económico y con alto valor predictivo de estenosis arterial como es el índice tobillo brazo (ITB) (6), fácil de realizar e interpretar, de bajo coste y de gran reproductibilidad (sensibilidad del 95% y especificidad del 95%) (7).

1.2 JUSTIFICACIÓN

Debido a que la EAP es una enfermedad crónica, transcurre asintomática en una gran proporción de casos (7)(8), su porcentaje varía de un estudio a otro y depende de varios factores como la actividad física regular de los sujetos(8), o de estados nutricionales o metabólicos predisponentes(8)(9), se plantea que en nuestra población estos porcentajes aún son subestimados o no registrados, este estudio es hecho para poder determinar el mejor método de diagnóstico no invasivo como tamizaje en pacientes mayores de 50 años. En la cohorte de Framingham Offspring Study(9), las formas sintomáticas se presentaron en el 56% de los varones y el 18% de las mujeres, en los estudios españoles, salvo en el ARTPER(10) 32% las formas sintomáticas respecto a las totales fueron muy inferiores; ESTIME(11) el 14%; REGICOR(12), el 13,7% en todos ellos también fue inferior entre las mujeres. La asociación con otras enfermedades vasculares subclínicas o sintomáticas es una constante en la mayoría de los estudios.

En Ecuador se han desarrollado algunos estudios que se relacionan con amplios trabajos internacionales, sin embargo estos se realizaron en población de alto riesgo cardiovascular (12)(13)(11)(8) y ponen de manifiesto que la arteriosclerosis afecta a todo el territorio vascular y el ITB puede ser de utilidad en etapas tempranas (4).

Se ha publicado estudios en los cuales se busca una concordancia entre las tablas de riesgo cardiovascular (Framingham Y SCORE) y el índice tobillo-

brazo (7)(14)(15)(16)(17) en los que se establece relación entre la EAP y el riesgo cardiovascular.

Por último se ha encontrado asociación negativa (inversamente proporcional entre EAP y el con el consumo de alcohol) que podría explicarse por los beneficios sobre el perfil lipídico y de la coagulación(18), pues hay trabajos prospectivos que muestran una asociación negativa con la enfermedad(19).

Si nos ceñimos a la población mayor de 75 años la prevalencia de EAP en población general a nivel global estaría alrededor de 20% (20).

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. ATEROSCLEROSIS

La Aterosclerosis es considerada en la actualidad como una epidemia que se ha constituido en un problema de Salud Pública mundial. El padecimiento es tan antiguo como la humanidad, existiendo descripciones de placas ateroscleróticas en momias egipcias, 500 años antes de Cristo (21).

La aterosclerosis y sus complicaciones es el trasfondo y la razón de ser de este trabajo, pero a la hora de definir dicho término nos encontramos con ciertos problemas, para lo cual iniciamos con emparejar las definiciones.

“La aterosclerosis es una combinación variable de alteraciones de la túnica íntima de las arterias y no de las arteriolas, consiste en la acumulación focal de lípidos, glúcidos complejos, sangre y productos sanguíneos, tejido fibroso y depósitos de calcio, todo ello acompañado de modificaciones de la túnica media” (22).

En 1883, Lobstein denominó Arteriosclerosis, al endurecimiento y pérdida de elasticidad de las arterias (23). No fue hasta 1904, cuando el médico alemán Marchand recomendó utilizar el término de Aterosclerosis (24).

En definitiva la aterosclerosis es una enfermedad de la capa íntima de las arterias de mediano y gran calibre caracterizada por la proliferación de células musculares lisas y depósito de lípidos que conforman placas

visibles. Las regiones arteriales más susceptibles de sufrir aterosclerosis son aquellas que presentan una retención incrementada de lipoproteínas aterogénicas como lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteína (Lpa) y lipoproteínas ricas en triglicéridos (25)(26).

2.1.1 Clasificación

ESCLEROSIS DE MONCKEBERG: Calcificación de la capa media de las arterias musculares.

ARTERIOSCLEROSIS: Engrosamiento proliferativo y fibro-muscular o endotelial de las paredes de arterias de pequeño calibre y arteriolas.

ATEROSCLEROSIS: Del griego Atheros = masa o puré y de Skleros = duro. Caracterizada por la formación focal de ateromas (depósitos de lípidos), en la túnica íntima arterial.

De acuerdo con esta clasificación, la Aterosclerosis es parte de la Arteriosclerosis, por producir endurecimiento y pérdida de elasticidad de las arterias, pero tiene como características propias, la formación focal de ateromas en la íntima arterial.

Considerada por muchos como la definición más fisiopatología de aterosclerosis, es la realizada por Digirolamo:

"Alteración patológica de las arterias coronarias caracterizada por el depósito anormal de lípidos y tejido fibroso en la pared arterial, que

desorganiza la arquitectura, la función de los vasos y reduce en forma variable, el flujo sanguíneo al miocardio"(27).

En efecto, la Aterosclerosis se caracteriza por la presencia de depósitos de lípidos en la capa íntima de las arterias, ya sea de grande, mediano o pequeño calibre produciendo con el tiempo, la denominada placa aterosclerótica que obstruye parcial o totalmente, la luz arterial, llevando a la isquemia.

2.1.2 Epidemiología

La aterosclerosis es la primera causa de mortalidad en el mundo occidental y en las proyecciones de los próximos 10 años no vislumbran cambios (28).

En España causa 124000 muertes anuales por enfermedades cardiovasculares, siendo la primera causa de muerte con el 34.8% del total; el 29,4% en varones y el 36,1% en mujeres (29).

2.1.3 Fisiopatología

Las enfermedades cardiovasculares tienen una base subyacente responsable que es la aterosclerosis, una enfermedad de carácter multifactorial que se caracteriza por la presencia en las paredes arteriales de depósitos ricos en lípidos, que son la causa de la oclusión parcial o total de las arterias; con tres localizaciones principales: cerebro, corazón y extremidades (30).

La formación de la placa aterosclerótica la podríamos interpretar como la unidad fisiopatología de aterosclerosis que desencadena una cascada de alteraciones en el endotelio vascular y termina manifestándose clínicamente con (Infarto agudo de miocardio, enfermedades cerebrovasculares y/o enfermedad arterial periférica) (31).

La aterosclerosis es un proceso inmunológico inflamatorio crónico que lesiona las paredes vasculares de las arteriales, en el que las células involucradas desempeñan un papel fundamental para la expresión de los principales mediadores (citocinas) de la acción proaterogénica y de la inducción de mecanismos anti-aterogénicos de control. En este fenómeno el desbalance entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias es el principal determinante de la formación y el fenotipo de la placa (32).

La formación de la placa aterosclerótica está ligada a la inducción de un núcleo lipídico, el cual se ve favorecido por la ingesta de una dieta rica en colesterol. La oxidación de los mediadores lipídicos activa la fagocitosis mediada por los macrófagos que se transforma en células espumosas, las cuales quedan aisladas en el lumen vascular por una capa de células musculares lisas (33). Estas placas fibrolipídicas pueden presentar dos fenotipos:

1. Placa Estable: compuesta por una capa fibrosa gruesa que aísla un núcleo lipídico de pequeño volumen. Asociado a un muy bajo riesgo de complicaciones tromboembólicas.

2. Placa inestable: Conformada por un núcleo lipídico grande, cubierto por una capa fibrosa delgada predispuesta a ruptura y a la formación de trombos, con un alto riesgo de complicaciones tromboembólicas (32).

2.1.4 Inmunología de la aterosclerosis

Existen diversas citocinas involucradas en la formación de la placa aterosclerótica. Actúan por medio de vías de señalización, en la activación de mecanismos de transcripción nuclear, con la consecuente expresión de receptores, activación celular e inducción de mecanismos perpetuadores (32).

2.1.4.1 Vías de señalización en aterosclerosis

Factor nuclear κ B (NF- κ B): es un factor de transcripción que conforma una de las principales vías de señalización en inflamación. Se activa en respuesta a la presencia de citosinas proinflamatorias tales como TNF α , IL-1 e IL-18, moléculas de adhesión, quimiocinas, factores de crecimiento y enzimas inducibles, tales como la ciclooxigenasa 2 (COX2) y la óxido-nítrico-sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS).

Esta vía de señalización también está involucrada en el proceso de reconocimiento de patógenos a través de los PAMPs (patrones moleculares

asociados a patógenos), los cuales involucran la activación de receptores peaje TLR: toll like receptor) en las células T.

El NF- κ B en su forma inactiva está unido en el citoplasma a un inhibidor protéico denominado I κ B (I κ B α/β). La fosforilación de dicho complejo, permite la liberación del NF- κ B, traslocándose al núcleo, en donde activa genes específicos de transcripción que promueven la inflamación, posee vías regulatorias, una sensible al fenómeno redox (reducción oxidación), usada por la aspirina, la N-acetilcisteína y flavonoides para inhibir la activación del NF- κ B(34). Por otro lado, existen algunas vías citoprotectoras ligadas a la expresión de los genes A1 y A20, las cuales protegen las células endoteliales de una activación exagerada (32).

El NF- κ B es un paso importante en la inducción de genes anti-inflamatorios y anti-apoptóticos, siendo un punto medio en el mecanismo inflamatorio en aterosclerosis, modulando la respuesta proaterogénica o antiaterogénica en la pared vascular (35).

Se ha demostrado que al bloquear el NF κ B1 en modelos animales con niveles séricos bajos de LDL, se obtiene una significativa disminución del tamaño de la lesión, a pesar del acúmulo de linfocitos T y B. También el bloqueo de la NF κ B1 limita los macrófagos para captar LDL oxidada, disminuyendo la formación de células espumosas en la placa (32).

Proteína activadora AP-1: es un factor de transcripción que reconoce elementos del AMP cíclico. Varios genes proinflamatorios, incluyendo los

que codifican para TNF α , IL2, IL6, selectina E, ICAM- 1, VCAM-1, MCP-1, COX2, MMP-1, MMP-9, MMP-12 y MMP-13 son regulados por la vía JNK a través de la interacción de la AP-1 con otras secuencias en sus promotores (36)(37).

Citocinas JAK y STAT: las citocinas de clase I y clase II inducen la activación de las JAK cinasas (JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2). Activadas, fosforilan los dominios del receptor citoplasmático y generan sitios de acoplamiento para las proteínas de señalización, denominadas STAT. Estas vías de señalización son activadas por INF, IL6, factores de crecimiento y factores hormonales (36). El INF γ activa la STAT1 e induce inflamación. La STAT 3 es crítica, su deficiencia es letal a nivel embriológico, induciendo un aumento en la respuesta de células T helper 1 asociado a un bloqueo en la señalización de IL10. Por lo tanto la activación de STAT3 por IL10 es central en la respuesta anti-inflamatoria en macrófagos y neutrófilos. Las STAT 4 y STAT6 son de importancia crucial en la diferenciación de las células T helper. La IL4 activa la STAT6 y promueve la diferenciación hacia células T helper 2. La IL12 activa la STAT4, induciendo la diferenciación hacia células T helper 1, involucradas en la producción de mayor cantidad de INF γ documentada en aterosclerosis (32).

Smads

Las señales desencadenadas por el factor de crecimiento transformante β (TGF β) son traducidas por proteínas que pertenecen a la familia Smad. Estudios recientes han demostrado que la señalización del TGF β actúa en

forma protectora, evita la inflamación excesiva de la placa, la pérdida del contenido de colágeno e induce la inmunidad regulatoria (38)(39)(40).

TLR/Myd88

La estimulación de TLRs (receptores toll-like) y de la familia de receptores IL1 activa los factores de transcripción NF- β B y el AP-1 y genera producción de citocinas. El MyD88 es un factor esencial en la inducción de TNF γ e IL-6 dependiente de NF- κ B en respuesta a la presencia de agonistas de TLR. La expresión de TLR está involucrada en la activación de los macrófagos ante la presencia de LDL oxidada (TLR4), igualmente inducen la actividad de células T regulatorias CD4+ CD25+ (TLR4-5-7-8) (41)(42).

2.1.4.2 Factores iniciales desencadenantes de la aterosclerosis

El inicio de la aterosclerosis se relaciona con niveles elevados de colesterol en plasma, como han demostrado los ensayos clínicos y los modelos animales. La aterosclerosis puede aparecer en ausencia de factores como hipertensión, diabetes o tabaquismo. En contraste, se encuentra ausente por debajo de ciertos niveles séricos de colesterol (150 mg/dl). El colesterol aterogénico involucra lípidos oxidados, en especial la presencia de LDL oxidada, la cual por su potente acción inflamatoria estimula la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, con actividad quimio-atrayente en monocitos y promueve su diferenciación a macrófagos (43).

La cantidad de lípidos contenidos en los macrófagos depende directamente de la captación no regulada de lipoproteínas oxidadas (44). La LDL es el factor desencadenante que más temprano influye en el proceso de inflamación vascular. La activación de los macrófagos y linfocitos genera un proceso inflamatorio auto-perpetuable que se forma independientemente de la presencia de LDL oxidada. De esta forma las terapias antioxidantes han sido eficaces al inicio del proceso aterosclerótico en modelos animales, pero han fallado en la prevención primaria o secundaria de aterosclerosis en estudios clínicos en humanos, ya que su administración se realiza en estados tardíos de su enfermedad (45).

2.1.4.3 Factores secundarios desencadenantes en la aterosclerosis

Existen diversos factores que participan en el mantenimiento y ampliación de la producción de citosinas en las lesiones ateroscleróticas.

Factores mecánicos

Estrés de fricción: Las lesiones ateroscleróticas se desarrollan de forma preferencial en áreas de flujo turbulento u oscilatorio, incluyendo bifurcaciones arteriales, ostium y curvaturas. El endotelio vascular es extremadamente sensible a los cambios en el flujo sanguíneo. In vitro se ha documentado que el estrés de rozamiento laminar es anti-inflamatorio y anti-adhesivo, mientras que el estrés de rozamiento bajo u oscilatorio promueve la transformación inflamatoria y oxidativa en las células endoteliales,

favoreciendo el paso de macromoléculas de LDL en el área de fricción, aumentando la de monocitos y la expresión de moléculas de adhesión. El flujo es capaz de inhibir la expresión de VCAM1 (46)(47)(48), el factor similar a Kruppel (KLF)-2 es un factor de transcripción anti-inflamatorio inducido por flujo laminar en las células endoteliales (49).

Hipertensión: La hipertensión ocurre en varias condiciones, entre otros, ligada a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con niveles séricos elevados de angiotensina II. En animales hipertensos con niveles elevados de angiotensina II se presentan placas con signos de inestabilidad, incluyendo un mayor contenido de macrófagos, niveles bajos de colágeno y disminución en el número de células musculares lisas. En contraste, los animales hipertensos con niveles normales de angiotensina II, muestran el fenotipo de placa estable, capa fibrosa engrosada, menor infiltración de células inflamatorias y núcleo lipídico pequeño (50). El incremento de la presión aumenta la permeabilidad endotelial de la LDL oxidada, acentuando su acumulación en la íntima. Su aumento favorece la expresión de ICAM-1 y de MCP-1 en las células musculares lisas y generan tendencia a la agregación plaquetaria (32).

Radicales de oxígeno

Las células presentes en la placa aterosclerótica producen radicales de oxígeno (radicales libres) como O_2^- , H_2O_2 y OH , en respuesta a la activación de un número diverso de factores, tales como la presencia de citocinas proinflamatorias ($TNF\alpha$ - IL-1), factores de crecimiento (PDGF),

péptidos vasoactivos (angiotensina II), productos derivados de las plaquetas (trombina, serotonina) y factores mecánicos (estiramiento, estrés laminar u oscilatorio) (32).

Las mayores fuentes de radicales libres incluyen productos de la respiración mitocondrial, NADPH oxidasas, óxido nítrico sintasa, ciclooxigenasa, lipooxigenasa, citocromo P-450 monooxigenasa y xantinaoxigenasa. Los radicales libres (ROS) se han descrito como mensajeros para la activación de la señalización inducida por NF- κ B (51)(52)(53). Por otro lado, los radicales libres actúan como potentes activadores de JNK, al bloquear los inhibidores de la JNK (JNK fosfatasa y glutatión S-transferasa) (32).

Angiotensina II

La angiotensina II (ANGII) posee una importante actividad proinflamatoria en la pared vascular, induce la producción de radicales libres, citocinas inflamatorias y moléculas de adhesión. También favorece la expresión de selectina P y E en células endoteliales y la adhesión funcional de monocitos. Los efectos proinflamatorios de ANGII generalmente se asocian a la actividad del receptor AT1, el cual está relacionado con la activación de los sistemas del NF- κ B y de AP-1. La inhibición del receptor AT1 disminuye la formación de la lesión aterosclerótica (54).

Metaloproteinasas (MMPs)

Las MMPs pueden influenciar directa o indirectamente la actividad de las citocinas involucradas en la inflamación y en procesos de reparación. En aterosclerosis existe una particular actividad de TGF β , IL-1 β y TNF α influenciada por las MMPs (32).

La proteólisis de la matriz extracelular por MMPs (MMP-3, MMP-9, MMP-14) induce la liberación de TGF β , igualmente algunas MMPs (MMP-1, MMP-2, MMP-3 y MMP-9) pueden degradar citocinas biológicamente activas, favoreciendo de esta forma el control inflamatorio de la placa. Esto indica que las MMPs pueden desempeñar una función mixta sobre las citocinas anti-aterogénicas y aterogénicas (33).

Citocinas proinflamatorias

Vale la pena resaltar que las citocinas con acción proinflamatoria ya conocidas inducen su propia formación(55), por ejemplo en estudios experimentales en endotoxemia, la producción de TNF α fue un prerrequisito para la inducción de otras citocinas proinflamatorias, con el fin de auto-perpetuar su acción (56).

Adipocinas

El tejido adiposo es un órgano endocrino y paracrino, que produce un gran número de citocinas y de mediadores bioactivos, designados como adipocinas. Estos productos influyen no solo la homeostasis del peso corporal, sino están vinculados con inflamación, coagulación y fibrinólisis.

Las adipoquinas con actividad inflamatoria incluyen: TNF α , IL-6, inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI1), angiotensinógeno, leptina y resistina (32).

La leptina comparte similitudes estructurales y funcionales con la familia de la IL-6. Entre otros, altera el balance Th1/Th2 a favor de la respuesta de las células T helper 1, aumentando la producción de IL-2 e INF γ , además de disminuyendo la expresión de IL-4 (57)(58). La resistina es producida en leucocitos, células mononucleares, macrófagos y células de la médula ósea, en niveles superiores respecto a lo encontrado en el tejido adiposo. La resistina estimula la producción de TNF α , IL-6 e IL-1 (59). Datos recientes vinculan estas adipocinas (leptina y resistina) con actividades metabólicas de inflamación e inducción de aterosclerosis. Por el contrario, la adiponectina ejerce unas potentes propiedades anti-inflamatorias; inhibe la expresión de moléculas de adhesión inducidas por TNF α , bloquea el acúmulo de lípidos. La adiponectina también, aumenta la expresión de IL-10 en macrófagos y monocitos (60).

Proteínas de choque térmico

Las proteínas de choque térmico están involucradas en la reactividad inmune de la inflamación. La HSP60 puede ser un importante autoantígeno en aterosclerosis y puede desempeñar un papel similar a la oxLDL. Se ha establecido que los niveles elevados de HSP60 pueden predecir la progresión de la aterosclerosis en pacientes hipertensos (61).

Complejos inmunes

La OXLDL es el mayor autoantígeno involucrado en aterosclerosis (51), presentándose tanto OXLDL como anticuerpos anti-OXLDL en las lesiones ateroscleróticas. Estos complejos inmunes son fagocitados por macrófagos por la vía de los receptores Fc γ , activándolos y liberando citocinas inflamatorias, radicales libres de oxígeno y MMPs(62).

Defectos en la degradación de las células apoptóticas

La apoptosis es un mecanismo de muerte celular que no genera una respuesta inflamatoria, ya que la degradación de cuerpos apoptóticos es realizada por fagocitos profesionales, que inducen la liberación de citocinas anti-inflamatorias IL-10 y TGF β . Existe una variedad de mecanismos involucrados con el reconocimiento de las células apoptóticas por fagocitos. Se han descrito defectos intrínsecos en la degradación de células apoptóticas, asociándose con inflamación tisular persistente y espontánea (32).

Inflamosomas

Las caspasas son una familia de cisteína proteasas que cumplen una función crítica en la ejecución de la apoptosis y están involucradas con la inmunidad innata. La activación de las caspasas inflamatorias requiere del ensamble de un complejo intracelular único designado como inflamosoma, el cual favorece el clivaje y activación de la IL-1 β y IL-18. La expresión de

estas citocinas induce el proceso inflamatorio mediado por NF- κ B y AP-1 (33).

Productos Finales de Glicosilación Avanzada (AGEs)

Los productos de la glicosilación y oxidación no enzimática de proteínas y lípidos, se pueden acumular en la pared vascular, a través de los receptores scavenger y de receptores de AGEs (RAGE) (42). La interacción entre AGEs y macrófagos, activa la vía NF- κ B, induciendo la expresión del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) y de algunas citocinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF α). La unión de AGEs al receptor RAGE en células endoteliales depleta los mecanismos antioxidantes de defensa (vitamina C y glutatión), favoreciendo de esta forma la acción de los radicales libres (63)(64).

Micropartículas celulares

Las micropartículas (MPs) son vesículas derivadas de la membrana plasmática. Son efectores celulares involucrados en los procesos fisiológicos de comunicación intercelular, homeostasis e inmunidad. Las MPs expresan moléculas proinflamatorias o protrombogénicas, favoreciendo la diseminación estos factores hasta sitios remotos del sitio de producción. Los MPs son fuente de IL- β y ricos en substratos de fosfolipasa A2 para la generación de ácidolisofosfatídico, un potente mediador proinflamatorio y agonista plaquetario (65).

Agentes infecciosos

Los agentes infecciosos no son factores etiológicos de aterosclerosis (66)(67)(68)(69)(70), sin embargo pueden participar en la exacerbación del proceso inflamatorio asociado con la aterosclerosis. La *Chlamydia pneumoniae* puede infectar células endoteliales, células musculares lisas y macrófagos, produciendo grandes cantidades de proteínas de choque calórico HSP60. En células endoteliales induce la expresión de moléculas de adhesión E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1, y además estimula la producción de TNF α , IL-1 β , IL-6, MMP-2 y MMP-9 en macrófagos (70).

Las infecciones virales por herpes virus (HSV) y citomegalovirus (CMV) pueden inducir aterosclerosis en modelos animales, la infección de las células musculares lisas por CMV induce la producción de quimiocinas, RANTES e IP-10 (Proteína 10 inducible por INF).

Tal vez la más importante contribución del HSV a la aterosclerosis es el potencial para generar trombina, al presentar fosfolípidos esenciales y factor tisular (TF) en su superficie (33).

Agentes endógenos de TLR (Toll like receptors)

La activación de TLRs induce el fenotipo proinflamatorio, activa las células dendríticas aumentando los niveles séricos de IL-12, TNF α e INF γ , al igual que activación de células musculares lisas que liberan MCP-1, IL-6 e IL-1 α (33).

Productos plaquetarios y factores de coagulación

En su función central procoagulante, la trombina cliva el fibrinógeno para producir fibrina. A su vez, actúa sobre receptores activados por proteasas (PARs), incluyendo PAR-1 y PAR-3, favoreciendo la formación del coágulo, favorece la degranulación de mastocitos, libera histamina y promueve la producción de IL-1 por macrófagos activados. Por la vía PAR-1, la trombina favorece la expresión de moléculas de adhesión VCAM-1, ICAM-1 y selectina E, adicionalmente, estimula la producción endotelial de IL-6, IL-8, MCP-1 y del factor inhibitorio de la migración de macrófagos (71)(72).

Dentro de los productos relacionados a las plaquetas, la 5 hidroxitriptamina (5HT) que también se sintetiza en los mastocitos, los basófilos y las células enterocromafines, se ha encontrado en niveles elevados durante la inflamación (73).

2.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis se pueden resumir en todos los signos y síntomas clínicos que desencadenan las enfermedades cardiovasculares. Porque son estas en donde la aterosclerosis juega el principal efecto patogénico, para hablar de las enfermedades cardiovasculares hablamos de los tres grandes grupos síndromes coronarios, enfermedades cerebro-vasculares y enfermedad arterial periférica en las tres la aterosclerosis juega el papel principal (74).

En la base para desarrollar cualquiera de estos tres grandes grupos de enfermedades está el riesgo cardiovascular que es común para todos.

Uno de los avances más importantes en medicina ha sido la identificación de los factores de riesgo mayores de enfermedad cardiovascular, gracias a los grandes estudios de cohortes prospectivos como el estudio de Framingham (75) o el estudio de los 7 países (76). Los factores de riesgo mayores y modificables incluyen la hipertensión, la dislipidemia, el tabaco y la diabetes mellitus. Existe abundante evidencia científica que indica que el cribado y buen control de estos factores se asocia con una reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Es por esta razón que la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan el cribado y el tratamiento de los factores de riesgo y particularmente, recomiendan el cálculo del riesgo cardiovascular. Aunque diferentes autores habían sugerido que la enfermedad coronaria ocurría en un 50% de las ocasiones en ausencia de cualquiera de los factores de riesgo cardiovascular considerados como mayores (77), se han publicado diferentes estudios de gran envergadura que han demostrado que realmente los factores de riesgo clásicos siguen teniendo un peso importante.

Greenland et al. (78), a partir de 3 estudios de cohortes que sumaban en total 386.915 hombres y mujeres, con un seguimiento entre 21 y 30 años, observaron que para los eventos fatales de enfermedad coronaria entre un 87 y un 100% de los pacientes tenían al menos un factor de riesgo mayor. Para los eventos no fatales, la exposición previa a al menos un factor de

riesgo se observó en un 92% de los hombres y en un 87% de las mujeres. Khotet et al. (79), a partir de los datos de 122.458 pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria incluidos en 14 ensayos clínicos internacionales observaron que al menos uno de los 4 factores de riesgo convencionales estaba presente en un 81% de los hombres y en un 85% de las mujeres. Yusuf et al. (80), en un estudio de casos y controles (estudio INTERHEART) realizado en 52 países de todo el mundo, observaron que los factores de riesgo clásicos, incluyendo además la ratio ApoB/ApoA1, la obesidad abdominal, los factores psicosociales, el consumo de frutas, verduras y alcohol, y el ejercicio físico explicaban más del 90% de los infartos (81). Por tanto, no debemos olvidar que los factores de riesgo mayores siguen siendo los actores principales, sobre todo teniendo en cuenta que el control de los mismos sigue siendo aún insuficiente. Es cierto, sin embargo, que una proporción no despreciable de acontecimientos cardiovasculares ocurren en pacientes que no presentan estos factores de riesgo o que no han estado diagnosticados de hipertensión, hipercolesterolemia o diabetes. Una de las causas pudiera ser que incluso elevaciones moderadas de varios de los factores de riesgo (que el médico clínico puede considerar como poco relevantes) pueden poner al paciente en un riesgo cardiovascular elevado. De hecho aunque el riesgo individual sea más alto en los pacientes con factores de riesgo muy elevados, la mayor proporción de acontecimiento cardiovasculares ocurren en la población con elevaciones moderadas de los factores de riesgo, por ser la prevalencia mucho mayor. Por este motivo, una estrategia de prevención de base poblacional tiene como característica

intrínseca la de afectar a muchos individuos con un riesgo bajo, dando lugar a la «paradoja de la prevención» (82).

2.3 ATEROSCLEROSIS Y SUS COMPLICACIONES

Se trata de un proceso involutivo generalizado, a lo largo del tiempo se van perdiendo gradualmente fibras elásticas en las arterias, las capas media e íntima de los vasos se espesan y endurecen, con lo cual las arterias se debilitan y es posible la ruptura (hemorragia) y la dilatación (formación de aneurismas).

La aterosclerosis es una enfermedad, que durante su proceso evolutivo se manifiesta por medio de complicaciones como la enfermedad cardíaca coronaria o cardiopatía isquémica, la isquemia cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica obstructiva. Las consecuencias más graves son el infarto de miocardio, la trombosis cerebral y la gangrena isquémica y/o amputación del miembro afectado (74). La asociación de aterosclerosis coronaria e infarto de miocardio se describió por primera vez en 1912 (83) y en la década de los 50 Fisher relacionó la presencia de esta enfermedad en las arterias carótidas y el sistema vértebro-basilar con la aparición de ictus isquémico (ataque isquémico transitorio e infarto cerebral) (84).

La evolución de la aterosclerosis empieza antes del nacimiento, por la proliferación de la íntima arterial debido a la acción de diversos factores causales, con una importancia que va en función del lecho vascular afectado (85). Es un proceso innato al progreso de la vida humana, ya que durante el

primer año de vida existen cambios celulares en las paredes arteriales del 100% de los niños, y alrededor del 25 % de los jóvenes de 15 a 20 años están afectados por placas no obstructivas y silentes (86).

Es a partir de los 50 años cuando comienzan las complicaciones por una progresión más rápida y severa, y el desarrollo de enfermedades isquémicas. Las lesiones por aterosclerosis representan una serie de respuestas celulares y moleculares que en se comportan como una reacción inflamatoria crónica (87). Este proceso inflamatorio crónico, de origen multifactorial y de lenta evolución, viene definido por un elemento histopatológico sustancial que es la placa de ateroma (88). De hecho la lesión más precoz de todas, la estría grasa, común en menores de 30 años es una lesión inflamatoria pura constituida sólo por linfocitos T y macrófagos (89). El grado de afectación de las arterias por la placa de ateroma es variable de unas a otras (90).

2.3.1 Enfermedades cardiovasculares: Las enfermedades cardiovasculares son, en la actualidad la principal causa de muerte en los países industrializados y se espera que también lo sean en los países en vías de desarrollo en el año 2020 (91).

En la arteria aorta y sus ramas, las lesiones ateroscleróticas regularmente son más acentuadas en la porción lumbar, las ramas que se comprometen con mayor frecuencia son las carótidas, las arterias renales y la mesentérica superior, esto puede producir fenómenos isquémicos en los territorios correspondientes(91).

Arterias coronarias: de forma general se comprometen más los segmentos proximales, esto es, el tronco de la coronaria izquierda o los primeros 2 cm de la descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha. En hipertensos suelen producirse placas también en segmentos distales. En personas de edad avanzada es frecuente que la aterosclerosis coronaria se acompañe de una marcada atrofia de la capa media con la consecuente dilatación arterial y es la forma llamada dilatativa o senil. En cambio, en gente joven las placas suelen ser predominantemente escleróticas y estenosantes, forma llamada juvenil. Según el porcentaje de reducción del lumen se distinguen la estenosis acentuada (75-99%), moderada (50-74%) y leve (25-49%). Las reducciones menores aparentemente no tienen repercusión funcional (lumen de reserva) (91).

2.3.2 Enfermedades cerebro-vasculares: Arterias cerebrales: la aterosclerosis es más evidente en el territorio vértebro-basilar que en el carotideo. En hipertensos las lesiones se desarrollan también en territorios distales.

Las estenosis ateroscleróticas múltiples representan el substrato anatómico de la insuficiencia cerebrovascular, que puede llevar, si concurren otras condiciones como una hipotensión, a infartos cerebrales sin oclusión, por otra parte, los fenómenos trombóticos de las placas se producen generalmente en los segmentos proximales de las arterias (91).

2.3.3 Enfermedad Arterial Periférica: (EAP) comprende un variado conjunto de síndromes caracterizados por estenosis de origen

aterosclerótico en la mayoría de los casos, de las arterias no coronarias. Actualmente este nombre ha quedado relegado a describir la afección de las arterias de las extremidades inferiores(3). La EAP es un síndrome aterotrombótico de la aorta abdominal y arterias de los miembros inferiores, que se caracteriza por engrosamiento, pérdida de elasticidad y oclusión de la pared arterial; la cual se constituye como una importante manifestación de la aterosclerosis sistémica(92).

En las arterias de las extremidades inferiores: El compromiso de este tipo de arterias está acentuado principalmente en diabéticos, en los que se puede producir una gangrena isquémica, esto ocurre porque las placas ateroscleróticas se ulceran y se trombosan o porque las placas en sí mismas producen la obstrucción (93).

En contraste con otras patologías vasculares el conocimiento de la epidemiología descriptiva de la EAP es limitado, la prevalencia en la población general utilizando como parámetro de medida el ITB (Índice tobillo brazo) esta en torno al 12% aunque es una enfermedad subdiagnosticada (se estima que por cada caso diagnosticado existe 3 sin diagnosticar) si nos limitamos a la población mayor de 75 años la prevalencia aumenta al 20%(20), la incidencia de EAP es de 15-20 casos por 100.000 habitantes/año para claudicación intermitente, 40-50 por 100.000 habitantes/año para isquemia crítica y de 20 a 30 casos por 100-000 habitantes/año para la isquemia aguda(94).

En general, a los cinco años de evolución, el 5% de los pacientes con EAP sintomática desarrollarán una isquemia crítica, y el 1-4% requerirá la amputación del miembro afecto(94).

2.4 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS: La probabilidad de identificar y modificar los factores de riesgo y revertir así la injuria del endotelio vascular todavía es incierta porque aproximadamente el 40% de los sujetos con enfermedad arterial coronaria tienen presión arterial y niveles de colesterol normales (95). Los factores de riesgo, si bien importantes desde el punto de vista etiológico, no pueden ser considerados en el método de tamizaje para la identificación de pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular en una población sana con individuos asintomáticos (96), razón por la cual es deseable contar con métodos no invasivos para identificar pacientes de riesgo con aterosclerosis subclínica (97).

Existen diversos métodos diagnósticos para detectar enfermedad aterosclerótica en sus diversas manifestaciones clínicas, unos invasivos y otros no invasivos, pero en este texto nos enfocaremos a describir dos métodos que intentamos comparar con respecto al diagnóstico de enfermedad aterosclerótica, la misma que puede cursar asintomática; he aquí la importancia de usar métodos poco invasivos, económicos, rápidos y con pocas molestias para el paciente.

El procedimiento diagnóstico empleado hasta el momento como prueba gold standard en obstrucción de las arterias coronarias por aterosclerosis es la coronariografía, la misma que es invasiva y además no permite la

visualización de las paredes arteriales lo que impide detectar los estados tempranos o subclínicos de la enfermedad. Por otra parte, el carácter cruento hace que el seguimiento para valorar procedimientos de prevención primaria sea muy limitado. El ultrasonido y la resonancia magnética nuclear intravascular permiten visualizar las lesiones en la pared, pero también son cruentos y únicamente pueden realizarse en vasos de más de 2 mm de diámetro (98) (99). La valoración incruenta, cuyo proceder más frecuente es la prueba de esfuerzo, solo es capaz de detectar estadios avanzados de la enfermedad, cuando ya hay estenosis significativa de la luz vascular. Varias pruebas incruentas permiten valorar la función del endotelio y la anatomía de la pared vascular de arterias periféricas, como la aterosclerosis es un proceso generalizado, se ha demostrado que hay correlación entre la enfermedad periférica y coronaria(100).

2.4.1 Eco doppler carotideo: Entre las ventajas de la ecografía carotidea incluyen que es técnica no invasiva, relativamente barata y que no comporta irradiación; así pues, esta exploración puede realizarse de manera repetida sin que ello tenga efectos adversos para el sujeto (101). Se ha demostrado la asociación del grosor íntima-media (GIM) carotideo con los factores de riesgo cardiovascular (RCV) y con la incidencia de eventos cardiovasculares (102), concretamente, los resultados de un meta-análisis han mostrado que para una diferencia absoluta del GIM carotideo de 0,1 mm, el riesgo de un futuro infarto de miocardio aumentaba en un 10-15% y el riesgo de ictus, un 13-18%(103).

La estenosis carotídea en pacientes sin clínica neurológica supone un factor de riesgo de accidente cerebro-vascular, con una tasa de ictus anual de hasta el 5% en los casos de estenosis carotídea hemodinámicamente significativa, definiendo esta como aquella estenosis superior al 50% (104)(105), frecuentemente la estenosis carotídea es diagnosticada tras un accidente isquémico transitorio, pero en muchas ocasiones el primer evento es un infarto cerebral. Además, la progresión de una estenosis carotídea a la oclusión puede conllevar una importante morbimortalidad, con cifras de hasta un 20% de infarto cerebral en el momento de la oclusión (105) diferentes estudios, como el ACAS, objetivaron el beneficio que la endarterectomía carotídea podría reportar en pacientes con estenosis superiores al 60% asintomáticos (105)(106). Por todo esto es conveniente diagnosticar a estos pacientes, y para ello es fundamental identificar aquellos con una mayor prevalencia basal de engrosamiento del GIM de las carótidas.

El GIM ha demostrado poseer valor diagnóstico por su correlación positiva con los factores de riesgo (clásicos y emergentes) y con la prevalencia de enfermedad cardiovascular y cerebro-vascular (107). También tiene valor pronóstico como predictor del riesgo por su relación con la incidencia de enfermedad cardiovascular y cerebro-vascular, y ha adquirido un papel importante en el control de la progresión, estabilización y regresión de la enfermedad aterosclerótica mediante el tratamiento hipolipemiante, antihipertensivo y de otros factores de riesgo coronario(107).

Los diversos protocolos incluyen uno, dos o los tres segmentos carotideos: arteria carótida común, bifurcación o bulbo carotideo, y arteria carótida interna. Además se puede medir solamente el aumento difuso del espesor del complejo íntima-media, excluyendo las zonas con placa, o incluir el espesor de la placa como parte del GIM, también cabe la posibilidad de medir sólo la pared lejana o posterior de la arteria carótida común o de los tres segmentos carotideos; o bien medir la pared cercana o anterior y la pared lejana o posterior y promediarlas(108), la mayoría de los estudios utilizan la carótida derecha e izquierda y promedian los valores de ambas, pero hay trabajos que sólo utilizan la carótida derecha (109).

2.4.2 Índice tobillo brazo: Definido por Yao. Es un Test hemodinámico, objetivo y no invasivo, que permite diagnosticar si hay enfermedad arterial periférica, que es un equivalente indirecto de la aterosclerosis, cuantificar su severidad y valorar la evolución durante el seguimiento también es uno de sus objetivos.

El índice tobillo-brazo (ITB) es una prueba de realización sencilla y gran reproducibilidad, útil para la detección de la EAP. Es el resultado de dividir la presión arterial sistólica (PAS) de cada tobillo (se escogerá el valor más alto entre la arteria pedia y la tibial posterior) entre el valor de la PAS más alto de cualquiera de las arterias braquiales, así se obtienen 2 valores de ITB, uno para cada miembro inferior, seleccionando como definitivo el más bajo de los dos. Un ITB <0,9 presenta una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99% para identificar una obstrucción >50% en el territorio vascular de los

miembros inferiores en relación con la arteriografía. Pero además, dado que la arteriosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta simultáneamente a distintos territorios vasculares, los sujetos con ITB disminuido muestran una elevada prevalencia de enfermedad coronaria y cerebro-vascular, en sus formas sintomática o asintomática(110), la prevalencia de un ITB disminuido aumenta en relación con el riesgo cardiovascular(7) y la presencia de diabetes(111) o síndrome metabólico(112).

Un ITB disminuido se asocia con un mayor riesgo de mortalidad total (113), a expensas de la mortalidad cardiovascular(114), una mayor incidencia de complicaciones coronarias(113) y de ictus (114), el valor predictivo del ITB se observa tanto en sujetos en prevención primaria como secundaria, así como en diabéticos (115), incluso tras ajustar por los factores de riesgo (116), además, la presencia de un ITB disminuido mejora de forma significativa la predicción del riesgo obtenida con los factores de riesgo clásicos (114).

Recientemente se ha descrito que los sujetos con un ITB $>1,4$ o incompresible, que habitualmente eran excluidos de los estudios, tienen un riesgo de mortalidad cardiovascular similar al de los que tienen un ITB menor de 0,9 (117). Por lo tanto, los sujetos con un ITB mayor a 1,4 o arterias periféricas incompresibles tienen también un elevado riesgo cardiovascular y se engloban dentro del denominado ITB patológico.

La determinación del ITB es una herramienta muy útil en la estratificación del riesgo cardiovascular, ya que identifica a sujetos con arteriosclerosis

subclínica y alto riesgo cardiovascular. La determinación del ITB sería especialmente recomendable en los sujetos mayores de 60 años con un riesgo cardiovascular intermedio (del 10-20% según Framingham o del 3-4% según SCORE), dado que un resultado patológico cambiaría su clasificación de riesgo y obligaría a intensificar el tratamiento de los factores de riesgo (118). También sería recomendable en los diabéticos >50 años por su alto riesgo cardiovascular y alta prevalencia de EAP (119).

2.5 CORRELACIÓN ÍNDICE TOBILLO-BRAZO Y ECO CAROTÍDEO

Entre los subgrupos poblacionales con mayor frecuencia de enfermedad carotídea se incluyen los pacientes con patología arterial periférica, cuya prevalencia de estenosis carotídea significativa se cifra en torno al 20-30% según las series (120)(121). De los pacientes incluidos en el estudio CAPRIE con afectación vascular periférica el 6% tenía historia de accidente cerebrovascular, y el 8% de accidente isquémico transitorio o déficit neurológico isquémico reversible (122); estos datos reflejan la importancia de la afectación cerebrovascular en este subgrupo de pacientes.

Esta elevada prevalencia ha llevado a varios autores a recomendar el cribado con eco-doppler de la estenosis carotídea en pacientes con patología isquémica de miembros inferiores (MMII), aunque sin uniformidad entre los distintos trabajos publicados (123)(120)(121).

En el trabajo de John Marek et al. se realizó un estudio ecográfico de TSA a 188 pacientes sin síntomas cerebro-vasculares que acudieron a la consulta por claudicación de miembros inferiores (MMII), la prevalencia encontrada de estenosis hemodinámicamente significativa fue del 21,8%, con asociación estadística tanto con la presencia de soplo carotideo como de forma inversa con el ITB, al igual que en los resultados obtenidos en nuestra serie, la relación con la edad se aproximó a la significación estadística, en las conclusiones del estudio cabe destacar la recomendación de realizar un eco-doppler carotideo a todo paciente con claudicación de MMII (124).

CAPÍTULO III

3 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 PROBLEMA DEL ESTUDIO

El índice tobillo-brazo es equivalente a la ecografía de la carótida en el diagnóstico de enfermedad aterosclerótica en pacientes mayores de 50 años con o sin factores de riesgo cardiovascular

3.2 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.1.2 Objetivo general

Establecer la relación entre la determinación del índice tobillo brazo y los hallazgos ecográficos carotídeos con respecto al diagnóstico de enfermedad aterosclerótica en pacientes mayores de 50 años con o sin factores de riesgo.

3.2.2 Objetivos específicos.

Resaltar la importancia del diagnóstico de la enfermedad aterosclerótica y su repercusión en el riesgo cardiovascular en pacientes mayores de 50 años.

Identificar la incidencia de enfermedad arterial periférica en la población asintomática con mayor riesgo de padecerla.

Establecer la prevalencia de los grados de aterosclerosis carotídea subclínica e identificar los factores predisponentes en pacientes mayores de 50 años con o sin factores de riesgo.

Identificar factores de riesgo cardiovascular comunes en el desarrollo de enfermedad aterosclerótica en población local mayor de 50 con o sin diagnóstico previo de EAP.

3.3 HIPÓTESIS

La determinación del índice tobillo brazo es equivalente a la ecografía de las carótidas para la determinación de enfermedad aterosclerótica en pacientes mayores de 50 años con o sin factores de riesgo que acuden al hospital de la Policía Número 1 de Quito (Ecuador).

3.4 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES ESPECIFICAS	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍA/ESCALA	INDICADOR
Género	Características biológicas que distinguen al hombre de la mujer. Se refiere exclusivamente al ámbito de lo biológico y lo natural, que determinan la presencia del cromosoma X o Y en el cuerpo humano.	Cuantitativa	(1)Femenino (2)Masculino	Proporción
Edad (Años)	Años de vida del paciente	Cuantitativa	(1)50-64 años (2)>65 años	Proporción
Índice de masa corporal Peso (Kg) / Talla² (m²)	Es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos.	Cuantitativa	(1)20 - 24.9 Normal (2)25 - 29.9 Sobrepeso (3)30- 34.9 Obesidad grado 1 (4)35-39.9 Obesidad grado 2 (5)>40 Obesidad mórbida	Proporción
Antecedentes hipertensión arterial	Pacientes que ha sido diagnosticados de hipertensión arterial y/o se encuentran en tratamiento antihipertensivo	Cualitativa	(1)Sí (2)No	Proporción
Antecedentes de dislipidemia	Diagnóstico previo de dislipidemia o antecedentes de tratamiento con hipolipemiantes.	Cualitativa	(1)Sí (2)No	Proporción
Fumadores	Paciente que ha consumido tabaco de forma habitual o esporádico	Cualitativa	(1)Sí (2)No	Proporción

Actividad física	Paciente que realiza rutinariamente algún tipo de actividad física, más 150 minutos por semana, de 100 a 150 min, de 50 a 99min y menor de 50 minutos a la semana.	Cuantitativa	(1)Inactivo <50 min. (2)Moderadamente inactivo 50-99 min. (3)Moderadamente activo 100-150 min. (4)Activo > 150 min semana.	Proporción
(ITB) Índice tobillo brazo	Es el cociente entre la presión arterial sistólica maleolar y la presión arterial sistólica en el brazo	Cuantitativa	(1)EAP <0,9 (2)Normal 0,9-1,4 (3)Calcificado >1,4	Proporción
(GIM) Grosor íntima media	Es una combinación variable de alteraciones de la túnica íntima de las arterias carótidas, consistente en la acumulación focal de lípidos, glúcidos, tejidos fibrosos y depósitos de calcio todo ello acompañado de modificaciones de la túnica media e íntima.	Cuantitativa	(1)Normal <0,9mm (2)Engrosamiento 0,9-1,1mm (3)Placa > 1,1 mm	Proporción
Antecedente de Enfermedad Cerebrovascular	Paciente que ha presentado algún tipo en enfermedad cerebrovascular bien sea hemorrágica o isquemia de etiología no isquémica.	Cualitativa	(1)Sí (2)No	Proporción
Antecedente de Síndrome Coronario Agudo	Paciente con antecedentes de haber padecido un síndrome coronario agudo	Cualitativa	(1)Sí (2)No	Proporción
Antecedentes de Diabetes Mellitus 2	Pacientes con diagnostico establecido de diabetes mellitus 2	Cualitativa	(1)Sí (2)No	Proporción
Antecedentes de Hipertensión Arterial	Pacientes con diagnostico establecido de Hipertensión arterial.	Cualitativa	(1)Sí (2)No	Proporción

Antecedentes sobre EL hábito alcohólico	Paciente que consumían 29 gramos de alcohol día en los hombres y 18 gramos en la mujer son bebedores habituales, más de una vez al mes son moderados, al menos una vez al mes son bebedores ocasionales, que tomaban pero hace más de 1 año no toman son exbebedores, y que nunca han tomado son abstemios.	Cualitativa	(1)Bebedor habitual 29 gramos día hombres y 18 gramos día mujeres (2)Bebedor ocasional, solo social (3)Exbebedores (4)Abstemio, nunca toma	Proporción
--	---	-------------	---	------------

3.5 MUESTRA

Según revisiones bibliográficas la frecuencia esperada para paciente mayor de 50 años con alteraciones de la carótida es del 4%(124), no se encontró la prevalencia de paciente con alteración del GIM de la carótida y al mismo tiempo alteración del ITB, por lo que para el cálculo muestral se utilizó como valor referencial. La muestra fue calculada con la siguiente fórmula.

$$N = \frac{(Za)^2 \times p \times q}{C^2}$$
$$N = \frac{(1,96 \times 1,96) \times 0,04 \times 0,96}{0,05 \times 0,05}$$
$$N = \frac{0,147}{0,0025}$$
$$N = 59$$

N: es el tamaño de la muestra.

Z: es el valor de la desviación normal, igual a 1.96 para un nivel de significancia de 5%:

P: prevalencia de la característica en la población. Para nuestro caso es de 4%: 0.04 la prevalencia de aterosclerosis carotídea en pacientes mayores de 50 años es del 4%: 0.04%

Q: 1- P es decir, a 1- 004 y esto es igual a 0.96

C: Precisión (en cuanto se aleja del verdadero porcentaje del universo) en nuestro caso es del 5% ósea: 0.05

3.6 TIPO DE ESTUDIO

Estudio transversal de comparación de dos métodos de diagnóstico no invasivo para la detección de aterosclerosis.

3.7 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACION.

Para la recolección de datos se investigó a los pacientes por los antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus 2, dislipidemia, eventos cardiovasculares previos, además se preguntó sobre el hábito de fumar, ingerir bebidas alcohólicas y el nivel de actividad física. Se determinó a cada individuo el peso, talla y el perímetro abdominal. A través de una guía de recolección de información se anotaron los valores obtenidos de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica en las cuatro extremidades y el valor registrado por la medición del GIM carotideo bilateral dictado por el especialista que realizó la ecografía doppler.

La toma del ITB se realizó con un detector de pulso por sistema doppler, con el paciente en decúbito supino, localizando el pulso pedio, colocando el transductor a un ángulo aproximado de 60° con la arteria para obtener la mejor señal del flujo, mientras se insuflaba el mango del tensiómetro cada 10mmHg hasta que la señal deje de ser audible, a continuación se redujo gradualmente la presión cada 3 mmHg hasta que reaparezca la señal que corresponde a la presión sistólica de la arteria pedia y/o tibial posterior según el grado de dificultad para encontrar el pulso e igualmente el procedimiento para la presión sistólica de la arteria braquial.

Posterior a esto se calcularon los índices mediante la división del valor pedio y/o tibial posterior sobre el braquial, obteniendo el ITB derecho e izquierdo, de los cuales elegimos el de menor valor.

Para la medición del GIM se dispuso de la colaboración de la Dra. Viviana Mabel Núñez Carpio especialista en angiología clínica y que trabaja en el Hospital de la Policía número 1 de Quito quien realizó la ecografía vascular especialmente de carótidas, determinó la medición de la íntima-media de las carótidas: carótida común, bulbo y primera porción de la carótida interna, tanto en el lado derecho como en el izquierdo, tomando el valor mayor en cualquiera de los segmentos pues cualquiera de esta alteraciones pone de manifiesto presencia de aterosclerosis.

3.8 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes hombres y mujeres mayores de 50 años de edad con o sin factores de riesgo cardiovascular que acuden a la consulta externa servicio del hospital de la Policía Número 1 de Quito.

3.9 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con lesiones en miembros superiores o inferiores que dificulten la toma de la presión arterial. (amputaciones, heridas, procesos infecciosos, yesos, inmovilizadores, fístulas.)

Pacientes menores de 50 años.

Pacientes que no desean realizarse el estudio libremente.

Pacientes que no firman el consentimiento informado

3.10 ASPECTOS BIOÉTICOS

El estudio realizado en los pacientes que acudían a la consulta externa del Hospital de la Policía número 1 de Quito a quienes previo consentimiento informado se les realizó las preguntas correspondientes a sus antecedentes y posteriormente se les procedió a tallar y pesar, paso seguido se le realizó la determinación del ITB y la realización del eco doppler carotideo, no involucró experimentación alguna y no contraviene las normas éticas establecidas mundialmente, por lo que no se vio afectado el estado de salud actual ni futuro del paciente.

Los pacientes fueron citados para informarles sobre las pruebas a realizarse, explicándoles sobre los procedimientos a los que van a ser sometidos y para obtener su consentimiento informado (según la Declaración de Helsinki) para participar en esta investigación. Se garantizó la confidencialidad de los datos asignando un número a cada participante, se contó con la aprobación del Comité de Bioética del Hospital de la Policía número 1 de Quito y del apoyo del Servicio de Imagenología para la utilización de los recursos necesarios para este estudio.

3.11 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

3.11.1 Recursos humanos

El estudio requirió la tutoría del Dr. Fernando Naranjo Saltos, Médico Internista del Hospital Eugenio Espejo y Director de ésta tesis además de la

Dra. Viviana Mabel Núñez Carpio especialista en Angiología Clínica con formación en Ecografía Vascular y del autor de este estudio Dr. Robinson Peña Alzate, egresado del Posgrado de Medicina Interna de la PUCE.

3.11.2 Equipos:

Eco doppler vascular 9 MHZ

Computadora portátil.

Tensiómetro de pedestal (Riester).

Balanza y Tallímetro

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

4.1 Estadística descriptiva

Se analizaron 60 pacientes, personas mayores de 50 años entre hombres y mujeres que acudían a la consulta externa del Hospital de la Policía Número 1 de Quito, que cumplieran con los criterios de inclusión.

A los cuales se les determinó el ITB, se le realizó ecografía de carótidas y además se les preguntó sobre algunos antecedentes que se relacionan con los factores de riesgo para enfermedad aterosclerótica.

Del análisis de estos pacientes encontramos los siguientes datos:

Tabla 1 Distribución de la muestra según el sexo

Genero	Número de pacientes	Frecuencias relativas de porcentaje
(1)Mujer	28	46,7
(2)Varón	32	53,3
Total	60	100

En la tabla 1 se muestra una distribución simétrica de la muestra en relación con el sexo.

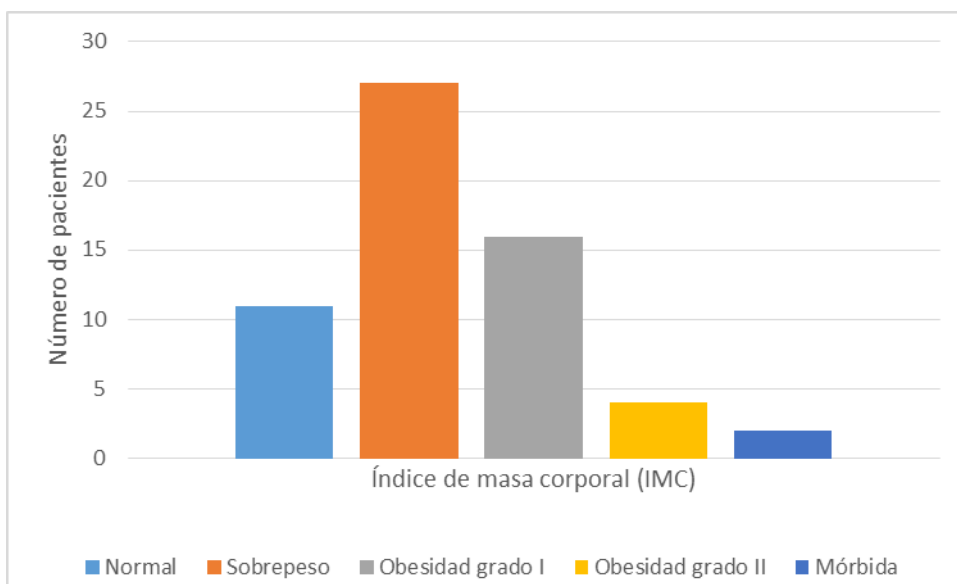
TABLA 2: Tabla descriptiva de la muestra según la edad.

Años	Número de casos	Frecuencia relativa %	Frecuencia acumulada %
50	1	1,7	1,7
51	1	1,7	3,3
52	1	1,7	5,0
54	5	8,3	13,3
55	3	5,0	18,3
56	3	5,0	23,3
57	1	1,7	25,0
58	3	5,0	30,0
59	1	1,7	31,7
60	2	3,3	35,0
61	4	6,7	41,7
62	1	1,7	43,3
63	2	3,3	46,7
64	2	3,3	50,0
65	2	3,3	53,3
66	3	5,0	58,3
67	1	1,7	60,0
68	1	1,7	61,7
71	1	1,7	63,3
72	3	5,0	68,3
73	1	1,7	70,0
74	1	1,7	71,7
75	3	5,0	76,7
76	5	8,3	85,0
77	1	1,7	86,7
78	3	5,0	91,7
79	2	3,3	95,0
80	1	1,7	96,7
84	1	1,7	98,3
85	1	1,7	100,0
Total	60	100,0	

La tabla 2 pone en evidencia que la población se encuentra dividida en partes iguales de mayores y menores de 65 años, corte usada para definir a los adultos mayores.

Se determinó el IMC en toda la población de estudio encontrando que 11 (18,3%) mantenía el peso normal para la estatura, 47 (45%) sobrepeso, 16 (26,7%) obesidad grado 1, 4 (6,66%) obesidad grado 2 y 2 (3,33%) con obesidad mórbida.

Gráfico 1: Descripción del Índice de Masa Corporal de los pacientes mayores de 50 años de la consulta externa del Hospital de la Policía número 1 de Quito.



La mayor proporción de la población según el IMC fue en la categoría de sobrepeso con 45%, del total de los pacientes analizados.

TABLA 3: Frecuencia Relativa de la población con relación al hábito alcohólico.

Habito de ingesta alcohólica	Número de pacientes	Frecuencia relativa (porcentaje)
(4)-Abstemio	34	56,7
(3)-Exbebedor	23	38,3
(2)-Bebedor moderado	3	5
TOTAL	60	100

La tabla 3 con relación al hábito del alcohol no se identificó ningún paciente como bebedor habitual. Se consideró esta variable ya que se ha evidenciado como posible efecto protector en la enfermedad aterosclerótica.

TABLA 4: Tabla de contingencia según el tabaquismo

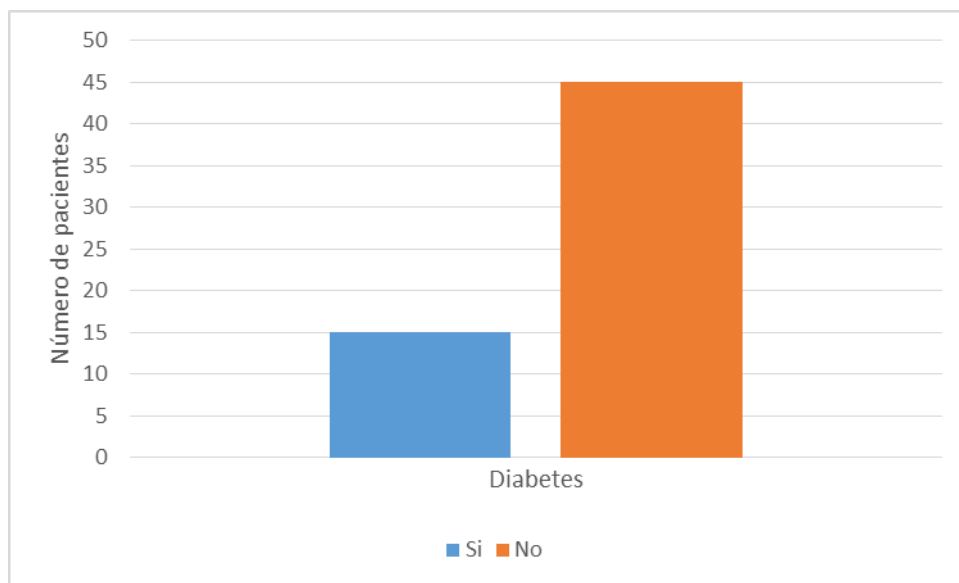
Habito del tabaquismo	Número de pacientes	Frecuencia relativa (porcentaje)	Frecuencia relativa acumulada
Fumador	7	11,7	46,7
Exfumador	21	35	35
Nunca	32	53,3	100
Total	60	100	

En la tabla 4 se observa que más del 50% de la población nunca han tenido el hábito de fumar.

Dentro de las comorbilidades analizadas, se encontró Diabetes Tipo 2 en 15 pacientes (25%), Hipertensión Arterial en 23 (38,3%), Dislipidemia 39 (65%).

Con antecedentes de Infarto Agudo de Miocardio o Enfermedad Cerebrovascular 8 pacientes (13,3%).

Gráfico 2: Frecuencia relativa de Diabetes en los pacientes de la consulta externa del Hospital de la Policía número1 de Quito.



En el grafico 2 se observa que la diabetes al igual que en la población mundial sigue representado un importante porcentaje. Siendo un factor determinante en la enfermedad aterosclerótica.

Gráfico 3: frecuencia de HTA en los pacientes de la consulta externa del Hospital de la Policía número 1 de Quito.

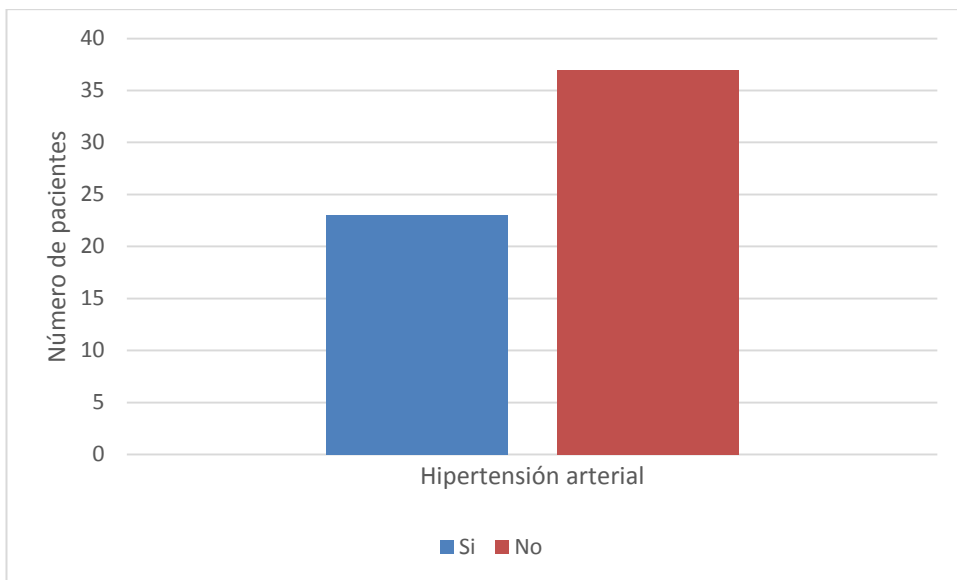


Gráfico 3: la Hipertensión arterial es una de las comorbilidades más frecuentes encontradas en la población estudiada con 38.3%.

Gráfico 4: Frecuencia de Dislipidemia en los pacientes mayores de 50 años de la consulta externa del Hospital de la Policía Número 1 de Quito.

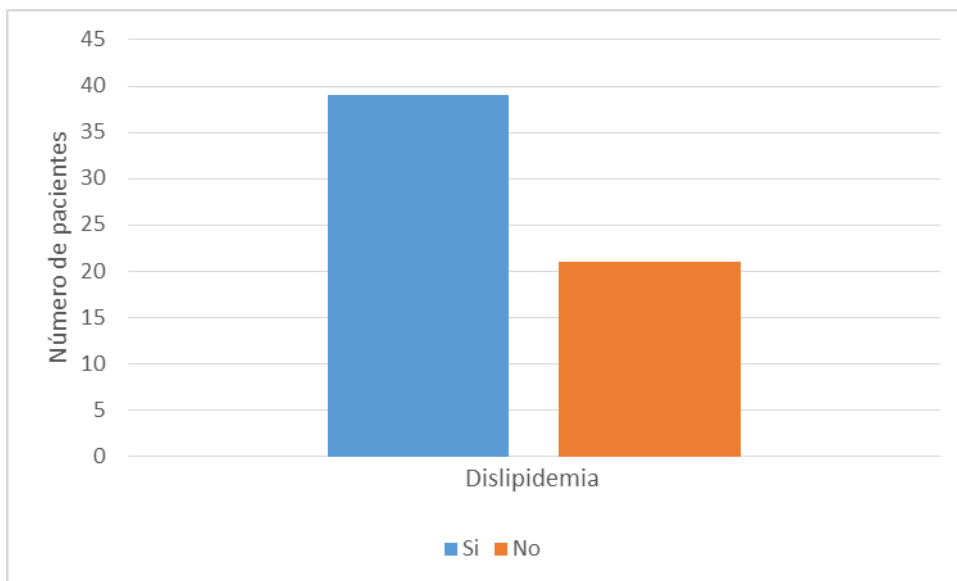


Tabla 5: Frecuencia relativa de pacientes con antecedentes de ECV y/o Síndrome Coronario.

Antecedentes de enfermedades cerebro-cardio-vasculares	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Paciente con antecedentes *CCV	8	13,3
Paciente sin antecedentes *CCV	52	86,7
Total	60	100

***CCV: CARDIO-CEREBRO-VASCULAR**

La tabla 5 revela que de la población estudiada 13.3% aseguraron haber tenido algún antecedente de enfermedad cardio-vascular o cerebro-vascular.

4.2 Estadística analítica

4.2.1 Hallazgos en pacientes con alteración del grosor de la íntima media de la carótida.

En la investigación se encontró 41 pacientes (68,3%) con alteraciones de la íntima-media bien sea del tipo placa o engrosamiento y de éstos; 17 (60,7%) mujeres y 24 (75%) hombres.

Tabla 6: Relación entre la alteración del GIM y el sexo.

		SEXO		Total
		Femenino	Masculino	
Normal	Número de pacientes	11	8	19
	Porcentaje	57,9	42,1	100
Patológico	Número de pacientes	17	24	41
	Porcentaje	41,5	58,5	100
Total	Número de pacientes	28	32	60
	Porcentaje	46,7	53,3	100

La tabla 6 muestra un aumento de la alteración del GIM de la carótida en los varones, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa $p > 0,05$.

Tabla 7: GIM Relacionado con la edad.

		Edad		Total
		Menor de 65 años	Mayor de 65 años	
GIM	Número de pacientes con GIM normal	14	5	19
	Porcentaje	73,7	26,3	100
	Número de pacientes con GIM patológico	16	25	41
	Porcentaje	39	61	100
Total	Número de pacientes	30	30	60
	Porcentaje	50	50	100

Tabla 8. Pruebas de Chi-cuadrado de la relación de la edad y las alteraciones del GIM.

	Valor	*gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,239 ⁺	1	,012		
Corrección por continuidad ⁺⁺	4,929	1	,026		
Razón de verosimilitudes	6,431	1	,011		
Estadístico exacto de Fisher				,025	,013
Asociación lineal por lineal	6,135	1	,013		
N de casos válidos	60				

⁺. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9,50.

⁺⁺. Calculado para una tabla de 2x2.

*. Grados de libertad

Según el punto de corte de edad 65 años, a partir del cual empieza el grupo etario denominados adultos mayores, aleatoriamente divide a la población en 50% en cada grupo.

La tabla 8 demuestra la asociación estadísticamente significativa con una $p < 0,5$ entre las personas mayores de 65 años y las alteraciones del GIM de las carótidas. Como existen casillas en la tabla 2x2 menores de 5 se toma la variable del Chi cuadrado “Estadístico exacto de Fisher”. Demostrando que a partir de los 65 años las alteraciones en la carótida son significativamente más comunes.

Tabla 9: Índice de masa corporal y los hallazgos en el GIM

		IMC					Total
		Normal	Sobrepeso	Obesidad grado 1	Obesidad grado 2	Mórbida	
GIM	Normal. Número de pacientes	1	10	6	1	1	19
	Patológico. Número de pacientes	10	17	10	3	1	41
Total	Número de pacientes	11	27	16	4	2	60
	Porcentaje	18,3	45,0	26,7	6,7	3,3	100

La tabla 9 muestra una distribución indistinta entre las personas que tienen alterado el grosor íntima media de la carótida y el índice de masa corporal.

Tabla 10: Tabaquismo asociado a alteraciones del GIM

		Tabaquismo			Total
		Exfumador	Fumador	No fuma	
GIM	Normal	6	1	12	19
		31,6%	5,3%	63,2%	100%
	Patológico	15	6	20	41
		36,6%	14,6%	48,8%	100%
Total		21	7	32	60
		35%	11,7%	53,3%	100%

La tabla 10 se observa una escasa frecuencia de pacientes que fuman pero la mayoría tiene alteraciones del GIM, al igual que los exfumadores sin embargo esta asociación no es significativa $p > 0,5$.

De los pacientes sedentarios 13 (72,2%) y de los que realizaban algún grado de actividad física 28 (66,6%) presentaron un GIM alterado. En los pacientes diabéticos 11 (73,3%) y en los no diabéticos 30 (66,6%) tenían alterado el GIM. En las personas con antecedentes de dislipidemia 27 (69,2%) tenían alteración del GIM, en los pacientes con hipertensión 16 (69,6%) y con antecedentes de IAM o ECV 5 (62%) tenían alteración del GIM.

4.2.2 Hallazgos en pacientes con alteración del ITB.

Del total de la población estudiada 8 pacientes (13%) tuvo alteraciones del ITB, de estos 4 pacientes el (50%) tenían EAP con un ITB $< 0,9$ y el otro

(50%) tenía calcificación de las arterias periféricas con un ITB >1,4. La media del ITB fue de 1,19 con valores desde 0,84 hasta 1,89.

Tabla 11: Frecuencia de pacientes con alteraciones del ITB

		Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
ITB	Normal	52	86,7
	Patológico	8	13,3
	Total	60	100

Esta tabla 11 expresa la incidencia de la alteración de ITB de la población estudiada.

Tabla 12. ITB relacionado con el sexo

		Sexo		Total
		*F	**M	
ITB	Normal	23	29	52
		44,2%	55,8%	100%
	Patológico	5	3	8
		62,5%	37,5%	100%
TOTAL		28	32	60
		46,7%	53,3%	100%

*F: Femenino, **M: Masculino ITB: Índice tobillo brazo

En la tabla 12 se observa distribución equitativa tanto en hombres como en mujeres con ITB patológico.

Tabla 13: Índice tobillo brazo comparado con la edad.

			Edad		Total
			Menor de 65 años	Mayor de 65 años	
ITB	Normal	Nº Pacientes	26	26	52
		Porcentaje	86,7	86,7	86,7
	Patológico	Nº Pacientes	4	4	8
		Porcentaje	13,3	13,3	13,3
Total		Nº Pacientes	30	30	60
		Porcentaje	100	100	100

En la tabla 13 la distribución de la población con alteración del ITB entre mayores y menores de 65 años es simétrica.

Tabla 14 Hallazgos del ITB vs IMC

		IMC				Total
		Normal	Sobrepeso	Obesidad grado 1 y 2	Mórbida	
ITB	Normal	9	22	20	1	52
	Patológico	2	5	0	1	8
Total		11	27	20	2	60

La Tabla 14 muestra la distribución de ITB patológico según el IMC el mismo que no presenta una tendencia definida, es decir; no se demostró asociación estadísticamente significativa entre los resultados del ITB y la asociación con el IMC con una $p > 0,05$.

Tabla 15. Relación ITB Vs Tabaquismo

		Tabaquismo			Total
		Exfumador	Fumador	No fuma	
ITB	Normal	19	7	26	52
	Patológico	2	0	6	8
Total		21	7	32	60

En el 100% de los pacientes fumadores activos no se encontraron alteraciones del ITB y sólo en un pequeño porcentaje de los exfumadores y no fumadores se evidenció alteración, todo esto sin significancia estadística.

Tabla 16. Relación ITB Vs Alcohol.

		Alcohol			Total
		Abstemio	Bebedor ocasional	Exbebedor	
ITB	Normal	28	3	21	52
	Patológico	6	0	2	8
TOTAL		34	3	23	60

El efecto teóricamente protector del alcohol sobre el endotelio, que al parecer se explicaría en la tabla 15 no es estadísticamente significativo ($p > 0,05$).

Tabla 16. ITB Vs HTA

		HTA		Total
		SI	NO	
ITB	Normal	20	32	52
	Patológico	3	5	8
Total		23	37	60

En la tabla 16 se observa pacientes hipertensos tanto en el grupo de ITB normal como en el grupo del ITB patológico, con una distribución similar.

Tabla 17. ITB Vs Diabetes

		Diabetes		Total
		SI	NO	
ITB	Normal	11	41	52
	Patológico	4	4	8
Total		15	45	60

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los pacientes con ITB patológico y la presencia de Diabetes Mellitus Tipo 2.

Tabla 18. ITB Vs DISLIPIDEMIA

		Dislipidemia		Total
		SI	NO	
ITB	Normal	32	20	52
	Patológico	7	1	8
Total		39	21	60

En la Tabla 18, en la cual a pesar de que observamos que 7 de los 8 pacientes que tiene alterado el ITB además tiene antecedentes de dislipidemia esta tendencia no es estadísticamente significativa $p > 0,05$.

Tabla 19: ITB relacionado con antecedentes cardio-cerebro-vasculares

			APP		Total
			NO	SI	
ITB	Normal	Nº Pacientes	45	7	52
		Porcentaje	86,5	13,5	100
	Patológico	Nº Pacientes	7	1	8
		Porcentaje	87,5	12,5	100
Total		Nº Pacientes	52	8	60
		Porcentaje	86,7	13,3	100

La mayoría de los pacientes con antecedentes de enfermedades cardio-cerebro-vasculares no presentaron alteración del ITB.

4.2 Hallazgos entre pacientes con alteración del GIM e ITB alterado.

Tabla 20. Relación GIM Vs ITB

			ITB		Total
			NORMAL	PATOLÓGICO	
GIM	Normal	Nº Pacientes	18	1	19
		% dentro de GIM	94,7	5,3	100
		% dentro de ITB	34,6	12,5	31,7
	Patológico	Nº Pacientes	34	7	41
		% dentro de GIM	82,9	17,1	100
		% dentro de ITB	65,4	87,5	68,3
Total		Nº Pacientes	52	8	60
		% dentro de GIM	86,7	13,3	100
		% dentro de ITB	100	100	100

Se cruzaron los datos encontrados en las dos pruebas tanto en el eco carotideo como en la determinación del ITB, encontrando que 26 pacientes (43,3%) tenían placa carotidea y 15 (25%) tenían engrosamiento del GIM para un total de 68,3% de pacientes con alteraciones de la carótida.

En cuanto al ITB, 4 pacientes (6,7%) tenían EAP con ITB $<0,9$ y 4 pacientes (6,7%) tenían calcificación de las arterias periféricas con un ITB $>1,4$ para un total de 8 pacientes (13,3%) con alteraciones del ITB.

De los 60 pacientes incluidos en el estudio, 7 pacientes (11,7%) presentaron algún grado de alteración de la carótida y al mismo tiempo algún grado de alteración en el ITB. El 87,5% de la población con un ITB alterado tenían alteración del GIM.

Dentro del subgrupo de ITB alterado, 4 pacientes tenían ITB $<0,9$ es decir tenían EAP, 3 pacientes (75%) tenían además placa aterosclerótica en la carótida; 4 pacientes (50%) tenían alteración del ITB con un índice $>1,4$ definidos con arterias periféricas calcificadas, de este subgrupo el 100% tenían también placa o engrosamiento de la íntima media de la carótida.

La sensibilidad del ITB para predecir alteraciones en el GIM es de 95% con un intervalo de confianza (IC) de 95% (0,85-1,05) y una especificidad de (17%) con IC de 95% (0,06-0,29), con un valor predictivo positivo (VPP) de 88% con IC de 95% (0,65-1,1) y un valor predictivo negativo (VPN) de 35% con IC de 95% (0,22-0,48).

Tanto el ITB como el eco doppler carotideo son pruebas diagnósticas de aterosclerosis estadísticamente significativas con un Chi cuadrado de 1,56 con 1 grado de libertad (gl) y ($p < 0,05$). Debido a que en un casillero existe un valor inferior a 3, se recomendó el uso del test estadístico exacto de Fisher, que para un grado de libertad de 1 el valor es de 0,416.

Tabla 21. Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	Gl ^c	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,567 ^a	1	,211		
Corrección por continuidad ^b	,712	1	,399		
Razón de verosimilitudes	1,808	1	,179		
Estadístico exacto de Fisher				,416	,204
Asociación lineal por lineal	1,541	1	,214		
N de casos válidos	60				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,53.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Grados de libertad.

Estos resultados demuestran que tanto la prueba del ITB como la determinación del GIM son métodos independientes para medir la presencia de enfermedad aterosclerótica, aunque no se relacionan entre sí.

El ITB tiene un cociente de probabilidad positiva (CP+) de 2,83 lo que indica que de cada 3 pruebas positivas una quizás no lo sea y un cociente de probabilidad negativa (CP-) de 0.88. Así mismo la probabilidad pos-test del ITB es de 87%.

CAPÍTULO V

5 DISCUSIÓN.

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica, crónica y progresiva que afecta sobre todo a las arterias de mediano tamaño y que su forma clínica se manifiesta como cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica (EAP). Es una de las principales causas de muerte en nuestro país y se espera que aumente a medida que la población envejece. Los factores de riesgo son los mismos para los distintos territorios vasculares pues tienen la misma base fisiopatológica, así es que la presencia de aterosclerosis en algunas arterias se asocia con la afectación de otros territorios vasculares.

En este estudio se identificó una mayor cantidad de pacientes con enfermedad aterosclerótica mediante el eco carotideo que con la realización del ITB. Los dos métodos diagnósticos sometidos a comparación son diferentes y analizan distintos tramos vasculares, sin embargo los dos son no invasivos, usan frecuencia de sonido e identifican enfermedad aterosclerótica o sus equivalentes clínicos por lo que se esperaba un poder diagnóstico similar.

La brecha fue amplia entre los resultados de las dos pruebas, con una tendencia clara a que la utilización del eco doppler carotideo en la identificación de enfermedad aterosclerótica es superior a la determinación

rutinaria de ITB en pacientes mayores de 50 años con o sin factores de riesgo, una posible explicación a estos resultados es que contrariamente a la teoría de que la aterosclerosis es una enfermedad sistémica y que por lo tanto esta en todo todas las arterias, la aterosclerosis si tiene predilección por ciertos territorios vasculares como las arterias carótidas, por alguna razón que debe ser motivo de futuros estudios.

Pese a los resultados de este estudio no se puede desprestigiar el uso del ITB ya que es una técnica de fácil reproducibilidad que de encontrarse alterada se puede asumir la existencia de alteraciones del GIM de la carótida en un 88% y podemos tomar medidas terapéuticas tempranas incluso antes de disponer de la ecografía doppler carotidea.

En la misma línea se han publicado varios trabajos que aunque con importantes diferencias tanto en el diseño como en las conclusiones, obtienen unos resultados similares(123). En uno de estos estudios se analizaron 173 pacientes, la mayoría varones (89,6%), con una edad media de 68,1 años, el 19,7% tenía soplo carotideo (estenosis carotidea). La prevalencia de estenosis >30% y >50% fue del 15% y del 9,8% respectivamente y el ITB medio fue de 0,68, se observó una asociación estadísticamente significativa entre el soplo y la presencia de cualquier grado de estenosis (OR=6; $p < 0,05$) y de estenosis >50% (OR=5,9; $p < 0,05$). También se encontraron diferencias significativas en el ITB de los pacientes con estenosis >50% y los que no la presentaban (0,59 vs 0,68; $p=0,05$). Los pacientes con un ITB menor de 0,7 tienen mayor prevalencia de estenosis

(severa-oclusión) que los pacientes con un ITB más alto (10,6% vs 1,4%; $p < 0,05$)(125).

El presente estudio tuvo una serie de limitaciones, en primer lugar un mayor número de pacientes probablemente habría permitido establecer asociación estadística mayor entre la presencia de patología carotídea y ciertos factores de riesgo cardiovascular, así como la asociación con un determinado grupo poblacional. La investigación se centró en pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular excluyendo los pacientes con antecedentes de EAP ya diagnosticada o complicaciones de la misma en los que podría esperarse una mayor prevalencia de alteraciones del GIM de la carótida.

Con el objetivo de aumentar la validez del análisis estadístico se incluyeron al estudio los pacientes con ITB $> 1,4$ equivalente clínico de calcificación de arterias periféricas por aterosclerosis o arteria no compresible, los cuales también tiene la misma repercusión clínica que los pacientes con EAP o ITB $< 0,9$, en el primer subgrupo de pacientes con ITB $> 1,4$ es posible que presenten mayor proporción de patología carotídea, dado que la calcificación arterial habitualmente implica una mayor severidad de la aterosclerosis(125).

A pesar de haber encontrado una asociación entre el eco carotídeo y el ITB en cuanto al diagnóstico de aterosclerosis no se valoró los costos de la realización del eco carotídeo el cual pone una barrera en su utilización, ya que por requerir más despliegue tecnológico y el requerimiento de personal

entrenado su costo se incrementa muy por encima de los que requiere la realización del ITB.

Con los resultados encontrados no logramos establecer que el ITB es equivalente a realizar un eco doppler carotideo para diagnóstico no invasivo de aterosclerosis en pacientes mayores de 50 años con o sin factores de riesgo, pero la realización del ITB aporta valiosa información en caso de ser positivo y nos ayuda en la toma de decisiones clínicas.

Ya que la enfermedad aterosclerótica es base indiscutible de la mayoría de eventos cardiovasculares, los cuales se presentan con mayor frecuencia en pacientes con factores de riesgo; sin embargo debemos tener en cuenta que existe un importante número de pacientes sin identificación de dichos factores y que presentan eventos cardiovasculares importantes.

Por la elevada prevalencia de alteración del GIM carotideo en pacientes mayores de 50 años, indistinto de los factores de riesgo, es necesario recomendar la realización de una ecografía doppler de carótidas para descartar temprano de enfermedad aterosclerótica.

La presencia de antecedentes de enfermedades (síndrome coronario o de eventos cerebro-vasculares) y la edad mayor de 65 años han sido los únicos dos factores de riesgo estadísticamente significativos $p < 0,05$ asociados con la presencia de alteraciones del GIM de la carótida y es en este subgrupo de población en donde se recomienda con mayor énfasis la realización de ecografía doppler de carótidas de forma rutinaria.

Un dato interesante es el valor predictivo positivo el cual nos ayuda a afirmar que en un 88% de los pacientes en los que obtenemos un ITB alterado realmente si poseen una enfermedad aterosclerótica. Por estos resultados, y en especial por lo económico y la fácil reproducibilidad se recomienda la realización del ITB en las personas con sospecha de EAP independiente de su edad.

Queda como interrogantes importantes para analizar en futuras investigaciones la frecuencia con la que se debería realizar ecografía de carótidas en personas que presentaron normalidad en su primer examen y si el doppler de carótidas podría servir como elemento de control en las personas diagnosticadas de aterosclerosis y en las que se realiza intervención farmacológica y/o no farmacológica.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES

La Aterosclerosis enfermedad de suma importancia en la epidemiología de la morbi-mortalidad mundial y su forma de diagnóstico precoz y no invasivo es la motivación para la realización de esta investigación, en la cual la comparación del ITB con la ecografía de carótidas en el diagnóstico de la aterosclerosis centra su atención.

Nuestro estudio basado en población con o sin factores de riesgo cardiovascular mayores de 50 años, concluye que la ecografía de carótidas es un método superior en el diagnóstico de aterosclerosis en comparación con el ITB, con 41 casos diagnosticados con el eco frente a 8 con el ITB.

En las personas mayores de 50 años, no es infrecuente encontrar alteraciones tanto en el ITB como en el GIM, siendo relevante el hallazgo de que al observar un ITB patológico, podemos asegurar que en el 88% de los casos encontraremos también alteraciones en el GIM, no así, al encontrar un ITB normal no se descartan alteraciones de la carótida con relación a la aterosclerosis.

Las dos pruebas estudiadas en este trabajo indiscutiblemente son útiles para el estudio de aterosclerosis, sin embargo, el eco carotideo es superior al ITB en la detección de pacientes con aterosclerosis y la relación entre las dos pruebas debe ser interpretada cuidadosamente.

La realización del ITB es una técnica económica, de fácil reproducibilidad, es un método con sensibilidad y especificidad del 95% para diagnosticar la enfermedad arterial periférica la cual es un equivalente clínico de aterosclerosis por tal motivo no se debe abandonar la realización del ITB en la población general.

Se recomienda que en todo paciente mayor de 50 años con o sin factores de riesgo cardiovascular se realice un eco doppler carotideo como tamizaje de aterosclerosis, además se sugiere la realización de ITB en la población mayor de 50 años como medida primaria en caso de no disponer del eco doppler carotideo.

CAPÍTULO VII

7 Bibliografía

1. Francisco J, Serrano H, Cornejo A. Enfermedad Arterial Periférica aspectos fisiopatológicos,clínicos y terapéuticos. *Revista Española de Cardiología*. 2007; 60(969-82).
2. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. ACCF/AHA Guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. *Circulation*. 2010; 122(584-636).
3. Hirsch AT, Haskal ZJ, Bakal CW, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for management of patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(1-192).
4. Creager MA, Halperin JL. Ankle brachial index collaboration combined with framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a metaanalysis. *JAMA*. 2008; 300(197-208).
5. Pande RL, Peristein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary Prevention and mortality in peripheral artery disease. *Circulation*. 2011; 124(17-23).
6. Fowkes FJ. The measurements of atherosclerosis peripheral disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol*. 1988; 17(248-46).
7. Vicente I, Toboada M. Prevalencia del Índice tobillo-brazo patológico según el riesgo cardiovascular calculado mediante la función de Framingham. *Medicina Clínica*. 2005; 124(641-44).
8. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007; 33(Suppl 1:S1-70).
9. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Hear J*. 2002; 143(961-965).
10. Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, Pera G, Totan P, Sorribes M, et al. The peripheral arterial disease Study (PERART/ARTPER):prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health*. 2010; 10(38).
11. Blanes JL, Cairols MA, Marrugat J. Prevalence of peripheral arterial disease and its associated risk factor in Spain: The SSTITUTE Study. *Int Angiol*. 2009; 28(20-25).

12. Ramos R, Quezada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, et al. Prevalence of sintomatic and asintomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-bachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Surg.* 2009; 38(305-311).
13. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino L, Sullivan L, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante Framingham cibrada. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56(253-261).
14. Alzamora T, Baena-Díez JM, Sorribes M. Peripheral arterial disease study (PERART): prevalence and predictive values of asintomatic periferal arterial occlusiva disease related to cardiovascular morbidity. *BCM public Health.* 2007; 7(348).
15. Manzano L, Garcia-Díaz J. Valor de la determinación del Índice tobillo brazo en pacientes de riesgo vascular sin enfermedad aterotrombótica conoicid: estudio VITAMIN. *Revista Española de Cardiología.* 2006; 59(662-670).
16. Schmolling Y, Del Valle FJ, Pérez de Otayza C. La medida del índice tobillo-brazo: particularmente indicada en pacientes con síndrome metabólico sin enfermedad arterial conocida. *Revista Clínica Española.* 2008; 208(175-181).
17. Alonso I, Valdivieso P, Zamudio MJ. Rentabilidad del índice tobillo-brazo para la detección de enfermedad arterial periférica en población laboral de la junta de Andalucía en Málaga. *Medicina Clínica.* 2009; 132(7-11).
18. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stamfer MJ. Moderate alcohol Intake and lower rosk of coronaty hear disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ.* 1999; 319(1523-1528).
19. Athyros VG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Ganotakis ES, Tziomalos K, et al. Asociacion of drinking pattern and alcohol beverage type with the prevalence of metabolic syndrome, diabetes, coronaryheart disease, stroke and peripheral arterial disease in a Meditherranean cohort. *Angiology.* 2007; 58(689-697).
20. Mohler III MD. Peripheral Arterial Disease. Identification and implications. *Arch Inter MED.* 2003; 163(2303-14).
21. Long ER. ATERIOSCLEROSIS A survey of the problem. In. New York; 1933. p. 19.
22. Salud OMdl. clasificacion de las lesiones ateroscleroticas. In serie de informes tecnicos; 1957; washington. p. 4.

23. Strasses h. Aterosclerosis y patologia coronaria. la contrbucion de la epidemiologia. 1972; 26(7-12).
24. Marchand F. Über Arterioskerose (atherosklerose). des. 21st ed. medizin Kfi, editor. Verhandlungen : Leipzig; 1904.
25. Stary HC, Chandler AB, Gayton JR, Insull W, Rosenfel ME. Adefinition of intial, fatti streak and intermediate lesions of atherosclerosis a report fron the comitte on vascular lesions of the council on aterosclerosis a report from the. American Heart association Circulation. 1992; 85(395-405).
26. Badimon JJ, Chesebro , Chesebro JH, Badimon L. Coronary Aterosclerosis a Multifactorial Disease. Circulatiun. 1993; 87(113-116).
27. Digirolamo M, Shlant R. Hurst , editor: Toray; 1981.
28. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease fron 2002 to 2030. Plas Med. 206; 3(e442).
29. Llacer A, Fernández cuenca R. Mortalidad en españa en 1999 y en 2000. Bol Epidemiol Semanal. 2003; 11(121-20).
30. Rogers KA, Karnovsky MJ. A rapid method of the detection of early stages of atherosclerotic lesion formation. American Jurnal of pathology. 1988; 133(451-455).
31. Viles-Gonzáles JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherthrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. Eur Heart J. 2004; 25(1197-1207).
32. Diaz A. Fisiopatologia de la aterosclerosis. Acta Neurol Colomb. 2010; 26(4).
33. Tedgui A, Mallat Z. Cytikines in atherosclerosis Pat pahogenic and regulatory pathways. Physiol rev. 2006; 86(1317-1327).
34. Jenssen-Heininger YM, Poynter ME, Baeuerle PA. Recent advances towards understanding redox mechanisms in the activation of nuclear factor _B. Free Radic Biol Med. 2000; 28(1317-1327).
35. Lawrence T, Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willoughby DA. Possible new role for NF-KappaB in the resolution of inflammation. Nat Med. 2001; 7(1291-1297).
36. Dong C, Yang DD, Tournier C. JNK2 is required for effector T-cell function but not for T-cell activation. Nature. 2000; 405(91-94).

37. Sabapathy K, Hu Y, Kallunki T. JNK2 is required for efficient T-cell activation and apoptosis but not for normal lymphocyte development. *Curr Biol*. 1999; 9(116-125).
38. Grainger DJ. Transforming growth factor beta and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(399-404).
39. Mallat Z, Tedgui A. Immunomodulation to combat atherosclerosis: the potential role of immune regulatory cell. *Exp Opin Biol Ther*. 2004; 4(1387-1393).
40. Mallat Z, Tedgui A. The role of transforming growth factor beta in atherosclerosis: novel insights and future perspectives. *Curr Opin Lipidol*. 2002; 13(523-529).
41. Bjorkbacka H, Kunjathoor VV, Moore KJ. Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways. *Nat Med*. 2004; 10(416-421).
42. Ait Oufella H, Salomon BL, Potteaux S. Natural Regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med*. 2006; 12(2)(178-180).
43. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987; 84(2995-2998).
44. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolites in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem*. 1983; 52(223-261).
45. Witztum JL, Steinberg D. The oxidative modification of atherosclerosis: does it hold for humans? *Trends Cardiovasc Med*. 2001; 11(93-102).
46. Caro CG, Fitz-Gerald JM, Schroter RC. Atheroma and arterial wall shear. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1971; 117(109-159).
47. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest*. 2005; 85(9-23).
48. Davis PF. Flow-mediated endothelial mechano-transduction. *Physiol rev*. 1995; 75(519-560).
49. Hajra L, Evans AI, Chen M. The NF- κ B signal transduction pathway in aortic endothelial cells is primed for activation in regions predisposed to atherosclerotic lesion formation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;

97(9052- 9057).

50. Mazzolai L, Duchosal M, Korber M. Endogenous angiotensin II induces atherosclerotic plaque vulnerability and elicits a Th1 response in apoE_{-/-} mice. *Hypertension*. 2004; 44(277-282).
51. Hayakawa M, Miyashita H, Sakamoto I. Evidence that reactive Oxygen Species do not mediate NF-kappaB activation. *EMBO J*. 2003; 22(3356-3366).
52. Nishi T, Shimizu N, Hiramoto M. Spatial redox regulation of a critical cysteine residue of NF-kappa B in vivo. *J Biol Chem*. 2002; 277(44548-44556).
53. Rossi A, Kapahi P, Natoli G. Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of IkappaB kinase. *Nature*. 2000; 403(103-108).
54. Proudfoot JM, Croft KD, Puddey IB, Beilin LJ. Angiotensin II Type 1 receptor antagonists inhibit basal as well as lowdensity lipoprotein and platelet activating factor-stimulated human monocyte chemoattractant protein-1. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 305(846-853).
55. Dinarello CA, Ikejima T, Warner SJ. Interleukin 1 induces interleukin 1. induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. *J Immunol*. 1987; 139(1902-1910).
56. Cavillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis*. 2003; 35(535-544).
57. Lord GM, Matarese GM, Howard JK. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 1998; 394(897-901).
58. Matarese G, Carrieri PB, La Cava A. Leptin increase in multiple sclerosis associates with reduced number of CD4 + CD25 + regulatory T cells. *Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(5150-5155).
59. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol*. 2005; 174(5789-5795).
60. Kumanda M, Kihara S, Ouchi N. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation*. 2004; 109(2046-2049).
61. Pockley AG, Georgiades A, Thulin T. Serum heat shock protein 70 levels predict the development of atherosclerosis in subjects with established hypertension. *Hypertension*. 2003; 42(235-238).

62. Binder CJ, Chang MK, Shaw PX. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med.* 2002; 8(1218-1226).
63. Basta G, Lazzerini G, Del Turco S. At least 2 distinct pathways generating reactive oxygen species mediate vascular cell adhesion molecule-1 induction by advanced glycation end products. *Arterioscler Tromb Vasc Biol.* 2005; 25(1401-1407).
64. Basta G, Lazzerini G, Massaro M. Advanced glycation end products activate endothelium through signal-transduction receptor RAGE: a mechanism for amplification of inflammatory responses. *Circulation.* 2002; 105(816-822).
65. Hugel B, Martinez MC, Kunzelmann C, Freyssinet JM. Membrane microparticles. two sides of the coin. *Physiology.* 2005; 20(22-27).
66. O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290(1495-1466).
67. Zahn R, Schnerder S, Frilling B. Antibiotic therapy after acute myocardial infarction: a prospective randomized study. *Circulation.* 2003; 107(1253-1259).
68. Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N Engl J Med.* 2005; 352(1637-1645).
69. Cercek B, Shah PK, Noc M. Effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischaemic events in patients with acute coronary syndrome in the Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS) Trial: a randomised Controlled trial. *Lancet.* 2003; 361(809-813).
70. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH. Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352(1646-1654).
71. Grandaliano G, Valente AJ, Abboud HE. A novel biologic activity of thrombin: stimulation of monocyte chemotactic protein production. *J Exp Med.* 1994; 179(1737-1741).
72. Kaplanski G, Fabrigoule M, Boulay V. Thrombin induces endothelial type II activation in vitro: IL1 and TNF-alpha-independent IL-8 secretion and E-selectin expression. *J Immunol.* 1997; 158(1737-1741).
73. Durk T, Panthet E, Muller T. 5-Hydroxytryptamine modulates cytokine and chemokine production in LPS-primed human monocytes via stimulation of different 5-HT_R subtypes. *Int Immunol.* 2005; 17(599-606).

74. Fernández-Brito JE, Bacallo J, Castillo JA, Campos R, Gusky H. Atherosclerosis in diabetes and diabetes and hypertension: a comparative morphometric study of their progression using an atherometric system.. Zentralb Pathol. 1991; 137(6)(487-491).
75. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Sibershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. Circulation. 1998; 97(1837-1847).
76. Keys A. Seven Countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. CambridgeMass: Harvard University Press. 1980.
77. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics. Arch Intern Med. 2001; 161(2657-2660).
78. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB. Major risk factors as antecedent of fatal and nonfatal coronary heart disease events. JAMA. 2003; 290(891-897).
79. Knot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA. 2003; 290(898-904).
80. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F. Effect of potentially modifiable risks factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004; 364(937-952).
81. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation. 1999; 100(1481-1492).
82. Rose G. Sick individuals and sick populations. Int J Epidemiol. 1985; 14(32-38).
83. Manon JE, Tosteson H, Risker PM, Satterfield S, Herbert P. The primary prevention of myocardial infarction. N Engl J Med. 1992; 326(1406-1416).
84. Fisher CM. Occlusion of the carotid arteries: further experiences. Arch Neurol. 1957; 72(187-204).
85. Stehbens W. Causality in medical science with particular reference to heart disease and atherosclerosis. Persp Biol Med. 1992; 36(97-119).

86. Thiene G, Corrado D, Angelini A. The anatomicofunctional picture of the atherosclerotic lesions. *Cardiologia*. 1991; 36(283-90).
87. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med*. 1986; 314(488-500).
88. Millán J, Valderrama M, Torres F, Alvares-Sala L. Aspectos generales de la patogenia de la aterosclerosis. *Clin Invest Ateroscl*. 2000; 12(9-18).
89. Stary HC, Chandler AB, Glasgov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME. A definition of initial,fatty streak, and intermediate lesions of the council on Aterosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994; 89(2462-2478).
90. Stevens A. *Anatomía patológica*. Elsevier España. 2001; 161.
91. Murray JC, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020 global burden of disease study. *LANCET*. 1997; 349(1498-504).
92. Criqui Mh, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. the prevalence of peripheralarterial disease in a defined population.. *Circulation*. 1985; 71(550-551).
93. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus.. *Ann Internal Med*. 2004; 141(421-431).
94. Melon O, Miñana JC, San cristobal E. *Tratado de Geriatria para residentes*.
95. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol*. 2002 ; 89(32B-39B).
96. Geroulakos G, O'Gorman D, Nicolaides A. Carotid intima-media thickness: correlation with the British Regional Heart Study risk score. *J Intern Med*. 1994; 235(431-433).
97. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M. Carotid Plaque area; a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *stroke*. ; 33(2916-2922).
98. Niessen SE, Gurley JC, Grines CL. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1991; 84(1087-1099).
99. Fayad ZA, Fuster V. The lumen high-risk plaque and its detection by magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2001 July; 88(42-45).

100. McGorisk GM, Treasure CM. Endothelial dysfunction in coronary heart disease. *Curr Opin Cardiol.* 1996; 11(341-350).
101. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences Mannheim, Germany 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23(75-80).
102. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szlo M, Sharrett AR. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factor: the Atherosclerosis Risk in communities (ARIC) Study 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997; 146(483-494).
103. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007; 115(459-467).
104. Fernandez SR, Ortega MC, Fernandez MM, Alonso-Alvarez MJ, Gonzales-Fueyo MJ. Indicaciones quirurgicas en la estenosis carotidea asintomatica. *Angiologia.* 2004; 56(67-82).
105. Executive committee for the Asymptomatic carotid Atherosclerosis study. Endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *JAMA.* 1995; 273(1421-8).
106. Faries PL, Chaer RA, Patel S, Lin SC, DeRubertis B, Kent KC. Current manent of extracranialcarotid artery disease. *Vasc Endovascular Surg.* 2006; 40(165-75).
107. Bots ML, Evans G, Riley W. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies desing options, progression rates, and simple size considerations:a point of view. *Stroke.* 2003; 34(2985-2994).
108. Simon A, Garipey J, Chironi G. Intima-media thikckness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens.* 202; 20(159-169).
109. Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-Mode ultrasound ar associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Stroke.* 1997; 28(1189-1194).
110. Mostaza JM, Vicente L, Cairols M, Castillo J, Gonzales-Juanatey JR, Pomar JL. Indice tobillo-brazo y riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc).* 2003; 124(68-73).

111. Vicente I, Lahoz C, Taboada M, Laguna F, García-Iglesias F, Mostaza-Prieto JM. Índice tobillo-brazo en paciente con diabetes mellitus: Prevalencia y factores de riesgo. *Clin Esp.* 2006; 206(225-229).
112. Lahoz C, Vicente L, Laguna F, García-Iglesias MF, Toboada M, Mostaza JM. Metabolic Syndrome and asymptomatic peripheral artery disease in subjects over 60 year of age. *Diabetes Care.* 2006; 29(158-150).
113. Lamina C, Mesinger C, Heid IM, Lowel H, Rantner B, Koenig W. Association of ankle-brachial index and plaques in de carotid and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. *Eur Heart.* 2006; 27(2580-2587).
114. Leng GC, Fowkes GC, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ancl ankle brachial pressure index to: predict cardiovascular events and deth a cohort study. *BMJ.* 1996; 313(1440-1444).
115. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are indepent predictors of cardiovascular and all-cause mortality especially among hypertesive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arrerioscler Tromb Vasc Biol.* 1999; 19(617-624).
116. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF. Ancke.arm index as a predictor of cardiovascular disease Health Study The Cardiovascular Health Group. *Atheriscler thromb Vasc Biol.* 1999; 19(538-535).
117. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cuhsmann M, Newman AB. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* ; 113(388.393).
118. Lahoz C, Motaza JM. Índice tobillo-brazo: una herramienta útil para la estractificación del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59(647-649).
119. American Diabetes Association. peripheral arterial disease people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26(3333-3341).
120. Rimbau AV, Obach BV, Garcia MC, Caserta AG. Utilidad del cribado de la estenosis carotídia en la población de riesgo. *Angiologia.* 2004; 56(83-95).
121. Ciná CS, Safar HA, Maggisano R, Balley R, Clase CM. Pravalence and progresiion of internal carotid and renal artery stenoses in patients with peripheral arterial occlusive. *J Vasc Surg.* 2002; 36(75-82).
122. CAPRIE Steering committee. A randomised blinded, trial of clopidogrel versus aspirin patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lanced.* 1996; 348(1329-

1339).

123. Gentile AT, Taylor LM, Moneta GL, Porter JM. Prevalence of asymptomatic carotid stenosis in patients undergoing infrainguinal by-pass surgery. *Arch Surg.* 1995; 130(900-904).
124. Marek J, Mills JL, Harvich J, Cui H, Fujitani RM. Utility of routine carotid Duplex screening in patients who have claudication. *J Vasc Surg.* 1996; 24(572-577).
125. De Weerd M, Greving JP, Hedblad B. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke.* 2010; 41(1294-11297).

CAPÍTULO VIII

8 ANEXOS

8.1 ANEXO 1

Consentimiento informado

Consentimiento Informado.

Este Formulario de Consentimiento Informado se dirige a hombres y mujeres mayores de 50 años que acuden a la consulta externa del hospital de la policía N°. 1 de Quito Ecuador.

Se les invita a participar en la investigación.

Realizada por el Dr. Robinson Peña Alzate

Titulada: “Correlación del índice tobillo brazo y la ecografía de carótidas en el diagnóstico de enfermedad aterosclerótica en pacientes mayores de 50 años que acuden a la consulta externa del Hospital De la policía No 1 de Quito”

Yo soy Robinson Peña Alzate, Egresado de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador en el posgrado de medicina interna, me encuentro realizando una investigación sobre la enfermedad de la Aterosclerosis (deposito de grasa en las arterias) que es muy común en nuestra comunidad.

Este estudio consiste en la realización de una ecografía del cuello y la toma de la presión arterial en sus cuatro extremidades, además se le realizara unas breves preguntas.

Le voy a dar información e invitarle a participar de esta investigación, no tiene que decidir hoy si participar o no en esta investigación, antes de decidirse, puede hablar con alguna persona que ya se realizó el examen para que se sienta cómodo sobre la investigación.

Puede que haya algunas palabras que no entienda. Por favor pregunte en cualquier momento, yo le informo para darme tiempo a explicarle, si tiene preguntas más tarde puede preguntar en cualquier momento.

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria, usted puede elegir participar o no, independientemente de su decisión continuara recibiendo todos los servicios a los que tiene derecho en esta institución y nada cambiará, usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.

DURACIÓN: La investigación durará unos pocos minutos, 20 minutos aproximadamente y no tendrá que regresar.

RIESGOS, COMPLICACIONES Y MOLESTIAS: No existen riesgos para usted, es posible que experimente ciertas molestias como tomarle varias veces la presión arterial en sus cuatro extremidades, pero sin complicaciones.

BENEFICIOS: Este estudio le podría ayudar a saber el riesgo que podría tener de presentar (infarto cardiaco o cerebral, la posibilidad de perder una extremidad por enfermedad de las arterias)

La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencialmente, la información acerca de usted que se recogerá durante la investigación será puesta fuera de alcance y solo los investigadores tendrán acceso a verla, cualquier información acerca de usted tendrá un código en vez de su nombre, solo los investigadores sabrán cuál es su código y se mantendrá la información asegurada, no será compartida ni entregada a nadie, excepto el investigador Robinson Peña que realiza el estudio y el médico que lo está tratando, si usted así lo desea podrá recibir la información para usarla en su beneficio.

EL RESULTADO DEL ESTUDIO.

El conocimiento que obtengamos por realizar esta investigación se compartirá con usted antes de que se haga disponible al público, no se compartirá información confidencial la información y conclusiones en general se publicaran para que otras personas interesadas o afectadas puedan aprender o beneficiarse de nuestra investigación.

DERECHO A NEGARSE O RETIRARSE.

Usted no tiene por qué participar en esta investigación si no desea hacerlo y el negarse a participar no le afectara en ninguna forma a que sea tratado en

esta casa de salud, usted todavía tendrá todos los beneficios que de otra forma tendría.

A quién contactar:

Si tiene cualquier pregunta puede hacerlas ahora o más tarde, incluso después de haberse iniciado el estudio. Si desea hacer preguntas más tarde, puede contactar directamente con el investigador Robinson Peña Alzate teléfono 0987084602, correo electrónico robinsonp222@hotmail.com.

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por [comité de evaluación ética institucional local], que es un comité cuya tarea es asegurarse de que se protege de daños a los participantes en la investigación, si usted desea averiguar más sobre este comité, contacte [en la dirección médica o en docencia].

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante _____

Firma del Participante _____

Fecha _____ Día/mes/año

Si es analfabeto.

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirмо que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo _____

Huella dactilar del participante

Firma del testigo _____

Fecha _____ Día/mes/año.

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirмо que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del Investigador _____

Firma del Investigador _____

Fecha _____

Ha proporcionado al participante una copia de este documento de consentimiento

Informado (R.P.A)

8.2 ANEXO 2

Formulario de recolección de datos.

FECHA

CODIGO DEL PACIENTE:

telf:

EDAD:

SEXO:

PERÍMETRO ABDOMINAL:

PESO:

TALLA:

IMC:

PRESIÓN ARTERIAL SISTOLICA:

MSD:

MSI

MID:

MII:

INDICE TOBILLO BRAZO:

ALTERACIONES DE LA CAROTIDA:

- Engrosamiento de la íntima:.....
- Placa:.....
- Normal:.....

Tabaquismo

Fumador:..... Exfumador: No ha fumado nunca:.....

Actividad física

- Inactivo:..... Moderadamente inactivo:
- Moderadamente activo.....
- Activo:.....

Consumo de alcohol

- Exbebedor: Abstemio:
- Bebedor moderado: Bebedor excesivo:

¿Es Hipertenso?

SI: NO:

¿Le han diagnosticado Diabetes? SI:NO.....

• ¿Ha presentado algún infarto cardíaco o cerebral, derrame cerebral o trombosis cerebral?

SI:..... NO:.....

• ¿Tiene o ha tenido el colesterol o los triglicéridos altos o ha Tomado alguna vez hipolipemiantes (estatinas o fibratos)? Si:.... NO:.....

