

Índice tobillo-brazo en la identificación de aterogénesis subclínica en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Roberto Carlos Escobedo-de la Cruz¹
Juan Antonio Suárez-Cuenca²
Saúl Huerta-Ramírez³
Leticia Rodríguez-López³
Nadia Monserrat Muñoz-Campos¹
Oscar Gallegos-Hernández¹

¹ Residente de 4° año de Medicina Interna. Hospital General Ticomán. Secretaría de Salud del Distrito Federal.

² Adscrito al Servicio de Medicina Interna. Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

³ Adscrito al Servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

re SUMen

antecedentes: en pacientes con enfermedad hepática crónica existe una tendencia proaterogénica. El grosor de la íntima media carotídea por *Doppler* es útil para establecer el diagnóstico oportuno de aterogénesis subclínica, que se correlaciona con factores de riesgo cardiovascular.

objetivo: evaluar la relación entre aterogénesis subclínica e índice tobillo-brazo (ITB) en pacientes con enfermedad hepática crónica.

Material y métodos: estudio de casos y controles, transversal, prolectivo, analítico y observacional efectuado en pacientes con enfermedad hepática crónica, quienes se atendieron en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Xoco, durante marzo de 2014 y febrero de 2015. Se midieron el índice tobillo-brazo y el grosor de la íntima media carotídea por métodos convencionales. La muestra se dividió en dos grupos de acuerdo con la determinación del grosor de la íntima media carotídea (igual o menor de 0.05 cm o mayor de 0.05 cm). Se comparó mediante diferencia de promedios, análisis de riesgo (razón de momios) y estandarización por variables de interacción potencial (regresión logística).

resultados: se registraron 60 pacientes: 53 (88%) hombres y 7 (12%) mujeres, con edad promedio de 47 años. La media del índice tobillo-brazo fue de 1.012 ± 0.144 en pacientes con grosor de la íntima media carotídea >0.05 cm. El índice tobillo-brazo <0.9 se asoció con riesgo de grosor de la íntima media carotídea, con $RM=12.42$; IC 95% 1.46-105.7, $p=0.012$. Dicha asociación se modificó al integrar variables de interacción potencial en el análisis de regresión logística, principalmente con elevada concentración de ácido úrico (>5.2 mg/dL) $RM: 5.3$ (IC 95%, 1.28-22.09), velocidad de sedimentación globular (>20 seg) $RM: 6.9$ (IC 95%, 1.68-28.9) y edad mayor de 50 años; $RM: 7.1$; (IC 95%, 1.10-47.03).

Conclusiones: el índice tobillo-brazo menor de 0.9 aumenta 10 veces el riesgo de aterogénesis subclínica avanzada (CIMT >0.05 cm). Esto sugiere la utilidad del índice como marcador no invasivo de aterogénesis subclínica y, posiblemente, de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad hepática crónica.

Palabras clave: aterogénesis subclínica, enfermedad hepática crónica, índice tobillo-brazo, grosor de la íntima media carotídea.

Recibido: 27 de abril 2015

Aceptado: 15 de julio 2015

Correspondencia

Dr. Roberto Carlos Escobedo de la Cruz
Zapotecos 5
06800, México, DF.
rcec84@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Escobedo-de la Cruz RC, Suárez-Cuenca JA, Huerta-Ramírez S, Rodríguez-López L, Muñoz-Campos NM, Gallegos-Hernández O. Índice tobillo-brazo en la identificación de aterogénesis subclínica en pacientes con insuficiencia hepática crónica. Med Int Méx 2015;31:536-541.

ankle-arm index to identify subclinical atherogenesis in patients with chronic liver disease

Abstract

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

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

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

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

Key words: Subclinical atherogenesis, chronic liver disease, ankle-brachial index, carotid intima media thickness.

ANTECEDENTES

La insuficiencia hepática es una enfermedad común en nuestro país, representa la tercera causa de mortalidad. La causa principal es el consumo de alcohol, seguida de la infección por el virus de hepatitis B y C. Se estima que la prevalencia es de 100,000 a 200,000 pacientes cirróticos en México.¹

Los cambios morfológicos producidos en el hígado, como consecuencia de la cirrosis hepática, resultan en aumento de la resistencia vascular intrahepática e hipertensión portal; sin embargo, no representan el único factor determinante de esta última.^{2,3} Kowalski y Abelmann documentaron, por primera vez, la circulación hiperdinámica en pacientes con enfermedad hepática avanzada, hace casi 50 años. Este síndrome se distinguía

por vasodilatación arterial, con disminución de la presión arterial, aumento del gasto cardiaco y del flujo sanguíneo local. Desde entonces sigue siendo motivo de estudio la patogenia y las repercusiones clínicas de la vasodilatación arterial crónica en los pacientes cirróticos.⁴

En la actualidad, la disfunción endotelial es una de las primeras manifestaciones de enfermedad vascular y aterosclerosis. En las últimas décadas se ha demostrado que los factores de riesgo cardiovascular conocidos (colesterol LDL, tabaquismo, diabetes, hipertensión, etc) producen disfunción endotelial; sin embargo, existen otros factores emergentes asociados que se encuentran en investigación (radicales libres de oxígeno, homocisteína, infecciones, esteatosis hepática).^{5,6}

Diversos estudios longitudinales han demostrado que la enfermedad arterial periférica es un marcador de aterosclerosis sistémica relacionado con riesgo independiente de mortalidad (3 a 6 veces más alto), por causas cardiovasculares.⁷⁻⁹ La enfermedad arterial periférica no suele provocar síntomas y algunas veces es infradiagnosticada. La prueba del índice tobillo-brazo es un método económico, sencillo y eficaz para el diagnóstico de dicha enfermedad. Existe una tendencia proaterogénica en pacientes con insuficiencia hepática.¹⁰⁻¹² La evaluación de aterosclerosis carotídea por ultrasonido, con la medición del grosor de la íntima media carotídea, es una técnica útil para el diagnóstico temprano de aterosclerosis subclínica. Su valoración se correlaciona significativamente con los factores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes.¹³⁻¹⁵

El objetivo de este estudio es evaluar la relación entre aterogénesis subclínica medida por el grosor de la íntima media carotídea (>0.05 cm) en pacientes mexicanos con insuficiencia hepática crónica, además de explorar métodos cada vez más sencillos y accesibles, como el índice tobillo-brazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de casos y controles, transversal, prolectivo, analítico y observacional efectuado en pacientes atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Xoco, entre marzo de 2014 y febrero de 2015. La muestra incluyó pacientes de 18 a 85 años de edad, con diagnóstico de insuficiencia hepática crónica, según la escala de Child-Pugh Turcotte. Se excluyeron los pacientes que recibían tratamiento con corticoesteroides, medicamentos potencialmente hepatotóxicos o que modificaran la respuesta endotelial, quienes mostraran datos de inestabilidad hemodinámica, sangrado digestivo activo, enfermedad renal crónica o con factores de riesgo cardiovascular significativo previo. Después de firmar el consentimiento informado se realizó la anamnesis y se obtuvieron muestras sanguíneas; se midió el índice tobillo-brazo (ITB) y el grosor de la íntima media carotídea (CIMT) por métodos convencionales. El protocolo cumplió con los criterios de la Declaración de Helsinki y se apegó a las normas oficiales vigentes, además de la aprobación del Comité de Ética e Investigación institucional.

Los datos se analizaron con estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y dispersión para las características clínico-demográficas. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de las variables, según su normalidad. La diferencia de promedios se analizó con T de Student o prueba exacta de Fisher, además del análisis de riesgo (razón de momios) y la estandarización de resultados por variables de interacción potencial (regresión logística). Se utilizó el programa de cómputo *Graph-Pad-prisma* v5 e IBM SPSS statistics versión 20. Se consideró estadísticamente significativa la $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se registraron 60 pacientes: 53 (88.3%) hombres y 7 (11.6%) mujeres, con edad promedio de 47

años, quienes cumplieron los criterios de selección. Para comprobar la hipótesis de trabajo, la muestra se dividió en dos grupos según la determinación del grosor de la íntima media carotídea (CIMT igual o menor de 0.05, o mayor de 0.05 cm). El Cuadro 1 muestra que los grupos fueron heterogéneos, con diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad, escala de Child-Pugh, velocidad de sedimentación globular y concentración de ácido úrico (variables potencialmente confusoras). La media del índice tobillo-brazo (ITB) fue de 1.012 ± 0.144 en los pacientes con grosor de la íntima media carotídea (CIMT) mayor de 0.05 cm.

Con la información del índice tobillo-brazo y el grosor de la íntima media carotídea se generó un cuadro de contingencia de 2x2 (Cuadro 2), y se observó que 16.6% de la población tuvo ITB menor de 0.9, y se estimó la asociación de riesgo mediante razón de momio (RM). Se encontró que el ITB (corte de 0.9) se asoció con

el CIMT (corte de 0.05 cm), con $RM=12.42$; IC 95%, 1.46-105.7, $p=0.012$.

Debido a la distribución heterogénea, se ajustó el riesgo mediante el análisis de regresión logística, incluidas las variables potencialmente confusoras (Cuadro 3, Figura 1), para confirmar la asociación de ITB y CIMT ajustada con el resto de las variables. Se encontró que las concentraciones elevadas de ácido úrico (>5.2 mg/dL) tuvieron RM de 5.3 (IC 95%, 1.28-22.09), velocidad de sedimentación globular (>20 seg) de 6.9 (IC 95%, 1.68-28.9) y edad mayor de 50 años de 7.1 (IC 95%, 1.10-47.03), valores estadísticamente significativos ($p<0.05$), excepto el grado de Child-Pugh clase C, donde se obtuvo una RM de 2.2 (IC 95%, 0.67-8.12, $p=0.213$).

Aunque se procuró incluir una muestra homogénea, el análisis de las características clínico-demográficas mostró diferencias entre los grupos respecto a la edad, calificación de Child-

Cuadro 1. Características clínico-demográficas

	CIMT ≤ 0.05 cm (n=30)	CIMT >0.05 cm (n=30)	p
Edad (años)	43.1 $\pm$ 9.85	51.2 $\pm$ 11.1	0.003
Género (hombres/mujeres)	25/5	28/2	0.42
IMC (m/kg ²)	26.6 $\pm$ 2.34	26.7 $\pm$ 2.78	0.92
Comorbilidades n (%)			
Diabetes mellitus	1/29 (3%)	4/26 (13%)	0.35
Hipertensión arterial	1/29 (3%)	7/23 (23%)	0.052
Child-Pugh n (%)			
Puntuación B	23 (77%)	13 (43%)	0.016
Puntuación C	7 (23%)	17 (57%)	0.016
Perfil de lípidos (mg/dL)			
Colesterol total	159.3 $\pm$ 47.7	163.7 $\pm$ 58.9	0.75
Colesterol HDL	41.9 $\pm$ 17	39.7 $\pm$ 19.5	0.64
Colesterol LDL	110.9 $\pm$ 47.8	126.7 $\pm$ 86.7	0.38
Triglicéridos	148.3 $\pm$ 60.5	153.1 $\pm$ 72.2	0.78
Marcadores de inflamación			
Índice Nt/LR	5.46 $\pm$ 7.95	5.07 $\pm$ 3.37	0.80
Proteína C reactiva (mg/L)	3.17 $\pm$ 4.56	4.36 $\pm$ 7.87	0.47
Velocidad de sedimentación glomerular (seg)	24.83 $\pm$ 14.23	36.07 $\pm$ 14.13	0.003
Ácido úrico (mg/dL)	4.72 $\pm$ 1.59	5.66 $\pm$ 1.51	0.02
CIMT (cm)	0.047 $\pm$ 0.005	0.067 $\pm$ 0.009	< 0.0001
ITB	1.048 $\pm$ 0.099	1.012 $\pm$ 0.144	0.26

* Media $\pm$ DE (t de Student y prueba exacta de Fisher).

Cuadro 2. Distribución 2x2 para determinación del riesgo

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

* ITB (corte de 0.9) para estimar el riesgo asociado (RM).

Cuadro 3. Análisis estratificado del riesgo (regresión logística)

Variables	r M	IC 95%	P
edad (años)			
<40	-	-	0.027
40-50	13.5	2.00-91.06	0.008
>50	7.1	1.10-47.03	0.039
Child-Pugh C	2.2	0.67-8.12	0.213
Velocidad de sedimentación globular (>20 seg)	6.9	1.68-28.9	0.007
Ácido úrico (mg/dL >5.2)	5.3	1.28-22.09	0.021
ITB <0.9	12.39	1.07-143.26	0.044

*Se consideró el valor del riesgo cardiovascular descrito en las referencias 15 a 17 para cada variable analizada, además de utilizar los puntos de corte para estimar el riesgo asociado (RM y $p < 0.05$ significativa) e ITB (<0.9).

Pugh, velocidad de sedimentación globular y concentración de ácido úrico. Esto sugiere que las condiciones basales, principalmente relacionadas con mediadores proinflamatorios, pueden

participar en las diferencias observadas en el grosor de la íntima media carotídea. Kozanova y su grupo¹⁴ describieron asociaciones similares en edad, sexo y riesgo de aterogénesis subclínica en pacientes con daño hepático crónico.¹⁵⁻¹⁷

Targher y sus colaboradores¹⁰ compararon pacientes con insuficiencia hepática de origen metabólico no alcohólico o con hepatitis viral por HCV y HBV, y encontraron que el daño hepático se asocia de forma independiente con etapas tempranas de aterosclerosis; mientras que el metanálisis de Loria y su grupo¹³ sugiere que las enfermedades hepáticas pueden ser predictores oportunos de aterosclerosis.

La media del índice tobillo-brazo del grupo con grosor de íntima media carotídea mayor de 0.05 cm fue de 1.012, menor al corte establecido de riesgo en otros estudios efectuados en la población general sin factores de riesgo evidentes. El punto de corte del grosor de la íntima media carotídea de 0.05 cm considerado en este estudio es válido, pues existen ensayos epidemiológicos en la población mexicana (CARMELA)¹⁴ que han caracterizado este punto de corte con esa misma distribución (IC 95%=0.043-0.056). Con estas

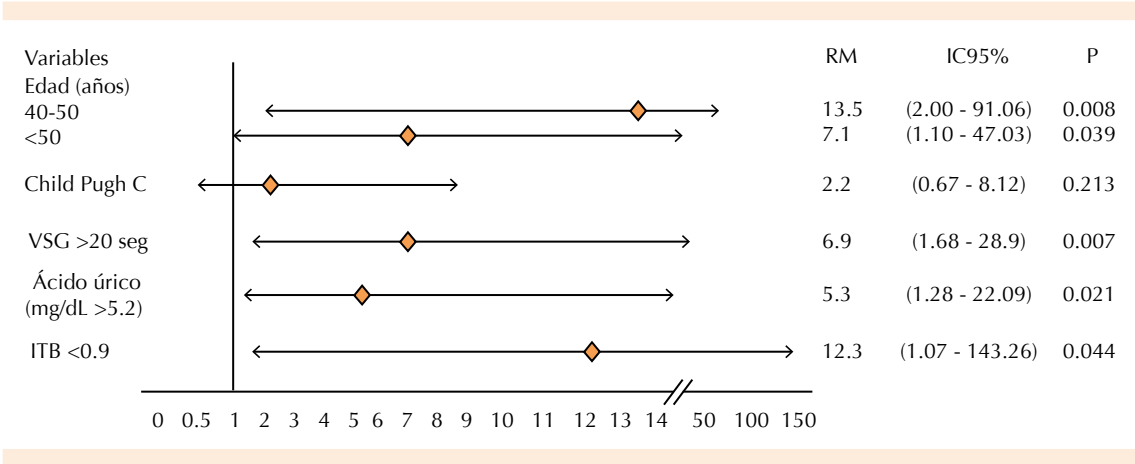


Figura 1. Riesgo asociado (RM, IC 95%). Se consideró el valor de riesgo cardiovascular descrito en las referencias 15 a 17 para cada variable analizada, además de los puntos de corte para estimar el riesgo asociado (RM y $p < 0.05$ significativa) con el para índice tobillo-brazo (ITB <0.9).

consideraciones se estimó que el índice tobillo-brazo menor de 0.9 incrementa más de 10 veces el riesgo de evolución de la aterogénesis subclínica (CIMT >0.05 cm) de forma significativa ($p=0.012$); sin embargo, tal asociación no es independiente, según el análisis de regresión logística.

Las variables asociadas con la edad e inflamación subclínica parecen tener participación importante, pues coinciden con los resultados de estudios en la población latinoamericana, norteamericana y europea; por tanto, posiblemente, la inflamación y otros mecanismos adicionales estén implicados en la aterogénesis subclínica de pacientes con daño hepático crónico.^{16,17}

Las limitantes de este estudio pueden asociarse con el diseño transversal, tamaño de la muestra, población heterogénea y muestreo no probabilístico. Así, estos resultados e hipótesis adicionales deberán comprobarse en estudios futuros, donde incluyan una muestra más amplia y, probablemente, un diseño distinto.

CONCLUSIÓN

El índice tobillo-brazo menor de 0.9 se asoció con riesgo 10 veces mayor de aterogénesis subclínica avanzada (CIMT >0.05 cm) en la población de estudio. Esto sugiere la utilidad del índice como marcador no invasivo de aterogénesis subclínica y, posiblemente, de eventos cardiovasculares en pacientes con daño hepático crónico.

REFERENCIAS

- Boletín de Estadística de Mortalidad en México, Dirección General de Información en Salud, de la Secretaría de Salud, 2003.
- Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. *J Am Med Assoc* 2008;299:2777-88.
- Guerin M, Lassel TS, Le Goff W, Farnier M, Chapman MJ. Action of atorvastatin in combined hyperlipidemia: preferential reduction of cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL1 particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:189e97.
- Kakami M, Koda M, Murawaki Y. The prevalence of atherosclerosis in cirrhotic patients: assessment of two aspects of atherosclerosis and sclerosis. *Hepatol Res* 2007;37:152-157.
- Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrosis. *J Hepatol* 2007;46:927-934.
- Mohammadi A, Habibpour H, Ghasemi-Rad M. Evaluation of carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation in middle-aged patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:661-665.
- Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
- Guo X, Li J, Pang W, Zhao M, Luo Y, Sun Y, et al. Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J* 2008;72:605-10.
- Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993;88(3):837-45.
- Targher G. et al. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *J Hepatol* 2007;46:1126-1132.
- Smith FB, Lee AJ, Price JF, van Wijk MCW, Fowkes FGR. Changes in ankle brachial index in symptomatic and asymptomatic subjects in the general population. *J Vasc Surg* 2003;38:1323-30.
- Trujillo-Alcocer JC, Flores-Escartin MH, López-Monterrubio AR, Serrano-Lozano JA. Prevalencia de enfermedad arterial periférica. *Rev Mex Angiol* 2014;42(2): 62-67.
- Loria P, Marchesini G, Nascimbeni F, Ballestri S, Maurantonio M, Carubbi F, Ratziu V, Lonardo A. Cardiovascular risk, lipidemic phenotype and steatosis. A comparative analysis of cirrhotic and non-cirrhotic liver disease due to varying etiology. *Atherosclerosis* 2014;232:99-109.
- Kozanova M, Palombo C, Eng MP, Decker J, et al. Fatty liver index gamma-glutamyltransferase, and early carotid plaques. *Hepatol* 2012;55:1406-15.
- Schargrotsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, et al. CARMELA Study Investigators. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008;121:58-65.
- Feig DI, Kang DH and Johnson RJ. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2008;359(17):1811-21.
- Cebollada J, Gimeno JA. Ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc* 2012;29(2):36-43.