



EDITORIAL

- 397 **El Colegio, su proyección internacional y sus logros**
Antonio González Chávez

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 399 **Cambio del pH de la solución dializante en la peritonitis bacteriana**
Gerardo Sánchez Hernández, José Juan Lozano Nuevo, Germán Vargas Ayala, Alberto Francisco Rubio Guerra, Noemí Rodríguez Núñez
- 409 **Efecto de dos cantidades menores de aguacate como fuente cotidiana de grasas monoinsaturadas en los lípidos séricos y membranales, función endotelial, agregación plaquetaria y proteína C reactiva en pacientes con síndrome metabólico**
Jaime Carranza, Mario Alvizouri, Álvaro Rodríguez, Yolanda Campos, Adelina Herrera, Juan Manuel Herrera, Víctor Fernando Nieto

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 425 **Papel actual de los receptores e inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa en medicina cardiovascular**
Mateo Porres Aguilar, Xavier Escudero Cañedo, Mateo Porres Muñoz
- 437 **Nuevos conceptos fisiopatológicos y diagnósticos en los síndromes coronarios agudos**
Carlos Ramírez Velázquez, José Juan Lozano Nuevo, Alberto Francisco Rubio Guerra

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 451 **Visión retro y prospectiva del ejercicio de la medicina**
Esperanza García Reyes, José Antonio Morales González, Elsa Calleja Quevedo

CASOS CLÍNICOS

- 456 **Sífilis primaria: resurgimiento del mal milenario**
Teodoro Carrada Bravo
- 463 **Carcinomatosis cerebral**
Georgina Díaz Aguilar, Joaquín Velasco Tobón, Andrés Jacobo Ruvalcaba, Cristóbal Leonel Díaz Sánchez

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 467 *Manuel Ramiro Hernández*

- 468 **ÍNDICE ACUMULATIVO DE MATERIAS DEL VOLUMEN 20, 2004**

- 470 **ÍNDICE ONOMÁSTICO DEL VOLUMEN 20, 2004**

Medicina Interna

de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA
DE MÉXICO, AC

Consejo Directivo
2003-2004

Presidente

Dr. Antonio González Chávez

Vicepresidente

Dr. Asiselo de Jesús Villagómez Ortiz

Primer Secretario Propietario

Dr. José Manuel San Román Buenfil

Primer Secretario Suplente

Dr. Rogelio Navarrete Castro

Segundo Secretario Propietario

Dr. Javier Guillermo Domínguez Herrera

Segundo Secretario Suplente

Dr. Ernesto Alcántar Luna

Tesorera

Dra. Araceli Arrijoja Guerrero

Subtesorera

Dra. Ma. Teresa García Flores

Vocal de Capítulos y Filiales Estatales

Dr. Jorge Rodríguez García

Vocal de Admisión

Dr. Miguel Ángel Vázquez López

Vocal de Prensa y Difusión

Dr. Enrique García Castañeda

Vocal de Actividades Socioculturales

Dr. Gregorio Mora Orozco

Editores

Manuel Ramiro H.

Asiselo de Jesús Villagómez

Coeditores

José Halabe Cherem

Ricardo Juárez Ocaña

Consejo Editorial

Elvira G. Alexanderson Rosas, C. Raúl Ariza Andraca, Miguel A. Arreola Pereyra, Víctor Hugco Córdova Pluma, Octavio Curiel Hernández, Alberto Frati Munari, Dionicio A. Galarza Delgado, Antonio González Chávez, Norma Juárez Díaz González, David Kersenobich, Alberto Lifshitz, Joaquín López Bárcena, Francisco Moreno, José Sifuentes Osornio, Jesús Zacarías Villarreal

Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Christopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Stefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

COMISIONES ESPECIALES

Planificación

Dr. José Manuel San Román Buenfil

Dr. Ernesto Alcántar Luna

Asuntos Internacionales

Dr. Enrique García Castañeda

Dr. Joel Rodríguez Saldaña

Honor

Dr. Francisco Moreno Rodríguez

Dr. Juan Antonio Serafín Anaya

Asesoría

Dr. Antonio González Chávez

Dr. Jorge Rodríguez García

Servicio Social Profesional

Dr. Miguel Ángel Vázquez López

Dr. Gregorio Mora Orozco

Peritos

Dr. Rogelio Navarrete Castro

Educación Médica

Dr. Javier Guillermo Domínguez Herrera

Dr. Julián Espinoza Rey

Ética y Bioética Médica

Dra. Ma. Teresa García Flores

Dr. Bernardo Tanur Tatz

Investigación

Dr. Asiselo de Jesús Villagómez Ortiz

Dr. Haiko Nellen Hummel

6

Volumen 20
noviembre-diciembre, 2004

La revista **Medicina Interna de México** es el órgano oficial del Colegio de Medicina Interna de México. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2001-112110545900-102. Certificado de Licitud de Título número 11967 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Autorizada por SEPOMEX como Publicación Periódica. Registro número PP09-0884. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica/html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>), en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina) y en LILACS.

Publicación realizada, comercializada y distribuida por **NIETO EDITORES, SA de CV**. Domicilio de la publicación: Av. Las Tzinnias 10, Col. Jardines de Coyoacán, 04890, México, DF. Tel.: 5678-2811. Fax: 5679-6591. E-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización de sus editores. Impresa por Marketing y Publicidad de México. Manuel Sotero Prieto núm. 13, Circuito Científicos, Ciudad Satélite, Naucalpan, Estado de México, CP 53100.

La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que el Colegio de Medicina Interna de México otorga a sus agremiados al corriente en el pago de sus cuotas anuales.

Fotografía de portada: San Benito (fundador de la Orden de los Benedictinos) resucitando a un monje. San Miniato al Monte, Florencia.

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx



ÍNDICE	INDEX
EDITORIAL	EDITORIAL
397 El Colegio, su proyección internacional y sus logros <i>Antonio González Chávez</i>	397 The College, its international projection and achievements <i>Antonio González Chávez</i>
ARTÍCULOS ORIGINALES	ORIGINAL ARTICLES
399 Cambio del pH de la solución dializante en la peritonitis bacteriana <i>Gerardo Sánchez Hernández, José Juan Lozano Nuevo, Germán Vargas Ayala, Alberto Francisco Rubio Guerra, Nohemí Rodríguez Núñez</i>	399 pH change in dialysis solution in bacterial peritonitis <i>Gerardo Sánchez Hernández, José Juan Lozano Nuevo, Germán Vargas Ayala, Alberto Francisco Rubio Guerra, Nohemí Rodríguez Núñez</i>
409 Efecto de dos cantidades menores de aguacate como fuente cotidiana de grasas monoinsaturadas en los lípidos séricos y membranales, función endotelial, agregación plaquetaria y proteína C reactiva en pacientes con síndrome metabólico <i>Jaime Carranza, Mario Alvizouri, Álvaro Rodríguez, Yolanda Campos, Adelina Herrera, Juan Manuel Herrera, Víctor Fernando Nieto</i>	409 Lower quantities of avocado as daily source of monounsaturated fats: effect on serum and membrane lipids, endothelial function, platelet aggregation and C-reactive protein in patients with metabolic syndrome <i>Jaime Carranza, Mario Alvizouri, Álvaro Rodríguez, Yolanda Campos, Adelina Herrera, Juan Manuel Herrera, Víctor Fernando Nieto</i>
ARTÍCULOS DE REVISIÓN	REVIEW ARTICLES
425 Papel actual de los receptores e inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa en medicina cardiovascular <i>Mateo Porres Aguilar, Xavier Escudero Cañedo, Mateo Porres Muñoz</i>	425 Current role of receptors and inhibitors of glycoproteins IIb/IIIa in cardiovascular medicine <i>Mateo Porres Aguilar, Xavier Escudero Cañedo, Mateo Porres Muñoz</i>
437 Nuevos conceptos fisiopatológicos y diagnósticos en los síndromes coronarios agudos <i>Carlos Ramírez Velázquez, José Juan Lozano Nuevo, Alberto Francisco Rubio Guerra</i>	437 New physio-pathological and diagnostic concepts in acute coronary syndromes <i>Carlos Ramírez Velázquez, José Juan Lozano Nuevo, Alberto Francisco Rubio Guerra</i>
ARTÍCULO DE OPINIÓN	OPINION ARTICLE
451 Visión retro y prospectiva del ejercicio de la medicina <i>Esperanza García Reyes, José Antonio Morales González, Elsa Calleja Quevedo</i>	451 Retrospective and prospective view of medicine practice <i>Esperanza García Reyes, José Antonio Morales González, Elsa Calleja Quevedo</i>
CASOS CLÍNICOS	CLINICAL CASES
456 Sífilis primaria: resurgimiento del mal milenar <i>Teodoro Carrada Bravo</i>	456 Primary syphilis: resurgence of the millennial illness <i>Teodoro Carrada Bravo</i>

463	Carcinomatosis cerebral <i>Georgina Díaz Aguilar, Joaquín Velasco Tobón, Andrés Jacobo Ruvalcaba, Cristóbal Leonel Díaz Sánchez</i>	463	Brain carcinomatosis <i>Georgina Díaz Aguilar, Joaquín Velasco Tobón, Andrés Jacobo Ruvalcaba, Cristóbal Leonel Díaz Sánchez</i>
467	RINCÓN DEL INTERNISTA <i>Manuel Ramiro Hernández</i>	467	THE INTERNIST'S CORNER <i>Manuel Ramiro Hernández</i>
468	ÍNDICE ACUMULATIVO DE MATERIAS DEL VOLUMEN 20, 2004	468	ACCUMULATIVE SUBJECT INDEX OF VOLUME 20, 2004
470	ÍNDICE ONOMÁSTICO DEL VOLUMEN 20, 2004	470	AUTHOR INDEX OF VOLUME 20, 2004



El Colegio, su proyección internacional y sus logros

Desde que nuestro organismo médico obtuvo el grado colegiado ha venido realizando actividades y cumpliendo objetivos que como órgano colegiado debe asumir, tarea que no ha sido fácil pero que con el esfuerzo conjunto de todos se ha ido construyendo paso a paso; no obstante, aún queda mucho por hacer.

Sin embargo, es obligación del Colegio de Medicina Interna de México esforzarse por alcanzar una proyección internacional. El primer paso ya se dio. En el pasado 27° Congreso Mundial de Medicina Interna que se celebró en la ciudad de Granada, España, del 26 de septiembre al 1 de octubre del 2004, el Colegio de Medicina Interna de México hizo patente su presencia como representante oficial de México ante la *International Society of Internal Medicine*, al participar en la asamblea general donde se aceptó al presidente en turno del Colegio de Medicina Interna como delegado oficial y representante de México ante ese organismo. En dicha asamblea el Dr. Thomas Kjellström, originario de Suecia, tomó posesión como presidente de la *International Society of Internal Medicine* y le dio la bienvenida a nuestro colegio como representante de la delegación mexicana. Esta nueva participación a nivel internacional deberá ser el objetivo primordial de los integrantes de la comisión de asuntos internacionales –de recién creación– para dar seguimiento a los planes establecidos que permitirán que la medicina interna de México tenga un papel preponderante en el mundo. Para que este objetivo se cumpla, el Colegio de Medicina Interna de México requiere necesariamente de tu participación como asociado con la firme convicción de enaltecer con orgullo el nombre de este colegio no sólo a nivel nacional sino traspasando fronteras.

Tengo el agrado de informarles que en la asamblea general celebrada con la *International Society of Internal Medicine* se establecieron las sedes de los próximos congresos mundiales de medicina interna: para el 28° congreso en el 2006, Taipei, Taiwán, para el 29° congreso en el 2008 Buenos Aires, Argentina y, por último, Australia obtuvo la votación para celebrar el 30° congreso en el 2010. En todos ellos México estará representado por el Colegio de Medicina Interna de México, por lo que con toda oportunidad éste informará los planes y programas respectivos, así como la logística que facilite la asistencia de los asociados como grupo médico a dichos acontecimientos.

Entre los logros obtenidos este año quiero informarles lo siguiente:

1. Se constituyeron diferentes grupos de estudio, entre ellos el de hipertensión arterial, obesidad, síndrome metabólico (que ya existía), resistencia bacteriana, VIH, insuficiencia cardíaca y de aterotrombosis. Algunos de ellos ya han trabajado intensamente como parte de grupos multidisciplinarios.

2. Se consolidó una publicación propia del Colegio, el “Anual Review del Colegio de Medicina Interna”, obra que saldrá editada para noviembre del 2005 y que los socios la conocerán durante el Congreso Nacional que se realizará en Veracruz.

3. En este año, históricamente, el Colegio inició por primera vez su labor social al incorporar, a sus cursos y congresos, talleres educativos para pacientes, como se realizó durante el curso internacional (para pacientes diabéticos) y como se realizará durante su precongreso, en donde el Colegio ha organizado una feria de salud con actividades educativas y de detección para pacientes diabéticos, celebrando el día mundial de la diabetes.

4. Este año, el Colegio inició su colaboración dentro de programas multidisciplinarios, en los cuales inter-

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

vienen cerca de 200 socios de toda la República y los proyectos Delta, Dom y Mío. En éstos, la participación del médico especialista en medicina interna es esencial, ya que se trata de progresos que ayudan a la capacitación del médico general para detectar factores de riesgo y favorecer la educación de pacientes para el mejor control de su enfermedad.

5. El Colegio de Medicina Interna ha interactuado de manera más activa con la Secretaría de Salud al tomar parte en grupos de consenso, con la CONAMED al participar en los procesos de peritaje, con la Sociedad de Nutrición y Endocrinología en la elaboración de un consenso y con la participación de una declaratoria de prevención de diabetes y con otras asociaciones con la participación de socios en sus programas académicos, con la Secretaría de Salud del Gobierno del Distrito Federal con la opinión del perfil del internista y sus funciones en un hospital de segundo nivel.

6. El Colegio es miembro de la CALMECAC, del cuerpo editorial del periódico Ganar-Salud, del comité de excelencia de la fundación Aventis e integrante del proyecto Modo de vida sano-personas sanas de la OPS/SSA.

7. Se inició y se continuará una campaña para que la sociedad en general conozca más acerca del especialista en medicina interna y de su participación en el cuidado de la salud de los enfermos.

8. Se estableció la medalla al mérito Dr. José Laguna García al ciudadano mexicano que se distinguió

por sus actividades en beneficio de la sociedad mexicana.

9. Por primera vez se editó material educativo en disco compacto para los médicos internistas, que se ha puesto a disposición de los asociados del Colegio.

10. Se reestructuró la organización del Colegio bajo el sistema de gestión de calidad, con el fin de establecer continuidad de sus programas a mediano y largo plazo, transparencia en sus actividades y, sobre todo, calidad en su programa de educación continua en su proceso de actualización profesional. Es grato comunicarles que el 30 de septiembre del 2004 la *International Certification of Quality Systems* otorgó al Colegio, el primero que la obtiene a nivel nacional, la certificación, bajo la norma internacional ISO 9001:2000.

Como se mencionó al inicio de este editorial, queda mucho por hacer pero queda una estructura dentro del Colegio, la cual se describió previamente, que le permitirá seguir creciendo (en un futuro pensar en la institución de una federación) dentro del contexto de la globalización y competitividad con un papel participativo de calidad en la educación médica continua del especialista en medicina interna y, por ende, con mejores profesionistas capacitados en la resolución de los problemas de salud pública del país.

Dr. Antonio González Chávez

Presidente del Colegio de Medicina Interna de México





Cambio del pH de la solución dializante en la peritonitis bacteriana

Gerardo Sánchez Hernández,* José Juan Lozano Nuevo,* Germán Vargas Ayala,* Alberto Francisco Rubio Guerra,* Nohemí Rodríguez Núñez*

RESUMEN

Antecedentes: el pH bajo y las altas concentraciones de glucosa en soluciones de diálisis peritoneal interfieren en la función normal de los macrófagos peritoneales. El pH es factor importante cuando se evalúa la biocompatibilidad de la solución dializante.

Objetivo: encontrar una diferencia en el pH de la solución dializante en pacientes con y sin peritonitis.

Material y métodos: se incluyeron pacientes de 20 a 60 años de edad con insuficiencia renal terminal en diálisis peritoneal. Después de un periodo de equilibrio se realizó un examen citológico y se midió el pH de la solución dializante. La muestra de líquido con 100 leucocitos o más por μL y 50% de neutrófilos se consideró caso de peritonitis bacteriana. Un pH > 9 se tomó como factor de riesgo al buscar relación con la peritonitis bacteriana. Los resultados se compararon con la prueba de la *t* de Student. Una $p < 0.05$ se consideró significativa.

Resultados: cincuenta pacientes ingresaron al estudio, 25 con diagnóstico de peritonitis bacteriana y 25 sin peritonitis. En el grupo de pacientes con peritonitis la media del pH fue de 8.5, y la media del pH en los pacientes sin peritonitis fue de 8.1. La razón de momios para la prevalencia fue de 3.43.

Conclusiones: después de un periodo de equilibrio, el pH de la solución dializante fue mayor en los pacientes con peritonitis bacteriana. Un pH > 9 se relaciona con peritonitis.

Palabras clave: diálisis peritoneal, peritonitis bacteriana, solución dializante, pH.

ABSTRACT

Background: Low pH and high glucose concentrations in solutions of peritoneal dialysis interfere with the normal function of peritoneal macrophages. When assessing the biocompatibility of the dialysis solution pH is an important factor.

Objective: To find one difference in pH dialysis solution among patients with and without peritonitis.

Material and methods: Patients of 20 to 60 years of age with terminal renal insufficiency in peritoneal dialysis were included. After a period of balance, a cytological test was carried out and pH dialysis solution was assessed. A sample of liquid with 100 leukocytes or more per μL and 50% of neutrophils was considered to be a case of bacterial peritonitis. A pH > 9 was considered to be a risk factor when looking for connection with bacterial peritonitis. The results were compared with the test *t* of Student. A $p < 0.05$ was considered to be significant.

Results: Fifty patients entered into the study, 25 with diagnosis of bacterial peritonitis and 25 without peritonitis. In the group of patients with peritonitis the average of pH was of 8.5 and of 8.1 in patients without it. The odds ratio for prevalence was of 3.43.

Conclusions: After a period of balance, pH solution of dialysis is higher in patients with bacterial peritonitis. pH > 9 is related to the presence of peritonitis.

Key words: peritoneal dialysis, bacterial peritonitis, dialysis solution, pH.

La peritonitis es la complicación más frecuente en los pacientes con diálisis peritoneal como tratamiento que restituye la función renal, la cual es causa frecuente de reingreso

a una unidad hospitalaria y motivo de la terminación de la diálisis peritoneal.^{1,2} La necesidad de reducir esta complicación ha traído como consecuencia un desarrollo tecnológico más eficiente en los equipos para diálisis. Asimismo, ha permitido conocer con mayor exactitud los factores implicados y la profilaxis que se requiere.^{2,3,4}

La peritonitis bacteriana es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad; por esto, una intervención oportuna mejora la calidad de vida de la mayoría de los pacientes, así como su supervivencia.^{5,6,7}

La peritonitis se define como la inflamación existente en el peritoneo; ésta no siempre es de origen

* Servicio de medicina interna, Hospital General de Ticomán, SSDF, México, DF.

Correspondencia: Dr. Gerardo Sánchez Hernández. Servicio de medicina interna, Hospital General de Ticomán. Plan de San Luis S/N, Esq. Bandera. Tel./fax: 5754-3939. E-mail: clinhta@hotmail.com
Recibido: abril, 2004. Aceptado: mayo, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

infeccioso. Para definir la peritonitis infecciosa es indispensable demostrar la existencia de microorganismos en el líquido peritoneal, lo cual no siempre se logra.

Diversos autores consideran que para que exista la peritonitis debe haber un líquido de diálisis turbio, más de 100 leucocitos por μL en el líquido peritoneal y más del 50% debe ser polimorfonucleares. La causa infecciosa se distingue de otras por el aislamiento mediante cultivo de algún microorganismo, además de la fiebre, síntomas y signos abdominales.^{2,3,4}

Los microorganismos que con mayor frecuencia causan peritonitis son los que comúnmente residen en la piel, éstos son: *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, las bacterias gramnegativas, como *E. coli* y otras enterobacterias.^{2,4}

La inmunidad humoral parece disminuir en los pacientes tratados con diálisis peritoneal. Se ha reportado que los pacientes con cuadros frecuentes de peritonitis tienen concentraciones bajas de IgG en el líquido peritoneal drenado, en comparación con los que no han manifestado dichos cuadros.^{8,9} Lo mismo ocurre con las proteínas encargadas de la opsonización.

La función de los leucocitos peritoneales en el mecanismo de fagocitosis es de gran importancia; sin embargo, la introducción del líquido dializante a la cavidad abdominal diluye la cantidad de leucocitos.^{8,9}

Las soluciones dializantes se consideran mecanismos que interfieren en la defensa local del peritoneo. Se ha observado que durante la diálisis peritoneal continua ambulatoria la monocapa mesotelial, que cubre la membrana peritoneal, puede activarse, incluso dañarse en los pacientes que reciben diálisis peritoneal por un largo periodo.^{10,11,12}

Se han apreciado cambios en el tejido conectivo submesotelial que conducen a alteraciones en la capacidad del peritoneo para actuar como órgano dializante. Estos cambios también pueden ocasionar pérdida de la ultrafiltración.^{11,12,13}

El pH bajo y las altas concentraciones de glucosa en soluciones amortiguadas con lactato, junto con productos de la degradación de glucosa que se forman durante el proceso de esterilización, alteran los mecanismos naturales de defensa local e impiden la función normal de los macrófagos peritoneales.^{11,12,13}

El pH de las soluciones dializantes se considera un factor importante en la evaluación de su biocompatibilidad.^{12,13}

Se ha postulado que, al tener un pH ácido, las soluciones de diálisis alteran los mecanismos naturales de defensa local en la cavidad peritoneal; sin embargo, no hay mucha información que examine esta situación.

El propósito de este estudio es encontrar una diferencia significativa del pH de la solución de diálisis en pacientes con y sin peritonitis, así como la relación del pH con la peritonitis.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio se incluyeron pacientes de 20 a 60 años de edad con insuficiencia renal terminal y tratamiento reemplazativo de la función renal con diálisis peritoneal, hospitalizados durante la realización de este estudio.

Se excluyeron los pacientes que durante su estancia no se dializaron, a los que no se les tomó un examen citológico del líquido de diálisis y a los que no se les midió el pH con la realización del citológico.

Se eliminaron del estudio los pacientes con disfunción del catéter de diálisis peritoneal, pacientes con peritonitis bacteriana y tratamiento antibiótico intraperitoneal, también a los que se les agregó algún medicamento a la solución de diálisis. El muestreo se hizo por cuota.

Se consideró que los pacientes con muestra turbia de líquido de diálisis, con 100 leucocitos o más por μL y 50% de neutrófilos tenían peritonitis bacteriana.

Los pacientes que ingresaron al estudio se asignaron a dos grupos: el grupo A, formado por pacientes con peritonitis; el grupo B, formado por pacientes sin peritonitis. En ambos grupos se tomó una muestra del líquido dializante después de un periodo de equilibrio de 30 minutos. Las muestras se enviaron al laboratorio clínico del hospital y se procesaron antes de las dos horas siguientes a su recolección. Con el método colorimétrico se midió el pH del líquido dializante de la muestra, con tiras reactivas con escala de medición, de acuerdo con el cambio de coloración para valores de pH de 5, 6, 7, 8 y 9 (QUIDEL Corporation, San Diego, California 92121, EUA).

Se utilizó la prueba de la *t* de Student para comparar las medias de grupos independientes. Un pH > 9 se

tomó como factor de riesgo al buscar relación con la peritonitis bacteriana. Una $p < 0.05$ se consideró significativa.

RESULTADOS

Cincuenta pacientes ingresaron al estudio, 19 hombres (38%) y 31 mujeres (62%). Veinticinco pacientes tenían diagnóstico de peritonitis, de los cuales 32% (8/25) fueron hombres y 68% (17/25) mujeres. Los otros 25 no tenían peritonitis, de los cuales 44% (11/25) fueron hombres y 56% (14/25) mujeres (cuadro 1).

Se compararon los grupos y se encontró que no hubo diferencia significativa entre uno y otro sexo.

La media de edad de los pacientes fue de 48.96 ± 9.0 años. En el grupo de peritonitis fue de 49.86 ± 9.1 años y en el grupo sin peritonitis de 48.16 ± 8.8 años, con una diferencia no significativa de 1.7 años, IC_{95} 1.7 (-3.5, 7.0). La media del pH en el grupo con peritonitis fue de 8.56 ± 0.4 y en los pacientes sin peritonitis fue de 8.16 ± 0.1 , con una diferencia significativa ($t = 2.59$, $p < 0.05$) de pH entre los grupos de 0.4, IC_{95} 0.4 (0.1, 0.6).

Al comparar el IC_{95} de las medias de pH en ambos grupos, se observa que los pacientes con peritonitis tienen un pH mayor; esta diferencia tiene significado estadístico.

El coeficiente de variación del pH medido en los pacientes con peritonitis fue de 5.86 y de 1.47 en los pacientes sin peritonitis.

Al existir una diferencia significativa en el pH se intentó establecer una relación entre el pH y la peritonitis; un $pH > 9$ se tomó como factor de riesgo de peritonitis. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Prevalencia en expuestos: 0.68

Prevalencia en no expuestos: 0.38

Prevalencia del factor de riesgo en casos: 0.52

Prevalencia del factor de riesgo en no casos: 0.24

Razón de prevalencia: 1.78

Razón de momios para la prevalencia 3.43, IC_{95} 3.43 (1.03 a 11.35) para una $p < 0.05$

DISCUSIÓN

En el presente estudio se incluyeron 50 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos: uno con peritonitis y otro sin peritonitis.

No hubo diferencia significativa en la proporción de hombres entre los grupos, tampoco en la proporción de mujeres en el grupo de pacientes con y sin peritonitis. Se puede afirmar que la composición por sexos en ambos grupos no difiere significativamente y comparar el pH del líquido dializante tampoco influye en los resultados.

No hubo diferencia significativa de edad entre el grupo de pacientes con peritonitis y el grupo sin peritonitis; por esto se puede afirmar que ambos grupos tenían una composición de edad similar. Esta variable no influyó en la diferencia del pH del líquido dializante en estos grupos. Se consideró importante calcular el coeficiente de variación del pH medido, ya que, en este estudio, la utilidad de este valor es la de indicar la reproducibilidad de las mediciones. Si la desviación estándar es pequeña en relación con la media, se puede afirmar que los resultados de la medición del pH son consistentes.

Al contrastar las mediciones del pH, se encontró una diferencia significativa en el grupo de pacientes con peritonitis y sin ella ($8.560.4$ vs $8.160.1$, $p < 0.05$). Después de un periodo de equilibrio, los pacientes con peritonitis tenían un pH mayor en la solución dializante. Al parecer no existen estudios similares para comparar los resultados encontrados.

Al comparar la media de ambos grupos y graficarla con sus respectivos intervalos de confianza (figura 1) se observa que no existe traslape de éstos, lo que demuestra que los grupos son diferentes.

Cuadro 1. Características demográficas y pH de la solución dializante en pacientes con y sin peritonitis

	Pacientes con peritonitis (n = 25)	Pacientes sin peritonitis (n = 25)
Hombres, n (%)	8 (32)	11 (44)
Mujeres, n (%)	17 (68)	14 (56)
Edad (media \pm DE)	49.86 ± 9.1	48.16 ± 8.8
pH de la solución dializante (media \pm DE)	8.56 ± 0.4	8.16 ± 0.1

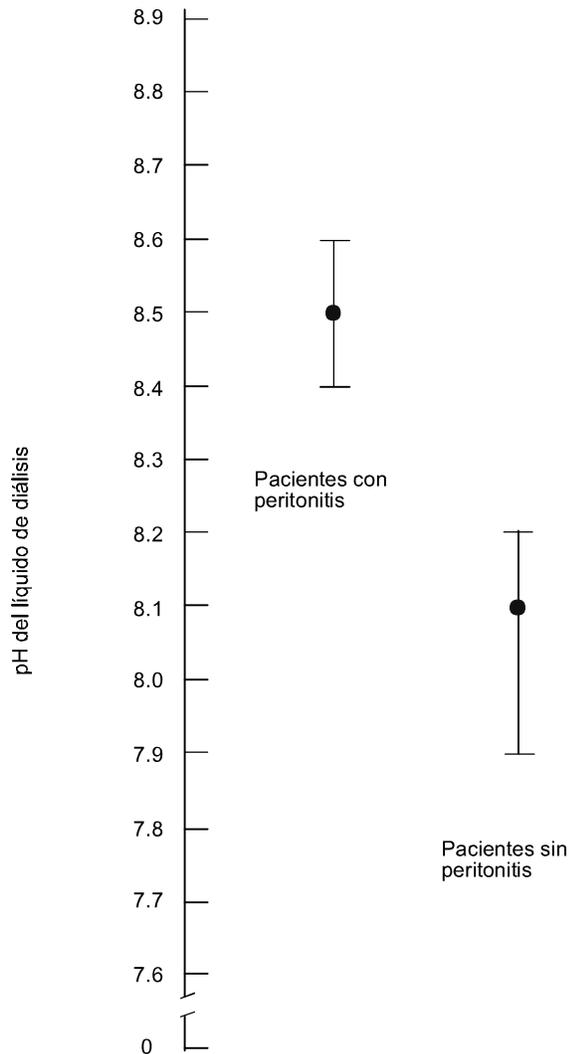


Figura 1. pH de la solución dializante después de un periodo de equilibrio, $p < 0.05$.

A pesar de existir una diferencia de pH en ambos grupos, se esperaba un pH menor en los pacientes con peritonitis, en virtud de la relación entre el pH ácido de la solución dializante y la alteración de la inmunidad celular, como han documentado diversos autores.^{8,9,10}

El pH más elevado de los pacientes con peritonitis quizá indique una pérdida de protección proporcionada por la acidez contra la invasión y reproducción de microorganismos. Esto ocurre de forma similar con los leucocitos y macrófagos. Es posible que el pH ácido interfiera en los procesos metabólicos necesarios

para los microorganismos. Los estudios posteriores dilucidarán esta aparente incongruencia.

Al considerar que el pH alto es un factor de riesgo de peritonitis bacteriana, se tomó como punto de corte un pH mayor o igual a 9 y se encontró una prevalencia del factor de riesgo mayor en el grupo de peritonitis (0.52 vs 0.24). La razón de prevalencia fue de 1.78 y la razón de momios para la prevalencia fue de 3.43 IC₉₅ 3.43 (1.03, 11.35) para una $p < 0.05$. Se demostró que existe relación entre la peritonitis y el pH mayor o igual a 9; sin embargo, el IC₉₅ que se calculó es amplio y esto indica que el tamaño de la muestra es insuficiente.

Sin lugar a dudas, es necesario realizar un estudio con un tamaño de muestra suficiente para demostrar esta relación.

Se encontró una diferencia significativa en el pH de la solución para diálisis después de un periodo de equilibrio. Este parámetro puede utilizarse como prueba diagnóstica temprana y realizarse en la cabecera del paciente, lo que permitiría iniciar el tratamiento con mayor prontitud. Sin embargo, es necesario realizar un estudio para comparar este método con los ya existentes y determinar su utilidad clínica.

CONCLUSIONES

Después de un periodo de equilibrio, el pH de la solución de diálisis fue mayor en los pacientes con peritonitis bacteriana que en los que no la tenían. Un $pH > 9$ se relaciona con peritonitis.

REFERENCIAS

1. Golper TA, Brier ME, Bunke M, Schreiber MJ, Bartlett DK, Hamilton RW, et al. Risk factors for peritonitis in long-term peritoneal dialysis: the Network 9 peritonitis and catheter survival studies. Academic Subcommittee of the Steering Committee of the Network 9 Peritonitis and Catheter Survival Studies. *Am J Kidney Dis* 1996;28(3):428-36.
2. Morey A, Lima C, Rapado C, Losada GP, Marco JE. Peritonitis per patient and year: a basic index. *Nephron* 1998;78(1):123-24.
3. Rocco M, Soucie JM, Pastan S, McClellan WM. Peritoneal dialysis adequacy and risk of death. *Kidney Int* 2000;58(1):446-57.
4. Gokal R, Mallick NP. Peritoneal dialysis. *Lancet* 1999;353:823-8.
5. Wuerth DB, Finkelstein SH, Klinger AS, Finkelstein FO. Patient assessment of quality of care in a chronic peritoneal dialysis facility. *Am J Kidney Dis* 2000;35(4):638-43.

6. Chandna SM, Schulz J, Lawrence C, Greenwood RN, Farrington K. Is there a rationale for rationing chronic dialysis? A hospital based cohort study of factors affecting survival and morbidity. *BMJ* 1999;318:217-23.
7. Sieradzki K, Roberts RB, Serur D, Hargrave J, Tomasz A. Recurrent peritonitis in a patient on dialysis and prophylactic vancomycin. *Lancet* 1998;351:880-1.
8. Findon G, Miller T. Bacterial peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis: effect on dialysis on host defense mechanisms. *Am J Kidney Dis* 1995;26(5):765-73.
9. Rapoport J, Hausmann MJ, Chaimovitz C. The peritoneal immune system and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1999;81(4):373-80.
10. Hekking LH, Zareie M, Driesprong BA, Faict D, Welten AG, de Greeuw I. Better preservation of peritoneal morphologic features and defense in rats after long-term exposure to a bicarbonate/lactate-buffered solution. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2775-86.
11. Jones S, Holmes CJ, Mackenzie RK, Stead R, Coles GA, Williams JD, et al. Continuous dialysis with bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis fluids results in a long-term improvement in ex vivo peritoneal macrophage function. *J Am Soc Nephrol* 2002;15:97-103.
12. Mackenzie RK, Jones S, Moseley A, Holmes CJ, Argyle R, Williams JD, et al. In vivo exposure to bicarbonate/lactate- and bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluids improves ex vivo peritoneal macrophage function. *Am J Kidney Dis* 2000;35(1):112-21.
13. Bajo MA, Del Peso G, Castro MA, Díaz C, Castro MJ, Gil F, et al. Effect of bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions on human mesothelial cell proliferation ex vivo. *Adv Perit Dial* 2001;17:37-41.

Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Estimados colegiados:

Informamos a ustedes que a partir de estas fechas el Colegio de Medicina Interna cuenta con un despacho de asesoría contable (**Villaguirre García y Asociados, S.C.**) y de asesoría jurídica (**Solución Integral Empresarial**), servicios que se hacen extensivos a todos ustedes como socios de este Colegio.

Villaguirre García y Asociados, S.C.

Informes:

CP Eduardo García Guzmán

CP Lorena Aguirre

CP José Manuel Villa

CP Antolin Cruz

Tels.: 5664-0130

E-mail: villaaguirregarcia@axtel.net

Esta asesoría será sin costo alguno para ustedes, de requerir la participación del profesional, el costo será siempre menor al importe ordinario.

Solución Integral Empresarial

Servicios jurídicos:

Laboral (todo tipo de demandas o emplazamientos).

Civil (representación de diversos tribunales, revisión de contratos, obligaciones en general).

Mercantil (cartera vencida, cobranzas en general, judicial o extrajudicial).

Administrativo (todo tipo de revisión o verificación de empresas, multas impuestas o cobros indebidos).

Penal (asesoría y atención en toda averiguación previa y representación en juicios penales ante juzgados).

Arrendamiento (elaboración y revisión de contratos de arrendamiento y representación en juzgados).

Familiar (cualquier problema familiar, divorcios, intestados, pensiones alimenticias, etc.).

Esta asesoría será sin costo alguno para ustedes, de requerir la participación del profesional en trámite o litigio, el costo será siempre menor al 50% del importe ordinario.

Este servicio estará disponible las 24 horas del día los 365 días del año, de requerirse, ofrecemos asistencia inmediata por el profesionista.

Informes :

Lic. David López Moreno

Tel.: 10421948, cel.: 044-55-1279-1857.

Nextel: ID 54363*12

E-mail: dlmius@terra.com.mx



pH change in dialysis solution in bacterial peritonitis

Gerardo Sánchez Hernández,* José Juan Lozano Nuevo,* Germán Vargas Ayala,* Alberto Francisco Rubio Guerra,* Nohemí Rodríguez Núñez*

RESUMEN

Antecedentes: el pH bajo y las altas concentraciones de glucosa en soluciones de diálisis peritoneal interfieren en la función normal de los macrófagos peritoneales. El pH es factor importante cuando se evalúa la biocompatibilidad de la solución dializante.

Objetivo: encontrar una diferencia en el pH de la solución dializante en pacientes con y sin peritonitis.

Material y métodos: se incluyeron pacientes de 20 a 60 años de edad con insuficiencia renal terminal en diálisis peritoneal. Después de un periodo de equilibrio se realizó un examen citológico y se midió el pH de la solución dializante. La muestra de líquido con 100 leucocitos o más por μL y 50% de neutrófilos se consideró caso de peritonitis bacteriana. Un pH > 9 se tomó como factor de riesgo al buscar relación con la peritonitis bacteriana. Los resultados se compararon con la prueba de la t de Student. Una $p < 0.05$ se consideró significativa.

Resultados: cincuenta pacientes ingresaron al estudio, 25 con diagnóstico de peritonitis bacteriana y 25 sin peritonitis. En el grupo de pacientes con peritonitis la media del pH fue de 8.5, y la media del pH en los pacientes sin peritonitis fue de 8.1. La razón de momios para la prevalencia fue de 3.43.

Conclusiones: después de un periodo de equilibrio, el pH de la solución dializante fue mayor en los pacientes con peritonitis bacteriana. Un pH > 9 se relaciona con peritonitis.

Palabras clave: diálisis peritoneal, peritonitis bacteriana, solución dializante, pH.

ABSTRACT

Background: Low pH and high glucose concentrations in solutions of peritoneal dialysis interfere with the normal function of peritoneal macrophages. When assessing the biocompatibility of the dialysis solution pH is an important factor.

Objective: To find one difference in pH dialysis solution among patients with and without peritonitis.

Material and methods: Patients of 20 to 60 years of age with terminal renal insufficiency in peritoneal dialysis were included. After a period of balance, a cytological test was carried out and pH dialysis solution was assessed. A sample of liquid with 100 leukocytes or more per μL and 50% of neutrophils was considered to be a case of bacterial peritonitis. A pH > 9 was considered to be a risk factor when looking for connection with bacterial peritonitis. The results were compared with the test t of Student. A $p < 0.05$ was considered to be significant.

Results: Fifty patients entered into the study, 25 with diagnosis of bacterial peritonitis and 25 without peritonitis. In the group of patients with peritonitis the average of pH was of 8.5 and of 8.1 in patients without it. The odds ratio for prevalence was of 3.43.

Conclusions: After a period of balance, pH solution of dialysis is higher in patients with bacterial peritonitis. pH > 9 is related to the presence of peritonitis.

Key words: peritoneal dialysis, bacterial peritonitis, dialysis solution, pH.

* Servicio de medicina interna, Hospital General de Ticomán, SSDF, México, DF.

Correspondence: Dr. Gerardo Sánchez Hernández. Servicio de medicina interna, Hospital General de Ticomán. Plan de San Luis S/N, Esq. Bandera. Tel./fax: 5754-3939. E-mail: clinhta@hotmail.com
Received: April, 2004. Accepted: May, 2004.

Translation: Tim Anderson

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Peritonitis is the most common complication in patients undergoing peritoneal dialysis as renal replacement therapy. This condition is a common cause of both rehospitalization and termination of peritoneal dialysis.^{1,2} The need to reduce this complication has led to the development of more technologically efficient dialysis equipment. It has also led to a more precise understanding of the factors involved and the prophylaxis required.²⁻⁴

Bacterial peritonitis is one of the principal causes of morbidity and mortality; for this reason, timely intervention improves quality of life and survival for the majority of patients.⁵⁻⁷

Peritonitis is defined as inflammation in the peritoneum; it is not always of infectious origin. In order to define infectious peritonitis, demonstration of microorganisms in the peritoneal fluid is crucial, something that is not always accomplished.

Various study authors agree that in order for peritonitis to exist, there must be turbidity in dialysis fluid of more than 100 leukocytes per μL in peritoneal fluid, more than 50% of which should be polymorphonuclear. The infectious cause is distinguished from others through isolation by culture of a given microorganism, as well as by fever, symptoms and abdominal signs.²⁻⁴

The microorganisms that most often cause peritonitis are those that commonly reside in the skin; they are: *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, gram-negative bacteria such as *E. coli* and other enterobacteria.^{2,4}

Humoral immunity appears to decrease in patients treated with peritoneal dialysis. According to reports, patients with frequent cases of peritonitis have low concentrations of IgG in drained peritoneal fluid, in comparison with those who have not manifested such symptoms.^{8,9} The same occurs with proteins that assist in opsonization.

The function of peritoneal leukocytes in the mechanism of phagocytosis is extremely important; however, the introduction of dialysis fluid to the abdominal cavity dilutes leukocyte quantity.^{8,9}

Dialysis solutions have been involved as mechanisms that interfere with the local defense of the peritoneum. According to observations, during continuing ambulatory peritoneal dialysis, the mesothelial monolayer that covers the peritoneal membrane can be irritated and even harmed in patients receiving long-term peritoneal dialysis.¹⁰⁻¹²

There are changes in the submesothelial connective tissue that affect the capacity of the peritoneum to function as a dialyzing agent. These changes can also cause loss of ultrafiltration.¹¹⁻¹³

Low pH and high glucose concentrations in solutions mediated by lactate, together with glucose

reducing agents that form during the sterilization process, alter the natural local defense mechanisms and impede the normal function of peritoneal macrophages.¹¹⁻¹³

The pH of dialyzing solutions is an important factor in the evaluation of its biocompatibility.^{12,13} Some authors have postulated that if there is acidic pH, dialysis solutions alter the natural local defense mechanisms in the peritoneal cavity; however there is limited information available with respect to such circumstances.

The proposal of this study is to find a significant difference in the pH of dialysis solution in patients who have peritonitis and those who do not, as well as to find the relation between pH and peritonitis.

MATERIAL AND METHODS

Patients included in this study were between 20 and 60 years of age, had terminal renal insufficiency, were undergoing renal replacement treatment with peritoneal dialysis, and were hospitalized during this study.

We excluded patients: who did not undergo dialysis during the study, in whom a cytological examination of dialysis fluid was not performed, or in whom measurement of pH was not performed during cytological examination.

We eliminated patients who entered with dysfunction of peritoneal dialysis catheter, with bacterial peritonitis who received intraperitoneal antibiotic treatment, and those for whom another medication had been combined with dialysis treatment. Quota sampling was used.

Bacterial peritonitis was considered to exist when: dialysis fluid sample tested for cytological turbidity had 100 leukocytes or more per μL , with 50% neutrophils.

Patients entering the study were assigned to two groups: Group A was formed of peritonitis patients, and Group B was formed of those who did not have peritonitis. In both groups, a dialysis fluid sample was taken after an equilibration period of 30 minutes. Samples were sent to a clinical laboratory at the hospital and processed within two hours. The pH of the sampled dialysis fluid was measured using colorimetric scales with reactive strips in accordance

with color change for pH values of 5, 6, 7, 8 and 9. (QUIDEL Corp., San Diego, Calif., 92121, USA)

The Student T test was used to compare averages of independent groups. A pH > 9 was considered a risk factor upon determining a relation with bacterial peritonitis. $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

50 patients entered the study, 19 men (38%) and 31 women (62%). 25 patients had diagnosis of peritonitis, of whom 32% (8/25) were men and 68% (17/25) were women. The other 25 did not have peritonitis, of whom 44% (11/25) were men and 56% (14/25) were women. (Table 1)

Table 1. Demographic characteristics and pH of dialysis solution in patients that had peritonitis and those who did not

	<i>Patients with peritonitis (n = 25)</i>	<i>Patients without peritonitis (n = 25)</i>
Men, n (%)	8 (32)	11 (44)
Women, n (%)	17 (68)	14 (56)
Age (media \pm SD)	49.86 \pm 9.1	48.16 \pm 8.8
pH of the dialysis solution (media \pm SD)	8.56 \pm 0.4	8.16 \pm 0.1

Upon comparing the groups, no significant difference was found between genders.

Average age was 48.96 \pm 9.0 years. Average age of the peritonitis group was 49.86 \pm 9.1 years, and 48.16 \pm 8.8 years in the group that did not have peritonitis, with a nonsignificant difference of 1.7 years, IC₉₅ 1.7 (-3.5, 7.0). Average pH in the peritonitis group was 8.56 \pm 0.4 and in the patients who did not have peritonitis, 8.16 \pm 0.1, with a significant difference ($t=2.59$, $p < 0.05$) of pH between the groups of 0.4 IC₉₅ 0.4 (0.1, 0.6).

After comparing IC₉₅ of pH averages of the two groups, it was noted that patients with peritonitis had higher pH; this difference was statistically significant.

Variation coefficient for pH measured in the patients with peritonitis was 5.86, and 1.47 in those who did not have peritonitis.

When there was a significant difference in pH, there was an intention to establish a difference between pH and peritonitis; a pH > 9 was considered a risk factor for peritonitis. The following results were obtained:

Prevalence in exposed of 0.68

Prevalence in nonexposed of 0.38

Risk factor prevalence in cases of 0.52

Risk factor prevalence in non-cases of 0.24

Prevalence ratio of 1.78

Prevalence odds ratio of 3.43, IC₉₅ 3.43 (1.03 to 11.35) for a $p < 0.05$

DISCUSSION

50 patients were included in this study. They were divided into two groups: those with peritonitis and those who did not have peritonitis.

There was no significant difference in the proportion of men between groups, nor in the proportion of women. Gender composition did not differ significantly in either group; comparison of pH in dialysis liquid does not influence the results, either.

There was no significant age difference between the group that had peritonitis and the group that did not; for this reason it can be affirmed that age composition for both groups was similar; this variable did not have an influence in the differences in pH of dialysis liquid of the two groups. Calculation of variation coefficient of measured pH was considered important, given that in this study, the usefulness of this value is its potential for indicating reproducibility of measurements. If standard deviation is small in relation to the average, it can be affirmed that the results of pH measurements are consistent.

Upon contrasting pH measurements, a significant difference was detected between the group that had peritonitis and that which did not (8.560.4 vs 8.160.1, $p < 0.05$). After a equilibration period, the patients with peritonitis had a higher pH in dialysis solution. It appears that no similar studies exist to compare the results obtained.

After comparing the average for both groups and recording them with their respective confidence intervals (figure 1) it is noted that no overlap exists between the two, which demonstrates that the groups are different.

Despite pH difference between both groups, a lower pH was hoped for in the patients with peritonitis, given that the relationship between acidic pH of the dialysis solution and alteration of cellular immunity has been documented by various authors.⁸⁻¹⁰

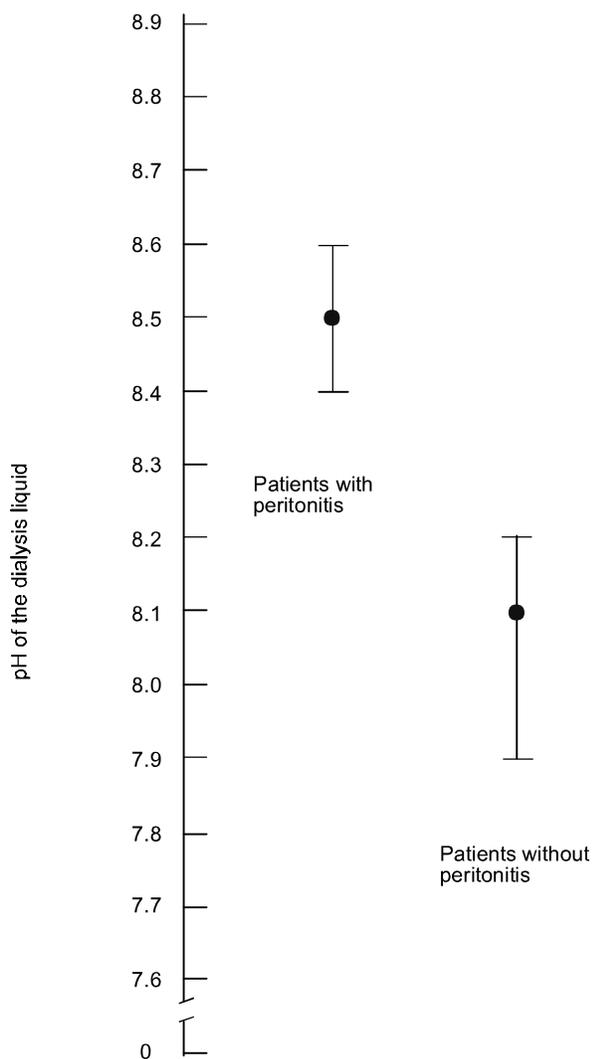


Figure 1. pH of dialyzing solution after a equilibration period, $p < 0.05$.

The higher pH found in patients with peritonitis perhaps indicates a loss of protection provided by acidity against invasion and reproduction of microorganisms. This occurs in a similar manner with leukocytes and macrophages. It is possible that acidic pH interferes with the metabolic processes necessary for microorganisms. Later studies will clarify this apparent incongruity.

In order to establish a relationship between pH and bacterial peritonitis, considering that pH is a risk factor, the cutoff point was determined to be pH greater than or equal to 9, and greater risk factor prevalence

was found in the peritonitis group (0.52 vs 0.24). Prevalence ratio was 1.78 and odds ratio for prevalence was 3.43 IC₉₅ 3.43 (1.03, 11.35) for a $p < 0.05$. It was shown that a relationship existed between peritonitis and a pH greater than or equal to 9; nevertheless, the calculated IC₉₅ is ample, which indicates that the sample size is insufficient.

Without doubt, it is necessary to undertake a study with a sample size sufficient to demonstrate this relationship.

A significant difference was found in pH of dialysis solution after a equilibration period. This parameter can be used as early diagnostic proof, and can be used in the initial evaluation of the patient, allowing for earlier application of treatment. Nevertheless, it is necessary to undertake a study to compare this method with those that already exist in order to compare their clinical usefulness.

CONCLUSIONS

After a equilibration period, pH of dialysis solution was greater in patients that had bacterial peritonitis than in those who did not. A pH > 9 was related with peritonitis.

REFERENCES

1. Golper TA, Brier ME, Bunke M, Schreiber MJ, Bartlett DK, Hamilton RW, et al. Risk factors for peritonitis in long-term peritoneal dialysis: the Network 9 peritonitis and catheter survival studies. Academic Subcommittee of the Steering Committee of the Network 9 Peritonitis and Catheter Survival Studies. *Am J Kidney Dis* 1996;28(3):428-36.
2. Morey A, Lima C, Rapado C, Losada GP, Marco JE. Peritonitis per patient and year: a basic index. *Nephron* 1998;78(1):123-24.
3. Rocco M, Soucie JM, Pastan S, McClellan WM. Peritoneal dialysis adequacy and risk of death. *Kidney Int* 2000;58(1):446-57.
4. Gokal R, Mallick NP. Peritoneal dialysis. *Lancet* 1999;353:823-8.
5. Wuerth DB, Finkelstein SH, Klinger AS, Finkelstein FO. Patient assessment of quality of care in a chronic peritoneal dialysis facility. *Am J Kidney Dis* 2000;35(4):638-43.
6. Chandna SM, Schulz J, Lawrence C, Greenwood RN, Farrington K. Is there a rationale for rationing chronic dialysis? A hospital based cohort study of factors affecting survival and morbidity. *BMJ* 1999;318:217-23.
7. Sieradzki K, Roberts RB, Serur D, Hargrave J, Tomasz A. Recurrent peritonitis in a patient on dialysis and prophylactic vancomycin. *Lancet* 1998;351:880-1.
8. Findon G, Miller T. Bacterial peritonitis in continuous ambulatory



Efecto de dos cantidades menores de aguacate como fuente cotidiana de grasas monoinsaturadas en los lípidos séricos y membranales, función endotelial, agregación plaquetaria y proteína C reactiva en pacientes con síndrome metabólico

Jaime Carranza,* Mario Alvizouri,* Álvaro Rodríguez,* Yolanda Campos,* Adelina Herrera,* Juan Manuel Herrera,* Víctor Fernando Nieto*

RESUMEN

Antecedentes: el aguacate como fuente de grasas monoinsaturadas ha demostrado efectos benéficos en el perfil lipídico. Las grandes cantidades que se utilizan de este fruto dificultan el apego a largo plazo del manejo dietético.

Objetivo: determinar el efecto de dos cantidades menores de aguacate Hass a las previamente utilizadas como fuente cotidiana de grasas, en el perfil de lípidos séricos y membranales, agregación plaquetaria, proteína C reactiva y función endotelial en pacientes con síndrome metabólico.

Material y métodos: estudio prospectivo, al azar, abierto, ciego para los evaluadores de laboratorio y ultrasonográfico. Modelo cruzado, que incluyó 20 pacientes con criterios clínicos de síndrome metabólico, los cuales fueron sometidos a dos dietas enriquecidas con aguacate (1 y 2 g por kg de peso corporal) para sustituir las fuentes habituales de grasas saturadas. Se les midió el perfil de lípidos séricos en la membrana de eritrocitos, agregación plaquetaria, proteína C reactiva de alta sensibilidad y vasodilatación dependiente de flujo, al principio y a las cuatro semanas de cada periodo dietético, con un periodo de lavado de cuatro semanas entre ellos.

Resultados: ambas dietas redujeron significativamente las concentraciones de colesterol total (CT) y el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Asimismo, incrementaron el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) con mejoría de los índices aterogénicos. La dieta de 1 g produjo incremento significativo de los triglicéridos (TG). Ambas intervenciones provocaron reducción de los ácidos esteárico y araquidónico, y aumento de los ácidos oleico y eicosapentaenoico séricos. En las membranas de eritrocitos sólo hubo incremento del ácido oleico y reducción del esteárico. No hubo cambios en la agregación plaquetaria en respuesta al difosfato de adenosina (ADP) ni en las concentraciones de proteína C reactiva. Ambas dietas provocaron aumento de la vasodilatación en la función endotelial, dependiente del flujo medido en la arteria humeral en ayuno.

Conclusiones: la administración de cantidades menores de aguacate para sustituir las grasas saturadas mejora el perfil de lípidos séricos y membranales, así como los índices de aterogenicidad y la función vasomotora endotelial en pacientes con síndrome metabólico.

Palabras clave: aguacate, grasas monoinsaturadas, lípidos séricos, función endotelial, agregación plaquetaria, proteína C reactiva, síndrome metabólico.

ABSTRACT

Background: Avocado, as a monounsaturated fatty acids source, has demonstrated a beneficial effect on the serum lipid profile. The previously administered amounts of avocado have been large and that makes difficult the long term adherence to the dietetic treatment.

Objective: To determine the effects of two smaller amounts of avocado Hass than previously studied on the serum and cell membrane lipid profile, platelet aggregation, C-reactive protein and endothelial function in patients with metabolic syndrome.

Material and methods: Prospective, randomized, open, blind for laboratory and ultrasound evaluators, crossover trial. Twenty patients with metabolic syndrome in agreement to NCEP, ATP III were included. Subjects received two avocado-enriched diets, 1 and 2 grams per kg of body weight in replacement of usual saturated fatty acid sources, during four weeks, with a four-week washout period between diets. Serum and erythrocyte membrane lipid profile, platelet aggregation, high sensitivity C-reactive protein and flow-mediated vasodilatation were measured at the start and the end of each dietetic period.

Results: Both avocado-enriched diets reduced the level of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), and increased the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) with a significant improvement of atherogenic indexes. Diet with 1 gram of avocado increased significantly the level of triglycerides. Both diets reduced the serum levels of stearic and araquidonic fatty acids, and increased the amounts of oleic and eicosapentaenoic fatty acids. On erythrocyte membrane, fatty acids avocado-enriched diets increased oleic acid and decreased stearic acid amounts. There were no changes in platelet aggregation, neither in response to adenosine diphosphate (ADP) nor in C-reactive protein serum levels. Both diets increased the flow-dependent vasodilatation measured in brachial artery in fast conditions.



Conclusions: Lower amounts of avocado previously studied in replacement of saturated fat sources improve the serum and membrane lipid profile, atherogenic indexes and vasomotor endothelial function in patients with metabolic syndrome.

Key words: avocado, mono-unsaturated fats, serum lipid, endothelial function, platelet aggregation, C-reactive protein, metabolic syndrome.

En reportes previos¹⁻⁵ se demostró que la administración de aguacate como fuente de grasas monoinsaturadas, en cantidades similares a las utilizadas en países como Grecia,⁶ donde la fuente principal es el aceite de oliva, tiene un efecto benéfico en el perfil lipídico. Sin embargo, en dichos estudios la cantidad de aguacate que se administra es de una a una pieza y media, equivalente a 2.8 y 4.1 g de pulpa por kg de peso. Esto implica consumir una ración grande del fruto de manera cotidiana y, a su vez, favorece el abandono del tratamiento. Se observó que al mejorar el perfil de lípidos séricos se beneficia la función endotelial,⁷ lo que puede tener implicaciones importantes en relación con la prevención del desencadenamiento de la aterosclerosis y sus complicaciones. Esto fue motivo de preocupación para buscar la cantidad diaria suficiente de aguacate e inducir los cambios en el perfil lipídico, la función endotelial, la agregación plaquetaria y las concentraciones de proteína C reactiva en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Participaron 20 pacientes de uno y otro sexo, los cuales reunieron los criterios del síndrome metabólico del *National Cholesterol Education Program* (NCEP).⁸ Fue un estudio prospectivo, al azar, abierto y ciego para los evaluadores de las variables a estudiar.⁹ Asimismo, fue un modelo cruzado en el que se compararon dos dosis de aguacate: 1 y 2 g de pulpa de aguacate Hass por kilogramo de peso corporal, durante cuatro semanas, con un periodo de lavado de cuatro semanas entre los periodos experimentales. El aguacate se administró

todas las mañanas en el comedor de la unidad de investigación del Hospital General Dr. Miguel Silva. A los participantes se les aconsejó evitar las fuentes habituales de grasas saturadas: leche entera, quesos añejos, crema, carnes grasosas, pastelillos, galletas y frituras hechas con manteca vegetal, aceites de coco y palma y tortillas de harina.

Se midieron los controles a las cuatro semanas de cada periodo de intervención dietética: peso, índice de masa corporal (IMC), colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Se calcularon el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con la fórmula de Friedewald y los índices aterogénicos de Kannel (LDL/HDL) y Castelli (CT/HDL). Se estimó el porcentaje de ácidos grasos séricos y en las membranas de eritrocitos, la agregación plaquetaria, la función endotelial y las concentraciones séricas de proteína C reactiva.

El colesterol total, los triglicéridos y las lipoproteínas de alta densidad se midieron en el suero que se obtuvo después de 12 horas de ayuno y de reposo de 20 minutos en posición sedente. Se aplicó un torniquete durante menos de un minuto, a fin de asegurar la obtención de sangre corriente. La medición se hizo con reactivos de la casa Bioxon y un colorímetro Metrolab 330. Para calcular las LDL, se utilizó la fórmula de Friedewald:¹⁰ $LDL = CT - (HDL + TG/5)$.

Con el fin de determinar el perfil de ácidos grasos séricos, se tomó 1 mL de suero y se revolvió con 2.5 mL de mezcla de Bloor (una parte de éter dietílico y tres de etanol). Las proteínas se separaron mediante filtración con papel filtro Watman núm. 1. El sobrenadante se evaporó a sequedad en baño maría a 60° C. Posteriormente, se resuspendieron las muestras en 2 mL de éter de petróleo. Los ácidos grasos se transformaron en ésteres metilados de ácidos grasos y se agregó 1.25 mL de solución alcohólica de metilato de sodio 0.1 N y agua destilada. Las muestras se separaron en dos etapas. Se extrajo por completo la capa orgánica superior y se evaporó al ajustar un volumen constante de 0.1 mL, bajo una corriente suave de nitrógeno. De estas muestras, se

* Unidad de investigación del Hospital General Dr. Miguel Silva; Facultad de Medicina Dr. Ignacio Chávez de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

Recibido: septiembre, 2004. Aceptado: octubre, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

inyectó 1 μ L en un cromatógrafo de gases Perkin Elmer Autosystem XL con detector de ionización a la flama y una columna capilar Supelco 24125 Omegawax™ 320 (30 M x 0.32 mm DI y 0.25 μ m film), para realizar la identificación de los ácidos grasos. Se utilizaron los estándares de lípidos y mezclas: Lipid Standard 189-1, 189-3, 189-5, A-9298, D-2569, E-2012 y L6503 de la compañía Sigma Chemicals en Estados Unidos.

Con el fin de medir el porcentaje de ácidos grasos en las membranas de eritrocitos, se tomaron 4.5 mL de sangre total con citrato de sodio (0.5 mL) como anticoagulante; se separó el plasma por centrifugación a 1500 revoluciones por minuto durante cinco minutos. Los eritrocitos se lavaron y centrifugaron cinco veces con una solución salina isotónica. Se tomaron muestras de 1.5 mL de paquete eritrocitario y se mezclaron con 2.5 mL de mezcla Bloor. El procedimiento fue el mismo para los ácidos grasos en suero.

Para determinar la agregación plaquetaria, se tomaron muestras de 4.5 mL de sangre, las cuales se homogeneizaron con 0.5 mL de citrato de sodio como anticoagulante. Posteriormente, se centrifugó a 900 revoluciones por minuto para obtener un plasma rico en plaquetas (PRP). Las muestras del PRP se colocaron en un agregómetro Chrono Log modelo 440VS y se utilizó una solución de difosfato de adenosina (ADP) 2×10^{-4} M como agregante. Se calculó el porcentaje de agregación a los 30, 60 y 90 segundos después de la estimulación con difosfato de adenosina.

La proteína C reactiva se midió en un nefelómetro BN-100 de Dade Behring, al utilizar el suero de pacientes con ayuno mínimo de ocho horas. La función endotelial se evaluó mediante el cálculo de la vasodilatación que depende del flujo,¹¹ mediante un equipo de ultrasonido doppler de alta resolución, con transductores arteriales de 10 megahertz. Se midió el calibre de la arteria humeral del brazo derecho de control, posterior a la oclusión de la arteria con el brazalete de un esfigmomanómetro convencional a 60 mmHg por encima de la presión sistólica, durante cinco minutos. Al minuto de liberar la oclusión, se calculó en el mismo segmento de la arteria humeral y se compararon el diámetro y el área arterial obtenidos con base en el control. El procedimiento se realizó en ayuno y entre cuatro y cinco horas después del desayuno. El desayuno control de 450 kcal consistió en 120 mL de leche entera de vaca,

180 mL de jugo de naranja, 200 mL de agua, dos rebanadas de pan blanco con 30 g de margarina y 60 g de jamón. El desayuno durante la dieta con aguacate sustituyó la leche entera por leche descremada, y la margarina y el jamón por la cantidad de aguacate previamente calculada por cada kg de peso del paciente.

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión. Asimismo, se efectuaron las pruebas de la t de Student pareada y la del análisis de variancia de una vía. Los valores de p menores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Las características de los pacientes al inicio del estudio se muestran en el cuadro 1. Los pacientes diabéticos e hipertensos recibieron tratamiento farmacológico, mismo que no se modificó a lo largo del estudio. Éste se suspendió cuatro semanas antes de iniciar el estudio para los que tomaban algún antiagregante o estatinas. Hubo obesidad definida por índice de masa corporal (IMC) > 27 en 14 casos y dos con sobrepeso definido como índice de masa corporal > 25 . Sólo cuatro tuvieron un IMC normal (19 a 24). Todos los pacientes tenían concentraciones de HDL menores de 40 mg/dL y 15 sujetos tenían triglicéridos por encima de 150 mg/dL. Los datos con respecto al peso, el índice de masa corporal, la proteína C reactiva y el plasma rico en plaquetas se muestran en el cuadro 2.

Cuadro 1. Características iniciales de los pacientes

Sexo	9 hombres/11 mujeres
Peso	71.4 \pm 13 kg
Talla	1.56 \pm 0.10 m
IMC	29.1 \pm 4.09 kg/m ²
Tensión arterial sistólica	125 \pm 17.6 mmHg
Tensión arterial diastólica	75 \pm 9 mmHg
Frecuencia cardíaca	69 \pm 12 latidos/minuto
Hipertensión arterial	16 (80%)
Diabetes mellitus tipo 2	5 (25%)

IMC: índice de masa corporal.

En ninguna de las intervenciones dietéticas hubo modificaciones en el peso y en el índice de masa corporal. El colesterol total se redujo significativamente con la dieta de 2 g y en ambas hubo incrementos de HDL y descensos de LDL, con mejorías significativas en los

índices aterogénicos. Los triglicéridos aumentaron con la dieta de 1 g y no cambiaron con la de 2 g. No hubo modificaciones en la proteína C reactiva en ninguna de las dos dietas.

Cuadro 2. Peso, índice de masa corporal, lípidos séricos, índices aterogénicos y proteína C reactiva

	Control	1 g	2 g
Peso (kg)	71.4 ± 13	70.7 ± 12.8	70.2 ± 11.1
IMC	29.1 ± 4.09	28.8 ± 3.9	29.1 ± 3.81
CT (mg/dL)	201.3 ± 32	195 ± 30.7	185 ± 24.2*
TG (mg/dL)	185 ± 52.4	223 ± 48*	207 ± 44.8
HDL (mg/dL)	32.7 ± 3.5	42.8 ± 2.3*	43.4 ± 2.8*
LDL (mg/dL)	124.7 ± 40.5	107.4 ± 26.4*	99.8 ± 24.8*
LDL/HDL	3.8 ± 1.4	2.5 ± 0.6*	2.3 ± 0.6*
CT/HDL	6.2 ± 1.3	4.5 ± 0.7*	4.2 ± 0.6*
PCR (mg/dL)	0.45 ± 0.23	0.39 ± 0.14	0.51 ± 0.34

IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva.

* $p < 0.05$ vs control.

En el cuadro 3 se muestra el porcentaje de ácidos grasos séricos de control, en relación con los dos periodos experimentales. Como puede observarse, hubo descensos significativos en las concentraciones séricas de ácido esteárico y ácido araquidónico. Asimismo, hubo incrementos en las de ácido oleico y ácido eicosapentaenoico en las dos dietas con aguacate. El porcentaje de ácidos grasos en las membranas de eritrocitos se muestra en el cuadro 4.

Cuadro 3. Porcentaje de ácidos grasos en suero

	Control	1 g	2 g
Láurico	0.002	0	0.001
Mirístico	0.32	0.2	0.3
Miristoleico	0.81	0.7	0.8
Palmitico	5.08	4.7	4.7
Palmitoleico	20.9	20.7	19.7
Margárico	0.54	0.1	0.3
Esteárico	4.89	1.1*	2.0*
Oleico	9.61	13.8*	12.8*
Linoleico	26.2	28.5	28.2
γ -linolénico	20.28	18.9	19.6
Linolénico	1.04	0.5	1.2
Araquídico	0.2	0	0.1
Araquidónico	2.97	1.6*	1.9*
Eicosapentaenoico	0.003	0.25*	0.14*
Behénico	0.004	0.002	0.001
Docosahexaenoico	0.011	0.001	0.001

* $p < 0.05$ vs control.

Cuadro 4. Porcentaje de ácidos grasos en la membrana de eritrocitos

	Control	1 g	2 g
Láurico	0.03	0.08	0.11
Mirístico	0.6	0.38	0.59
Miristoleico	0.07	0.05	0.08
Palmitico	23.4	24.5	23.9
Palmitoleico	0.25	0.16	0.14
Margárico	2.99	1.79	1.79
Esteárico	15.6	12.4*	11.3*
Oleico	16.8	21.2*	21.5*
Linoleico	12.2	12.7	13.6
γ -linolénico	2.44	1.83	1.83
Linolénico	2.02	2.2	2.18
Araquídico	1.59	0.81	0.82
Araquidónico	11.1	12.3	12.1
Eicosapentaenoico	0.19	0.04	0.06
Behénico	0.06	0.03	0.02
Docosahexaenoico	0.18	0.1	0.07

* $p < 0.05$ vs control.

En el cuadro anterior se aprecia cómo con las dietas de aguacate se produjo reducción del ácido esteárico e incremento del oleico en la membrana de los eritrocitos; ambos fueron significativos. El porcentaje de agregación plaquetaria tras el estímulo con difosfato de adenosina se muestra en el cuadro 5. Con ninguna de las dietas hubo cambios significativos en los porcentajes de agregación plaquetaria obtenidos después del estímulo proagregante. En el cuadro 6 se muestra la función endotelial en condiciones de ayuno, representada como el cambio en el área de la arteria humeral después de la estimulación mecánica del endotelio.

No hubo diferencias entre los valores del diámetro o el área arterial y los tratamientos en condiciones de ayuno; sin embargo, sí las hubo entre el valor previo y posterior al estímulo, ya que el delta de control fue de 2.5 mm², mientras que con 1 g de aguacate fue de 3.36 y con 2 g de 4.81 ($p < 0.05$). En la figura 1 se muestran los cambios como porcentaje de dilatación. La función endotelial posprandial se muestra en la cuadro 7 y en la figura 2.

Salvo en la evaluación posestímulo de la dieta de 2 g, el área de la arteria humeral fue significativamente mayor en condiciones de posprandio que con el estado de ayuno. Sin embargo, las diferencias no fueron significativas en la respuesta endotelial representada como delta. El control tuvo un delta de 2.86 mm². Con la dieta de 1 g fue de 3.63 y con la de 2 g, de 3.7.

Cuadro 5. Porcentaje de agregación plaquetaria tras el estímulo con difosfato de adenosina

Control			1 g			2 g		
30 seg.	60 seg.	90 seg.	30 seg.	60 seg.	90 seg.	30 seg.	60 seg.	90 seg.
14.8	25.6	27	11.7	19.9	20.9	11.3	19.5	19.7

Cuadro 6. Área de la arteria humeral antes y después de estimular el endotelio en ayuno

Control		1 g		2 g	
Preestímulo	Postestímulo	Preestímulo	Postestímulo	Preestímulo	Postestímulo
12.4 mm ²	15 mm ²	11.9 mm ²	15.3 mm ²	11.5 mm ²	16.3 mm ²

Cuadro 7. Área de la arteria humeral antes y después de estimular el endotelio posprandial

Control		1 g		2 g	
Preestímulo	Postestímulo	Preestímulo	Postestímulo	Preestímulo	Postestímulo
14.2 mm ^{2*}	17.08 mm ^{2*}	13.2 mm ^{2*}	16.9 mm ^{2*}	13.08 mm ^{2*}	16.8 mm ²

*p<0.05 vs el valor en ayuno.

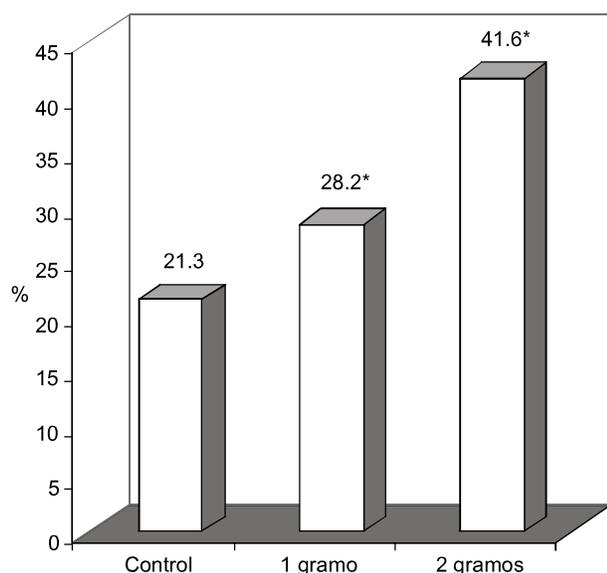


Figura 1. Porcentaje de vasodilatación dependiente del flujo en ayuno. *p < 0.05 vs control.

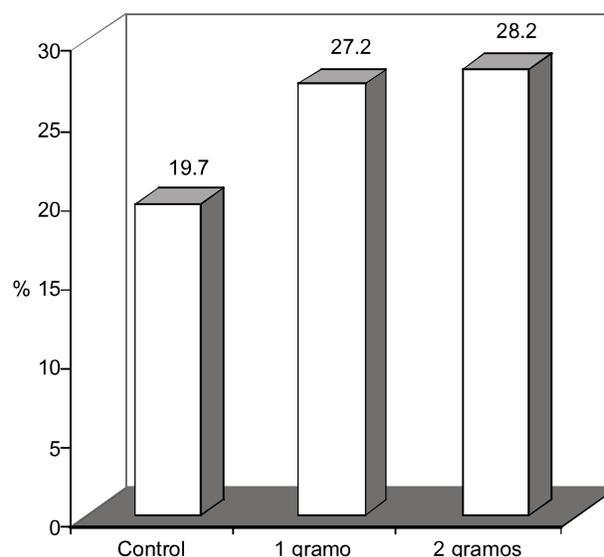


Figura 2. Porcentaje de vasodilatación dependiente del flujo posprandial.

DISCUSIÓN

De acuerdo con las guías internacionales más reconocidas del tratamiento de la diabetes, la hipertensión y las dislipidemias,^{12,13,14} las grasas monoinsaturadas son las que más se recomiendan

para sustituir las grasas saturadas y los carbohidratos. El aguacate es la fuente más abundante de ácidos grasos monoinsaturados (oleico) de nuestro medio;^{1,15} por ende, es necesario incorporarlo en las recomendaciones dietéticas para el manejo de esas enfermedades.

En el reporte aquí referido, se obtuvieron descensos de las LDL similares (-13.8 y -19.9%) a los obtenidos en pacientes diabéticos y con dislipidemia fenotipo IV, pero con mayores porciones de aguacate en su dieta. Esto se logró al utilizar cantidades más pequeñas de aguacate, sin cambio en la ingestión calórica total, lo cual se refleja en la ausencia de modificaciones del peso de los pacientes. Asimismo, fue notorio el incremento de las HDL (30.8 y 32.7%), similar al obtenido en los pacientes dislipidémicos fenotipo IV en dietas con menores proporciones de aguacate.¹⁶ Esto sugiere que los efectos son similares en la dieta que controla las proporciones de nutrientes y en la recomendación más extrapolable a la práctica clínica, con menores cantidades del fruto para sustituir las grasas saturadas. Lo que no se modificó de manera favorable fueron las concentraciones de triglicéridos; incluso hubo incremento significativo con la dieta de 1 g, situación que no se había reportado en los estudios anteriores. Esto puede deberse a que el aguacate representa un volumen importante de alimento. Cuando sus cantidades son mayores, puede reemplazar no sólo las grasas saturadas sino las fuentes de carbohidratos en la dieta. Por ende, si se reduce la cantidad diaria ingerida, ante la recomendación de restringir las grasas saturadas, los pacientes pueden aumentar el consumo de fuentes de hidratos de carbono y esto incrementaría la concentración de triglicéridos séricos. De cualquier manera, al modificar favorablemente las concentraciones de LDL y HDL, los índices aterogénicos mejoran notablemente, tanto el de Kannel (LDL/HDL), como el de Castelli (CT/HDL). Esto implica una relación entre las lipoproteínas protectoras (HDL) con respecto al colesterol presente en las lipoproteínas aterogénicas, llamado también colesterol no-HDL.

Las modificaciones en la proporción de ácidos grasos séricos y en las membranas de eritrocitos indican cómo el cambio en la fuente de grasas de la dieta se refleja en los tipos de ácidos grasos que se incorporan en los diferentes compartimentos tisulares. Es notable que la concentración de ácido esteárico y de ácido graso saturado descienda; mientras que el ácido oleico, el principal monoinsaturado del aguacate, aumente. Esto se refleja en el cambio de la relación de ácidos grasos insaturados/ácidos grasos saturados séricos, de 1.02 de control a 1.27 y 1.34, con 1 y 2 g de aguacate, respec-

tivamente. Otro hecho interesante es el descenso sérico de las concentraciones de ácido araquidónico, principal precursor de los prostanoideos y leucotrienos, y el aumento del ácido eicosapentaenoico y ácido ω -3, precursor de prostanoideos vasodilatadores y antiagregantes. Estos cambios pudieran estar implicados en el efecto benéfico del aguacate en procesos inflamatorios crónicos, como la artritis reumatoide y el asma.^{17,18}

La activación y la agregación plaquetarias son fenómenos que determinan la mayor parte de las complicaciones clínicas de la aterosclerosis. Estos procesos también se relacionan con la composición de ácidos grasos de las membranas celulares,¹⁹ que, a su vez, dependen de la cantidad y tipo de grasas consumidas en la dieta. En estudios previos de pacientes diabéticos que consumen mayor cantidad de aguacate, se observó reducción en la agregación plaquetaria en respuesta al difosfato de adenosina.¹⁶ Sin embargo, en el presente ensayo no se observó un cambio significativo de este parámetro, lo cual tal vez se deba a la menor cantidad de aguacate utilizado. Está pendiente explorar el tipo de reacciones a los proagregantes de la primera fase de agregación, como colágena o catecolaminas, que no dependen de la expresión secundaria de receptores plaquetarios después de la activación inicial.

La proteína C reactiva, considerada un indicador de inflamación sistémica, se postuló como un marcador independiente del riesgo de enfermedades cardiovasculares; sin embargo, un metanálisis reciente demostró que no hubo un valor de predicción mayor que el de los factores de riesgo tradicionales, como el colesterol total, el tabaquismo y la tensión arterial sistólica.²⁰ En el presente ensayo no hubo modificaciones en las concentraciones circulantes de este marcador, a pesar de que se obtuvo mejoría en las concentraciones lipídicas y en la respuesta vasomotora del endotelio. Por lo general, éstas se relacionan con fenómenos inflamatorios vasculares. Habría que considerar si las concentraciones circulantes de este tipo de marcadores realmente reflejan lo que ocurre a nivel tisular, especialmente en el espacio subendotelial o dentro de una placa de ateroma. Es probable que los efectos lesivos de la proteína C reactiva dependan de su unión con la fosfatidilcolina oxidada en las LDL, las cuales promueven la fagocitosis por macrófagos y la forma-

ción de células espumosas.²¹ Estos procesos escapan al alcance de las mediciones de estudios clínicos como el nuestro.

La medición clínica de la función endotelial demostró ser un elemento de valor de predicción del riesgo de eventos coronarios.^{22,23} Las respuestas vasomotoras de la arteria humeral se correlacionan estrechamente con las de las arterias coronarias.^{24,25} El método que se utilizó en este estudio fue confiable y reproducible,^{26,27} aun entre evaluadores independientes. En nuestro medio, este método se utiliza para determinar los valores de vasodilatación dependiente del flujo en voluntarios sanos²⁸ y en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.²⁹ Se encontró que los pacientes participantes tenían una función endotelial de control inferior a la reportada para los voluntarios sanos (en aproximadamente 35%), pero similar a la encontrada en pacientes con hipertensión, diabetes, dislipidemias y tabaquismo.²⁹ La intervención dietética con aguacate mejora notablemente la respuesta vasomotora endotelial en ayuno, de una forma que parece dosis dependiente; de modo que con los 2 g de aguacate se alcanza el nivel de reacción encontrado en voluntarios sanos.²⁸ Llama la atención el hecho de que la arteria humeral tiene una luz más amplia en condiciones posprandiales, lo cual puede reflejar las condiciones hemodinámicas propias de este estado. Esto impidió que la intervención dietética con aguacate provocara una reacción vasodilatadora significativa. La mejoría de la función endotelial después de las dietas con aguacate puede explicarse por los cambios que produce en las lipoproteínas séricas; sin embargo, también puede deberse a los efectos a nivel vascular local. Ejemplo de ello son la reducción en la oxidación de las LDL, que ya ha sido reportada con el ácido oleico,³⁰ o los cambios en la liberación de prostanoides y tromboxanos derivados del ácido araquidónico, que participan en la fase inflamatoria del proceso de aterogénesis,³¹ mismo que se inhibe a nivel experimental por dietas ricas en aceite de aguacate.³²

CONCLUSIONES

Las dietas de 1 y 2 g de pulpa de aguacate por kg de peso corporal, que equivale a medio aguacate diario, las cuales sustituyen las fuentes habituales de grasas

saturadas, mejoran el perfil de lípidos y lipoproteínas séricas y membranales. Asimismo, producen mayor reacción vasomotora endotelial ante el estímulo mecánico del incremento del flujo vascular. Estos cambios pueden ser de gran importancia en la prevención de problemas cardiovasculares secundarios a aterosclerosis y apoyan la recomendación de utilizar este fruto como la fuente cotidiana de grasas en nuestra dieta.

REFERENCIAS

1. Alvizouri M, Carranza J, Herrera JE, Chávez F, Amescua JL. Effects of avocado as a source of monounsaturated fatty acids on plasma lipid levels. *Arch Med Res* 1992;23:163-7.
2. Colquhoun DM, Moores D, Somerset SM, Humphries JA. Comparison of the effects on lipoproteins and apolipoproteins of a diet high in monounsaturated fatty acids enriched with avocado, and a high carbohydrate diet. *Am J Clin Nutr* 1992;56:671-7.
3. Lerman I, Ichazo S, Zamora J, Cardoso G, Posadas C. Effect of high monounsaturated fatty diet enriched with avocado in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:311-5.
4. Carranza J, Alvizouri M, Alvarado MR, Chávez F, Gómez M, Herrera JE. Efectos del aguacate sobre los niveles de lípidos séricos en pacientes con dislipidemias fenotipo II y IV. *Arch Inst Cardiol Mex* 1995;65:342-8.
5. López I, Frati A, Hernández B, et al. Monounsaturated fatty acids (avocado) rich diet for mild hypercholesterolemia. *Arch Med Res* 1996;27:519-23.
6. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41:S1-211.
7. Esper RJ, Machado R, Vláriño J, et al. Endothelium dependent response in hypercholesterolemic coronary artery disease patients under the effects of simvastatin and enalapril, either separately or combined. *Am Heart J* 2000;140:684-9.
8. National Institutes of Health: Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda MD: National Institutes of Health; 2001. NHI Publication 01-3670.
9. Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. *Blood Press* 1992;1:113-9.
10. Rosenfeld L. Lipoprotein analysis. Early methods in the diagnosis of atherosclerosis. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:1101-10.
11. Sorensen K, Celermajer DS, Spiegelhalter, et al. Non-invasive measurement of endothelium dependent arterial responses in man: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74:247-53.
12. Lovejoy JC, Smith SR, Champagne CM, et al. Effects of diet enriched in saturated (palmitic), monounsaturated (oleic), or trans (elaidic) fatty acids on insulin sensitivity and substrate oxidation in healthy adults. *Diabetes Care* 2002;25:1283-8.
13. Evidence based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related

- complications. American Diabetes Association. Diabetes Care 2003;26(suppl1):S51-S61.
14. Carson JA. Terapia nutricional para la dislipidemia. Current Diabetes Reports-Latin America 2004;3:114-21.
 15. Slater GC, Shankman S, Shepherd JS, Alfin-Slater RB. Seasonal variation in the composition of California avocados. J Agric Food Chem 1975;23:468.
 16. Carranza J. El aguacate: la fruta nacional de la salud. Atherosclerosis 1998;1:49-53.
 17. Alanís JA, Alvizouri M, Guzmán C, Alvizouri MM, Ramírez AB. Efecto de una dieta de aguacate en el tratamiento de la artritis reumatoide. Memorias del XIX Congreso Nacional de Medicina Interna. Med Int Mex 1996;12(Suppl 1):108.
 18. Alvizouri M. Mecanismo del efecto del aguacate en la artritis reumatoide. Memorias del cuarto simposio "La investigación en el área de la salud en Michoacán", 15 al 19 de julio 1996;p:41.
 19. Peterson DB, Fisher K, Carter RD, Mann J. Fatty acid composition of erythrocytes and plasma triglyceride and cardiovascular risk in Asian diabetic patients. Lancet 1994;343:1528.
 20. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Engl J Med 2004;350:1387-97.
 21. Chang MK, Binder CJ, Torzewsky M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: fosforylcholine of oxidized phospholipids. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:13043-8.
 22. Schachinger V, Britten M, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circulation 2000;101:1899.
 23. Neunteufl T, Heher S, Katzenchlager R, Wolfl G. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. Am J Cardiol 2000;86:207-10.
 24. Anderson TJ, Uehata A, Gerard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and the peripheral circulation. J Am Coll Cardiol 1995;26:1235-41.
 25. Sorensen KE, Kristensen IB, Celermajer DS. Atherosclerosis in the human brachial artery. J Am Coll Cardiol 1997;29:318-22.
 26. Esper RJ. Interrogando al endotelio. Rev Argent Cardiol 2000;68:429-39.
 27. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. J Am Coll Cardiol 2002;39:257-65.
 28. Carranza J, Sánchez LF, Chávez F. Propuesta de un método de exploración física para evaluar clínicamente la función endotelial en humanos. Memorias del Encuentro Nacional de Investigadores en Salud, San Juan del Río, Querétaro 2001;p:66.
 29. Jaubert J, Sánchez LF, Morales VH, Carranza J. Evaluación de repuesta del endotelio al estímulo de isquemia e hiperflujo mediante ultrasonido Doppler y mediciones de presión arterial diastólica radial en pacientes de riesgo cardiovascular. Memorias del 10º Congreso Nacional de la Sociedad de Hipertensión Arterial de México, México, DF, 2002;p:33.
 30. Reaven P, Grasse BJ, Miller E, Steinberg D, Witztum JL. Effects of oleate-rich and linoleate-rich diets on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in mildly hypercholesterolemic subjects. J Clin Invest 1993;91:668.
 31. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-26.
 32. Alvizouri M, Corral A, Rodríguez A, Chávez F. El aceite de aguacate en la prevención de aterosclerosis experimental inducida con colesterol. Med Int Mex 2003;19:67-72.

Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Me permito informar a ustedes que el día 21 de octubre del 2004, en Sesión del Consejo Directivo del CMIM, se aprobó por unanimidad instituir la **Medalla al Mérito Dr. José Laguna**, la cual se otorgará a un ciudadano mexicano que sea merecedor del mismo por su destacada participación en beneficio de la sociedad mexicana.

Dr. Antonio González Chávez
Presidente del Colegio de Medicina Interna



Lower quantities of avocado as daily source of monounsaturated fat: effect on serum and membrane lipids, endothelial function, platelet aggregation and C-reactive protein in patients with metabolic syndrome

Jaime Carranza,* Mario Alvizouri,* Álvaro Rodríguez,* Yolanda Campos,* Adelina Herrera,* Juan Manuel Herrera,* Víctor Fernando Nieto*

RESUMEN

Antecedentes: el aguacate como fuente de grasas monoinsaturadas ha demostrado efectos benéficos en el perfil lipídico. Las grandes cantidades que se utilizan de este fruto dificultan el apego a largo plazo del manejo dietético.

Objetivo: determinar el efecto de dos cantidades menores de aguacate Hass a las previamente utilizadas como fuente cotidiana de grasas, en el perfil de lípidos séricos y membranales, agregación plaquetaria, proteína C reactiva y función endotelial en pacientes con síndrome metabólico.

Material y métodos: estudio prospectivo, al azar, abierto, ciego para los evaluadores de laboratorio y ultrasonográfico. Modelo cruzado, que incluyó 20 pacientes con criterios clínicos de síndrome metabólico, los cuales fueron sometidos a dos dietas enriquecidas con aguacate (1 y 2 g por kg de peso corporal) para sustituir las fuentes habituales de grasas saturadas. Se les midió el perfil de lípidos séricos en la membrana de eritrocitos, agregación plaquetaria, proteína C reactiva de alta sensibilidad y vasodilatación dependiente de flujo, al principio y a las cuatro semanas de cada periodo dietético, con un periodo de lavado de cuatro semanas entre ellos.

Resultados: ambas dietas redujeron significativamente las concentraciones de colesterol total (CT) y el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Asimismo, incrementaron el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) con mejoría de los índices aterogénicos. La dieta de 1 g produjo incremento significativo de los triglicéridos (TG). Ambas intervenciones provocaron reducción de los ácidos esteárico y araquidónico, y aumento de los ácidos oleico y eicosapentaenoico séricos. En las membranas de eritrocitos sólo hubo incremento del ácido oleico y reducción del esteárico. No hubo cambios en la agregación plaquetaria en respuesta al difosfato de adenosina (ADP) ni en las concentraciones de proteína C reactiva. Ambas dietas provocaron aumento de la vasodilatación en la función endotelial, dependiente del flujo medido en la arteria humeral en ayuno.

Conclusiones: la administración de cantidades menores de aguacate para sustituir las grasas saturadas mejora el perfil de lípidos séricos y membranales, así como los índices de aterogenicidad y la función vasomotora endotelial en pacientes con síndrome metabólico.

Palabras clave: aguacate, grasas monoinsaturadas, lípidos séricos, función endotelial, agregación plaquetaria, proteína C reactiva, síndrome metabólico.

ABSTRACT

Background: Avocado, as a monounsaturated fatty acids source, has demonstrated a beneficial effect on the serum lipid profile. The previously administered amounts of avocado have been large and that makes difficult the long term adherence to the dietetic treatment.

Objective: To determine the effects of two smaller amounts of avocado Hass than previously studied on the serum and cell membrane lipid profile, platelet aggregation, C-reactive protein and endothelial function in patients with metabolic syndrome.

Material and methods: Prospective, randomized, open, blind for laboratory and ultrasound evaluators, crossover trial. Twenty patients with metabolic syndrome in agreement to NCEP, ATP III were included. Subjects received two avocado-enriched diets, 1 and 2 grams per kg of body weight in replacement of usual saturated fatty acid sources, during four weeks, with a four-week washout period between diets. Serum and erythrocyte membrane lipid profile, platelet aggregation, high sensitivity C-reactive protein and flow-mediated vasodilatation were measured at the start and the end of each dietetic period.

Results: Both avocado-enriched diets reduced the level of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), and increased the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) with a significant improvement of atherogenic indexes. Diet with 1 gram of avocado increased significantly the level of triglycerides. Both diets reduced the serum levels of estearic and araquidonic fatty acids, and increased the amounts of oleic and eicosapentaenoic fatty acids. On erythrocyte membrane, fatty acids avocado-enriched diets increased oleic acid and decreased estearic acid amounts. There were no changes in platelet aggregation, neither in response to



adenosine diphosphate (ADP) nor in C-reactive protein serum levels. Both diets increased the flow-dependent vasodilatation measured in brachial artery in fast conditions.

Conclusions: Lower amounts of avocado previously studied in replacement of saturated fat sources improve the serum and membrane lipid profile, atherogenic indexes and vasomotor endothelial function in patients with metabolic syndrome.

Key words: avocado, mono-unsaturated fats, serum lipid, endothelial function, platelet aggregation, C-reactive protein, metabolic syndrome.

Previous studies¹⁻⁵ have shown that the use of avocado as a source of monounsaturated fat has a beneficial effect on lipid profile when used in quantities similar to those in countries like Greece,⁶ where olive oil is the principal source. In the previous studies, the quantity of avocado administered has been approximately one and a half pieces, or the equivalent of 2.8 to 4.1 g of flesh per kilogram of weight. This implies that daily consumption of a large quantity of avocado is conducive to the discontinuation of lipid treatment. It has been shown that by improving lipid profile, endothelial function improves,⁷ which could have important implications for the prevention of atherosclerosis and its complications. For this reason there have been various attempts to determine the sufficient daily quantity of avocado and thereby induce changes in lipid profile, endothelial function, platelet aggregation, and C-reactive protein concentrations in high-cardiovascular risk patients.

MATERIAL AND METHODS

Twenty patients of both sexes participated. All met the criteria for metabolic syndrome determined by the National Cholesterol Education Program (NCEP).⁸ The study was prospective, randomized, open and blind.⁹ Likewise, it was a crossover model in which two doses of avocado were compared: 1 and 2 g of Hass avocado flesh per kilogram of body weight, during four weeks, with a cleansing period of four weeks between experimental phases. Avocado was administered every morning at the dining hall of the investigative unit of Dr. Miguel Silva General Hospital. Participants were

* Unidad de investigación, Hospital General Dr. Miguel Silva; Facultad de Medicina Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

Received: September, 2004. Accepted: October, 2004.

Translation: Tim Anderson.

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

advised to avoid traditional sources of saturated fat: whole milk, aged cheeses, cream, fatty meats, snack cakes, cookies and fried foods made with vegetable fats, coconut and palm oil, and flour tortillas.

Controls were measured at four weeks of each dietary intervention: weight, body mass index (BMI), total cholesterol (TC), triglycerides, and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol. Low-density lipoprotein (LDL) was calculated with the Friedewald formula; the atherogenic indexes of Kannel (LDL/HDL) and Castelli (TC/HDL) were also calculated. Serum fatty acid percentage was estimated, and in erythrocyte membranes, platelet aggregation, endothelial function, and C-reactive protein serum concentrations were estimated.

Total cholesterol, triglycerides, and high-density lipoprotein were measured in serum obtained following 12 hours' fasting and 20 minutes of rest in sitting position. A tourniquet was applied for less than a minute to assure obtainment of flowing blood. Measurement was made with Bioxon reactivities and a Metrolab 330 colorimeter. To calculate LDL, the Friedewald formula was used:¹⁰ $LDL = TC - (HDL + TG/5)$.

To determine serum fatty acid profile, 1 mL of serum was taken and mixed with 2.5 mL of Bloor mixture (one part diethyl ether and three parts ethanol). The proteins were separated by filtration with Whatman No. 1 filter paper. The remaining mixture evaporated to dryness in hot water bath at 60° C. Afterwards, samples were resuspended in 2 mL of petroleum ether. Fatty acids were transformed in methylized esters of fatty acids and 1.25 mL of sodium methylate 0.1 N alcohol solution with distilled water added. The samples were separated in two stages. The upper organic layer was extracted and evaporated after adjusting a constant volume of 0.1 mL, under a mild current of nitrogen. Of these samples, 1 µL was injected into a Perkin Elmer Autosystem XL gas chromatograph with flame ionization detector and a Supelco 24125 Omegawax™ 320 capillary column (30 M x 0.32 mm DI and 0.25 µm

film) to identify fatty acids. Lipid and mixed standards were used: lipid standard 189-1, 189-3, 189-5, A-9298, D-2569, E-2012 and L6503, from Sigma Chemicals, United States.

To measure the percentage of fatty acids in the erythrocyte membranes, 4.5 mL of total blood with sodium citrate (0.5 mL) was taken as anticoagulant; plasma was separated by centrifuge at 1500 revolutions per minute for five minutes. Erythrocytes were washed and centrifuged five times with an isotonic saline solution. Samples of 1.5 mL of erythrocyte pack were taken and mixed with 2.5 mL of Bloor mixture. The same procedure was used for serum fatty acids.

To determine platelet aggregation, samples of 4.5 mL of blood were taken, and homogenized with 0.5 mL sodium citrate as anticoagulant. Afterwards, the samples were centrifuged at 900 revolutions per minute to obtain platelet-rich plasma (PRP). The PRP samples were placed in a ChronoLog model 440VS aggregometer, with adenosine diphosphate (ADP) 2×10^{-4} M solution as aggregant. Aggregation percentage was calculated at 30, 60 and 90 seconds after stimulation with adenosine diphosphate.

C-reactive protein was measured in a Dade Behring BN-100 nephelometer, when serum was used from patients who had fasted at least eight hours. Endothelial function was measured through calculation of flow-dependent vasodilation,¹¹ with high resolution Doppler ultrasound, with 10 megahertz arterial transducers. Diameter of the right humeral artery of the control was measured, after occlusion of the artery with conventional sphygmomanometer bracelet 60 mmHg above systolic pressure, for five minutes. During the minute of release of occlusion, the same segment of the humeral artery was calculated, and diameter and arterial area obtained with base in the control were compared. The procedure was performed during fasting, and between four and five hours after breakfast. The control breakfast of 450 kcal consisted of 120 mL of whole cow milk, 180 mL of orange juice, 200 mL of water, two slices of white bread with 30 g of margarine and 60 g of ham. For breakfast during the avocado diet, whole milk was replaced with skim milk, and the margarine and ham were replaced with the quantity of avocado previously calculated for each kilogram of patient weight.

Descriptive statistical analysis was performed with central tendency and dispersion measures. Also, paired t Student tests and one-way variance analysis were performed. P values lower than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Patient characteristics at the study's onset are shown in table 1. Diabetic and hypertensive patients received pharmacological treatment, which was not modified during the study. This was suspended four weeks before initiation of the study for those who took antiaggregants or statins. There was obesity, defined as body mass >27 , in 14 cases and two cases of overweight, defined as body mass index >25 . Only four subjects had a normal BMI (19 to 24). All patients had HDL concentrations below 40 mg/dL and 15 subjects had triglycerides above 150 mg/dL. Data about weight, body mass index, C-reactive protein and platelet-rich plasma are shown in table 2.

Table 1. Initial patient characteristics

Sex	9 males/11 females
Weight	71.4 ± 13 kg
Height	1.56 ± 0.10 m
BMI	29.1 ± 4.09 kg/m ²
Systolic blood pressure	125 ± 17.6 mmHg
Diastolic blood pressure	75 ± 9 mmHg
Cardiac frequency	69 ± 12 beats/minute
Arterial hypertension	16 (80%)
Type 2 diabetes mellitus	5 (25%)

BMI: body mass index.

Table 2. Weight, body mass index, serum lipids, atherogenic indexes and C-reactive protein

	Control	1 g	2 g
Weight (kg)	71.4 ± 13	70.7 ± 12.8	70.2 ± 11.1
BMI	29.1 ± 4.09	28.8 ± 3.9	29.1 ± 3.81
TC (mg/dL)	201.3 ± 32	195 ± 30.7	185 ± 24.2*
TG (mg/dL)	185 ± 52.4	223 ± 48*	207 ± 44.8
HDL (mg/dL)	32.7 ± 3.5	42.8 ± 2.3*	43.4 ± 2.8*
LDL (mg/dL)	124.7 ± 40.5	107.4 ± 26.4*	99.8 ± 24.8*
LDL/HDL	3.8 ± 1.4	2.5 ± 0.6*	2.3 ± 0.6*
TC/HDL	6.2 ± 1.3	4.5 ± 0.7*	4.2 ± 0.6*
CRP (mg/dL)	0.45 ± 0.23	0.39 ± 0.14	0.51 ± 0.34

BMI: body mass index; CRP: C-reactive protein.

* p < 0.05 vs control.

There was no modification in weight or body mass index in any of the dietary interventions. Total cholesterol was reduced significantly with the 2 g diet and both diets had increases in HDL and drops in LDL, with significant improvements in atherogenic indexes. Triglycerides rose with the 1 g diet and did not change with the 2 g diet. There were no modifications in C-reactive protein in any of the diets.

Table 3 shows the control serum fatty acid percentages, in relation with the two experimental periods. As can be seen, there were significant declines in serum concentrations of stearic acid and arachidonic acid. Furthermore, there were increases in concentrations of oleic acid and eicosapentaenoic acid in both avocado diets. The percentage of fatty acids in the erythrocyte membranes is shown in table 4.

Table 3. Serum fatty acid percentage

	Control	1 g	2 g
Lauric	0.002	0	0.001
Myristic	0.32	0.2	0.3
Myristoleic	0.81	0.7	0.8
Palmitic	5.08	4.7	4.7
Palmitoleic	20.9	20.7	19.7
Margaric	0.54	0.1	0.3
Stearic	4.89	1.1*	2.0*
Oleic	9.61	13.8*	12.8*
Linoleic	26.2	28.5	28.2
γ -linolenic	20.28	18.9	19.6
Linolenic	1.04	0.5	1.2
Arachidic	0.2	0	0.1
Arachidonic	2.97	1.6*	1.9*
Eicosapentaenoic	0.003	0.25*	0.14*
Behenic	0.004	0.002	0.001
Docosahexaenoic	0.011	0.001	0.001

*p<0.05 vs control.

In the previous table, it can be noted how the avocado diets produced a reduction in stearic acid and an increase in oleic acid of the erythrocyte membrane; both were significant. The percentage of plaque aggregation after adenosine diphosphate stimulation is shown in table 5. None of the diets produced significant changes in platelet aggregation percentages obtained after proaggregatory stimulation. Table 6 shows endothelial function in fasting state, represented as change in the area of the humeral artery after mechanical endothelial stimulation.

Table 4. Fatty acid percentage in erythrocyte membrane

	Control	1 g	2 g
Lauric	0.03	0.08	0.11
Myristic	0.6	0.38	0.59
Myristoleic	0.07	0.05	0.08
Palmitic	23.4	24.5	23.9
Palmitoleic	0.25	0.16	0.14
Margaric	2.99	1.79	1.79
Stearic	15.6	12.4*	11.3*
Oleic	16.8	21.2*	21.5*
Linoleic	12.2	12.7	13.6
γ -linolenic	2.44	1.83	1.83
Linolenic	2.02	2.2	2.18
Arachidic	1.59	0.81	0.82
Arachidonic	11.1	12.3	12.1
Eicosapentaenoic	0.19	0.04	0.06
Behenic	0.06	0.03	0.02
Docosahexaenoic	0.18	0.1	0.07

*p<0.05 vs control.

There were no differences between the values of diameter or arterial area and treatments in fasting state; however, there were differences between the value previous to and after stimulation, given that the delta of the control was 2.5 mm² while with 1 g of avocado it was of 3.36 and with 2 g of 4.81 (p<0.05). Changes as percentage of dilation appear in figure 1. Postprandial endothelial function is shown in table 7 and figure 2.

Except for the post-stimulation evaluation of the 2 g diet, humeral artery area was significantly greater in postprandial conditions than during fasting. However, the differences were not significant in the endothelial response represented as delta. The control had a delta of 2.86 mm². With the 1 g diet it was of 3.63 and with the 2 g diet it was of 3.7.

DISCUSSION

According to the most recognized international guidelines for treatment of diabetes, hypertension and dislipidemia,¹²⁻¹⁴ monounsaturated fat is most often recommended for the replacement of saturated fat and carbohydrates. Avocado is the most abundant source of monounsaturated fatty acids (oleic) in our setting;^{1,15} finally, it is necessary to incorporate it in dietary recommendations for the management of these diseases.

Table 5. Platelet aggregation percentage after adenosine diphosphate stimulation

Control			1 g			2 g		
30 sec.	60 sec.	90 sec.	30 sec.	60 sec.	90 sec.	30 sec.	60 sec.	90 sec.
14.8	25.6	27	11.7	19.9	20.9	11.3	19.5	19.7

Table 6. Humeral artery area before and after endothelial stimulation in fasting state

Control		1 g		2 g	
Prestimulation	Poststimulation	Prestimulation	Poststimulation	Prestimulation	Poststimulation
12.4 mm ²	15 mm ²	11.9 mm ²	15.3 mm ²	11.5 mm ²	16.3 mm ²

Table 7. Humeral artery area before and after postprandial endothelial stimulation

Control		1 g		2 g	
Prestimulation	Poststimulation	Prestimulation	Poststimulation	Prestimulation	Poststimulation
14.2 mm ² *	17.08 mm ² *	13.2 mm ² *	16.9 mm ² *	13.08 mm ² *	16.8 mm ²

*p<0.05 vs fasting value.

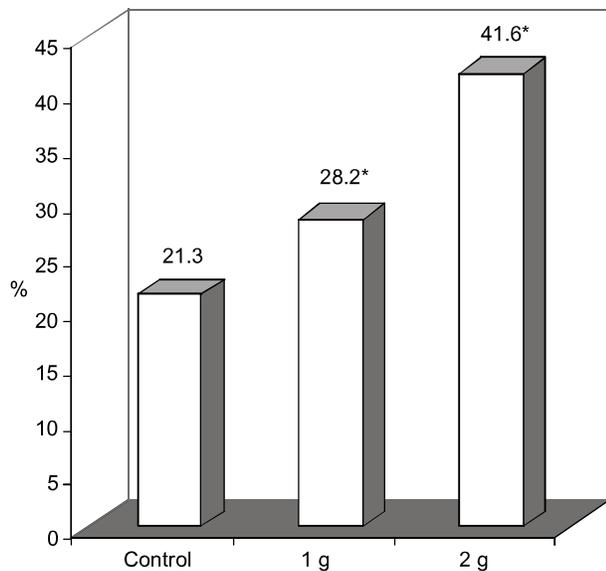


Figure 1. Percentage of flow dependent vasodilation in fasting state. *p < 0.05 vs control.

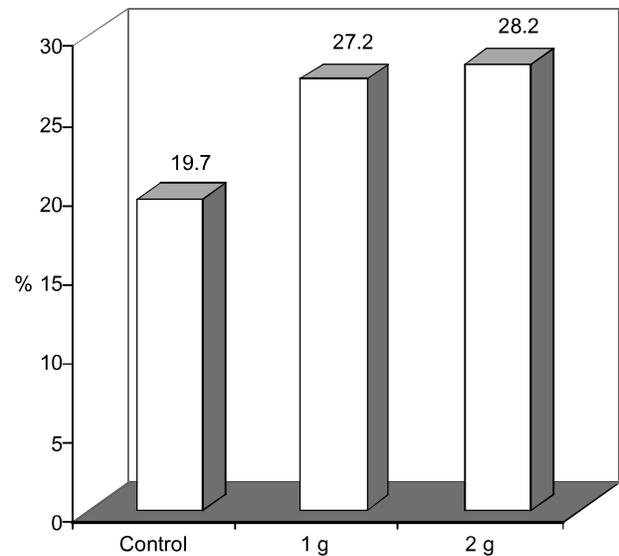


Figure 2. Percentage of postprandial flow dependent vasodilation.

During this report, decreases in LDL were similar (-13.8 and -19.9%) to those obtained in patients with diabetes or phenotype IV dyslipidemia, but with larger servings of avocado. This was accomplished by using

smaller quantities of avocado, without changing total caloric consumption, which is reflected in the absence of weight modifications in the patients. As well, the HDL increase (30.8 and 32.7%) was notable, similar to

the increase obtained in patients with phenotype IV dyslipidemia with diets with smaller servings of avocado.¹⁶ This suggests that the effects of nutrient-controlled diets are related to the recommendation most extrapolable for clinical practice, with lower quantities of fruit to replace saturated fat. Triglyceride concentrations were not favorably modified; there was even a significant increase in the 1 g diet, a circumstance not reported in earlier studies. This could be because avocado represents a significant volume of alimentation. At greater quantities, it can replace not only saturated fats but also dietary sources of carbohydrates. Finally, if the daily quantity consumed is reduced, given the recommendation to restrict saturated fats, patients can increase consumption of carbohydrate sources, which would increase serum triglyceride concentrations. In any event, by favorably modifying LDL and HDL concentrations, atherogenic indexes improve notably, both Kannel (LDL/HDL) and Castelli (TC/HDL). This implies a relationship between protective lipoproteins (HDL) with respect to cholesterol present in atherogenic lipoproteins, also called non-HDL cholesterol.

Modifications in the proportion of serum fatty acids and erythrocyte membranes indicate how the change in dietary fat sources is reflected in the types of fatty acids incorporated in the various tissue compartments. The decrease in concentration of stearic acid and saturated fatty acids is notable; while oleic acid, the principal monounsaturated fat in avocados, rises. This is reflected in the change in relation between serum unsaturated fatty acids/saturated fatty acids, of 1.02 control to 1.27 and 1.34, with 1 and 2 g of avocado, respectively. Another interesting fact is the decrease in serum concentrations of arachidonic acid, the main precursor of prostanoids and leukotrienes, and the increase in eicosapentaenoic acid (ω-3 acid, precursor of vasodilator prostanoids and antiaggregants. These changes could be implied in the beneficial effect of avocado in chronic inflammatory responses such as rheumatoid arthritis and asthma.^{17,18}

Platelet activation and aggregation are phenomena that determine the largest part of the clinical complications of atherosclerosis. These processes are also related to the composition of cellular membrane fatty acids,¹⁹ which, in turn, depend on the quantity

and type of fat consumed in the diet. Previous studies of patients that consumed greater quantities of avocado showed a reduction in platelet aggregation in response to adenosine diphosphate.¹⁶ However, in the present study, no significant change was observed in this parameter, perhaps this is because of the lower quantity of avocado used. To date, there have been no studies that explore the types of pro-aggregatory reactions of the first phase of aggregation, such as collagen or catecholamine, that don't depend on the secondary expression of platelet receptors after the initial activation.

C-reactive protein, considered an indicator of systemic inflammation, was postulated as an independent marker of cardiovascular disease risk; however, a recent meta-analysis demonstrated that there was no predictive value greater than that of the traditional risk factors, such as total cholesterol, smoking, and systolic arterial hypertension.²⁰ In this trial there were no modifications in circulating concentrations of this marker, in spite of improvement in lipid concentrations and endothelial vasomotor response. In general, these are related to vascular inflammatory phenomena. It is necessary to consider if circulating concentrations of this type of marker realistically reflect events at the tissue level, especially in the subendothelial space or within an atheroma plaque. It is probable that the damaging effects of C-reactive protein depend on its union with oxidized phosphatidylcholine in LDL, which promote macrophage phagocytosis and the formation of foamy cells.²¹ These processes cannot be evaluated through the measurements of clinical studies such as ours.

The clinical measurement of endothelial function proved to be a valuable predictive element of coronary event risk.^{22,23} Vasomotor responses of the humeral artery correlate closely with those of the coronary arteries.^{24,25} The method used in this study was reliable and reproducible,^{26,27} even among independent evaluators. In our clinical environment, this method is used to determine flow-dependent vasodilator values in healthy volunteers²⁸ and in patients with cardiovascular risk factors.²⁹ It was discovered that participants had endothelial control function inferior to that reported in healthy volunteers (in approximately 35%), but similar to that found in patients with

hypertension, diabetes, dyslipidemia, or who smoked.²⁹ Dietary intervention with avocado notably improves endothelial vasomotor response during fasting, in a manner that appears to be dose-dependent; such that with 2 g of avocado the reaction level of healthy volunteers can be achieved.²⁸ The humeral artery has a greater width in postprandial conditions, which reflects the hemodynamic conditions associated with this state. This reduced the likelihood that dietary intervention with avocado would cause a significant vasodilatory reaction. Improvement in endothelial function after avocado diets could explain the changes in serum lipoproteins; however, these could also be due to local vascular effects. An example of this would be the reduction in oxidation of LDL, which has already been reported with oleic acid,³⁰ or changes in liberation of prostanoids and thromboxanes derived from arachidonic acid, which are involved in the inflammatory phase of atherogenesis,³¹ which is also inhibited at an experimental level in diets rich in avocado oil.³²

CONCLUSIONS

Diets of 1 and 2 g of avocado flesh per kg of body weight, which are equal to a half avocado daily, which replace the traditional sources of saturated fats, improve lipid profile and serum and membrane lipoproteins. Likewise, they produce a better endothelial vasomotor reaction with the mechanical stimulus of increased vascular flow. These changes could be of great importance in the prevention of cardiovascular problems secondary to atherosclerosis and support the recommendation for using avocado as a daily source of fat in our diet.

REFERENCES

- Alvizouri M, Carranza J, Herrera JE, Chávez F, Amescua JL. Effects of avocado as a source of monounsaturated fatty acids on plasma lipid levels. *Arch Med Res* 1992;23:163-7.
- Colquhoun DM, Moores D, Somerset SM, Humphries JA. Comparison of the effects on lipoproteins and apolipoproteins of a diet high in monounsaturated fatty acids enriched with avocado, and a high carbohydrate diet. *Am J Clin Nutr* 1992;56:671-7.
- Lerman I, Ichazo S, Zamora J, Cardoso G, Posadas C. Effect of high monounsaturated fatty diet enriched with avocado in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:311-5.
- Carranza J, Alvarezouri M, Alvarado MR, Chávez F, Gómez M, Herrera JE. Efectos del aguacate sobre los niveles de lípidos séricos en pacientes con dislipidemias fenotipo II y IV. *Arch Inst Cardiol Mex* 1995;65:342-8.
- López I, Frati A, Hernández B, et al. Monounsaturated fatty acids (avocado) rich diet for mild hypercholesterolemia. *Arch Med Res* 1996;27:519-23.
- Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41:S1-211.
- Esper RJ, Machado R, Vláriño J, et al. Endothelium dependent response in hypercholesterolemic coronary artery disease patients under the effects of simvastatin and enalapril, either separately or combined. *Am Heart J* 2000;140:684-9.
- National Institutes of Health: Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda MD: National Institutes of Health; 2001. NHI Publication 01-3670.
- Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. *Blood Press* 1992;1:113-9.
- Rosenfeld L. Lipoprotein analysis. Early methods in the diagnosis of atherosclerosis. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:1101-10.
- Sorensen K, Celermajer DS, Spiegelhalter, et al. Non-invasive measurement of endothelium dependent arterial responses in man: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74:247-53.
- Lovejoy JC, Smith SR, Champagne CM, et al. Effects of diet enriched in saturated (palmitic), monounsaturated (oleic), or trans (elaidic) fatty acids on insulin sensitivity and substrate oxidation in healthy adults. *Diabetes Care* 2002;25:1283-8.
- Evidence based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2003;26(suppl1):S51-S61.
- Carson JA. Terapia nutricional para la dislipidemia. *Current Diabetes Reports-Latin America* 2004;3:114-21.
- Slater GC, Shankman S, Shepherd JS, Alfin-Slater RB. Seasonal variation in the composition of California avocados. *J Agric Food Chem* 1975;23:468.
- Carranza J. El aguacate: la fruta nacional de la salud. *Atherosclerosis* 1998;1:49-53.
- Alanís JA, Alvarezouri M, Guzmán C, Alvarezouri MM, Ramírez AB. Efecto de una dieta de aguacate en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Memorias del XIX Congreso Nacional de Medicina Interna. Med Int Mex* 1996;12(Suppl 1):108.
- Alvizouri M. Mecanismo del efecto del aguacate en la artritis reumatoide. *Memorias del cuarto simposio "La investigación en el área de la salud en Michoacán", 15 al 19 de julio 1996;p:41.*
- Peterson DB, Fisher K, Carter RD, Mann J. Fatty acid composition of erythrocytes and plasma triglyceride and cardiovascular risk in Asian diabetic patients. *Lancet* 1994;343:1528.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
- Chang MK, Binder CJ, Torzewsky M, Witztum JL. C-reactive

- protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: fosforylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13043-8.
22. Schachinger V, Britten M, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899.
 23. Neunteufl T, Heher S, Katzenchlager R, Wolf G. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000;86:207-10.
 24. Anderson TJ, Uehata A, Gerard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and the peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41.
 25. Sorensen KE, Kristensen IB, Celermajer DS. Atherosclerosis in the human brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:318-22.
 26. Esper RJ. Interrogando al endotelio. *Rev Argent Cardiol* 2000;68:429-39.
 27. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
 28. Carranza J, Sánchez LF, Chávez F. Propuesta de un método de exploración física para evaluar clínicamente la función endotelial en humanos. *Memorias del Encuentro Nacional de Investigadores en Salud, San Juan del Río, Querétaro* 2001;p:66.
 29. Jaubert J, Sánchez LF, Morales VH, Carranza J. Evaluación de repuesta del endotelio al estímulo de isquemia e hiperflujo mediante ultrasonido Doppler y mediciones de presión arterial diastólica radial en pacientes de riesgo cardiovascular. *Memorias del 10º Congreso Nacional de la Sociedad de Hipertensión Arterial de México, México, DF, 2002;p:33.*
 30. Reaven P, Grasse BJ, Miller E, Steinberg D, Witzum JL. Effects of oleate-rich and linoleate-rich diets on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in mildly hypercholesterolemic subjects. *J Clin Invest* 1993;91:668.
 31. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
 32. Alvizouri M, Corral A, Rodríguez A, Chávez F. El aceite de aguacate en la prevención de aterosclerosis experimental inducida con colesterol. *Med Int Mex* 2003;19:67-72.

Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Continúan las mejoras de la página web del CMIM, ampliando y actualizando la información contenida para beneficio de todos los socios.

Te invitamos a que la visites y si consideras necesario incorporar alguna sección, hazlo saber directamente en nuestras direcciones

www.cmim.org.mx
www.amim.org.mx



Papel actual de los receptores e inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa en medicina cardiovascular

Mateo Porres Aguilar,* Xavier Escudero Cañedo,** Mateo Porres Muñoz***

RESUMEN

Las glucoproteínas IIb/IIIa representan la vía común y final de la agregación plaquetaria, lo cual origina uniones con el fibrinógeno, principalmente, además de hacer enlaces con el factor de von Willebrand y la vitronectina. Tres de los fármacos que bloquean dicha glucoproteína (abciximab, eptifibatida y tirofiban) han generado estrategias terapéuticas seguras y eficaces que, con las precauciones debidas, disminuyen el riesgo de hemorragia. Dichos medicamentos se han evaluado en ensayos clínicos en pacientes con síndromes coronarios agudos y angioplastia coronaria transluminal percutánea con colocación de stent intracoronario. Los pacientes a los que se les realizó angioplastia coronaria con la administración coadyuvante de abciximab demostraron tener reducción en la muerte, reinfarto o revascularización urgente a corto y largo plazo (7 días y 6 meses). En los síndromes coronarios agudos se han visto beneficios más modestos con la administración de eptifibatida y tirofiban. El papel que podrían desempeñar los inhibidores orales no es favorable, ya que tienen efectos protrombóticos. Es necesario realizar investigaciones más profundas para comprender mejor la fisiología de dichos receptores, clarificar dudas y crear mejores fármacos. En este trabajo se revisarán los principales mecanismos de acción de los inhibidores de los receptores de las glucoproteínas IIb/IIIa, así como sus principales usos en medicina cardiovascular.

Palabra clave: glucoproteína IIb/IIIa, plaquetas, inhibidores de glucoproteínas IIb/IIIa, angioplastia coronaria transluminal percutánea, síndromes coronarios agudos.

ABSTRACT

The glycoprotein IIb/IIIa receptors represent the final common pathway of platelet aggregation, generating binding with fibrinogen principally, besides of making bindings with von Willebrand factor and vitronectin. Three members of the drug family that blocks the glycoproteins IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide and tirofiban) have generated a safe therapy that with the proper precautions minimizes bleeding risks. The glycoproteins IIb/IIIa inhibitors have been tested in clinical trials in patients with acute coronary syndromes (ACS) undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). The patients who underwent percutaneous transluminal coronary angioplasty and that received adjunctive therapy with abciximab showed to have a reduction in death, myocardial infarction and in urgent revascularization in short and long term outcomes (7 days and 6 months respectively). More modest benefits have been seen with the administration of eptifibatide and tirofiban in the acute coronary syndromes. The current role of oral glycoproteins IIb/IIIa inhibitors is not well defined as they have prothrombotic effects. Further studies will have to be made with the purpose of having a better comprehension of the physiology of such receptors, in order to clarify doubts and develop better drugs. In this article we will review the mechanisms of action of glycoproteins IIb/IIIa inhibitors as well as their main clinical usefulness in cardiovascular medicine.

Key words: glycoprotein IIb/IIIa, platelets, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, percutaneous transluminal coronary angioplasty, acute coronary syndromes.

* Médico pasante de servicio social en investigación, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

** Médico adscrito al departamento de cardiología y hemodinámica, Fundación Clínica Médica Sur.

*** Medicina interna y geriatría. Beneficencia española de Tampico. Delegado en Tamaulipas de la AMPAC (Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones, A.C.), Tampico, Tamaulipas, México.

Correspondencia: Dr. Mateo Porres Aguilar. Circuito Tesoreros núm. 32, Col. Toriello Guerra, CP 14000, México, DF. E-mail: maticloti@hotmail.com

Recibido: marzo, 2004. Aceptado: septiembre, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

En 1882, Guilio Bizzozero, científico italiano, identificó a la plaqueta como el tercer componente de la sangre y lo definió como un elemento determinante en los mecanismos hemostáticos.¹ En 1918 el médico suizo Edward Glanzmann describió a un grupo de pacientes con síndrome hemorrágico, ahora llamado tromboastenia de Glanzmann, cuya causa se atribuía a una disfunción plaquetaria.² Hace 27 años se dio un importante paso en lo que respecta a la biología molecular de la agregación plaquetaria, debido al descubrimiento de dos glucoproteínas mayores, GPII y GPIII, y cuya falta de

expresión en la membrana plaquetaria representa el sustrato fisiopatológico en la tromboastenia de Glanzmann.³

Las glucoproteínas IIb/IIIa se han identificado como las mediadoras pivote de la agregación plaquetaria, lo que hace que sean un punto lógico de control en la respuesta plaquetaria ante el trauma endotelial.

FISIOLOGÍA Y BIOLOGÍA PLAQUETARIA

La adhesión plaquetaria se inicia ante un trauma endotelial, con la subsecuente exposición de la matriz extracelular. El recubrimiento de dicha zona, expuesta por las plaquetas, depende del reconocimiento de proteínas adhesivas por parte de las glucoproteínas membranales plaquetarias, de las cuales la mayor parte pertenecen a la familia de las integrinas. Las integrinas están conformadas por moléculas heterodiméricas, con subunidades alfa y beta, y median las diferentes respuestas fisiológicas. El receptor de la glucoproteína Ib (que no es de la familia de las integrinas), que existe junto con la glucoproteína IX y V en la membrana plaquetaria, se une con el factor de von Willebrand y tiene un papel protagónico en el contacto inicial entre las plaquetas y la pared vascular dañada.^{4,5} La glucoproteína Ia/IIa sí forma parte de la familia de las integrinas y tiene una función importante en la unión con la colágena;⁶ otras integrinas que contribuyen a la adhesión plaquetaria son las glucoproteínas Ic/IIa, así como un receptor para fibronectina y para vitronectina que son capaces de reconocer algunos de los ligandos que se encargan de unir a la glucoproteína IIb/IIIa.⁷

La activación plaquetaria puede ser causada por la exposición de colágena, de la matriz subendotelial y de trombina. Esas sustancias actúan como potentes inductores de la adhesión plaquetaria. Al mismo tiempo se llevan a cabo algunos cambios conformacionales en la plaqueta junto con una serie de señales intracelulares, activadas por trombina, adenosin difosfato (ADP) y tromboxano A-2 (TxA-2), que realizan sus funciones mediante segundos mensajeros, como el inositol trifosfato (IP-3) y el diacilglicerol,⁸ con el fin de estimular la degranulación plaquetaria y la movilización de calcio; ésa es la vía común en la agregación plaquetaria y en la formación del tapón

plaquetario. El fibrinógeno y el factor de von Willebrand son las principales moléculas adhesivas que anclan plaqueta con plaqueta y que se unen con las glucoproteínas IIb/IIIa de las plaquetas adyacentes.

La glucoproteína IIb/IIIa, también conocida como glucoproteína alfa IIb-beta 3, se compone de una subunidad alfa de 136 kD, con una cadena pesada enteramente extracelular y una ligera que tiene cola corta intracitoplásmica, una región transmembrana y un dominio extracelular corto. La subunidad beta pesa 92 kD y consiste en una cadena polipeptídica de 762 aminoácidos y un domino extracelular largo.⁹ Ambas subunidades están unidas por enlaces no covalentes. El calcio es indispensable para poder mantener su estructura heterodimérica. Cada plaqueta contiene entre 50,000 y 80,000 receptores en su superficie. El reconocimiento específico de las glucoproteínas IIb/IIIa se define por dos secuencias peptídicas. Una de ellas es la secuencia Arg-Gly-Asp (RGD), que en un inicio se identificó como la secuencia adhesiva para la fibronectina;¹⁰ sin embargo, dicha secuencia también está presente para el fibrinógeno, el factor de von Willebrand y la vitronectina. Esos ligandos contienen, por lo menos, una de las secuencias RGD. El fibrinógeno contiene dos secuencias RGD por cada mitad de molécula; varias integrinas reconocen la secuencia RGD.^{11,12} En la figura 1 se muestra la estructura del receptor de las glucoproteínas IIb/IIIa. Otras secuencias implicadas en la unión del fibrinógeno con los receptores de las glucoproteínas IIb/IIIa son las Lis-Gln-Ala-Gli-Asp-Val, cuya localización es en el carboxilo terminal de la cadena gamma del fibrinógeno.¹³ Dichas secuencias tienen la capacidad de interactuar con los receptores de las glucoproteínas IIb/IIIa. Una hipótesis que podría explicar este fenómeno es que los péptidos que contienen la secuencia RGD y los que contienen la cadena gamma pueden compartir sitios de contacto y que éstos podrían contribuir a la gran afinidad que tiene el fibrinógeno con los receptores de las glucoproteínas IIb/IIIa.¹⁴

DESARROLLO DE LOS INHIBIDORES DE LAS GLUCOPROTEÍNAS IIb/IIIa

Los ensayos clínicos de las últimas dos décadas han demostrado la eficacia clínica que tiene la aspirina en

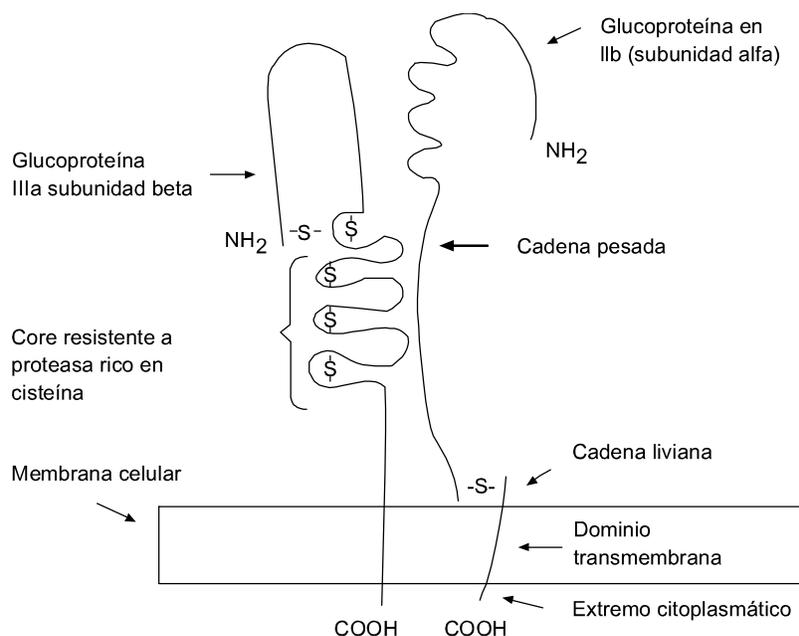


Figura 1. Estructura básica del receptor de las glucoproteínas IIb/IIIa. Modificada de: Topol E, et al. Platelet glycoproteins IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995;332(23):1553-8.

los pacientes con síndromes coronarios agudos, pero a pesar de su eficacia, la aspirina es un antiagregante plaquetario relativamente débil, debido a que su mecanismo de acción sólo permite bloquear dicha agregación por medio de la vía del tromboxano A-2.¹⁵

Esta clase nueva de fármacos previene la unión del fibrinógeno a los receptores de las glucoproteínas IIb/IIIa al inhibir la vía común de la agregación, independientemente de la vía alterna que se haya responsabilizado para iniciar y amplificar la agregación plaquetaria. Esto se ha logrado gracias al desarrollo de anticuerpos y péptidos sintéticos, una clara muestra del avance farmacológico basado en las complejas técnicas de medicina molecular. En 1983, Collier y colaboradores fueron los primeros en demostrar que un anticuerpo monoclonal murínico contra el receptor de las glucoproteínas IIb/IIIa inhibía dicha unión.¹⁶ Luego, se removió la fracción Fc de dicho anticuerpo y la fracción Fab se unió con las regiones constantes de la inmunoglobulina humana, con lo que se formó un compuesto quimérico.

El abciximab representa la fracción Fab de un anticuerpo monoclonal y se ha procesado con el fin de

disminuir su inmunogenicidad.¹⁷ Este fármaco fue el primer inhibidor de las glucoproteínas IIb/IIIa y fue el primero que se usó de forma extensa en los seres humanos.

La eptifibatida se diseñó a base de una desintegrina, barborina, que contiene la secuencia Lis-Gli-Asp.¹⁸ Algunos péptidos que contienen la secuencia RGD se han aislado del veneno de diferentes especies de víboras; estos péptidos se conocen como desintegrinas. La eptifibatida es un péptido cíclico y un fármaco que, desde el punto de vista clínico, se ha evaluado de manera extensa; es un inhibidor más selectivo o específico de las glucoproteínas IIb/IIIa.

Los inhibidores no peptídicos no contienen la unidad alfa del grupo peptídico y tienen una vida media plasmática mucho más corta. Entre esos fármacos se encuentran: tirofiban y lamifiban. En la figura 2 se observa la estructura química de los inhibidores de los receptores de las glucoproteínas IIb/IIIa. En el cuadro 1 se muestran los inhibidores de los receptores de las glucoproteínas IIb/IIIa aprobados por la FDA.

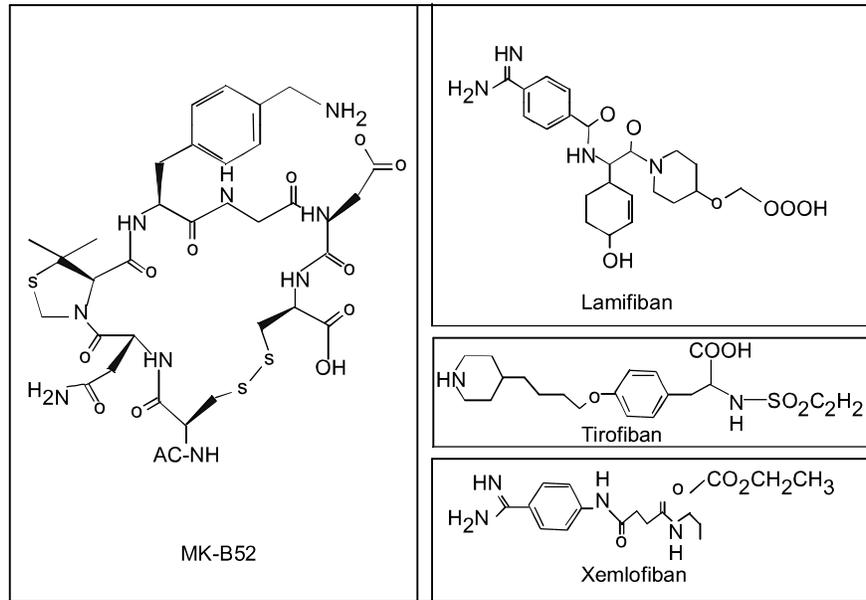


Figura 2. Estructura química de los inhibidores de los receptores de las glucoproteínas IIb/IIIa y su molécula madre el MK-852. Modificada de: Topol E, et al. Platelet glycoproteins IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995;332(23):1553-8.

Cuadro 1. Inhibidores de los receptores GP IIb/IIIa aprobados por la FDA

Nombre	Productor	Vía de administración
Abciximab (ReoPro)	Centocor/Eli Lilly	Parenteral (IV)
Eptifibatida (Integrilin)	Cor Therapeutics	Parenteral (IV)
Tirofiban (Aggrastat)	Merck	Parenteral (IV)

PRUEBAS CLÍNICAS DE LA EFICACIA DE LOS INHIBIDORES DE LAS GLUCOPROTEÍNAS IIb/IIIa

Angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP)

La evaluación clínica de estos fármacos se ha enfocado a los pacientes con angioplastia coronaria transluminal percutánea, en especial a los que tienen angina inestable, infarto agudo sin elevación del segmento ST y a los posinfartados. Se ha observado que cuando se administran junto con heparina no fraccionada y aspirina reducen, del 56 al 22%, el riesgo relativo de muerte, el infarto del miocardio o la necesidad de llevar a cabo otro procedimiento de revascularización.

No tienen efecto alguno sobre la mortalidad cuando se administran a manera de monoterapia como antiagregantes plaquetarios.^{19,20} En el estudio EPIC (*Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications*)¹⁹ se seleccionó al azar a los pacientes con alto riesgo de desencadenar colapso coronario para recibir un bolo de abciximab, un bolo de abciximab seguido de una infusión por 12 horas o placebo. En comparación con el placebo, el tratamiento con bolo más bomba de infusión por 12 horas demostró reducción del 35% en la tasa de mortalidad, en el infarto agudo del miocardio y en la necesidad de revascularización urgente a los 30 días ($p = 0.008$). Se comprobó reducción del 23% a seis meses ($p = 0.001$) y reducción estadísticamente significativa del 13% a tres años ($p = 0.009$). Sin embargo, se demostró un alto índice de hemorragia que duplicó las cifras que se reportaron en el brazo que recibió placebo. Una probable explicación a este tipo de episodios adversos es la falta de ajuste de la dosis de heparina no fraccionada, que tuvo un tiempo de formación del trombo mayor a 300 segundos.

El estudio EPILOG (*Evaluation in PTCA to Improve Long Term Outcome with Abciximab GPIIb/IIIa blockade*)

incluyó pacientes con angioplastia coronaria transluminal percutánea electiva y se les asignó a uno de tres tratamientos: a) abciximab en bolo continuado por 12 h en infusión continua aunado a bajas dosis de heparina no fraccionada ajustada al peso (70 U/kg), b) abciximab junto con heparina no fraccionada (a dosis de 100 U/kg) y c) placebo combinado con heparina no fraccionada (a dosis de 100 U/kg). Este estudio culminó de manera prematura, con reducción del 8% en la tasa de mortalidad, en el infarto agudo del miocardio no letal o en la necesidad de revascularización urgente a los 30 días en el grupo de pacientes tratados con abciximab, comparado con el grupo que sólo recibió placebo. El ajuste de la dosis de heparina demostró menor número de hemorragias en este ensayo clínico al azar.²¹

El estudio CAPTURE (*The c7E3 fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina*) se confinó a pacientes con angina inestable resistente a tratamiento convencional y se tomó en cuenta a los pacientes como susceptibles de someterse a intervención percutánea coronaria. La tasa de mortalidad, el infarto agudo del miocardio y la necesidad de revascularización urgente a los 30 días se redujeron de manera significativa en el grupo de pacientes que recibieron abciximab en bolo e infusión ($p = .0121$).²²

El estudio EPISTENT (*Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting*), que incluyó 2,399 pacientes, tuvo como objetivo primario reducir la tasa de mortalidad, de reinfarto o la necesidad de revascularización urgente a 30 días con el uso de abciximab durante procedimientos de angioplastia coronaria transluminal percutánea electiva. Dichos eventos isquémicos ocurrieron en 10.8% de los pacientes a los que se les colocó stent más placebo, en 5.3% de los individuos con stent más abciximab ($p < 0.001$) y en 6.9% del grupo de angioplastia con balón más abciximab ($p = 0.007$).²⁰

Un seguimiento a largo plazo del estudio EPISTENT demostró disminución de la tasa de mortalidad a un año en 58% de los pacientes a quienes se les realizó angioplastia coronaria transluminal percutánea y que se les colocó stent intracoronario. El mismo estudio demostró que el uso de abciximab en los pacientes diabéticos susceptibles de someterse a angioplastia coronaria transluminal percutánea con stent coronario ocasionó reducción del 50% en la necesidad de repetir la revascularización percutánea.²³

En un estudio controlado se evaluó la eptifibatida que comparó dosis altas, 135 mcg/kg en bolo y 0.75 mcg/kg/min en infusión de eptifibatida, contra dosis bajas, 135 mcg/kg en bolo y 0.5 mcg/kg/min en infusión, administradas durante la intervención coronaria en el estudio IMPACT-II. La tasa de mortalidad, de infarto agudo del miocardio o de necesidad de revascularización urgente no se redujo de manera significativa en el grupo de pacientes que recibieron altas dosis, en comparación con el grupo placebo; sin embargo, sí se demostró un beneficio en el grupo que recibió dosis bajas de eptifibatida.²⁴

En el estudio RESTORE (*Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis*) se asignó al azar a 2,139 pacientes que necesitaron revascularización urgente o aterectomía urgente para recibir: a) bolo e infusión de placebo o b) tirofiban en bolo e infusión. Los resultados demostraron reducción del 38% en la tasa de mortalidad, reinfarto y necesidad de revascularización urgente. Sin embargo, a los 30 días se observó reducción del 16% que no fue estadísticamente significativa.²⁵

El estudio PURSUIT demostró reducción significativa de la incidencia de muerte por infarto al miocardio antes de la angioplastia coronaria transluminal percutánea, de 5.8 a 1.7% ($p = 0.001$), en pacientes que necesitaron dicha técnica en las primeras 72 h del infarto agudo del miocardio.²⁶ En el estudio RAPPORT (*ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial*) se incluyeron 483 pacientes con infarto agudo del miocardio y elevación del segmento ST a quienes se les realizó angioplastia coronaria transluminal percutánea en las primeras 12 h del evento y que recibieron abciximab. Este estudio demostró reducción del 9.9% en la tasa de mortalidad, de reinfarto y de necesidad de revascularización urgente en siete días ($p = 0.03$).²⁶

En el ensayo clínico TARGET,²⁷ Topol y colaboradores compararon los efectos de abciximab y tirofiban en un estudio doble ciego que incluyó a 5,306 pacientes. Se les seleccionó al azar en dos grupos: a) con tirofiban o b) con abciximab; a ambos se les realizó angioplastia coronaria transluminal percutánea. El objetivo primario fue la comparación de la tasa de mortalidad, del infarto agudo del miocardio y de la necesidad de revascularización urgente a 30 días. Estos eventos ocu-

rrieron con mayor frecuencia en el grupo que recibió tirofiban (7.6 vs 6.0%, $p = 0.034$), por lo que se concluyó que el abciximab es superior al tirofiban.

Schomig y colaboradores²⁸ llevaron a cabo un ensayo clínico multicéntrico en Alemania que incluyó 140 pacientes con infarto agudo del miocardio y elevación del segmento ST, en los que se comparó el uso de abciximab más stent intracoronario en el primer grupo, realización de angioplastia coronaria transluminal percutánea más stent sin abciximab en el segundo y tratamiento fibrinolítico con alteplase intravenoso en el tercero. El objetivo primario fue demostrar el grado de salvamento miocárdico, mediante gammagrafía miocárdica perfusoria con sestamibi más Tc-99. El tamaño final de la zona infartada en el grupo de abciximab fue del 14.3%, en comparación con 19.4% en el grupo que recibió tratamiento fibrinolítico con alteplase ($p = 0.02$), por lo que se concluyó que la angioplastia coronaria transluminal percutánea más la administración de abciximab acarrea mejores resultados, menores riesgos y mayor grado de salvamento miocárdico en comparación con el tratamiento fibrinolítico.

Montalescot y colaboradores²⁹ asignaron a 300 pacientes con infarto agudo del miocardio y elevación del segmento ST a recibir: a) abciximab más stent intracoronario o b) placebo más stent coronario, con el fin de evaluar la respuesta clínica a corto plazo (30

días) y a largo plazo (6 meses). A los 30 días la tasa de mortalidad, de infarto agudo del miocardio y de necesidad de revascularización urgente fue del 6% en los pacientes del grupo a y de 14.6% en los del grupo b ($p = 0.02$). Los pacientes del grupo a mostraron mayor flujo coronario, TIMI grado 3 (*thrombolysis in myocardial infarction*), seis meses después (94.3 vs 82.8%, $p = 0.04$) y se concluyó que la administración temprana de abciximab mejora el flujo coronario, la función ventricular izquierda y los síntomas de los pacientes.

El estudio TACTICS-TIMI 18 (*Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 18*) asignó al azar a 2,220 pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST, todos con administración de aspirina, heparina no fraccionada y tirofiban y dispuestos a recibir ya sea un tratamiento invasivo con angioplastia coronaria transluminal percutánea en las primeras 48 horas de ocurrido el evento o un tratamiento conservador médico. El estudio demostró reducción estadísticamente significativa en los puntos primarios de muerte, infarto agudo del miocardio o revascularización urgente en el grupo que recibió tratamiento invasivo a 30 días (10.5 vs 7.4%, $p = 0.009$) y a los 6 meses, respectivamente (19.4 vs 15.8%, $p = 0.025$)³⁰ (cuadros 2 y 3).

Cuadro 2. Ensayos clínicos de los inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa en síndromes coronarios agudos

Ensayo	Fármaco	Objetivo primario	Resultados principales	Otros resultados
CAPTURE (n = 1,265)	Abciximab o placebo de 18 a 24 y 1 hora posterior a ACTP	Muerte, IAM o revascularización urgente a los 30 días	El objetivo primario se redujo en el grupo de abciximab (11.3 vs 15.9%, $p = 0.012$)	A los 6 meses no hubo diferencia alguna
PRISM (n = 3,232)	Tirofiban o heparina durante 48 horas	Muerte, IAM o revascularización urgente a las 48 horas	El objetivo primario se redujo en el grupo de tirofiban (3.8 vs 5.6%, $p = 0.01$)	La mortalidad a 30 días se redujo en el grupo de tirofiban (2.3 vs 3.6%, $p = 0.02$)
PRISM-PLUS (n = 1,915)	Tirofiban, heparina o tirofiban más heparina en un tiempo de 73.2 horas	Muerte, IAM o isquemia refractaria a los 7 días	El objetivo primario se redujo en el grupo de tirofiban+heparina vs heparina (12.9 vs 17.9%, $p = 0.004$). El grupo de tirofiban tuvo que suspenderse prematuramente por el exceso en la mortalidad	El objetivo primario se redujo tanto a los 30 días como a los 6 meses ($p = 0.03$ y $p = 0.02$)
PURSUIT (n = 10,948)	Eptifibatida o placebo durante 72 horas	Muerte o IAM a los 30 días	El objetivo primario se redujo en el grupo de eptifibatida ($p = 0.04$)	A los 6 meses se mantuvo el beneficio en 1.5%

Cuadro 3. Inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa orales no aprobados por la FDA

Nombre	Productor	Vía de administración	Situación clínica (estado)
Lamifiban	Hoffmann LaRoche	Parenteral	Fase clínica III, SCA
Xemilofiban	Searle	Oral	Fase clínica III, ACTP
Orbofiban	Searle	Oral	Fase clínica III, SCA
Sibrafiban (Xubix)	Hoffmann LaRoche	Oral	Fase clínica III, SCA
Roxifiban	Dupont-Merck	Oral	Fase clínica II, SCA
Lotrafiban	SmithKline Beecham	Oral	Fase clínica II, SCA y EVC
Lefradifiban	Boehringer Ingelheim	Oral	Fase clínica II, SCA

SCA: síndromes coronarios agudos; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; EVC: evento vascular cerebral.

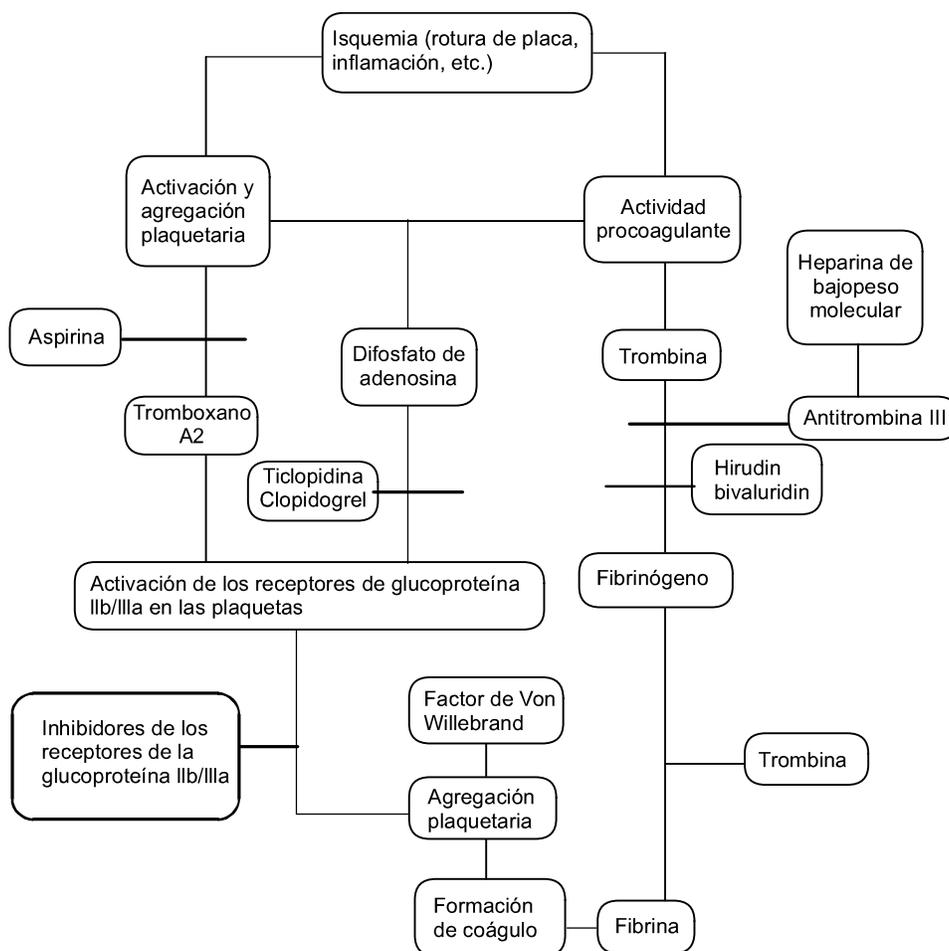


Figura 3. Mecanismo de acción de los diferentes agentes antitrombóticos y antiplaquetarios en los síndromes coronarios agudos.

Tratamiento médico en síndromes coronarios agudos

En la actualidad existe una gran gama de estudios que evalúan y establecen el uso de los inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa en la práctica clínica y que se enfocan a los pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos.

El estudio PRISM (*The Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management*) incluyó 2,332 pacientes, previamente medicados con aspirina, que se seleccionaron al azar para recibir tirofiban intravenoso o heparina por 48 horas. A las 48 horas, la tasa de mortalidad se redujo en 32% de los pacientes que reci-

bieron tirofiban (3.8 vs 5.6%, $p = 0.01$); a los 30 días se observó una tasa similar (15.9 vs 17.1%).³¹ El estudio PRISM-PLUS incluyó 1,915 pacientes con angina inestable de reciente inicio (< de 24 horas de evolución), así como con cambios electrocardiográficos y enzimáticos propios del infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST. Ese ensayo clínico y doble ciego separó a los pacientes en varios grupos: uno que recibió tirofiban, otro heparina y otro tirofiban más heparina. Hubo la necesidad de suspender el protocolo antes de tiempo debido a que el grupo que estaba recibiendo tirofiban demostró una tasa demasiado alta de mortalidad a los siete días (4.6 vs 1.1% en el grupo que estaba recibiendo sólo heparina). La tasa de mortalidad por infarto agudo del miocardio a los siete días fue menor en el grupo que recibió tirofiban más heparina en comparación con los que sólo recibieron heparina (12.9 vs 17.9%, $p = 0.004$). Asimismo, la tasa de mortalidad a los 30 días fue menor en el grupo que recibió tirofiban y heparina (27.7 vs 32.1%, $p = 0.02$).³²

El mayor ensayo clínico elaborado que se enfocó a la angina inestable o al infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST fue el PURSUIT (*Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy*). Éste demostró que la administración de la combinación de eptifibatida con heparina no fraccionada y aspirina reduce de manera significativa la tasa de mortalidad y el reinfarcto a 30 días, en comparación con la administración de heparina no fraccionada y aspirina solamente (14.2 vs 15.7%, $p = 0.04$).³³

El lamifiban es otro inhibidor de las glucoproteínas IIb/IIIa que se evaluó en el estudio PARAGON (*Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in a Global Organization Network*) y que incluyó alrededor de 2,282 pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. Se les asignó a recibir dosis bajas de lamifiban (1 mcg/kg/min) con o sin heparina; lamifiban a dosis altas (5 mcg/kg/min) con o sin heparina o tratamiento estándar (placebo y heparina). A los seis meses la incidencia de muerte o de infarto agudo del miocardio no fatal fue más baja en el grupo que recibió dosis bajas de lamifiban ($p = 0.027$), además se demostró que hubo pocos episodios hemorrágicos en comparación con el grupo control. No obstante, hubo disminución significativa en lo que

respecta a la frecuencia de eventos isquémicos a seis meses (12.6 vs 17.9%, $p = 0.025$).³⁴

El estudio PARAGON-B, que fue un seguimiento a largo plazo del estudio antes mencionado, asignó al azar a 5,228 pacientes con angina inestable o infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST a recibir lamifiban o placebo. Todos recibieron aspirina (ASA) y heparina no fraccionada y no se demostró una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los puntos finales (muerte, infarto agudo del miocardio o revascularización urgente) a 30 días. Sin embargo, en el análisis de un subgrupo de pacientes susceptibles de recibir angioplastia coronaria transluminal percutánea se apreció que sí hubo una diferencia estadísticamente significativa en dichos puntos primarios, con reducción del 18.5 al 11.6%, así como también en los pacientes que tuvieron elevación de troponinas cuando ingresaron al servicio de urgencias (19 vs 11%) ($p = 0.018$).³⁵

DOSIS, MEDICAMENTOS CONCOMITANTES Y PROCEDIMIENTOS

En los servicios de urgencias el abciximab se administra en bolo intravenoso a dosis de 0.25 mcg/kg, seguido de una infusión continua de 0.125 mcg/kg/min durante 12 horas; en la actualidad, su uso se indica en las primeras 24 h del síndrome coronario agudo. La eptifibatida se administra en bolo intravenoso a dosis de 180 mcg/kg, luego se deja en infusión continua a dosis de 2 mcg/kg/min. La dosis del tirofiban se inicia con una impregnación de 0.4 mcg/kg/min en 30 minutos, después se mantiene una infusión de 0.1 mcg/kg/min hasta las 108 horas posteriores al evento isquémico agudo.

En el laboratorio de cateterismo cardiaco y hemodinámica los inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa se administran con un bolo inicial, posterior a la instalación de una línea arterial. Después de un bolo de 0.25 mcg/kg de abciximab, la infusión de 0.125 mcg/kg/min continúa por 12 h después del procedimiento. La eptifibatida se administra en un bolo de 180 mg/kg, seguida de una infusión de 2 mcg/kg/min durante 24 h.

A pesar de que la administración en bolo del tirofiban en los síndromes isquémicos coronarios agudos es inocua y eficaz, no es del todo aceptable durante la rea-

lización de la angioplastia coronaria trasluminal percutánea, por lo que la dosis empleada durante un procedimiento invasivo de tal índole es de 10 mcg/kg, seguida de una infusión de 0.15 mcg/kg/min durante 18 a 24 h después de la intervención. Hay que ser precavidos cuando se administran dichos agentes antiplaquetarios en pacientes con nefropatía crónica, ya que el tirofiban puede utilizarse en pacientes que tienen depuración de creatinina menor a 30 mL/min. Sin embargo, la dosis inicial puede disminuir, incluso a la mitad de la dosis convencional, en dichos pacientes.

El abciximab debe discontinuarse lo más pronto posible cuando se programa al paciente para operación de bypass coronario. La eptifibatida y el tirofiban pueden discontinuarse hasta cuatro horas antes de la intervención quirúrgica de bypass coronario. En los ensayos clínicos se ha demostrado que en los pacientes con operación de bypass coronario, posterior a la administración de un inhibidor de las glucoproteínas IIb/IIIa, la tasa de problemas hemorrágicos se mantiene constante y que esos fármacos ayudan a prevenir los eventos isquémicos postoperatorios.^{36,37,38} El uso de heparina no fraccionada es obligatorio cuando se emplea la eptifibatida.³⁹ El estudio *PRISM-PLUS* recomienda el uso del tirofiban junto con heparina no fraccionada, ya que el uso del tirofiban como monoterapia aumenta la mortalidad.³² La dosis de heparina debe ajustarse de acuerdo con el peso del paciente. Por lo general, lo óptimo es una dosis de 70 U/kg, monitoreando el tiempo parcial de tromboplastina entre 50 y 70 segundos.

EFFECTOS ADVERSOS

La hemorragia es el efecto adverso principal y más común del uso de los inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa. El manejo cuidadoso del sitio de inserción del catéter cuando se retira la línea arterial (3 a 4 horas después de la suspensión de la heparina no fraccionada y con tiempos de tromboplastina casi normales) y el evitar colocar catéteres venosos reducen el riesgo de hemorragia secundaria a intervenciones percutáneas. También, el uso de heparina no fraccionada ajustando la dosis de acuerdo con el peso del paciente disminuye esta complicación. La trombocitopenia es poco frecuente y cuando llega a manifestarse ocurre en las primeras

24 h posteriores a su administración; mientras más rápido aparece más grave se vuelve (1 h). Por esta razón, cuando se administran dichos agentes en infusión continua es importante vigilar la cuenta plaquetaria cada 12 h, con el fin de tener un control hematológico periódico y estricto⁴⁰ (cuadro 4).

Cuadro 4. Contraindicaciones para el uso de los inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa

- Hemorragia activa (contraindicación absoluta)
- Cirugía mayor en los tres meses pasados (relativa)
- Evento vascular cerebral en los seis meses pasados (relativa)
- Antecedente de traumatismo reciente (relativa)
- Hipertensión arterial descontrolada (sistólica > 180 mmHg o diastólica > 110 mmHg) (relativa)
- Anemia severa
- Trombocitopenia severa

INHIBIDORES DE LAS GLUCOPROTEÍNAS IIB/IIIA ORALES

Los resultados de los ensayos clínicos recientes acerca de estos nuevos fármacos (xemilofiban, orbofiban y sibrafiban) han sido sorprendentemente negativos. El estudio *EXCITE (The Evaluation of Oral Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events)* evaluó el efecto de xemilofiban en pacientes con angioplastia coronaria trasluminal percutánea y demostró que no existe diferencia significativa en la tasa de mortalidad o de infarto agudo del miocardio a los seis meses. Peor aún, el riesgo de hemorragia aumentó con respecto al placebo en dichos pacientes y la tasa de mortalidad fue mayor en los individuos que recibieron xemilofiban (0.3 vs 0.7%, $p = 0.048$).⁴¹ De forma similar, el estudio *OPUS (Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes)* tuvo que suspenderse antes de tiempo debido a la gran tasa de mortalidad en el grupo de pacientes que recibieron orbofiban, 2% en comparación de 1.4% con el placebo ($p = 0.049$).⁴²

El estudio *SYMPHONY (Sibrafiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-Acute Coronary Syndromes)* incluyó pacientes con síndromes coronarios agudos y comparó el uso de sibrafiban contra el placebo. El estudio demostró incremento en la tasa de mortalidad en el grupo de pacientes que recibieron sibrafiban (2 vs 1.8%). El estudio *SYMPHONY 2* tuvo resultados muy similares.⁴³

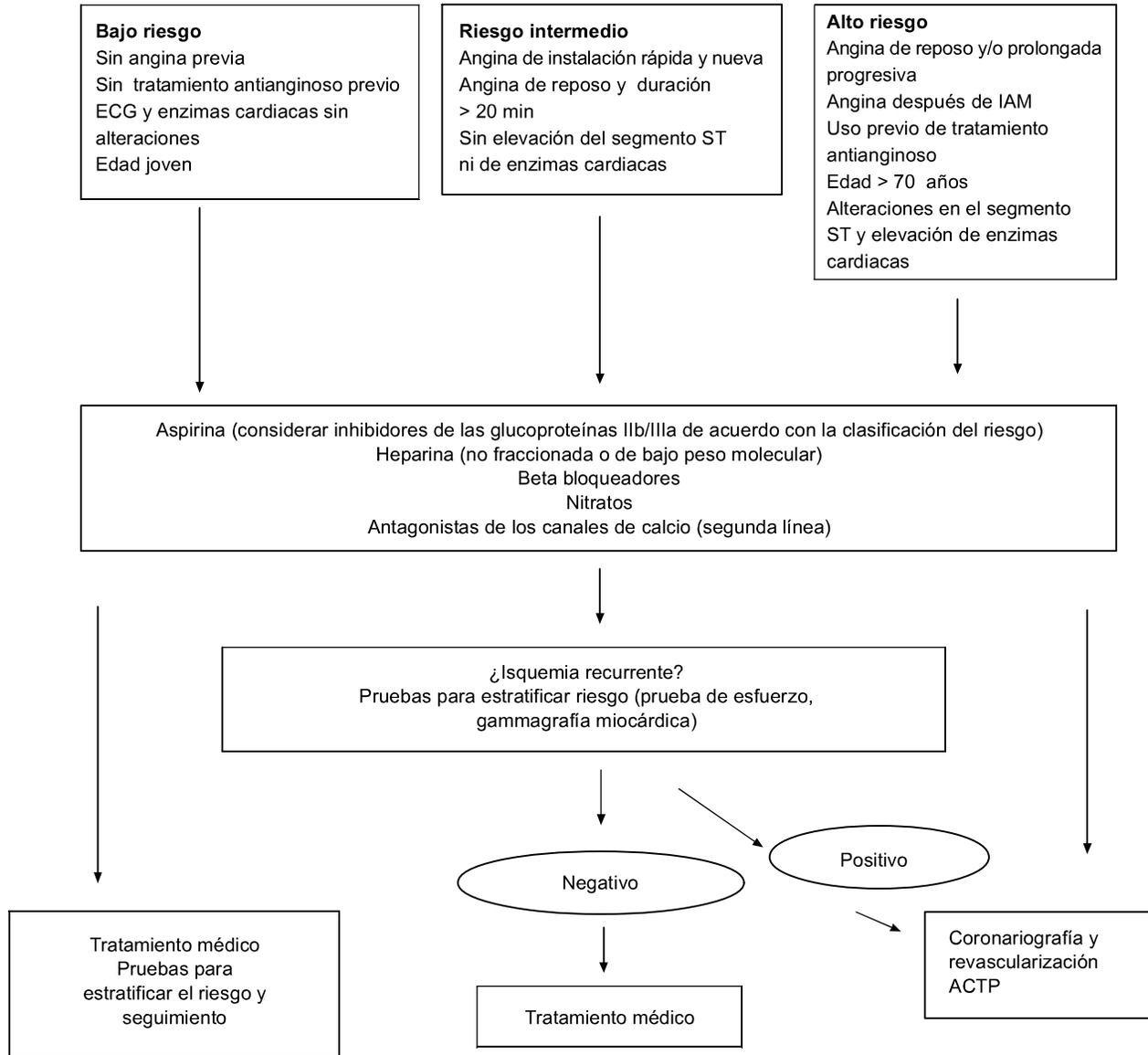


Figura 4. Algoritmo para el manejo de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST.

En un análisis, realizado por Chew, de 33,340 pacientes incluidos en ensayos clínicos con estos nuevos agentes orales se demostró una diferencia significativa en la tasa de mortalidad de los pacientes que recibieron dichos fármacos. El incremento de la tasa de mortalidad fue del 37% ($p = 0.001$), debido sobre todo a sus efectos protrombóticos.⁴⁴

CONCLUSIONES

A pesar del impresionante progreso en el entendimiento de la fisiología de las glucoproteínas alfa IIIb-beta3 y del papel que éstas desempeñan en la regulación de la agregación plaquetaria, todavía queda mucho por aprender. Entre las preguntas que surgen están:

• ¿Cuál es el mecanismo preciso por el que los ligandos y los antagonistas se unen a la glucoproteína?

• ¿Es posible que los diferentes inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa interactúen de manera diferente y traigan consigo consecuencias fisiológicas distintas?

• ¿Será necesaria la realización de más ensayos clínicos para valorar la probable eficacia o utilidad de los nuevos agentes orales?

• ¿Cuál de todos los agentes en desarrollo será el más efectivo tanto a corto como a largo plazo en lo que a tratamiento de síndromes coronarios agudos se refiere y se requerirán ensayos clínicos comparativos entre dichos agentes?

• ¿Qué pasará con los ensayos clínicos que se están llevando a cabo en la actualidad y que combinan el uso de heparinas de bajo peso molecular con el de los inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa en los pacientes en quienes se tiene planeado una intervención percutánea coronaria en las primeras 12 a 24 horas de ocurrido el evento isquémico agudo y demostrará ser más eficaz que con heparinas convencionales no fraccionadas?

• ¿Será mejor un tratamiento agresivo o invasivo en comparación con uno conservador médico que use a los inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa como terapia adyuvante y surgirán más estudios que revelen resultados como los del TACTICS-TIMI 18?

Las respuestas a estas preguntas traerán consigo un mejor entendimiento acerca de la estructura y función de este grupo de glucoproteínas, en especial, si se tiene como arma la capacidad de crear nuevos y mejores inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa y permitiendo su uso de una manera más extensa, efectiva y segura en la medicina cardiovascular. El uso profiláctico de los inhibidores, ya aprobados por la FDA, permite tener un mejor armamento en lo que a síndromes coronarios agudos e intervención coronaria percutánea se refiere.

REFERENCIAS

1. Anon. A new blood corpuscle. *Lancet* 1882;1:111-2.
2. Glanzmann E. Hereditäre haemorrhagische thrombasthenie ein beitrag zur pathologie der blutplattchen. *Jarhb Kinderheilk* 1918;88:113-4.
3. Nurden AT, Caen JP. An abnormal glycoprotein pattern in three cases in Glanzmann's thromboasthenia. *Br J Haematol* 1974;28:253-60.
4. Kroll MH, Harris TS, Moake JL, Handin RI, Shafer AL. Von Willebrand factor binding to platelet GpIb initiates signals for platelet activation. *J Clin Invest* 1991;88:1568-73.
5. Fitzgerald LA, Philips DR. Platelet membrane glycoproteins. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, editors. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1987;pp:572-93.
6. Saelman EU, Nieuwenhuis HK, Hese KM, et al. Platelet adhesion to collagen types I through VII under conditions of stasis and flow is mediated by GPIa/IIa. *Blood* 1994;83:1244-50.
7. Ginsberg MH, Xiaoping D, O'Toole TE, Loftus JC, Plow EF. Platelet integrins. *Thromb Haemost* 1993;70:87-93.
8. Berridge MJ. Inositol triphosphate and diacylglycerol: two interacting second messengers. *Annu Rev Biochem* 1987;56:159-93.
9. Phillips DR, Charo IF, Parise LV, Fitzgerald LA. The platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa complex. *Blood* 1988;71:831-43.
10. Lefkowitz J, Plow E, Topol E. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995;332:1553-8.
11. Rouslahti E, Pierschbacher MD. Arg-Gly-Asp: a versatile cell recognition signal. *Cell* 1986;44:517-8.
12. D'Souza SE, Ginsberg MH, Plow EF. Arginyl-glycyl-aspartic acid (RGD): a cell adhesion motif. *Trends Biochem Sci* 1991;16:246-50.
13. Kloczewiak M, Timmons S, Hawiger J. Recognition site for the platelet receptor is present on the 15-residue carboxy-terminal fragment of the gamma chain of human fibrinogen and is not involved in the fibrin polymerization reaction. *Thromb Res* 1983;29:249-55.
14. Plow EF, D'Souza SE, Ginsberg MH. Ligand binding to GPIIb/IIIa: a status report. *Semin Thromb Hemost* 1992;18:324-32.
15. Antiplatelet Trialist's Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, II. Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ* 1994;308:159-68.
16. Collier BS, Peerschke ET, Scudder LE, Sullivan CA. A murine monoclonal antibody that completely blocks the binding of fibrinogen to platelets produces a thrombasthenic-like state in normal platelets and binds to glycoproteins IIb/IIIa. *J Clin Invest* 1983;72:325-38.
17. Jordan RE, Mascelli MA, Nakada MT, Weisman HF. Pharmacology and clinical development of abciximab (c7E3 Fab, ReoPro): In: Gasahara AA, Losaelzo J, editors. *New therapeutic agents in thrombosis and thrombolysis*. New York: Marcel Dekker, 1997;pp:291-313.
18. Phillips DR, Scarborough RM. Clinical pharmacology of eptifibatide. *Am J Cardiol* 1997;80:11B-20.
19. The EPIC investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
20. The EPISTENT investigators. Randomised placebo controlled and balloon angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.
21. The EPILOG investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.

22. The CAPTURE investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-35.
23. Lincoff AM, Tchong JE, Califf RM, et al. The EPISTENT trial at 6 months: relative and combined effects of abciximab and stenting on reduction of acute ischemic events and later revascularization. *Circulation* 1998;(Suppl 98):1-767.
24. The IMPACT-II investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997;349:1422-8.
25. The RESTORE investigators. Effects of platelets glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:144-53.
26. Brener SJ, Barr LA, Burchenal J, Katz S, George BS, Jones AA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of abciximab with primary angioplasty for acute MI: the RAPPORT trial. *Circulation* 1997;96(Suppl 1):1-473.
27. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888-94.
28. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:385-91.
29. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-902.
30. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, for the TACTICS-TIMI 18 investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
31. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
32. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
33. The PURSUIT trial investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
34. The PARAGON investigators. An international, randomized, controlled trial of lamifiban (a GPIIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 1998;97:2386-95.
35. Moliterno DJ. Patient-specific dosing of IIb/IIIa antagonists during acute coronary syndromes: rationale and design of the PARAGON-B study. *Am Heart J* 2000;139:563-6.
36. Raymond RE, Lincoff AM, Booth JE, et al. Coronary bypass surgery within 12 hours of administration of abciximab remains safe despite an increased risk of perioperative bleeding. *Eur Heart J* 1998;19:238.
37. Barr E, Thornton AR, Sax FL, et al. Benefit of tirofiban plus heparin therapy in unstable angina/non-Q wave myocardial infarction patients is observed regardless of interventional treatment strategy. *Circulation* 1998;98:1-504.
38. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, et al. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1999;83:1147-51.
39. Peterson JG, Lauer MA, Sapp SK, Topol EJ. Heparin use is required for clinical benefit of GPIIb/IIIa inhibitor eptifibatide in acute coronary syndromes. *Circulation* 1998;98:1-360.
40. Lincoff AM, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in cardiovascular disease. Totowa: Humana Press, 1999;pp: 169-97.
41. O'Neill WW, Serruys P, Knudtson M, et al. Long-term treatment with a platelet glycoprotein-receptor antagonist after percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2000;342:1316-24.
42. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, et al. Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition with Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Circulation* 2000;102:149-56.
43. The SYMPHONY investigators. Comparison of sibrafiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Lancet* 2000;355:337-45.
44. Crew DP, Bhatt DL, Sapp SK, Topol EJ. Increased mortality with oral glycoprotein IIb/IIIa antagonists. *Circulation* 2001;103:201-6.

Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Se les informa que la revista *Medicina Interna de México* ha sido incorporada entre las revistas indizadas en la base de datos LILACS y es reconocida como revista de nivel 1 por parte de la coordinación de los Institutos Nacionales de Salud.

"Educar y servir con excelencia"

Atentamente,
Dr. Antonio González Chávez
Presidente del CMIM



Nuevos conceptos fisiopatológicos y diagnósticos en los síndromes coronarios agudos

Carlos Ramírez Velázquez,* José Juan Lozano Nuevo,** Alberto Francisco Rubio Guerra**

RESUMEN

La enfermedad de la arteria coronaria es la principal causa de muerte en Occidente y la segunda causa en el mundo. En México se considera la tercera causa de muerte de la población productiva y primera causa en personas de la tercera edad. La aterosclerosis es la causa primaria de la enfermedad cardíaca y de los síndromes coronarios; en varios estudios se han identificado factores de riesgo ambientales y genéticos. En la actualidad se sabe que la aterosclerosis no es sólo una consecuencia degenerativa inevitable del envejecimiento, sino una enfermedad inflamatoria crónica que puede convertirse en un suceso clínico agudo por rotura o formación del trombo, con evolución a cardiopatía isquémica. En esta última se han estudiado diferentes marcadores que facilitan el diagnóstico y que, a su vez, proporcionan el pronóstico.

Palabras clave: aterosclerosis, cardiopatía isquémica, marcadores.

ABSTRACT

The coronary artery disease is the main cause of death in the West, and the second main cause in the world. In Mexico it is considered the third cause of death of the productive population and the first cause in the elderly people. Atherosclerosis is the primary cause of the cardiac disease and of the coronary syndromes; several studies have identified diverse risk factors, both environmental and genetic. It is now clear that atherosclerosis is not simply an inevitable degenerative consequence of the age, but a chronic inflammatory condition that can be turned into an acute clinical event by rupture or formation of a thrombus, evolving to ischemic cardiopathy. In this last disease different markers have been studied to facilitate the diagnosis and to provide the prognosis as well.

Key words: atherosclerosis, ischemic cardiopathy, markers.

A mediados del siglo XIX Quain¹ describió el diagnóstico patológico de la obstrucción coronaria total y divulgó la relación entre la enfermedad coronaria oclusiva y la degeneración grasa del corazón. Además, se demostró que la obstrucción total de una arteria coronaria era fatal. El diagnóstico *antemortem* del infarto del miocardio se identificó a finales del siglo XIX, pero la relación con la trombosis coronaria no se describió sino hasta 1910, cuando dos médicos rusos describieron los resultados clínicos asociados con trombosis

coronaria. En 1912 se publicó el artículo de Herrick,² quien mencionó que las manifestaciones clínicas de la trombosis coronaria varían según el tamaño, la localización y el número de vasos ocluidos. Más tarde, los términos obstrucción coronaria e infarto del miocardio se consideraron como sinónimos. Sin embargo, en 1939 algunos investigadores, como Friedberg y colaboradores, no encontraron pruebas de trombosis coronaria en autopsias de pacientes que fallecieron de infarto. Otros autores sostuvieron que la formación del trombo era un resultado y no la causa del infarto agudo de miocardio. En la serie de autopsias de 61 pacientes que murieron como resultado de infarto de miocardio, Branwood y Montgomery³ encontraron hallazgos de trombo oclusivo coronario en sólo 36 de ellos. Los autores también divulgaron que la edad a la que se manifestaba la trombosis arterial era menor que la de los infartos y llegaron a la conclusión de que la obstrucción arterial precedía a la necrosis del miocardio. Los resultados de otros autores apoyaron su hipótesis.

* Médico internista.

** Servicio de medicina interna.
Hospital General de Ticomán, SSDF, México, DF.

Correspondencia: Dr. José Juan Lozano Nuevo. Servicio de medicina interna, Hospital General de Ticomán. Plan de San Luis S/N, Esq. Bandera. Tel./fax: 5754-3939. E-mail: clinhta@hotmail.com
Recibido: abril, 2004. Aceptado: mayo, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

En 1973, Erhardt y colaboradores inyectaron fibrinógeno radiactivo en los pacientes que sufrían de infarto agudo; después examinaron las arterias coronarias de los pacientes que murieron, 6 de 7 pacientes tuvieron la localización radiactiva en todas las porciones de los trombos oclusivos. Sin embargo, dedujeron que los trombos se formaban después del infarto. En esos estudios se supuso, de manera errónea, que la formación del trombo era un fenómeno secundario relacionado con el volumen cardiaco disminuido o con la grave oclusión de las arterias coronarias. También se consideró que era un acontecimiento terminal y no relacionado con el inicio del síndrome.⁴

La importancia del trombo continuó discutiéndose en la década de 1960 y 1970,⁵ aunque al final del decenio de 1970 la mayoría de los patólogos creyeron que el trombo era la principal causa del infarto de miocardio transmural. Los contrastes surgieron con el infarto no transmural, donde con frecuencia el análisis patológico no demostraba trombosis coronaria. En 1980, DeWood⁶ y colaboradores publicaron un artículo sobre los resultados angiográficos en pacientes con infarto agudo de miocardio que tenían elevación del segmento ST. Casi 90% de los pacientes cateterizados a las cuatro horas de iniciar con el dolor precordial tenían obstrucción total de la arteria, relacionada con el infarto, y la mayoría tenía datos de formación intracoronaria del trombo. Se demostró que los agentes trombolíticos administrados por vía intracoronaria o intravenosa, después del infarto de miocardio, reperfundan las arterias ocluidas y que la mortalidad disminuye con la trombólisis.⁷

En la década de 1980 otros autores utilizaron la angiografía y la angioscopia y sugirieron que la formación del trombo era también importante en la patogénesis de la angina inestable y del infarto no-Q. La mayoría de los pacientes tuvo lesiones trombóticas intracoronarias cuando la angina inestable se definió como de reciente inicio o con un cambio agudo en la frecuencia o la gravedad de la angina previamente estable. Sin embargo, en este síndrome el vaso no se ocluyó por completo, como en el infarto de miocardio.⁸

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de la arteria coronaria es la principal causa de muerte en Occidente y la segunda causa en

todo el mundo. En 1990 fallecieron en el mundo 6.3 millones (12.6%) de personas; 57% de esas muertes ocurrieron en los países desarrollados, que tienen las tasas más altas de ese padecimiento. El estudio de Framingham determinó que el riesgo de manifestar la enfermedad de la arteria coronaria en personas mayores de 40 años de edad es de alrededor del 50% en los varones y del 33% en las mujeres. La mayor parte de esa mortalidad es consecuencia del infarto agudo de miocardio. A pesar de los avances en la profilaxis de este último, la morbilidad y mortalidad para la mayoría de los pacientes son altas. Es importante añadir tratamientos nuevos, simples y mejores, sobre todo si éstos pueden utilizarse en escala global.⁹

En México aproximadamente 11% de las muertes de las personas entre 15 y 64 años de edad son por infarto agudo de miocardio, por lo tanto, representa la tercera causa de muerte de la población productiva del país. No obstante, es más impresionante el porcentaje de personas mayores de 65 años de edad que mueren por infartos del corazón (casi 23%), que lo convierte en la primera causa de muerte en personas de la tercera edad.¹⁰

En el 2001 se reportaron 45,402 defunciones a causa de la enfermedad de la arteria coronaria, con lo que se obtuvo 10.3% de la mortalidad general y se cuantificó como la segunda causa de muerte en México (20,391 defunciones de mujeres y 25,011 de hombres).

En el cuadro 1 se observa la mortalidad de la enfermedad de la arteria coronaria durante el 2001, clasificada por sexo y entidad federativa de México.¹¹

ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis, afección de las grandes arterias, es la principal causa de la enfermedad cardiaca y de los síndromes coronarios agudos. En las sociedades occidentales es la causa subyacente de cerca del 50% de todas las muertes. Los estudios epidemiológicos han revelado varios factores de riesgo ambientales y genéticos relacionados con el padecimiento. El progreso para definir las interacciones celulares y moleculares implicadas se ha detenido por la complejidad etiológica de la enfermedad.¹² En la última década, la disponibilidad de herramientas nuevas en la investigación, que incluyen modificaciones genéticas de la enfermedad en modelos murinos, ha dado lugar a la mejor com-

presión de los mecanismos moleculares que vinculan el metabolismo alterado del colesterol y otros factores de riesgo con la evolución de la placa aterosclerótica. En la actualidad se sabe que la aterosclerosis no es sólo una consecuencia degenerativa inevitable del envejecimiento, sino una enfermedad inflamatoria crónica que puede convertirse en un suceso clínico agudo por la rotura y la trombosis de la placa.¹³

Cuadro 1. Mortalidad por enfermedad de arterias coronarias por sexo y entidad federativa, 2001*

Entidad federativa	Defunciones	
	Hombres	Mujeres
Nacional	25,011	20,391
Aguascalientes	163	166
Baja California	910	550
Baja California Sur	157	83
Campeche	142	109
Coahuila	867	627
Colima	188	135
Chiapas	569	472
Chihuahua	1,244	935
Distrito Federal	3,081	3,137
Durango	348	291
Guanajuato	970	787
Guerrero	497	388
Hidalgo	374	357
Jalisco	1,757	1,530
Estado de México	2,297	2,019
Michoacán	898	689
Morelos	365	300
Nayarit	273	198
Nuevo León	1,519	1,043
Oaxaca	514	475
Puebla	810	757
Querétaro	283	224
Quintana Roo	133	54
San Luis Potosí	489	449
Sinaloa	802	603
Sonora	1,036	685
Tabasco	401	309
Tamaulipas	1,060	698
Tlaxcala	124	106
Veracruz	1,766	1,457
Yucatán	609	466
Zacatecas	365	292

*Tomado y modificado de: Mortalidad en hombres y mujeres por enfermedades no transmisibles, según entidad federativa de residencia habitual. SSA, 2001.

La aterosclerosis es un padecimiento progresivo que se distingue por la acumulación de lípidos y de elementos fibrosos en las grandes arterias. La anatomía

de una arteria normal está constituida por tres capas morfológicamente distintas, la íntima, formada por una monocapa de células endoteliales, fibras de elastina y tejido conectivo (integrado por proteoglicanos y colágena), la media y la adventicia.

Las lesiones tempranas de la aterosclerosis consisten en la acumulación subendotelial de células espumosas, que son macrófagos ricos en colesterol.¹⁴ En los seres humanos, dichas lesiones de estrías grasas por lo general se encuentran en la aorta en la primera década de la vida, en las arterias coronarias en la segunda década y en las arterias cerebrales en la tercera o cuarta década. Debido a las diferencias en las dinámicas del flujo sanguíneo, en las arterias hay sitios más susceptibles de formación de la lesión. Desde el punto de vista clínico, las estrías grasas no son significativas, pero son las precursoras de las lesiones más avanzadas que se distinguen por la acumulación necrótica rica en lípidos y de células del músculo liso. Es común que las lesiones fibrosas tengan una capa fibrosa constituida por células del músculo liso, así como una matriz extracelular que envuelve la base necrótica rica en lípidos. Las placas pueden llegar a ser cada vez más complejas por la calcificación, la ulceración en la superficie luminal y la hemorragia de los vasos pequeños que crecen en la lesión. Aunque las lesiones avanzadas pueden ser lo suficientemente grandes como para bloquear el flujo sanguíneo, la complicación clínica más importante es la obstrucción aguda debida a la formación de un trombo o de un coágulo de sangre, lo que da por resultado el infarto de miocardio o las lesiones isquémicas. Por lo general, la trombosis se relaciona con la rotura o la erosión de la lesión.¹⁵

FACTORES GENÉTICOS

En los últimos 50 años los estudios epidemiológicos han revelado los numerosos factores de riesgo para la aterosclerosis. Éstos pueden agruparse en factores con un componente genético importante y los que, en gran parte, son ambientales. El aumento relativo de algunas lipoproteínas plasmáticas parece ser muy importante, pues las concentraciones elevadas de lipoproteínas aterogénicas son requisito previo para casi todas las formas de la enfermedad. A excepción del género, cada

uno de los factores de riesgo genético implica múltiples genes. Dicha complejidad puede observarse con claridad en cruces genéticas de animales mantenidos bajo condiciones ambientales similares; los estudios en roedores han revelado docenas de *loci* genéticos que contribuyen a las concentraciones de la lipoproteína, a las grasas del cuerpo y a otros factores de riesgo. Otra complicación son las interacciones entre los factores de riesgo. Con frecuencia, éstos no son sólo aditivos; por ejemplo, los efectos de la hipertensión en la enfermedad cardíaca coronaria se amplifican de manera considerable si las concentraciones de colesterol son altas.¹⁶

La salud se mantiene con la integración de los procesos fisiológicos homeostáticos, que funcionan en la célula y le dan estabilidad al organismo. Esos procesos dependen de la producción apropiada y correcta de proteínas y enzimas funcionales, codificadas por los genes. Las afecciones, como la enfermedad cardíaca coronaria, pueden generarse por la falta de homeostasia adecuada en un sistema fisiológico. Esto puede ocurrir por la falla en los genes (transcripción del gen), por la exposición ambiental (tabaquismo) o debido al desequilibrio entre las dos. Rara vez la enfermedad cardíaca coronaria es el resultado de una sola mutación en un solo gen importante, como los encargados de regular la síntesis de lipoproteínas. A menudo, este padecimiento tiene diversas mutaciones en los genes que modulan algunos factores de riesgo, los cuales pueden controlar la expresión de otros genes o afectar la estructura o función de la proteína transcrita. Los polimorfismos funcionales del gen explican mucha de la diversidad biológica en los sistemas homeostáticos. En su ausencia todos los seres humanos responderían de manera idéntica a un estímulo ambiental y el riesgo de manifestar la enfermedad sería directamente proporcional al estímulo, aunque se sabe que éste no es el caso. Por ejemplo, algunos individuos expuestos al humo del cigarrillo tendrán la enfermedad cardíaca coronaria, mientras que otros no. Por lo tanto, la visión bien aceptada es que esa afección es un trastorno multifactorial en donde contribuyen el ambiente y los factores genéticos. Es muy probable que cualquier mutación sola de un gen desempeñe solamente un pequeño papel en la determinación de riesgo de la enfermedad cardíaca coronaria temprana.¹ Así, las formas comu-

nes de ese padecimiento resultan de la combinación del ambiente, de la susceptibilidad genética y de la esperanza creciente de vida.¹⁷

Los objetivos de la investigación genética molecular en la enfermedad cardíaca coronaria se resumen en el cuadro 2. El propósito es obtener datos completos del padecimiento basados en factores clínicos, bioquímicos y genéticos.

Cuadro 2. Objetivos en la búsqueda de genética molecular en la enfermedad cardíaca coronaria

Crear una prueba genética

Identificar personas con predisposición temprana de la enfermedad cardíaca coronaria
Vigilancia continua y utilización de tratamientos farmacológicos
Informar acerca de un buen estilo de vida para reducir el estrés del medio

Conocer la fisiopatología de la enfermedad

Distinguir entre las diferentes causas que la originan
Identificar las vías metabólicas importantes
Identificar las nuevas moléculas y el grado de afección limitado al metabolismo
Crear nuevos tratamientos

Hasta la fecha no se ha tenido mucho éxito en la elaboración de la prueba genética diagnóstica para la enfermedad cardíaca coronaria. Ha sido difícil alcanzar la meta debido a la interacción compleja entre las variaciones genéticas y los factores ambientales. Las mutaciones solas tienen bajo impacto en el riesgo de la afección, aunque es posible que el riesgo relativo aumente del 20 al 40% [las variantes bien conocidas de apolipoproteína E (apoE)].¹⁸ El punto principal en la importancia clínica es si el riesgo conferido de dicha mutación es mucho más alto en algunos subgrupos de la población. Para que cualquier factor de riesgo sea útil en la clínica requiere un riesgo relativo de dos o más.¹⁹ En primer lugar, la población puede tener una segunda mutación en otro gen (interacción de genes). Tal individuo puede identificarse usando estrategias genéticas convencionales. En segundo lugar, ciertos sujetos pueden estar expuestos a un ambiente dado, que amplifica el riesgo relacionado con ese gen (interacción del gen y el ambiente). Los desafíos ambientales comprenden la dieta, el género masculino, la diabetes, la obesidad y el tabaquismo. El segundo objetivo de la investigación genética es mejorar la

comprensión fisiopatológica de la enfermedad. Desde el punto de vista fenotípico, la relación entre la mutación del gen que codifica una proteína o una enzima se representa en las concentraciones lipídicas, así como en algunas otras proteínas relevantes (factores de la coagulación, proteína C-reactiva), lo cual proporciona mayor comprensión del camino metabólico. Lo anterior puede llevar a la identificación de moléculas nuevas y de blancos futuros para la terapéutica farmacológica.

Muchos estudios han demostrado que en la enfermedad cardíaca coronaria los antecedentes familiares tempranos (por debajo de 20 años de edad) son un factor de riesgo significativo para su manifestación,²⁰ aunque ese riesgo podría deberse al estilo de vida familiar, como la dieta.

La ayuda adicional para la contribución genética del riesgo de enfermedad viene de estudios en gemelos. Marenberg y colaboradores demostraron alta concordancia para la edad de inicio del padecimiento. En gemelos monocigóticos el riesgo relativo para cursar con éste, en menores de 55 años, fue de 8.1 comparado con 3.8 en los gemelos dicigóticos.²¹

En las moléculas, la aterosclerosis es un proceso dependiente del tiempo, que implica la interacción de diversos caminos. Éstos incluyen el metabolismo de las lipoproteínas,^{22,23} la coagulación²⁴ y la inflamación.²⁵ Las mutaciones del gen en cualquiera de estos camimeta-bólicos pueden conducir al excedente o a la disminución de las proteínas y, por lo tanto, provocar la rotura del equilibrio homeostático. Algunas enfermedades fenotípicas, como hipertensión, diabetes y obesidad, interactúan para aumentar el riesgo. En la figura 1 se resume el papel de algunos genes dominantes y de los factores implicados en la enfermedad cardíaca coronaria. Las alteraciones son poligénicas, cualquier mutación sola proporcionará únicamente una pequeña contribución al riesgo. Según lo ya descrito, los efectos de las interacciones gen-gen y gen-ambiente también modularán el riesgo. Así, la mutación puede tener un efecto modesto (o insignificante) en el riesgo de que se manifieste la afección en los individuos que tienen un riesgo ambiental bajo, pero un efecto principal en un ambiente propicio. No todo en la enfermedad cardíaca coronaria es poligénico, una excepción es la hipercolesterolemia familiar.^{25,26}

Es importante conocer los factores ambientales y hereditarios de los pacientes, los cuales pueden detectarse en la evolución temprana de la enfermedad, para iniciar a tiempo las medidas terapéuticas. A continuación se mencionarán algunos de los mecanismos moleculares inflamatorios que intervienen en la enfermedad cardíaca coronaria.

PROCESOS INFLAMATORIOS

En varios estudios se ha determinado la relación de los valores altos del colesterol con la aterosclerosis. Desde los primeros años del siglo XX hasta nuestros días, la patogénesis de la aterosclerosis experimental inducida por hipercolesterolemia ha tenido una gran asociación. Después de iniciar una dieta aterogénica se ha observado, a través de la microscopía, ligero infiltrado leucocitario sanguíneo a las células endoteliales que alinean en la íntima. Bajo circunstancias ordinarias, la monocapa endotelial en contacto con el torrente sanguíneo resiste a la adherencia firme de leucocitos. En estudios recientes se han encontrado diversas causas relacionadas con las cifras elevadas de colesterol como mecanismos moleculares de la aterogénesis. Una de las más importantes son los procesos inflamatorios que se llevan a cabo en el tejido vascular.²⁷

La inflamación crónica distingue al ateroma; las lesiones contienen células, sobre todo macrófagos y abundantes linfocitos T. La identificación de un infiltrado inmunitario e inflamatorio hizo que en la aterogénesis se postulara la implicación de mecanismos inmunológicos. Esa idea se apoya en la relación de la enfermedad cardíaca isquémica con la existencia de títulos elevados de anticuerpos a varios autoantígenos y con la de antígenos microbianos. También se encontraron concentraciones elevadas de citocinas, las cuales acompañan a los síndromes coronarios agudos. En las lesiones ateroscleróticas se han observado células y moléculas que modulan la inmunidad adquirida y natural.²⁸

Muchos conocimientos de la aterogénesis, respecto a los detalles en las células y las moléculas, se han obtenido de modelos animales. A menudo, la iniciación de la aterosclerosis representa una respuesta del sistema inmunológico natural, así como de la acumulación y modificación de lipoproteínas en la capa de la

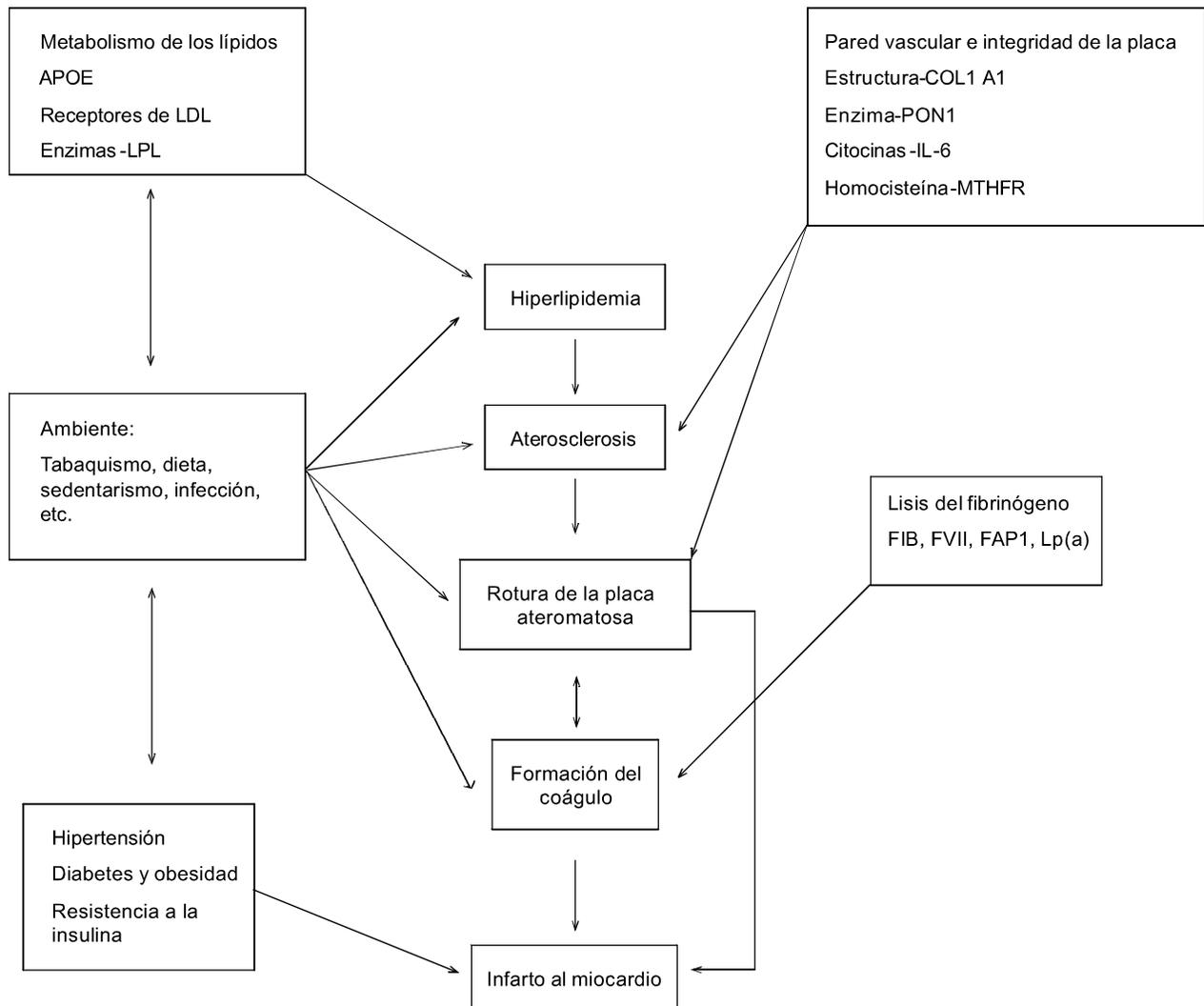


Figura 1. Características fisiopatológicas y genes implicados en la enfermedad cardíaca coronaria. APOE: apolipoproteína E; LPL: lipoproteinlipasa; PON1: paraoxinasa 1; IL-6: interleucina 6; MTHFR: metilina-tetrahidrofolato-reductasa; FIB: fibrinógeno; FVII: factor VII; FAP1: factor activador de plaquetas; Lp(a): lipoproteína a.

íntima arterial.^{29,30} Esas modificaciones incluyen la oxidación de los lípidos o de las proteínas y la glucosilación no enzimática de las lipoproteínas. La acumulación extracelular lipídica ocurre muy temprano en respuesta a las altas concentraciones de lipoproteínas plasmáticas.³¹

Los hallazgos *in vitro* sustentan un papel efector importante en las lipoproteínas modificadas y sus

componentes, al accionar la producción de los mediadores de la inmunidad natural. Además, los mediadores no lipídicos implicados en la enfermedad vascular también pueden expresar el gen de las citocinas. Por ejemplo, la angiotensina II, considerada antes como una molécula vasoconstrictora, puede inducir la elaboración de citocinas en las células del ateroma.³²

Las citocinas que producen los estímulos aterogénicos aumentan la expresión de los genes que codifican las moléculas de adhesión de los leucocitos, al incrementar su expresión en la superficie de las células endoteliales en las regiones de la formación del ateroma. Las moléculas de adhesión leucocitaria que se observan en la aterogénesis temprana de experimentos en ratones incluyen a las moléculas de adherencia vascular-1 (VCAM-1), E y P-selectina de la célula. Los componentes lipídicos de las lipoproteínas modificadas pueden inducir de manera directa la expresión de moléculas de adhesión, de lisofosfatidilcolina y de otras especies de fosfolípidos que se generan durante la peroxidación de lípidos, además de actuar como estímulos proinflamatorios, al inducir la expresión VCAM-1 en las células endoteliales.³³

Las células leucocitarias emigran a la íntima subyacente en respuesta a los estímulos quimiotácticos y quizá las citocinas quimiotácticas (quimiocinas) participan en ese proceso. La interrupción de la señal quimiotáctica del monocito, por ejemplo de la proteína 1 (MCP-1), retardará la formación de la lesión en los ratones hipercolesterolémicos. La MCP-1 atrae a los leucocitos mononucleares que llevan el receptor CCR-2 de las quimiocinas. Diversas categorías de quimiocinas pueden participar en el reclutamiento de las distintas clases del leucocito al ateroma. Por ejemplo, el trío CXC de las quimiocinas (IP-IO, Mig y I-Tac) atrae de forma selectiva a los linfocitos T y B, que llevan el receptor CXC-R3. Se ha localizado una exotoxina en las placas ateroscleróticas de los humanos; esa quimiocina del CXC, además de reclutar fagocitos mononucleares, puede participar en la acumulación de la célula dentro del ateroma.³⁴

Una vez en la íntima arterial, los monocitos se diferencian en macrófagos que acumulan el lípido intracelular. Ese proceso depende de la expresión de los receptores barredores, que incluyen el SR-AI/II, CD36, MARCO, SR-PSOX y CD68, también conocido como macrosialina. Según lo señalado con anterioridad, los receptores reconocen los cambios estructurales compartidos por una amplia variedad de macromoléculas microbianas, al igual que las células apoptóticas y las lipoproteínas modificadas. La expresión a través del SR-AI puede hacer la presentación de las ligandinas procesadas a las células T específicas, por lo tanto, este

receptor liga la inmunidad natural con la adquirida. Otras características importantes del macrófago con lípidos incluyen la proliferación y elaboración de ciertas citocinas y factores del crecimiento. Además del MCP-1, el factor que estimula las colonias de macrófagos (M-m-csf) parece desempeñar un papel dominante en la activación de sus funciones implicadas en la aterogénesis. Los estudios de la aterosclerosis humana y experimental han documentado la sobreexpresión del M-m-csf dentro de lesiones.³⁵

Los ratones mutantes sin la capacidad de producir M-m-csf retrasaron la evolución del ateroma de manera dosis-dependiente del gen. Los diferentes estímulos en la activación del complemento son elementos importantes en la formación del ateroma y que pueden preceder a la manifestación de las lesiones. Los productos de la cascada del complemento, donde se incluye la anafilotoxina, pueden atraer a los leucocitos. Asimismo, el complejo terminal del ataque de la membrana del complemento puede promover el daño a las membranas de la célula y a la muerte eventual de la célula. Es posible que la lesión subendotelial permita la producción de factores del crecimiento, como el factor del crecimiento del fibroblasto de las células y la proteína C-reactiva, reactante de fase aguda que se encuentra en el suero y que puede activar el complemento que aparece elevado durante la aterogénesis.³⁶

LA INFECCIÓN COMO CAUSA DE LOS PROCESOS INFLAMATORIOS

Aún es polémico el papel patógeno de los agentes infecciosos en la iniciación y progresión de la aterosclerosis. Los patógenos implicados con mayor frecuencia son *Chlamydia pneumoniae* y citomegalovirus. Los estudios originales de casos y controles encontraron que los individuos que experimentaban cirugía cardíaca tenían títulos más altos de anticuerpos contra citomegalovirus que los pacientes controles. También se observó en los pacientes con reestenosis después de la intervención coronaria y se encontró que 43% de los pacientes seropositivos y sólo 8% de los seronegativos tuvieron reestenosis angiográficamente definible. El riesgo de la reestenosis se correlacionó con el anticuerpo IgG para citomegalovirus. En estudios

semejantes se ha observado la relación entre la seropositividad de *Chlamydia pneumoniae* y la enfermedad de la arteria coronaria. También se han encontrado altas concentraciones de anticuerpos en las lesiones ateroscleróticas. A pesar de la gran cantidad de datos seroepidemiológicos, la pregunta que sigue vigente es si los agentes infecciosos son una causa, un cofactor o un elemento incidental de significación patológica en la aterosclerosis coronaria y en los síndromes coronarios agudos.^{37,38}

Varias líneas de investigación sugieren que los productos microbianos pueden promover el crecimiento de la placa y su activación. Los productos bacterianos, como lipolisacáridos y proteínas de choque térmico, pueden actuar sobre las células vasculares en el ADN y es posible que esos cambios se detecten en las lesiones ateromatosas. Los hallazgos seroepidemiológicos demuestran las correlaciones entre los títulos del anticuerpo contra los microbios y la progresión de la enfermedad cardiovascular. El hecho de encontrar la expresión de receptores de linfocitos T en las placas ateroscleróticas ofrece un posible mecanismo por el cual los productos microbianos pueden activar las células de la placa.³⁹

LA PROGRESIÓN DEL ATEROMA Y SUS COMPLICACIONES

Cuando se produce la rotura o erosión de una placa aterosclerótica inestable se desencadenan procesos fisiopatológicos que resultan en la formación de trombos en el sitio de la lesión arterial. Cuando la formación del trombo ocasiona la reducción abrupta o la interrupción del flujo sanguíneo a través de los vasos afectados, el desequilibrio que se produce entre el suministro y la demanda de oxígeno da lugar a las manifestaciones clínicas de la isquemia.^{40,41}

Las manifestaciones clínicas de la trombosis coronaria tienen diversas presentaciones. La formación coronaria del trombo puede ser silenciosa desde el punto de vista clínico o puede ocasionar angina inestable, infarto agudo de miocardio o muerte súbita.

La angina inestable se define como el cuadro agudo de un síndrome doloroso que ocurre por el esfuerzo mínimo, el reposo o el cambio precipitado de un síndrome anginoso previamente estable. La mayor parte de las veces se relaciona con la formación del trombo mural en una arteria que no se encuentra del todo ocluida.⁴² En 10 a 15% de los casos se demuestra la

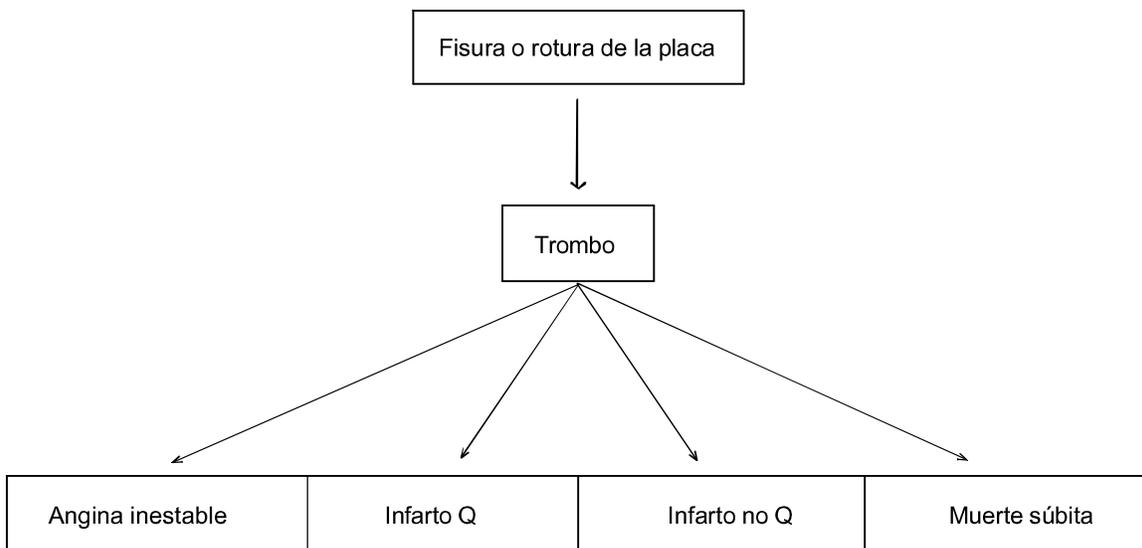


Figura 2. Cuadros clínicos desencadenados por la rotura de la placa.

obstrucción coronaria total con la presencia de las arterias colaterales, las cuales previenen el infarto de miocardio. Por lo general, ese infarto coexiste con la obstrucción coronaria total. Sin embargo, cuando el infarto sólo da lugar a cambios electrocardiográficos del segmento ST y de la onda T se denomina infarto no Q, donde se encuentra obstrucción total de la coronaria en 20 a 40% de los casos. El infarto no Q es un diagnóstico clínico que genera menos necrosis que el infarto con onda Q. La necrosis puede ser subendocárdica, que no es sinónimo de infarto no transmural y que es, a la vez, un diagnóstico patológico hecho en la autopsia. En el infarto agudo del miocardio con onda Q y con elevación del segmento ST, la obstrucción coronaria se encuentra, en 80 a 90% de los casos, dentro de las primeras horas que siguen al inicio de la elevación del segmento.⁴³

Las manifestaciones clínicas del síndrome coronario agudo dependen de varios factores, los cuales incluyen el grado de estenosis antes y después de la rotura de la placa, el tiempo que toma para que el trombo evolucione, la duración de la obstrucción total y la capacidad de reclutamiento agudo del flujo de las arterias coronarias colaterales (figura 2).

El desenlace depende de:

1. Grado de obstrucción
2. Duración de la oclusión
3. Existencia de flujo arterial colateral
4. Demanda del miocardio⁴⁴

Los estudios angiográficos de pacientes con infarto de miocardio, con y sin onda Q, han demostrado que el grado y la duración de la oclusión de las arterias coronarias, así como la presencia o ausencia de flujo colateral son determinantes en el tipo de infarto que ocurre. Así, el espectro del síndrome coronario agudo, que va desde la angina inestable hasta el infarto de miocardio no Q y Q, representa manifestaciones de gravedad creciente en los mismos procesos fisiopatológicos. Con frecuencia la angina inestable y el infarto de miocardio no Q se consideran en conjunto porque no es fácil distinguir uno de otro en el momento en que se presenta el paciente. Sin embargo, debe reconocerse que el síndrome angina inestable-infarto de miocardio no Q comprende pacientes que pueden mostrar diferentes aspectos cuantitativos y cualitativos de su enfermedad (por ejemplo, la extensión de la oclusión vascular o la inestabilidad de la placa) [figura 3].

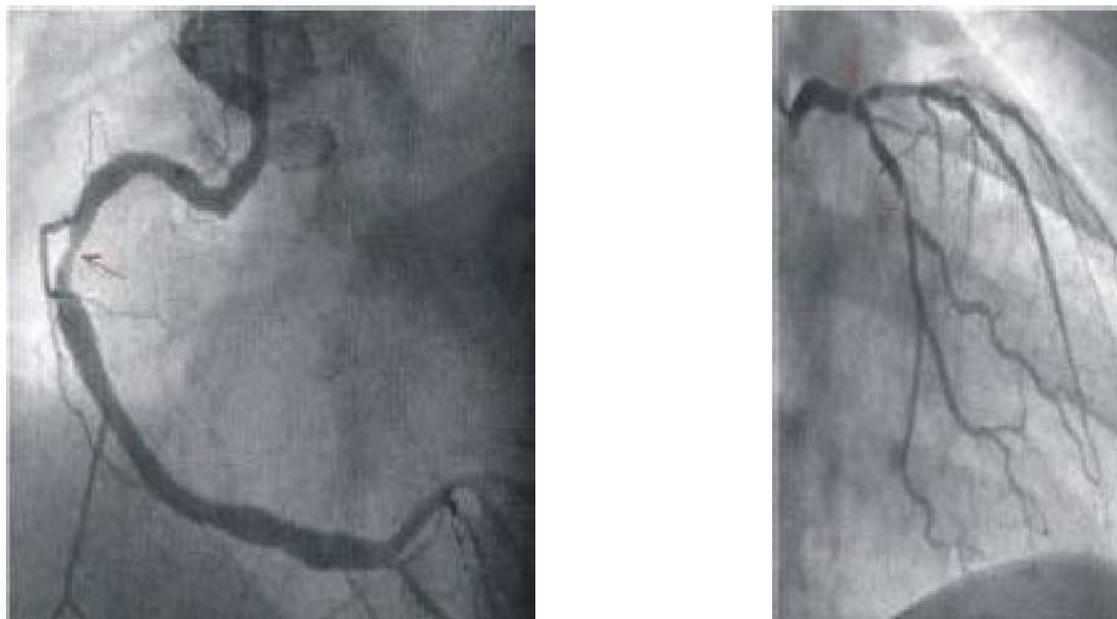


Figura 3. Dos angiografías en un paciente masculino de 56 años de edad con infarto al miocardio que muestran lesiones en la arteria coronaria derecha (flecha del cuadro izquierdo) y en el tronco de la coronaria izquierda con obstrucción de la rama circunfleja (flecha del cuadro derecho).

Para identificar estrategias terapéuticas apropiadas en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio no Q que requieren hospitalización necesita evaluarse el riesgo de los futuros episodios adversos. La clasificación según el riesgo es un proceso continuo que se realiza durante la fase aguda del tratamiento e incluye la evaluación de los antecedentes médicos y el electrocardiograma. La medición sérica de los marcadores cardíacos específicos es útil para el diagnóstico.⁴⁵

MARCADORES CARDIACOS ESPECÍFICOS

El cuadro de las manifestaciones clínicas de la angina inestable y del infarto no Q es similar; el diagnóstico de infarto de miocardio no Q se realiza cuando se detectan marcadores séricos que indican necrosis cardíaca en la sangre periférica. El marcador tradicional CK-MB es menos sensible que los marcadores más nuevos, como la troponina cardíaca I (cTnI) y la troponina cardíaca T (cTnT); alrededor del 30% de los pacientes sin elevación de CK-MB tienen concentraciones detectables de cTnI o de cTnT y, en consecuencia, padecen de infarto no Q en vez de angina inestable.^{12,42} En el ensayo TIMI IIIB se extrajo sangre de 1,404 pacientes con angina inestable e infarto de miocardio no Q durante el periodo de reclutamiento; en ella se determinó la troponina I. Las concentraciones de ese marcador demostraron correlación positiva con la mortalidad a los 42 días y se observó incremento del riesgo, aun en ausencia de elevación de la CK-MB. En el ensayo utilizado en este estudio el límite práctico de detección para la troponina I cardíaca fue de 0.4 ng/mL y los pacientes con concentraciones de 0.4 ng/mL o más tuvieron un riesgo significativamente aumentado de muerte, en comparación con las concentraciones más bajas (3.7 vs 1.0%, $p < 0.001$). El riesgo de mortalidad aumentó aún más a medida que se incrementaban las concentraciones de troponina I.^{14,44}

El ensayo GUSTO IIa evaluó la utilidad de los valores de troponina T en la clasificación del riesgo en 885 pacientes con isquemia aguda de miocardio. Las concentraciones elevadas de ese marcador, definidas como > 0.1 ng/mL, demostraron correlación positiva con la mortalidad a los 30 días (11.8 vs 3.9%, $p < 0.001$), independientemente de la concentración de CK-MB.^{12,14,42}

En un estudio prospectivo realizado en 773 pacientes con dolor precordial agudo se analizó el uso de pruebas rápidas para determinar la troponina I o T, utilizadas para clasificar el riesgo en un servicio de urgencias. Las pruebas para troponina T fueron positivas en 94% de los pacientes con infarto de miocardio en evolución y en 22% de los individuos con angina inestable; la troponina I fue positiva en 100% de los pacientes con infarto de miocardio en curso y en 36% de los sujetos con angina inestable. La proporción de episodios cardíacos importantes fue sólo del 1.1% en pacientes con troponina T negativos y del .03% en pacientes con troponina I negativos.⁴⁶

El aumento del riesgo de sucesos adversos en pacientes con troponinas elevadas se manifiesta de forma temprana y persiste durante meses tras la hospitalización inicial. Puesto que las troponinas cardíacas se detectan en la circulación periférica de 8 a 12 horas después del comienzo de un infarto de miocardio, la recomendación actual es que la valoración inicial de las concentraciones séricas de troponinas T o I se realice al ingreso y, al menos, una vez más durante las 8 a 12 horas siguientes. En la actualidad no existe una ventaja clara a favor de una u otra troponina (T o I). Debido a que los ensayos de valoración se perfeccionan de manera continua, los límites de detección se modifican y se vuelve difícil definir puntos de corte apropiados. Un valor dentro del rango de 0.1 a 0.2 ng/mL es bien aceptado para la troponina T; para la troponina I la cifra normal puede variar según el ensayo utilizado y se aconseja a los médicos que sigan las recomendaciones del fabricante. Los pacientes con concentraciones elevadas de troponina deberán considerarse de alto riesgo, aun en ausencia de otros criterios de alto riesgo. Sin embargo, la ausencia de concentraciones elevadas de la misma no significa que haya bajo riesgo.⁴⁶

MARCADORES INFLAMATORIOS COMO FACTORES DE PREDICCIÓN EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

La proteína C reactiva (PCR), llamada así debido a que reacciona con el polisacárido C de los neumococos, es una β -globulina análoga a los anticuerpos que se encuentran en el suero de pacientes con inflamaciones agudas. Es una proteína de fase aguda, capaz de aglu-

tinar y de opsonizar bacterias, así como de activar el complemento, por lo que se incluye en los mecanismos de defensa inespecíficos. Tiene efectos protrombóticos que se deben al incremento del factor tisular.⁴⁷

El proceso inflamatorio es uno de los factores de riesgo importantes para la formación de aterosclerosis. Los marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva y el fibrinógeno, se sintetizan en el hígado y son estimulados por las citocinas sistémicas, como la interleucina 1 beta, la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa. Las citocinas son polipéptidos de señales intercelulares que se producen en sitios extrahepáticos, como el corazón, la pared vascular, los macrófagos y el tejido adiposo. Durante los procesos inflamatorios se producen como proteínas estimuladoras de fase aguda que acompañan a los procesos inflamatorios agudos y crónicos.⁴⁸

Las concentraciones elevadas de PCR predicen la enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres, por lo tanto, su cuantificación puede ser importante para identificar el riesgo de ésta. El uso de fármacos antiinflamatorios, como la aspirina, puede ser útil para disminuir el riesgo de episodios cardiovasculares en personas con proteína C reactiva elevada.

En la angina inestable y en el infarto agudo de miocardio se ha reportado el incremento de la PCR. Liuzzo y colaboradores demostraron que las concentraciones séricas de las proteínas C reactiva y alfa amiloide se incrementan en la angina inestable y son independientes de la lesión celular miocárdica. También reportaron que las concentraciones altas de PCR en el tiempo de estancia hospitalaria (> 3 mg/L) indicaron un mal pronóstico en la angina inestable.⁴⁹

Las respuestas de fase aguda de PCR y alfa amiloide sérico son fenómenos no específicos cuya producción hepática depende de las citocinas, que se activan en los procesos inflamatorios, las infecciones y la lesión tisular. Las concentraciones de interleucina 6 se incrementan en los pacientes con angina inestable y se correlacionan con las de la proteína C reactiva, lo cual se vincula con un mal pronóstico. Los estudios epidemiológicos a gran escala han demostrado que las pequeñas elevaciones de las concentraciones de PCR se relacionan con el incremento del riesgo del infarto agudo de miocardio y con los ataques isquémicos agudos en personas que aparentan estar saludables.

Aunque los hallazgos para sustentar a la proteína C reactiva como uno de los factores de riesgo en la cardiopatía isquémica son fuertes, se desconocen los mecanismos de esa relación. La PCR puede, simplemente, reflejar que cursa con una inflamación crítica a la evolución y progresión de la aterosclerosis. Sin embargo, hay datos patogénicos recientes que sugieren el papel de la PCR en la aterosclerosis. La proteína C reactiva puede activar la vía clásica del complemento, mediada por la unión C1q y el factor H. Dentro de las placas ateroscleróticas la PCR favorece la formación del complejo terminal del complemento. También puede inducir los factores tisulares mediante los monocitos.⁵⁰

El análisis inmunohistoquímico en humanos que tienen aterosclerosis de las arterias coronarias muestra expresión de las moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en las células endoteliales, los macrófagos, las células musculares y dentro de las plaquetas. Pasceri y colaboradores reportaron que la proteína C reactiva (> 5 mg/mL) induce la expresión de ICAM-1, de moléculas de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) y de selectina E en las células endoteliales de las arterias coronarias y que contribuye de manera directa a la progresión y evolución de la aterosclerosis.

Los síndromes coronarios agudos se distinguen por la inestabilidad persistente, de semanas a meses, después de la resolución de los síntomas clínicos, lo que da por resultado episodios recurrentes de angina inestable, de infarto de miocardio o de muerte. Los hallazgos recientes sugieren que el proceso inflamatorio persiste a pesar de la resolución de los síntomas clínicos. Biasucci y sus colaboradores divulgaron que las concentraciones séricas de PCR permanecieron aumentadas al momento del episodio y a lo largo de tres meses en 50% de los pacientes que manifestaron angina inestable de la clase IIIB de Braunwald. La relación del aumento persistente de proteína C reactiva después de un episodio de angina inestable se asoció con varios internamientos frecuentes en el hospital para inestabilidad recurrente. Así, hay un acoplamiento potencial entre los episodios isquémicos recurrentes y los estímulos inflamatorios persistentes. Ault y colaboradores mencionaron que hay pruebas de la activación continua de las plaquetas en los pacientes que sufrieron un evento coronario isquémico agudo.

La agregación plaquetaria se relacionó con el incremento de la P-selectina, que seguía aumentada incluso un mes después de la estabilización clínica posterior a la angina o al infarto agudo de miocardio. La activación persistente de la plaqueta puede ser una consecuencia de los estímulos inflamatorios sostenidos. Los autores también encontraron una correlación débil entre los parámetros de la activación de la plaqueta y las concentraciones séricas de la proteína C reactiva. El concepto de la inflamación vascular sostenida que sigue al síndrome coronario agudo busca encontrar aumentos persistentes de sICAM-1, sVCAM-1, selectina E y selectina P hasta por seis meses después del infarto del miocardio.⁵¹

La PCR puede predecir el riesgo de ataque de isquemia. En el ensayo clínico del Estudio de Salud de Médicos, las concentraciones de la proteína fueron más altas (1.38 vs 1.13 mg/L) en el subgrupo de hombres que tuvieron ataques isquémicos que en los grupos sin sucesos vasculares. Además, los hombres con las concentraciones más altas de PCR tenían cerca de dos veces el riesgo de sufrir un ataque isquémico (riesgo relativo 1.9, $p = 0.02$), comparado con los hombres que tenían concentraciones bajas. En las pruebas de 193 pacientes con ataques isquémicos se encontró que la PCR puede ser un marcador creciente del riesgo a un año. En 228 admisiones consecutivas de pacientes isquémicos a una unidad coronaria que sirve a una población de 260,000 habitantes se demostró que la proteína C reactiva es un factor de predicción independiente de la supervivencia después del ataque isquémico. El estudio apoya el papel de la PCR en la predicción del riesgo, el resultado del ataque isquémico y el posible papel de la inflamación antes y después de éste. Se requieren más estudios epidemiológicos para validar los resultados.⁵²

En un estudio de pacientes con síndrome coronario agudo se encontró que la troponina I (cTnI), la proteína C-reactiva (PCR) y el péptido natriurético del tipo B (PNB) predicen episodios cardiacos adversos. Poco se sabe sobre los beneficios de la combinación de esos biomarcadores.

En 450 pacientes del OPUS-TIMI 16 se realizaron mediciones de cTnI, PCR y PNB. Las elevaciones de la cTnI, PCR y PNB fueron factores de predicción independientes de la mortalidad en el infarto de miocardio

o en la insuficiencia cardiaca congestiva. Cuando se clasificó a los pacientes con base en el número de biomarcadores elevados, hubo el riesgo de mortalidad para cada biomarcador adicional que se elevó ($p = 0.01$). De los 30 días a los 10 meses existieron relaciones similares en el infarto de miocardio y la insuficiencia cardiaca congestiva. En una cohorte para validación de 1,635 pacientes del TACTIS-TIMI 18, el número de biomarcadores elevados seguía siendo un factor de predicción importante. Después del ajuste en los factores clínicos de predicción conocidos, los pacientes con uno, dos y tres biomarcadores elevados tenían aumento ($p = 0.001$) de 2.1 ($p = 0.006$), 3.1 ($p < 0.001$) y 3.7 en el riesgo de muerte por infarto de miocardio o por insuficiencia cardiaca congestiva a los seis meses. Del estudio se concluye que la troponina, la PCR y el PNB ofrecen, cada uno, información pronóstica independiente en pacientes con síndrome coronario agudo.

Una estrategia simple de multimarcadores que clasifique a los pacientes, basada en el número de biomarcadores elevados, permitiría la determinación del riesgo en una amplia gama de episodios cardiacos importantes a corto y largo plazo.⁵³

CONCLUSIONES

La aterosclerosis es una enfermedad de las arterias grandes y la principal causa de la enfermedad cardiaca y de los síndromes coronarios agudos. En las sociedades occidentales se le considera un problema de salud pública importante. En las últimas décadas se ha observado que los procesos inflamatorios coadyuvan en la génesis de la placa aterosclerótica. Diversos biomarcadores, como la troponina cardiaca T y la troponina I, además de indicar necrosis cardiaca, son un factor de predicción en los síndromes coronarios agudos. En estos síndromes se han estudiado algunos reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva, que además de favorecer las lesiones ateroscleróticas son factores de predicción. La importancia de conocer la etiopatogenia de los síndromes coronarios agudos fundamenta una terapéutica adecuada.

REFERENCIAS

1. Quain R. On fatty diseases of the heart. *Med Chr Trans* 1850;33:1217.

2. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912;59:2015-20.
3. Branwood AW, Montgomery GL. Observations on the morbid anatomy of coronary disease. *Scott Med J* 1956;1:367.
4. Erhardt LR, Lundman T, Mellstedt H. Incorporation of I-125 labeled fibrinogen into coronary arterial thrombi in acute myocardial infarction in man. *Lancet* 1973;1:387-90.
5. Roberts W, Buja LM. The frequency and significance of coronary artery thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction: a study of 107 necropsied cases using serial sections. *Am J Med* 1972;52:425-43.
6. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902.
7. Bresnahan DR, Davis DR, Holmes Jr DR, Smith HC. Angiographic occurrence and clinical correlates of intraluminal coronary artery thrombus: role of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:285-9.
8. Ambrose JA. Plaque disruption and the acute coronary syndromes of unstable angina and myocardial infarction: if the substrate is similar, why is the clinical presentation different? *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1653-8.
9. Velianou JL, Suwaidi JA, Mathew V. Optimizing the use of abcixirab and intracoronary stents in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002;2(5):315-22.
10. Natalidad y mortalidad. Estadísticas sociodemográficas. INEGI, 2000.
11. <http://www.salud.gob.mx>
12. Lusis Aldons J. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-41.
13. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, Breslow JL, Frank JS. Ultrastructure of early lipid accumulation in apoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:847-53.
14. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
15. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 1999;247:349-58.
16. Goldbourt U, Neufeld HN. Genetic aspects of arteriosclerosis. *Arteriosclerosis* 1998;6:357-77.
17. Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1250-5.
18. Doll R, Hill AB. Mortality of British doctors in relation to smoking; observation on coronary thrombosis. In: Haenzel W, editor. *Epidemiological approaches to the Study of Cancer and Other Chronic Disease*. Bethesda: US Department of Health, Education and Welfare, 1966;99:205-68.
19. Boer JM, Fesken EJ, Verschuren WM, Seidell JC, Kromhout D. The joint impact of family history of myocardial infarction and other risk factors on 12-year coronary heart disease mortality. *Epidemiology* 1999;10:767-70.
20. Hawe E, Talmud PJ, Miner GJ, Humphries SE. Family history is a coronary heart disease risk factor in the second Northwick Park Heart Study. *Ann Hum Genet* 2002;6:188-96.
21. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, de Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994;330:1041-6.
22. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kaousdian S, Kannell WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835-8.
23. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.
24. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;2:533-7.
25. Ross R. Atherosclerosis -an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
26. Heath KE, Humphries SE, Middleton-Price H, Boxer M. A molecular genetic service for diagnosing individuals with familial hypercholesterolaemia (FH) in the United Kingdom. *Eur J Hum Genet* 2001;9:244-52.
27. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91(4):281-91.
28. Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:441-8.
29. Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC, Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990;344:254-7.
30. Heinecke JW. Mechanisms of oxidative damage by myeloperoxidase in atherosclerosis and other inflammatory disorders. *J Lab Clin Med* 1999;133:321-5.
31. Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol* 2001;158:879-91.
32. Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kubler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1623-9.
33. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001;107:1255-62.
34. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes RO, Wagner DD. The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1998;102:145-52.
35. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hulten LM, Wiklund O, Innerarity TL, Boren J. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002;417:750-4.
36. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2348-54.
37. Topper JN, Gimbrone MA Jr. Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype. *Mol Med Today* 1999;5:40-46.
38. De Caterina R, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995;96:60-68.
39. Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 2002;87(3):201-4.

40. Badimon L, Badimon JJ, Turitto VT, Vallabhajosula S, Fuster V. Platelet thrombus formation on collagen type 1: a model of deep vessel injury: influence of blood rheology, von Willebrand factor, and blood coagulation. *Circulation* 1988;78:1432-42.
41. Davies MJ. Thrombosis and coronary atherosclerosis in thrombolysis in cardiovascular disease. New York: Marcel Dekker Inc, 1989;pp:25-43.
42. Ambrose JA. Plaque disruption and the acute coronary syndromes of unstable angina and myocardial infarction: if the substrate is similar, why is the clinical presentation different? *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1653-8.
43. Dewood MA, Stifter WF, Simpson CS, et al. Coronary arteriographic findings soon after non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986;315:417-23.
44. Gorlin R, Fuster V, Ambrose JA. Anatomic-physiologic links between acute coronary syndromes. *Circulation* 1986;74:6-9.
45. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988;77:1213-20.
46. Gurfinkel E. Directrices para el diagnóstico y tratamiento de la angina inestable y el IM no-Q: modificaciones propuestas. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000;70:91-109.
47. Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 2002;87(3):201-4.
48. Korteinen M, Penttila A, Kovanen PT. Accumulation of activated mast cells in the shoulder regions of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture. *Circulation* 1994;90:1669-78.
49. Ritchie ME. Nuclear factor-kB is selectively and markedly activated in humans with unstable angina pectoris. *Circulation* 1998;98:1707-13.
50. Klonek RA, Giacomelli F, Alker KJ, et al. Influx of neutrophils into the walls of large epicardial coronary arteries in response to ischaemia/reperfusion. *Circulation* 1991;84:1758-72.
51. Neri-Serner G, Prisco D, Martini F, et al. Acute T-cell activation is detectable in unstable angina. *Circulation* 1997;95:1806-12.
52. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. *Stroke* 2002;33(3):862-75.
53. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342: 836-43.

Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Se les recuerda a todos los colegiados que es necesario que envíen copia de la cédula de especialista en Medicina Interna.

Así mismo, se informa que es necesario enviar al Colegio la documentación necesaria para cubrir el requisito de acción social (servicio social) anualmente a cada uno de los colegiados.

Esto se puede realizar enviando copia de cualquiera de los siguientes documentos:

Carta comprobatoria de actividad laboral de trabajo de cualquier institución de salud.

Carta de docencia de especialización.

Conferencista de cursos propios o avalados por el CMIM.



Para solicitar su **constancia** como **miembro colegiado** del **CMIM**, los socios que se encuentren al corriente en su pago anual podrán hacerlo presentando únicamente copia de su Cédula de Especialidad en las oficinas del Colegio o, bien, directamente en el Congreso Nacional a realizarse del 15 al 21 del próximo mes de noviembre, en la Ciudad de Veracruz, Veracruz.

Dr. Antonio González Chávez
Presidente del Colegio de Medicina Interna



Visión retro y prospectiva del ejercicio de la medicina

Esperanza García Reyes,* José Antonio Morales González,** Elsa Calleja Quevedo***

RESUMEN

En el siglo XIX Bichar afirmó que la medicina tendría un enfoque científico cuando existiera correlación entre la observación clínica y las lesiones anatomoclínicas. Uno de los padecimientos que ha tenido grandes modificaciones conceptuales es el alcoholismo. Se analizó un artículo publicado en 1879 por Labastida con la finalidad de estudiar de forma retro y prospectiva el ejercicio de la práctica médica. Las observaciones que realizó Labastida del alcoholismo durante más de 40 años de ejercicio profesional encierran tres puntos a analizar: a) muerte temprana, b) herencia, c) conducta agresiva de los alcohólicos. Años después de esas observaciones clínicas se demostró que el alcoholismo conlleva al envejecimiento prematuro por la formación de radicales libres. Veinte años después se conoció el síndrome alcohol fetal y posteriormente se dieron a conocer los efectos del alcohol sobre la espermatogénesis. Un siglo después, Cloninger mencionó el síndrome de deficiencia a la recompensa. En el siglo XXI se viven cambios, como la globalización, la biotecnología y la demografía mundial; sus efectos en el área médica no se hacen esperar. Se empieza a comparar la tecnología de punta y los diagnósticos más precisos vs la mala relación médico paciente, así como el mejor conocimiento biomolecular y los servicios de tercer nivel vs la conducta molecular, entendiendo esta última como una conducta cuya acción hacia el paciente está fragmentada y no permite observar al paciente en forma integral.

Palabras clave: ejercicio de la medicina, alcoholismo.

ABSTRACT

In the 19th century Bichar affirmed that the medicine would not have a scientific focus until there is a correlation among the clinical observation and the anatomoclinical lesions. One of the pathologies that have had large conceptual modifications is alcoholism. It was analyzed an article published in 1879 by Labastida with the purpose of studying in a retro and prospective way the medical practice. The observations that Labastida carried out on alcoholism for more than 40 professional years of practice enclose three points to analyze: a) early death, b) inheritance, and c) aggressive conduct of the alcoholic. After these clinical observations it was shown that alcoholism is a cause of premature aging because of the formation of free radicals. Twenty years later it became known the fetal alcohol syndrome with the subsequent effects of alcohol on spermatogenesis. A century later, Cloninger mentions the recompensatory deficiency syndrome. In the 21st century changes such as globalization, biotechnology and world demography appeared; their effects in the medical area do not take too long. Tip technology and more precise diagnosis vs bad patient-physician relation started to be compared, as well as greater biomolecular knowledge and third level services vs molecular conduct, understanding this latter as a conduct whose action toward the patient is fragmented and that does not allow to observe the patient in an integral way.

Key words: medical practice, alcoholism.

* Profesora de asignatura A del módulo de instrumentación y laboratorio.

** Laboratorio de bioquímica médica.

*** Profesora asociada nivel C del módulo de instrumentación y laboratorio.
Carrera de médico cirujano, FES-Iztacala, UNAM.

Correspondencia: Dra. Esperanza García Reyes. Jefatura de medicina.

Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. de los Barrios núm. 1, Los Reyes Iztacala, Estado de México, CP 54090. Tel: (55) 5382-5807. E-mail: egarcia@campus.iztacala.unam.mx

Recibido: mayo, 2004. Aceptado: mayo, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Durante el siglo XIX hubo grandes adelantos en la medicina que estuvieron enmarcados dentro de un ambiente social en el que se impusieron los principios de la revolución francesa y los adelantos de la revolución industrial. Las universidades se abrieron a las clases sociales desheredadas, con lo que aumentó el número de médicos.

En contraposición al individualismo romántico se impuso el positivismo de Comte, que se fundamenta en los hechos científicos y en un concepto filosófico como síntesis de las ciencias. Se reconoció la necesidad de establecer un vínculo entre los hechos

observables. Darwin propuso la teoría de la evolución, en medicina destacaron Bernard, Pasteur, Koch, Virchow, etc. Se estableció la teoría celular.

En esa época, los médicos empezaron a recoger signos clínicos a través de la percusión propuesta por Leopold Auenbrugger en 1808. El estetoscopio, introducido por Laennec (1781-1826), se convirtió en el instrumento más representativo de la profesión médica. El termómetro, inventado por Galileo y aplicado a la medicina por Santorio, había sido muy poco utilizado antes de que los fisiopatólogos pudieran darle un nuevo valor. Winderlich (1815-1877) estudió varios casos de fiebre y gracias a ello pudo demostrar dos cosas: la constancia de la temperatura en personas sanas y las variaciones que experimenta la temperatura en diversas enfermedades. De esta forma, el termómetro clínico pasó a ser uno de los instrumentos útiles en el diagnóstico de los médicos. Los rayos X, descubiertos por Roentgen (1845-1923), contribuyeron al conocimiento de las enfermedades.

Fue posible ver de manera directa las lesiones ocultas gracias a la endoscopia que, aunque rudimentaria, era funcional (1851). Esto gracias al laringoscopio del maestro español de canto Manuel García.¹ Se contaba con microscopios sin aberración cromática, lo que hizo posible un mejor diagnóstico. La patología y las observaciones clínicas fueron la base para explicar las enfermedades bajo una visión científica. Mediante el estudio de las lesiones, el método anatomoclínico permitió relacionar de modo preciso y sistemático los fenómenos que la simple observación clínica no era capaz de realizar. La relación entre observación clínica y lesiones anatómicas hizo posible un nuevo tipo de diagnóstico, a través de los signos anatomopatológicos recogidos al explorar al enfermo, que están muy relacionados con lesiones determinadas y que dieron como resultado las correlaciones anatomoclínicas que se utilizan para realizar diagnósticos en pacientes con manifestaciones clínicas semejantes.

Si bien hasta hace poco la mayoría de los médicos consideraba el alcoholismo más bien un vicio que una enfermedad, la importancia de esta afección en la práctica médica captó la atención de muchos doctores, como es el caso del clínico mexicano Sebastián

Labastida, quien en 1879 publicó el trabajo “Acción del alcoholismo más allá del individuo” donde la única forma de ver el alcoholismo es mediante la clínica. Los aspectos clínicos descritos por Labastida son de suma importancia aun en la actualidad, pero su explicación científica ha cambiado por completo.

En dicha obra se nota cómo a pesar de los grandes logros de la ciencia en general y de la medicina en particular, en el siglo XIX persistía aún la tendencia a la racionalización, a creer en lo que inspira el mundo interior a partir del raciocinio, cuando se carecía de una explicación científica basada en lo que se observa y se puede reproducir en el laboratorio. Por ejemplo, al carecer de una explicación científica para la herencia se nota que Labastida tuvo gran influencia de la hipótesis de la degeneración del francés Benedict Augustin Morel (1809-1873), quien en 1857 la expuso de forma sistemática en el “Tratado de las degeneraciones físicas, intelectuales y morales de la especie humana”. Morel afirmó que las degeneraciones son “desviaciones patológicas del tipo normal de la humanidad, hereditariamente transmisibles y que evolucionan progresivamente hacia la decadencia”. Como signos de las enfermedades degenerativas propuso una serie de estigmas que consisten en las anomalías de la cabeza, los ojos, las orejas, los genitales y las vísceras, así como las alteraciones de la conducta.²

El interés de este trabajo es realizar un análisis de los conceptos vertidos en el trabajo de Labastida acerca del alcoholismo y su relación con estudios posteriores en donde puede verse la visión retro y prospectiva del ejercicio de la medicina en la evolución de esta enfermedad entre los siglos XIX y XX. Todo esto cuando los avances del conocimiento han cambiado el concepto de la enfermedad, que ahora se conciben como sistemas fenotípicos, productos de la interacción del medio ambiente con el genoma. Con lo anterior se ha logrado, en el caso del alcoholismo, pasar de la idea del vicio al de enfermedad y de hacer hincapié no sólo en los daños orgánicos que ésta ocasiona sino también en el fenómeno mismo de la dependencia, en el estilo de vida y en los factores de riesgo, de predisposición, psicosociales y socioculturales de los pacientes que influyen en la manifestación de la enfermedad alcohólica.

VISIÓN RETROSPECTIVA DEL EJERCICIO DE LA MEDICINA

El primer punto a analizar de las observaciones clínicas del trabajo de Labastida es el siguiente:

“... a todos nos constan las alteraciones y degeneraciones que imprime, ya en el sistema cerebro-espinal, ya en los órganos de la digestión y nutrición, y ya en todo el organismo. Por lo que a mí respecta, de mis observaciones clínicas en el domicilio y en los hospitales, por espacio de cuarenta años he podido deducir, que además de la degradación física, moral e intelectual que el vicio de las bebidas embriagantes acarrea, y los diversos estados patológicos que engendra y que causan la muerte de un tercio a lo menos de los que sucumben, cuando aún podían lograr larga y fisiológica vida.”³

Primer concepto actual

Una observación clínica muy trascendente para la época es ver que los pacientes alcohólicos padecen envejecimiento prematuro. En el siglo XX (1950) Harman dio a conocer la teoría denominada envejecimiento producido por la acción de los radicales libres. En la actualidad se sabe que la ingestión crónica de alcohol induce estrés oxidativo en el hígado, lo que genera radicales superóxido como productos del metabolismo del etanol. Los radicales libres provocan daño hepático al reducir las sustancias citoprotectoras, como el glutatión, y otros antioxidantes, además de que atacan particularmente las mitocondrias y favorecen la peroxidación de las membranas celulares originando el envejecimiento prematuro.⁴

La OMS establece los criterios acerca del método para calcular el tiempo perdido por mortalidad prematura (AVISA) de acuerdo con la causa de muerte, la edad y el sexo.

Frenk y colaboradores refirieron que para 1991 en México hubo 9.3% de muertes prematuras (14% hombres y 2.4% mujeres) y 3.5% en el mundo por el abuso de bebidas alcohólicas.⁵

El tema central del trabajo publicado por Labastida en 1879 es poner de manifiesto que el alcoholismo repercute de manera familiar.

“asistí a una familia de la que el padre era bebedor e hijo de otro que también lo fue; había tres hijos, dos mujeres púberas y un niño imbécil; las jóvenes sufrían fuertes accesos de histeria, que en la mayor determinaron epilepsia con ma-

nía y la otra se dio a la prostitución. Casi al mismo tiempo atendí un matrimonio de personas de buena posición social, buena edad y constitución; el marido, que era abogado, abusaba de las bebidas embriagantes desde joven, comunicó sus hábitos a la esposa, quien tuvo primero un hijo y después varios abortos sin causa apreciable; el niño que vivió se desarrolló lenta e imperfectamente, sufrió un ataque grave de eclampsia, más tarde corea y, por fin, de joven murió epiléptico. Varios otros casos, más o menos análogos a éstos, se me presentaron y vivamente impresionado por ellos comencé a creer que el alcoholismo en uno de los padres, a lo menos, imprimía modificaciones morbosas en el modo de ser de los hijos.”³

Segundo conocimiento actual

Uno de los factores a los que se atribuye el aumento del consumo de bebidas alcohólicas durante el siglo XIX es la vida urbana. El proceso de industrialización permitió la agrupación de obreros, los cuales se reunían en tabernas que les permitían un momento de esparcimiento después de la jornada laboral. Ese estilo de vida modificó algunas actividades a nivel individual, familiar y social.⁶ Algunos oficios favorecieron el consumo excesivo de alcohol, como minero, licorista, vinatero y cochero; en dicha clase obrera era común el consumo de bebidas alcohólicas por la mañana.⁷ Sin embargo, el alcoholismo, como lo observó Labastida, no fue ni es una enfermedad selectiva que afecte sólo a una clase social o a un solo género. La represión social ha obligado el alcoholismo oculto en las mujeres, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas ha sido un problema que abarca a todas las clases sociales y que afecta tanto a hombres como a mujeres. Es probable que durante el siglo XIX se creyera que la afectación de los hijos provenía de padres alcohólicos, ahora se sabe que la ingestión aguda de alcohol (0.4 a 0.8 g/kg) ocasiona la aparición de espermatozoides sin cola y otros con cola rizada con movimientos erráticos,⁸ lo que genera esterilidad en el varón, pero no es la causa de las alteraciones físicas e intelectuales en los hijos.

Veinte años después de las observaciones de Labastida, Sullivan publicó en 1899 uno de los primeros estudios científicos acerca de los efectos de la ingestión de etanol en las mujeres embarazadas. El trabajo lo realizó con una muestra de 120 prisioneras alcohólicas y detectó en sus hijos un número elevado

de mortinatos, así como elevada mortalidad neonatal (56%) durante los primeros años de vida, es decir, que se incrementó a más del doble en comparación con el grupo de mujeres no alcohólicas. Sullivan concluyó que la intoxicación materna con alcohol había sido la principal causa del daño fetal.⁹

A pesar de que Labastida no conocía las consecuencias del alcoholismo materno, sí debe reconocerse que la observación clínica que realizó de las alteraciones físicas y mentales corresponde a lo que después se conoció como síndrome alcohol fetal. Aunque para esa época de seguro no existían estadísticas sobre el alcoholismo femenino, es probable que el alcoholismo representara un problema de salud no sólo para el sexo masculino, como en ese entonces se pensaba, sino también para el femenino.

Por otro lado, desde tiempos muy remotos Aristóteles mencionaba que el alcoholismo tenía un componente de herencia. Si bien Labastida lo dejó ver en sus estadísticas, no fue sino hasta el siglo XX que tuvo una explicación más teórica con base en estudios familiares. Está claramente documentado que gran parte de los individuos alcohólicos tienen familiares de primer grado con ese mismo padecimiento (padre, madre o hermano), lo cual se clasifica como una historia familiar positiva de alcoholismo. Se ha calculado que dicha historia familiar positiva se manifiesta en cerca del 30% de los alcohólicos, lo que resulta en un incremento de siete veces más el riesgo de padecer alcoholismo que en las familias sin el antecedente. Los hijos de padres alcohólicos tienen mayor cantidad de problemas durante la infancia. Asimismo, existen índices más altos de alcoholismo en las familias donde hay mujeres con depresión.¹⁰

Estudios de gemelos han demostrado la concordancia que existe para una enfermedad entre gemelos monocigóticos o idénticos que comparten 100% de su genoma contra lo observado en los gemelos dicigóticos o fraternos, quienes comparten 50% de sus genes. Los resultados de los trabajos han apoyado, en forma general, que los gemelos idénticos tienen mayor concordancia y hábitos de consumo de alcohol más similares que los gemelos fraternos. Además, los estudios han confirmado la relativamente alta herencia del alcoholismo, la cual se estima que alcanza un valor de 50%.¹⁰

Los estudios de adopción permiten comparar de forma independiente la influencia de los factores genéticos respecto a la del medio ambiente. En los estudios donde se comparó a niños dados en adopción tanto de hijos de padres biológicos alcohólicos como de padres biológicos no alcohólicos se concluyó que los hijos de los padres biológicos alcohólicos tienen mayor susceptibilidad de ser alcohólicos (entre tres y cuatro veces en comparación con los hijos de padres no alcohólicos). Lo anterior, sin considerar que los padres adoptivos fueran o no alcohólicos, lo cual evidencia la existencia de un componente genético en la transmisión de la enfermedad.¹⁰

El otro punto a analizar es el siguiente:

“Los hijos de padres alcohólicos son también bebedores y algunas veces manifiestan instintos crueles y tendencias al mal... y en su mayor parte son perversos. Un hijo de padres sanos, pero entregado el padre a constantes libaciones, ha tenido el primer hijo de once años de edad, el cual sufre de pesadillas, alucinaciones y de un carácter irascible y excéntrico, casi privado, como sus hermanos, de facultades afectivas se inclina por las bebidas espirituosas... En general esta familia es enfermiza y ninguno de los niños tiene sentimientos afectivos... gozan de condiciones sociales favorables, se alimentan bien, tienen buena habitación y se procura, aunque sin éxito, cambiar su constitución.”³

Tercer conocimiento actual

En 1978 Cloninger clasifica al alcoholismo en dos tipos. El tipo I se distingue por la edad tardía de comienzo (después de los 25 años), con manifestación tanto en varones como en mujeres y mayor dependencia psicológica al alcohol. Los alcohólicos tipo I suelen ser bebedores más introvertidos y solitarios, tienen un curso menos grave de la enfermedad y pueden tratarse con más facilidad. El alcoholismo tipo II se observa sobre todo en varones, es común que aparezca antes de los 25 años y los afectados tienden a ser individuos extrovertidos y ávidos de emociones.^{11,12}

Se han publicado datos que relacionan el alcoholismo con un polimorfismo de ADN ligado al gen del receptor de dopamina D2 en el cromosoma 11q, puesto que los receptores de dopamina forman parte de la vía de recompensa del cerebro. Cloninger menciona que el síndrome de deficiencia a la recompensa hace que el individuo explore nuevos satisfactores, que incluyen las drogas.¹¹

Sin duda, el alcoholismo es una enfermedad con un componente ambiental. Sin embargo, existen pruebas de que posee un componente genético, por lo que ahora también se le reconoce como una enfermedad de tipo multifactorial, como a la diabetes, al cáncer y a la obesidad, por mencionar sólo algunas.^{12,13}

VISIÓN PROSPECTIVA DEL EJERCICIO DE LA MEDICINA

Las relaciones anatomoclínicas permitieron el cambio de mentalidad de los médicos. Les llevaron a hacer correlaciones de otro tipo: sociales, económicas y causales. El siglo XIX dejó atrás la teoría humoral para entrar a la teoría celular, la cual en la actualidad se ha enriquecido con la genética y la biología molecular. En cuanto al tratamiento, desde hace un siglo se dejaron de hacer ventosas para dar una terapéutica farmacológica o quirúrgica. Ahora, poco a poco, se irán abandonando dichos métodos para ofrecer un diagnóstico y tratamiento basado en resultados genómicos.

A lo largo de su ejercicio profesional, los médicos del siglo XIX eran minuciosos en sus observaciones, aun cuando su método clínico era impreciso. Durante esa época se construyó la mayor parte de la medicina clínica que hoy se practica. La relación médico-paciente se establecía de forma inequívoca, la cual permitía visualizar al paciente desde la muy famosa esfera biopsicosocial. El médico y el investigador eran una sola figura en el campo de la medicina. En la actualidad, el ejercicio de la medicina lleva un método clínico mucho más estructurado, pero el médico ha dejado de construir y de aportar nuevo conocimiento. La ciencia médica está en manos de investigadores que, en su gran mayoría, no son clínicos, por lo que es recomendable que el egresado de la carrera de médico cirujano visualice otras áreas, como la investigación.

Gracias a la tecnología hoy hay mayor certeza en el diagnóstico médico. Sin embargo, durante varias décadas se ha visto que la relación médico-paciente ya no se practica como antes debido a las condiciones sociodemográficas del mundo actual, por lo que sería absurdo insistir en que debe darse en la forma en que se dio en el siglo XIX. La globalización está transformando el ejercicio de la práctica médica, la Internet es una herramienta con la que las nuevas generaciones se están formando y permitirá que el paciente tenga

mejor conocimiento de su enfermedad. El conocimiento de su genoma evidenciará las enfermedades que puede manifestar, por lo que la buena relación médico-paciente se dará en la medida en que el paciente conozca sus factores de riesgo y predisposición, acepte cambiar su estilo de vida en cuanto a medidas de prevención y se haga responsable en caso de tener una conducta que no le favorezca a su salud.

Biografía

El Dr. Sebastián Labastida, de nacionalidad mexicana, obtuvo el título de médico cirujano en 1839 por el Establecimiento de Ciencias Médicas del departamento de México. Fue socio titular de la Academia de Medicina de México en 1866 y en varias ocasiones publicó artículos en la Gaceta Médica de México. Durante veinticinco años fue médico del Hospital San Andrés y llegó a ser director del mismo. En sus últimos años prestó sus servicios a la escuela correccional de Tecpan de Santiago. Murió el 12 de junio de 1882.

REFERENCIAS

1. Sánchez GM. Historia, teoría y método de la medicina: introducción al pensamiento médico. España: Masson, 2002;pp:181-94.
2. López PJ. Breve historia de la medicina. Madrid: Alianza Editorial, SA, 2000;pp:163-70.
3. Labastida S. Acción del alcoholismo más allá del individuo. *Gac Med Mex* 1879;14:305-11.
4. Sánchez-Rodríguez MA, Obregón-Sánchez A, Retana-Ugalde R, et al. Relación entre alcoholismo crónico y envejecimiento hepático prematuro. *Bioquímica* 1996;21(3):514-22.
5. Medina MME, Mariño MC. El alcohol y sus enfermedades. En: Escoto VJ, editor. México: Ciencia y Cultura Latinoamericana, 1999;pp:55-65.
6. Barona VJL. La evolución histórica y conceptual del alcoholismo. En: Manual SET de alcoholismo. Madrid: Médica Panamericana, 2003;pp:3-7.
7. Ramos de Biseca MB. La mujer y el alcoholismo en México en el siglo XIX. *Salud Mental* 2001;24(3):24-27.
8. Velasco FR. Alcoholismo. Visión integral. México: Trillas, 1988;pp:228.
9. Sullivan WC. A note on the influence of maternal inebriety on the offspring. *J Ment Sci* 1899;45:489-503.
10. Tapia CR. Las adicciones: dimensión, impacto y perspectivas. 2ª ed. México: Manual Moderno, 2001;pp:139-47.
11. Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987;236:410-6.
12. Jorde LC, Bamshad MW. Genética médica. 2ª ed. México: Harcourt Mosby, 2000;pp:240-65.
13. Guizar JJ, Zavala C. Genética clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. 3ª ed. México: Manual Moderno, 2001;pp:388-92.



Sífilis primaria: resurgimiento del mal milenario

Teodoro Carrada Bravo*

RESUMEN

La manifestación clínica más temprana de la sífilis primaria es la mácula rojiza, la cual rápidamente se transforma en pápula y se ulcera. El chancro clásico es redondo, con margen bien definido, base dura y engrosada, indoloro y suele producir exudado seroso menos sangrante que las úlceras causadas por otros agentes. En la mayoría de los casos, durante la primera semana después del chancro, suele haber linfadenopatía regional; los ganglios linfáticos afectados son indoloros, de tamaño pequeño o moderado y sin supuración. El estudio confirmatorio de primera elección es la microscopía de campo oscuro, pero se requiere tener experiencia con el método para dar un diagnóstico certero. La penicilina benzatínica aplicada por vía intramuscular es el tratamiento de elección de la sífilis temprana; no se ha demostrado que *Treponema pallidum* sea resistente a la penicilina. Debe asegurarse la investigación epidemiológica rápida, el examen clínico y, en caso necesario, el tratamiento de todos los contactos sexuales del paciente. Se presenta un caso clínico confirmado por laboratorio de sífilis primaria relacionada con la infección por VIH.

Palabras clave: sífilis primaria, microscopía de campo oscuro, histopatología, epidemiología, tratamiento, virus de la inmunodeficiencia humana.

ABSTRACT

The first clinical manifestation of primary syphilis is a red-dull macule which rapidly becomes papular and then ulcerates. The classical chancre is rounded with well-defined margin, and thickened indurated base; it is painless, nontender and produces serous exudates and less blood than ulcers due to other causes. In most of the cases, regional lymphadenopathy develops within a week of the appearance of the chancre. Lymph nodes are painless, nontender, small to moderate in size, and nonsuppurative. Dark field microscopy is the laboratory test of first choice, but expertise in this method is important for accurate diagnosis. Intramuscular benzathine penicillin remains the antimicrobial of choice for treatment of early syphilis; there is no evidence of *Treponema pallidum* resistance to penicillin. An essential part of good management is insuring rapid epidemiologic investigation, examination and if necessary treatment of all at risk sexual partners. A clinical and laboratory study of primary syphilis associated with HIV infection is presented.

Key words: primary syphilis, dark field microscopy, histopathology, epidemiology, treatment, human immunodeficiency virus.

La sífilis o lúes es una enfermedad de transmisión sexual causada por *Treponema pallidum*.¹ La lesión característica de la primoinfección es el chancro duro, que puede reducirse a erupción simple, pero la forma típica es la úlcera genitoanal de borde duro, acompañada de linfangitis no visible y adenopatía inguinocrural; el bubón sífilítico suele ser duro, indoloro y no adheren-

te.² La tríada clásica de chancro duro, linfangitis y linfadenitis recibe el nombre de complejo sífilítico primario. El agente causal se demuestra por microscopía de campo oscuro o de fases contrastadas; el diagnóstico se refuerza mediante el estudio histopatológico y la inmunofluorescencia directa.^{3,4} En los últimos años se ha usado la reacción en cadena de la polimerasa.⁵ En este trabajo se presenta un caso clínico de chancro sífilítico relacionado con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); asimismo, se muestra la metodología diagnóstica, la epidemiología y el tratamiento.

CASO CLÍNICO

Varón bisexual, promiscuo, de 33 años de edad y con ocupación de agente viajero. En los dos últimos años

* Jefe de educación médica e investigación, Hospital General de Zona y Medicina Familiar 2, IMSS.

Correspondencia: Dr. Teodoro Carrada Bravo. Hospital General de Zona y Medicina Familiar 2. Av. Reforma núm. 702 Fraccionamiento Gámez, CP 36670, Irapuato, Guanajuato, México. E-mail: teocamx@yahoo.es
Recibido: mayo, 2004. Aceptado: mayo, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

se le trató por gonorrea en tres ocasiones; hace seis meses tuvo condilomas acuminados (crestas del pene), los cuales trató el dermatólogo. Acostumbraba buscar parejas en baños públicos o bares-gay del DF, de Jalisco y Nuevo León.

Inició con el padecimiento el 25 de enero del 2004 cuando notó una mancha rojiza que se convirtió en grano y luego en úlcera del prepucio, indolora, dura, de bordes levantados, sin supuración, fondo liso con exudado fibrinoso blanco y que midió 2.8 x 1.1 cm de diámetro (figura 1). A la palpación había ganglios inguinales bilaterales, duros, indoloros y no adherentes. Recordó haber practicado sexo anal con un negro estadounidense, 21 días antes.



Figura 1. Chancro duro del prepucio, bordes duros y levantados, la base lisa y eritematosa lleva exudado blanco membranoso. En el diagnóstico diferencial debe considerarse el chancro blando, amibiasis invasora e infección por virus del herpes simple tipo 2.

Estudios de laboratorio

La biometría hemática se encontró dentro de los límites normales. La serología de sífilis (prueba de VDRL) fue positiva a título de 1:8. Las seropruebas de inmunoabsorción enzimática (ELISA) y hemaglutinación resultaron positivas para el VIH-1. El diagnóstico virológico se confirmó por el método de Western-blot (inmunotransferencia), que practicó el Laboratorio Regional de Salud Pública con técnica estandarizada. Las pruebas de detección rectal y faríngea de *Neisseria gonorrhoea* y *Chlamydia trachomatis* fueron negativas.

Al exprimir el chancro se obtuvo exudado seroso. En el examen directo por microscopía de campo oscuro se observaron espiroquetas móviles filiformes en

sacacorchos, que midieron de 5 a 20 mcm de largo x 0.1 a 0.2 mcm de ancho; la morfología era característica de *Treponema pallidum* (figura 2).

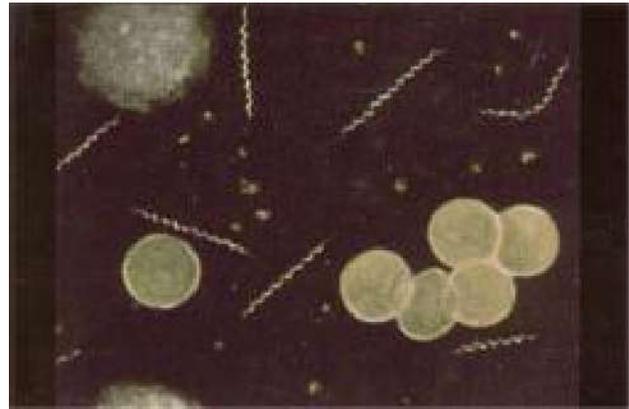


Figura 2. Microscopía de campo oscuro. Se observaron siete espiroquetas en movimiento continuo, arriba a la derecha se ve un *Treponema flexionado*. Los eritrocitos existentes en el campo miden 7 micrones de diámetro x 1,000.

Histopatología

La biopsia excisional del borde ulcerado se obtuvo por medio de un esclerotomo pequeño. La piel fijada en formaldehído al 10% se incluyó en parafina y los cortes histológicos se tiñeron con hematoxilina-eosina. El borde lesionado se observó ligeramente acantósico, mientras que la porción central, adelgazada y sin epidermis, estaba edematosa e infiltrada por linfocitos, plasmocitos (figura 3), escasos histiocitos y polimorfo-

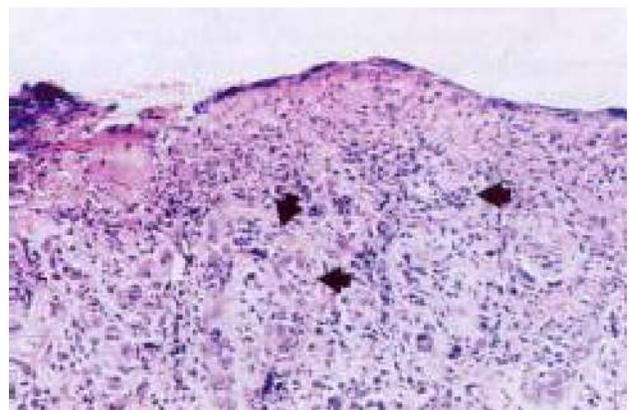


Figura 3. Histopatología. Úlcera cutánea con pérdida de la epidermis, la dermis con infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario, dispuesto alrededor de los vasos (perivasculitis), proliferación del endotelio edematoso (endarteritis), señalada por flechas. Tinción HE x 600.

nucleares, dispuestos alrededor de los vasos. Los capilares dérmicos mostraron proliferación endotelial y edema. Con tinción argéntica se demostraron abundantes espiroquetas que medían 6 x 15 mcm de longitud y que, por lo regular, estaban espaciadas (figuras 4 y 5).

En impronta rápida fijada en acetona y teñida por anticuerpos monoclonales fluorescentes se confirmó la causa de la dermatosis (figura 6). En un pequeñísimo fragmento incluido en parafina se realizó la reacción en cadena de la polimerasa, la cual también resultó positiva.

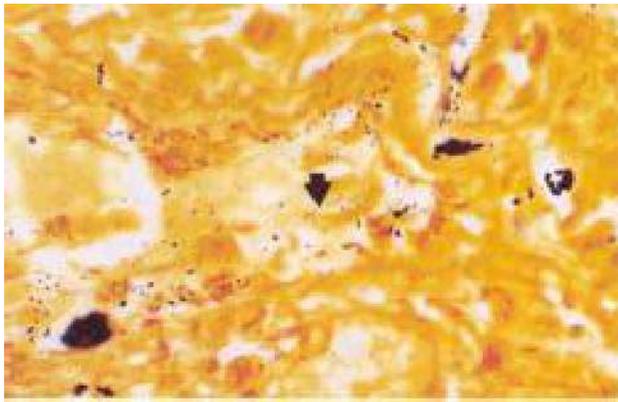


Figura 4. Corte histológico del chancro. Con tinción argéntica se ven espiroquetas abundantes alrededor de los vasos (flecha). Tinción de plata Warthin-Starry x 1,000.

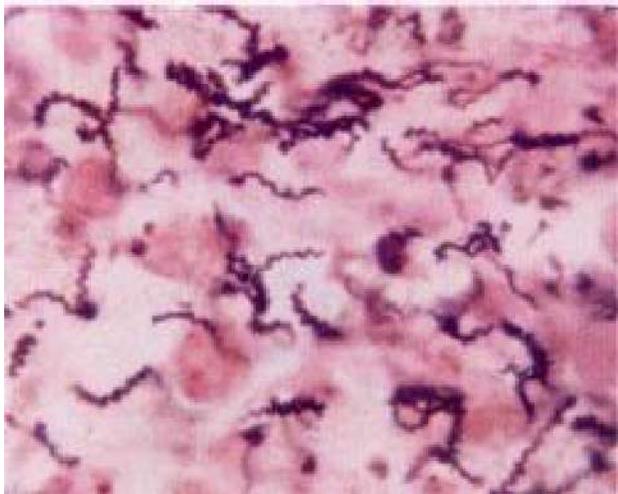


Figura 5. Impronta del exudado seroso. Esta técnica demuestra la enorme cantidad de *T. pallidum* en la lesión primaria.

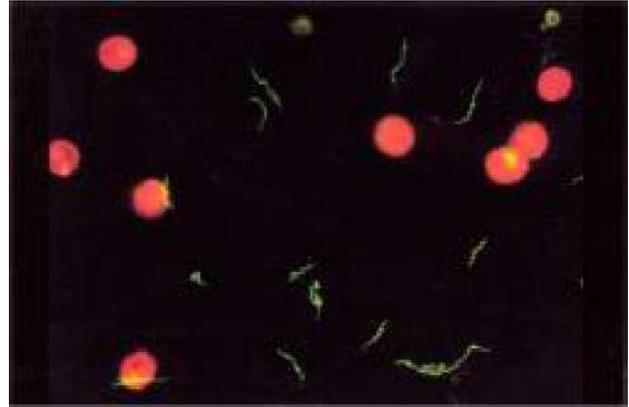


Figura 6. Inmunotinción del exudado seroso. El diagnóstico causante se confirmó al aplicar los anticuerpos monoclonales fluorescentes específicos del *T. pallidum* (tinción verde-manzana sobre fondo rojo), procedimiento disponible en pocos laboratorios de referencia x 1,200.

Tratamiento

Se aplicó una ampolleta intramuscular de penicilina-G-benzatínica a dosis única de 2.4 millones de unidades, más doxiciclina en cápsulas de 100 mg vía oral, una cada 12 h durante 14 días. El chancro se curó a los cuatro días, sin recidivas. El caso se notificó al servicio de epidemiología, pero no fue posible localizar al contacto sexual reciente del enfermo. Se le refirió al servicio de medicina interna e infectología para completar los estudios e iniciar el tratamiento antirretroviral. El diagnóstico clínico fue: sífilis primaria del pene relacionada con infección por VIH-1.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En todo el mundo el herpes genital se considera la causa principal de enfermedad ulcerosa genital; por ejemplo, durante el 2000 hubo dos millones de personas infectadas en Estados Unidos, pero sólo 5,970 fueron de sífilis precoz y 82 casos de chancro blanco. En un estudio de varones con enfermedad ulcerosa genital se demostró la existencia de chancros sífilíticos indoloros, duros y no purulentos en sólo la tercera parte de los enfermos investigados, el endurecimiento de la lesión tuvo 95% de especificidad y 47% de sensibilidad.⁵ El chancro duro y el herpes genital suelen curarse de manera espontánea;¹ el chancro suele pasar inadvertido, sobre todo en mujeres u hombres que tienen sexo con hombres, quienes no pueden ver la úlcera

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial del chancro sifilítico

<i>Herpes genital</i>	<i>Virus del herpes simple tipo 2</i>
Chancro blando (chancroide)	<i>Haemophilus ducreyi</i>
Úlcera aftosa	Desconocida
Linfogranuloma venéreo	<i>Chlamydia trachomatis</i>
Donovanosis (granuloma inguinal)	<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>
Traumatismo y mordedura en genitales	<i>Eikenella corrodens</i>
Cáncer epidermoide ulcerado	-
Dermatitis pigmentaria fija	Ingestión de tetraciclinas, sulfas y otros medicamentos
Síndrome de Behçet	Úlceras aftosas orales más uveítis-conjuntivitis
Amibiasis invasora	<i>Entamoeba histolytica</i>

Fuente: Carrada Bravo T. Úlceras genitales más frecuentes, 2004.

vaginal, cervical o anal primaria.⁶ En el cuadro 1 se resume el diagnóstico diferencial de las enfermedades ulceradas más frecuentes de transmisión sexual.

El periodo de incubación del chancro blando causado por *Haemophilus ducreyi* es corto, tres a siete días, el borde ulcerado está rasgado, la base se encuentra cubierta por exudado necrótico y sangra con facilidad. La mitad de las úlceras son dolorosas y frecuentemente son múltiples. El bubón inguinal satélite con eritema suprayacente es doloroso, fluctuante y se rompe de forma espontánea; la enfermedad no produce manifestaciones sistémicas.⁷

El diagnóstico clínico de las enfermedades ulcerosas genitales suele ser complicado, deben tenerse en mente los casos poco frecuentes de linfogranuloma venéreo o granuloma inguinal. La amibiasis invasora del pene o vagino-vulvar genera úlceras necróticas y fagedénicas dolorosas; tampoco son raros los casos de mordeduras humanas intencionales, las cuales producen úlceras necróticas muy dolorosas causadas por *Eikenella corrodens*.⁸ El médico debe efectuar un interrogatorio cuidadoso y detallado, así como siempre explorar los genitales, el ano, la boca, la piel y las cadenas ganglionares, con buena iluminación. Según la sospecha clínica, deberá solicitar un frotis del exudado teñido por Gram y Giemsa, al igual que cultivos para bacterias, virus y hongos. La biopsia excisional es de gran ayuda para excluir la amibiasis invasora, el cáncer epidermoide y otros tumores. La enfermedad de Behçet multisistémica cursa con ulceraciones genitales profundas y uveítis, rara vez se ha descrito el liquen plano genital y otras dermatosis.⁹⁻¹¹ En la figura 7 se resume la historia natural de la sífilis no tratada.

EPIDEMIOLOGÍA

El periodo de incubación suele ser de dos a seis semanas, desde la exposición por contacto sexual hasta el desarrollo del chancro.⁶ Casi todas las personas con sífilis infecciosa reconocen haber tenido pareja nueva y saben que ésta tuvo sexo sin protección con personas desconocidas, prostitutas, drogadictas o alcohólicas de bajo nivel cultural y socioeconómico. La lúes genitoanal en los homosexuales suele relacionarse con promiscuidad intensa y relaciones anónimas en baños públicos, cárceles o bares-gay de las grandes urbes.^{5,7,10} En un estudio de varones sifilíticos 23% tuvo más de un chancro, 8% manifestó lesiones múltiples con edema y fimosis, 4.5% tenía balanitis erosiva y 1.1% linfangitis o tromboflebitis de la vena dorsal.¹²

En la República Mexicana, la Secretaría de Salud registró, en 1998 y el 2000, 1,732 y 1,824 casos nuevos de sífilis, respectivamente. La tasa fue de 1.82 por 100,000 habitantes. Esos datos parecerían señalar que la lúes es poco frecuente en el país;¹³ sin embargo, al revisar los estudios publicados por el Instituto Nacional de Salud Pública (1992-1999) en grupos de mexicanos diversos se observó lo siguiente:

a) En 1992 hubo 1,371 varones que solicitaron el diagnóstico para VIH en CONASIDA. La seroprevalencia de positivos al *Treponema pallidum* fue de 15.1%.

b) En diversas encuestas efectuadas a sexoservidoras (1992-1999), la seropositividad varió de 6.4 a 16.2%.

c) En usuarias del servicio de ginecología-planificación familiar de la Ciudad de México y Cuernavaca, Morelos, la prevalencia de seropositivas fue de 1.1 a 2.5%. Esa información indica un bajo registro de los

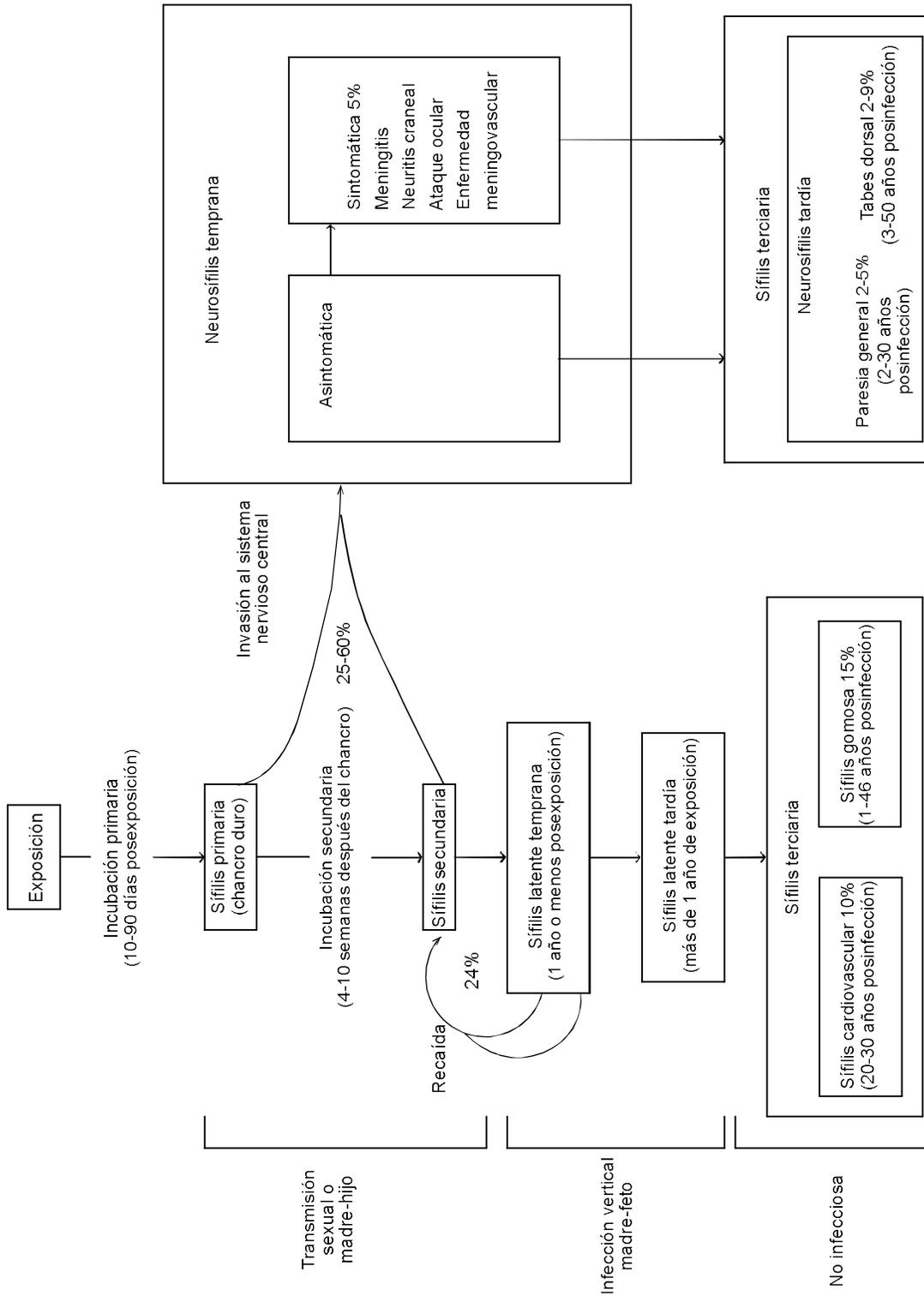


Figura 7. La historia natural de la lúes sin tratamiento se investigó principalmente en el estudio de Oslo. La información se logró de publicaciones científicas selectas (Dr. Carrada-Bravo).

casos infectados. La sífilis no es rara, más bien está mal diagnosticada y poco investigada.

Las personas de conducta sexual riesgosa son los homosexuales, bisexuales, trabajadores migrantes, sexoservidores(as), usuarios de drogas endovenosas y las personas promiscuas de las grandes urbes, como de Jalisco, de las ciudades fronterizas, como Baja California y de los puertos turísticos, como Quintana Roo. Esas personas suelen tener coexistencia activa del VIH-sífilis y de otras enfermedades de transmisión sexual.¹⁴ La investigación epidemiológica ha servido para reafirmar que los chancros sifilíticos aumentan la susceptibilidad de los infectados de adquirir VIH y que los que están doblemente infectados tienen mayor probabilidad de transmitir el virus a las parejas sexuales.¹⁵

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los estudios retrospectivos demostraron que la coexistencia con VIH altera la historia natural de la sífilis: chancros persistentes y progresión rápida, lesiones gomosas más tempranas y destructivas de la piel, los huesos y las vísceras, ataque neuro-ocular más frecuente, recaídas y fallas terapéuticas.¹⁶ En investigaciones clínicas prospectivas de pacientes VIH positivos con chancro sifilítico se observaron más chancros múltiples y curación lenta de los mismos, así como anomalías frecuentes del líquido cefalorraquídeo; no obstante, de los 101 enfermos incluidos sólo uno tuvo falla del tratamiento, es decir, el riesgo es menor al mencionado en trabajos anteriores.^{17,18}

Jean Alfred Fournier escribió: "El diagnóstico del chancro es sencillo, lo difícil es tenerlo en mente. Lo verdaderamente importante es educar a los médicos jóvenes, impulsar y renovar el conocimiento de la sífilis en todas las especialidades médicas, hacer uso correcto y racional de los recursos de laboratorio; capacitar a patólogos clínicos, laboratoristas e histopatólogos para reconocer oportunamente a la gran simuladora de todas las enfermedades, la sífilis milenaria y reemergente que no se da por vencida y sigue activa por doquier, reforzada por su gran aliado el VIH."¹⁹⁻²⁴ Se pretende que este trabajo sirva de recordatorio, que suscite discusión crítica y vigorosa y que despierte el interés de los médicos motivados y estudiosos. Ésa es la única pretensión del caso presentado:²⁵

aprender a tomar mejores decisiones y ofrecer el máximo beneficio a los afectados.²⁶

REFERENCIAS

1. Sánchez M, Luger AFH. Syphilis. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill, 1993;pp:2701-43.
2. Chapel TA. The variability of syphilitic chancres. *Sex Transm Dis* 1978;5:68-77.
3. Hart G. Syphilis test in diagnostic and therapeutic decision making. *Ann Intern Med* 1986;104:368-76.
4. Wong TY, Mihm MC. Primary syphilis. *N Engl J Med* 1995;331:1492-3.
5. Golden MR, Marra ChM, Holmes KK. Update on syphilis. Resurgence of an old problem. *JAMA* 2003;290:1510-5.
6. Handsfield HH. *Enfermedades de transmisión sexual*. 2ª ed. Madrid: Marbán, 2002;pp:3-234.
7. Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, Cates W, Lemon S, et al. *Sexually transmitted diseases*. 3ª ed. New York: McGraw-Hill, 1999;pp:3-1115.
8. DiCarlo RP, Martin DH. The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. *Clin Infect Dis* 1997;25:292-8.
9. Rosen T. Update on genital lesions. *JAMA* 2003;290:1001-5.
10. Hook EW III, Marra MC. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 1992;326:1060-9.
11. Handsfield HH. Genital herpes, syphilis and genital ulcer disease. En: Root RR, editor. *Clinical infectious diseases: a practice approach*. New York: Oxford University Press, 1999.
12. Notowics A, Menke HE. Atypical primary syphilitic lesions on the penis. *Dermatologica* 1973;147:328-37.
13. Juárez-Figueroa LA, Meléndez-Betancourt LA, Conde-González CJ. Hallazgo de la sífilis a término del embarazo en mujeres de Cuernavaca, Morelos. *Rev Invest Clin* 2001;53:375-7.
14. Ciesielski CA. Sexually transmitted diseases in men who have sex with men: an epidemiological review. *Curr Infect Dis Rep* 2003;5:145-52.
15. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV-infection. *Sex Transm Infect* 1999;75:3-17.
16. Collins TK, Cellum CL. The clinical manifestations and treatment of sexually transmitted diseases in human immunodeficiency virus positive men. *Clin Infect Dis* 2001;32:611-22.
17. Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender results of the syphilis and HIV study. *Sex Transm Dis* 2001;28:158-65.
18. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection: the syphilis and HIV study group. *N Engl J Med* 1997;337:307-14.
19. Carrada-Bravo T. Las enfermedades de transmisión sexual como problema de salud pública. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1988;45:611-8.
20. Carrada-Bravo T. Observaciones sobre el *Treponema pallidum* y la historia natural de la sífilis en México. Investigación preliminar. *Dermatología Rev Mex* 1989;33:359-66.

21. Carrada-Bravo T, Durán-Bermúdez H. Observaciones sobre la ultraestructura del chancro sifilítico y su historia natural en México. *Dermatología Rev Mex* 1990;34:32-42.
22. Carrada-Bravo T. Estudio ultraestructural del *Treponema pallidum* y de un chancro sifilítico humano. *Patol Rev Latinoamer* 1991;29:167-9.
23. Carrada-Bravo T. Lo que usted debe saber sobre la sífilis. Las enfermedades al día. *Dermatología Rev Mex* 1985;101:12-14.
24. Calderón JE, Conde GC, Juárez FL, Uribe ZP, Olamendi PM. Prevalencia de anticuerpos antitreponémicos en 3,098 mujeres dedicadas a la prostitución en la Ciudad de México. *Rev Invest Clin* 1994;46:431-6.
25. Bellis MA, Cook P, Clark P, Syed Q, Hoskis A. Re-emerging syphilis in gay men: a case-control study of behavioral risk factors and HIV status. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:235-6.
26. Carrada-Bravo T. El diagnóstico de laboratorio de la sífilis. *Rev Mex Patol Clin* 2003;50:82-96.

Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Convocatoria abierta para la excelencia médica, Premio Anual de la Residencia Universitaria en Medicina Interna Antonio L. Silanes Sr. International Observership Exchange Program

Cada año el Colegio de Medicina Interna convoca a los residentes del cuarto año de la especialidad de medicina interna a concursar por una beca para acudir durante dos meses a la Cleveland Clinic. Este acuerdo se hizo dentro del marco del *International Observership Program* y se trata de un programa tutorial semejante al que ofrecen otras instituciones médicas en Estados Unidos, en el cual el residente rota por dos especialidades (un mes en cada una).

Recientemente acudimos a la Cleveland Clinic para presentarnos como Colegio con el Dr. Alejandro C. Arroliga, quien sostuvo este acuerdo del Colegio con la Cleveland Clinic, el Departamento de Educación Médica Internacional y con los distintos médicos con quienes han estado nuestros médicos residentes.

Este programa ha sido un éxito, ya que nuestros médicos residentes se consideran de alto nivel y algunos de ellos han regresado por su cuenta para hacer algún posgrado, lo cual representa el nivel de enseñanza de la medicina interna de México.

Este programa continúa gracias al apoyo de Silanes, y se han dado ya los primeros pasos para incrementar a cuatro el número de residentes que rotarán por la Cleveland Clinic. Existe la probabilidad de que además se establezca un acuerdo con la Clínica Mayo en el 2006.

Por esto hacemos del conocimiento general este programa, a fin de que los profesores de posgrado de la especialidad tengan en cuenta este premio anual y a los propios residentes de las distintas instituciones para que participen por una de las tres becas que se ofrecen.

(Para información hablar al Colegio de Medicina Interna de México: 5536-6067, 5687-7963)

2005

Enero-agosto	Publicación de la convocatoria
Septiembre	Fecha límite para la recepción de documentos, aplicación de examen y entrevista
Octubre	Selección de los candidatos por el Comité, previa revisión de resultados
Noviembre	Resultados, se dan a conocer los residentes seleccionados

2006

Julio-septiembre	Rotación por la Cleveland Clinic durante dos meses
------------------	--

Dr. Antonio González Chávez
Presidente del Colegio de Medicina Interna



Carcinomatosis cerebral

Georgina Díaz Aguilar,* Joaquín Velasco Tobón,* Andrés Jacobo Ruvalcaba,* Cristóbal Leonel Díaz Sánchez**

RESUMEN

La carcinomatosis cerebral se considera la complicación más frecuente del cáncer sistémico. Se manifiesta en lesiones múltiples que pueden ir desde el tallo cerebral hasta la corteza. Se presenta el estudio clínico-patológico de un paciente de 37 años de edad, con carcinomatosis cerebral.

Palabras clave: carcinomatosis cerebral, metástasis.

ABSTRACT

Brain carcinomatosis is considered to be the most frequent neurological complication of systemic cancer. It is presented as lesions that go from the cerebral stalk to the cerebral cortex. A clinical-pathological study of a 37-year-old man with brain carcinomatosis is presented.

Key words: brain carcinomatosis, metastasis.

La carcinomatosis cerebral se considera la complicación más frecuente del cáncer sistémico. Se manifiesta como lesiones múltiples que pueden ir desde el tallo cerebral hasta la corteza. Desde el punto de vista clínico, puede desencadenar cefalea, náusea, vómito, deterioro en las funciones mentales superiores, ataxia e, incluso, un déficit neurológico como la hemiparesia. En orden de frecuencia, las principales causas neoplásicas son: cáncer pulmonar, melanoma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, entre otros. La punción lumbar es inespecífica, por lo que se eligen estudios de imagen como la resonancia magnética nuclear, donde se observan lesiones más o menos esféricas, bien delimitadas, hipointensas en T1 y brillantes en T2. Refuerzan con gadolinio lo que refleja la extravasación.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 37 años de edad, originario y residente actual del Estado de México, de nivel socioeconómico bajo, mesero desempleado, sin antecedentes hereditarios de importancia, sin etilismo ni tabaquismo.

Inició su padecimiento un año previo a su ingreso, con desorientación, pérdida de la memoria reciente de manera paulatina, llanto fácil, ideas de inutilidad, incapacidad para la concentración, hipersomnolia y periodos de agitación psicomotriz. A los seis meses, se agregó astenia, adinamia e hiporexia; no tuvo pérdida de peso. Asimismo, hubo aumento del deterioro de las funciones mentales superiores, mayor agitación psicomotriz y alucinaciones visuales. De manera súbita, experimentó disnea de pequeños esfuerzos, por lo que acudió a atención médica.

Se valoró en el hospital de la zona. Se encontró un hallazgo radiológico y, por tanto, se le envió al Centro Médico Nacional Siglo XXI por neumonía atípica.

A su ingreso se encontró con edad aparente acorde a la cronológica, en posición libremente escogida, facies inexpresiva y alineo adecuado. Se observó lenguaje incongruente e incoherente, con alteración en el cálculo, el raciocinio, el juicio y la memoria reciente, desorientado en tiempo y espacio; adecuada coloración e hidratación de tegumentos, sin adenomegalias

* Residente del cuarto año de medicina interna.

** Médico adscrito al servicio de medicina interna. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dra. Georgina Díaz Aguilar, servicio de medicina interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, 06720, México, DF. Recibido: julio, 2004. Aceptado: agosto, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

cervicales, con ruidos cardiacos rítmicos de adecuada intensidad, sin fenómenos agregados. Los campos pulmonares derechos e izquierdos sin afección, con hipoaereación infraescapular, matidez y disminución en la transmisión de las vibraciones vocales. Abdomen sin afección. Marcha atáxica, fuerza muscular 5/5, REM 2/4. No hubo síndrome meníngeo, pero sí síndrome cerebeloso.

Se encontraron los siguientes datos: estatura: 1.70 m, peso: 75 kg, tensión arterial 120/70, frecuencia cardiaca: 80 x min.; frecuencia respiratoria: 20 x min.

El paciente se internó para protocolo y se le efectuaron exámenes de laboratorio (cuadro 1), radiografía de tórax (figura 1), tomografía de tórax (figura 2) y resonancia de cráneo (figura 3). Destacaron la imagen de opacidad heterogénea en los campos pulmonares izquierdos y el síndrome demencial. Mediante una aguja fina, se realizó punción y aspiración de la lesión pulmonar izquierda y derrame pleural del mismo lado; se drenó escaso material hemático y se reportaron células tumorales compatibles con carcinoma epidermoide.

Cuadro 1. Resultados de los exámenes de laboratorio

	Ene-27	Feb-03
Glucosa (mg/dL)	95	110
Urea (mg/dL)	27	25
Creatinina (mg/dL)	0.9	0.7
Na (mEq/L)	137	139
K (mEq/L)	3.8	4
Hb (d/dL)	14	14
Hematócrito (%)	45	45
Leucocitos (10 ³ /mL)	6000	6200
pH	7.35	7.4
PCO ₂ (mmHg)	24	26
PO ₂ (mmHg)	99	96
HCO ₃	25	25
% saturación	95	95

COMENTARIO

El caso aquí referido presentó un cuadro de síndrome demencial y de derrame pleural, el cual se corroboró mediante radiografía de tórax y resonancia magnética nuclear.

En este sentido, deben considerarse los procesos patológicos que cursan con estos datos clínicos. Se



Figura 1. Radiografía de tórax que muestra derrame pleural izquierdo.



Figura 2. Tomografía de tórax con lesión tumoral que abarca todo el lóbulo inferior izquierdo.

mencionó que por tratarse de un paciente joven con síndrome demencial, las principales causas fueron infecciosas, tóxicas y, con menor frecuencia, tumorales.

Entre las causas tóxicas, se incluyeron el uso crónico de drogas (marihuana y sustancias inhalantes) y el

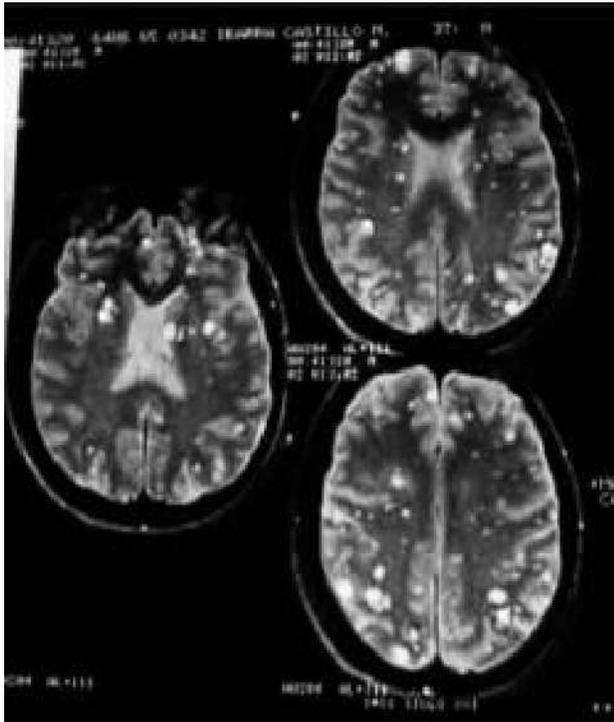


Figura 3. Resonancia magnética de cráneo, con múltiples lesiones metastásicas hiperintensas.

consumo de bebidas alcohólicas, los cuales se distinguen por cuadros clínicos de deterioro paulatino en las funciones mentales superiores. Es común ver atrofia córtico subcortical y déficit de nutrientes, como tiamina, ácido fólico y vitamina B₁₂, en los estudios de imagen.

Con respecto a las causas infecciosas, se mencionaron las secundarias al virus de inmunodeficiencia adquirida y que, desde el punto de vista clínico, se clasificaron en dos etapas de manifestación: en la fase inicial hubo trastornos cognitivos, como dificultad para la concentración, alteraciones de la memoria reciente y lentitud del pensamiento con la conciencia preservada. En la etapa avanzada hubo anormalidades cognitivas graves, como psicosis, trastornos motores y ataxia incapacitante. Mediante los estudios de imagen, se observó atrofia cortical y agrandamiento de los ventrículos en 70 y 90% de los casos. Asimismo, y de forma multifocal, se apreció aumento de la señal de T2 en la sustancia blanca subcortical, así como neurosifilis

y encefalitis vírica aguda por herpes, que no correspondieron a la evolución del paciente.

Otras causas de cuadros de deterioro de las funciones mentales superiores en un paciente joven son las secundarias a traumatismos craneoencefálicos, las cuales no se consideraron como antecedentes.

Entre las lesiones cerebrales múltiples con cuadro demencial, se relaciona, principalmente, a las de tipo metastásico. Cualquier tumor primario sistémico puede metastatizar al cerebro. Su orden de frecuencia es el siguiente: pulmonar (40%), mama (15%), melanoma (9%) y colorrectal (5%). Por lo general, las lesiones únicas se manifiestan en el cáncer colorrectal, de mama y renal; mientras que las de tipo múltiple lo hacen en el melanoma y el cáncer pulmonar. Las lesiones pueden ser supratentoriales, las cuales se distinguen por mareos y cefalea. Desde el punto de vista clínico, las infratentoriales evolucionan con náuseas, vómitos, diplopía, ataxia y disartria. Las lesiones de grandes dimensiones pueden causar coma y muerte por herniación. La evolución clínica puede resultar en deterioro cognoscitivo (34%), cefalea (31%), ataxia (11%) náusea y vómitos (4%) y alteraciones visuales (5%). El diagnóstico se realizó por estudio de imagen, específicamente resonancia magnética. Se observaron lesiones en más del 90% de los casos y, mediante tomografía, lesiones evidentes en 50%. El estudio de punción lumbar se hizo sólo para descartar procesos infecciosos u otras causas, puesto que es inespecífico para lesiones metastásicas.

De acuerdo con las características clínicas y de evolución, el caso fue de metástasis cerebrales con tumor primario en el pulmón. Las lesiones cerebrales múltiples deben considerarse secundarias a procesos infecciosos o tumorales, ya que de acuerdo con las características mostradas en el estudio de imagen, correspondieron a lesiones múltiples de tipo metastásico. Entre las principales neoplasias primarias se encuentran: cáncer pulmonar, cáncer de mama, melanoma y colorrectal. El cáncer pulmonar se considera la principal causa en 40% y es responsable del 30% de las muertes en pacientes del sexo masculino. Tiene una tasa de supervivencia en relación con la enfermedad local del 50% a los cinco años. En cuadros sistémicos, puede disminuir a 11 meses con tratamiento. En autopsias, hay series que reportan metástasis

extratorácicas de carcinoma epidermoide en más del 50%, adenocarcinoma en 80% y de células grandes en más del 95%, en pacientes con carcinoma microcítico. La metástasis puede manifestarse en casi todos los órganos, el sistema nervioso central es de los más afectados. Es frecuente en personas que clínicamente cursan con cefalea, deterioro de las funciones mentales superiores, ataxia y hemiparesia. El tratamiento puede ser mediante intervención quirúrgica, radioterapia o quimioterapia. El tratamiento quirúrgico se enfrenta con más criterios de contraindicación, como es la manifestación de derrame pleural maligno, metástasis a distancia, tamponade cardiaco y compresión de la vena cava superior. El enfoque terapéutico en el estadio IV y IIIB avanzado se propone aliviar los siguientes síntomas: derrames malignos voluminosos, compresión de las vías respiratorias, hemoptisis, neumonitis, síndrome de la vena cava superior, metástasis óseas dolorosas y compresión cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lassman AB, De Angelis LM. Brain metastasis. *Neurol Clin* 2003;21(1):1-23.
2. Arnol SM, Patchell RA. Diagnosis and management of brain metastasis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15(6):1085.
3. Wen YW, Schiff D. Neurology complications of solid tumors. *Neurol Clin* 2003;21(1):107-40.
4. Delaney G, Barton M, Jacobs S. A model for decision making for de use of radiotherapy in lung cancer. *Lancet Oncol* 2003;4(2):120-8.
5. Harpole LH, Kelley MJ, Schreiber G, et al. Assessment of the scope and quality of clinical practice guidelines in lung cancer. *Chest* 2003;122(1):7-20.
6. Taphoorn JB, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol* 2004;3(3):159-68.
7. Mc Loud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Chest* 2002;23(1 suppl):123-36.
8. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL. Initial evaluation of patients with lung cancer symptoms, signs, laboratory test and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003;123(1 suppl):97-104.
9. Kvale PA. Lung cancer palliative care. *Chest* 2003;123(1 suppl):289-311.
10. Katsunori K, Kiroaki S, Yuko Y. Brain metastasis as the first manifestation of lung cancer. *Am J Med* 2003;114(85):420.

Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

La radioterapia

Como usted sabe, el cáncer es la segunda causa de mortalidad en México. La radioterapia forma parte del tratamiento multidisciplinario de esta enfermedad, pero debido al desconocimiento y a la falta de promoción, la radioterapia no es la elección de los residentes de medicina interna como subespecialidad. En la actualidad somos 132 médicos oncólogos radioterapeutas en el país y esta falta se está convirtiendo en una urgencia nacional.

Los requisitos para realizar esta especialidad son:

Dos años de medicina interna como mínimo

Interés en la oncología

Interés en la física

Interés en las matemáticas

Interés en el desarrollo tecnológico de computación

Las sedes de esta especialidad son:

1. Instituto Nacional de Cancerología
2. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI
3. Hospital General de México

La formación se realiza en tres años con inscripción en la UNAM.

Cabe mencionar que la intención de la Secretaría de Salud es instalar nuevos centros oncológicos en la República Mexicana, por lo que se requieren especialistas en radiooncología.

Dr. Antonio González Chávez
Presidente del Colegio de Medicina Interna



Benito Pérez Galdós. Lo prohibido

Madrid. Clásicos Castalia. 1991

Me voy a permitir recomendar un libro no reciente, quizá viejo, que se editó por primera vez en Madrid en 1868, pero que tiene una gran vigencia y para los médicos aspectos muy interesantes. En “Lo prohibido” Pérez Galdós maneja problemas que son totalmente actuales: la ambición, la soberbia, la traición, el adulterio.

El personaje central es un hombre maduro, solitario, infiel, pero del que se nos describe claramente su depresión, en ocasiones con características de síndrome bipolar pero, además, nos hace una relación familiar de la depresión, al relatarnos las características de los familiares, varios de ellos víctimas de la depresión. Con la precisión y prolijidad de Galdós nos enteramos de varias características clínicas, es cierto que algunas pueden parecer extravagantes, pero no por eso imposibles. Vale la pena comentar que en la época de Galdós no se conocía claramente la relación familiar de la depresión; sin embargo, el autor claramente la establece. A lo largo de algunos de los pasajes nos relata algunas de las crisis y las deslinda de los factores exógenos, las establece como absolutamente involuntarias, aunque causa de varias de las circunstancias. Los desenlaces de la obra tienen mucho que ver con la patología del personaje.

El tío, Don Ramón Bueno de Guzmán, también deprimido, es el padre de las tres mujeres, también personajes centrales, que son el fundamento del relato,

en que caprichosamente se entremezclan la ambición, la infidelidad, la traición y el adulterio, con descripciones maestras de las situaciones. Don Ramón, siendo un hombre inteligente, rico, debido a su vida gobernada por el aplanamiento emocional, no participa.

Como en la obra de Don Benito la enfermedad y los enfermos juegan un papel fundamental, nos describe la larga enfermedad de uno de los maridos engañados, que fallece por tuberculosis pulmonar. Su esposa, poco después, tiene un absceso en el cuello y nos describe el difícil curso de la historia natural de un padecimiento infeccioso; el personaje, aunque finalmente cura, tiene un largo padecimiento, que para resultar más interesante y por su localización pone en riesgo la belleza de Eloísa.

Como varias de las obras de Pérez Galdós, la bolsa de valores y el parlamento son parte del marco en que se desarrolla “Lo prohibido”. Curiosamente algunos de los parlamentarios resultan no muy atractivos, ni bien vistos, porque discuten y disertan durante largo tiempo sobre la posibilidad de unir la monarquía y la democracia, más de cien años antes de que resultara cierto.

Con una descripción amplia de las situaciones de la conducta humana, realiza alguna relación con la patología de sus personajes, que marca e influye en su conducta.

Manuel Ramiro Hernández
Editor

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

**Índice acumulativo de materias del volumen 20, 2004**

- Abordaje clínico del paciente con palpitations 199
Enrique Asensio L, Joel Dorantes G, René Narváez D, Arturo Orea T, Pablo Hernández R, Lilia Castillo M, Juan Carlos Pérez A, Verónica Rebollar G, Jorge Oseguera M
- Actinomicosis cervicofacial. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía 230
María Dolores Márquez Ramírez, José Luis Gonzáles, Jorge Blas Macedo
- Actividad antimicrobiana de las 8-fluoroquinolonas en infecciones de vías urinarias y tejidos blandos de pacientes atendidos en el Centro Médico La Raza del IMSS 157
Gustavo Barriga Angulo, Norma Alarcón Olivares
- Algo triste para contar 383
Carlos Gerardo Esquivel Molina
- Alimentación en la diabetes 396
Manuel Ramiro H.
- Andragogía y aprendizaje del adulto 153
Alberto Lifshitz
- Ángeles del abismo 321
Manuel Ramiro H.
- Cambio del pH de la solución dializante en la peritonitis bacteriana 399
Gerardo Sánchez Hernández, José Juan Lozano Nuevo, Germán Vargas Ayala, Alberto Francisco Rubio Guerra, Nohemí Rodríguez Núñez
- Carcinomatosis cerebral 463
Georgina Díaz Aguilar, Joaquín Velasco Tobón, Andrés Jacobo Ruvalcaba, Cristóbal Leonel Díaz Sánchez
- Cecil Textbook of Medicine 239
Manuel Ramiro H
- Cefepima en el tratamiento de la peritonitis concomitante con diálisis continua ambulatoria 173
Amalia Gloria Mota Hernández, José Guadalupe Robles Álvarez, Julio Kaji Kiyono
- Cincuenta años de quimioterapia antineoplásica 57
Mario Paredes Espinosa
- Concentraciones séricas de fosfato como factor implicado en la duración y gravedad del síndrome de supresión etílica 183
Leticia Lira Rivera, Jorge Mendoza Balanzario, José Juan Lozano Nuevo, David Enrique Hernández Gaeta, Alberto Francisco Rubio Guerra
- Consideraciones sobre infecciones nosocomiales 140
Luis Javier Casanova Cardiel
- Criptococosis cutánea y SIDA. Reporte de un caso y revisión de la literatura 392
Teodoro Carrada Bravo
- Depresión miocárdica y enfermedad celíaca 62
Silvio Antonio Namendys Silva, Juan Gabriel Posadas Calleja
- Diagnóstico de las anemias 124
Paola Guerrero Mayares, José Halabe Cherem
- Diagnóstico de osteogénesis imperfecta 148
Beatriz Gurrola Martínez, Ma. del Pilar Adriano Anaya, Tomas Caudillo Joya
- Diagnóstico y evaluación de la hemorragia subaracnoidea e intraparenquimatosa no traumática con tomografía computada y angiografía cerebral. Experiencia en el Hospital 1° de Octubre, ISSSTE 97
Enrique Granados Sandoval, Agustín Trejo Pimentel, Irma Elizalde Acosta, Claudia Sandoval González, Enrique Escalante Rodríguez, Gustavo A. Casian Castellanos
- Discurso del Dr. Antonio González Chávez en su toma de posesión como presidente del Colegio de Medicina Interna de México, AC 1
- Efecto de dos cantidades menores de aguacate como fuente cotidiana de grasas monoinsaturadas en los lípidos séricos y membranales, función endotelial, agregación plaquetaria y proteína C reactiva en pacientes con síndrome metabólico 409
Jaime Carranza, Mario Alvizouri, Álvaro Rodríguez, Yolanda Campos, Adelina Herrera, Juan Manuel Herrera, Víctor Fernando Nieto
- Eficacia del lopinavir/ritonavir en el tratamiento de pacientes multiexperimentados con infección por VIH. Importancia del genotipo basal 272
Juan Jacobo Ayala Gaytán, Eduardo Roger Zapata de la Garza, Salvador Bruno Valdovinos Chávez, Pedro Mario González Martínez

Eficacia y tolerabilidad del nifedipino de liberación osmótica en pacientes hipertensos mexicanos 38 <i>Alberto Francisco Rubio Guerra, Carlos García Gutiérrez, Fernando Rodríguez Rergis</i>	Hipertensión arterial sistémica. Diagnóstico y tratamiento 130 <i>Sandra Elizondo Argueta, Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, Ernesto Román López</i>
El Código Da Vinci 152 <i>Manuel Ramiro H</i>	Hiponatremia por hiperglucemia en hospitalización 34 <i>L. Fernando García Frade R.</i>
El Colegio, su proyección internacional y sus logros 397 <i>Antonio González Chávez</i>	Homenaje a un estetoscopio en retiro 381 <i>José Luis Sandoval Gutiérrez</i>
El consumo de etanol incrementa los riesgos de cáncer bucal 221 <i>Aileen Bueno Cardoso, José Gutiérrez Salinas, José Antonio Morales González</i>	Identificación de falsos positivos de CK-MB 333 <i>Roberto Lanfranchi M, L Fernando García Frade R, Argentina Sandía Z</i>
El maestro de Petesburgo 72 <i>Manuel Ramiro H</i>	Insuficiencia cardíaca. Diagnóstico y tratamiento 43 <i>Carlos Alberto Aguirre Molina, Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, Ernesto Román López</i>
El programa universitario de medicina interna 373 <i>Víctor H Olmedo, Eugenio L Flamand</i>	La medicina interna 3 <i>Manuel Ramiro H.</i>
Enfermedad de Castleman en la variedad multicéntrica. Revisión de la bibliografía basada en un caso 385 <i>Nancy X. Ramírez, Gustavo Rocha, Salvador Silva, Asiselo Villagómez, Salvador Ibarra</i>	La muerte no es el final del camino 144 <i>Etsuo Tirado Hamasaki</i>
Equinococosis pulmonar. Investigación clínico-patológica 65 <i>Teodoro Carrada Bravo</i>	La participación del médico 241 <i>Manuel Ramiro H.</i>
Eritrodermia psoriásica: revisión de un caso 316 <i>Francisco Javier López Maldonado, Salvador Fonseca Reyes, Karla Álvarez Pérez</i>	La sombra del viento 321 <i>Manuel Ramiro H.</i>
Ética médica 306 <i>Etsuo Tirado Hamasaki</i>	Linfomas no Hodgkin 111 <i>Gabriel Alejandro Sánchez Marín, Guadalupe Cervantes Sánchez, José Salud Maldonado Saldaña</i>
Evaluación de la eficacia del tratamiento secuencial (intravenoso-oral) con levofloxacino 750 mg en infecciones graves 75 <i>Alberto Francisco Rubio Guerra, Leticia Rodríguez López, Miguel Ángel Hernández Martínez, Germán Vargas Ayala, Luis Felipe Cortés Coronado, Ma. del Rocío García Flores, José Juan Lozano Nuevo</i>	Lipotoxicidad en la diabetes mellitus tipo 2 341 <i>Héctor Eloy Tamez Pérez, María Dolores Gómez de Ossio, Alejandra Lorena Tamez Peña, Mayra Ivonne Hernández Coria</i>
Función pulmonar en soldados de acero 5 <i>Manuel Gabriel Romo Sánchez, Juan Manuel Valverde Yáñez, Martha Lilia Tena Suck, Román Morelos Guadarrama, Aníbal Rodríguez Iruegas, Hugo Roberto Molina Cárdenas</i>	Lo prohibido 467 <i>Manuel Ramiro</i>
Hepatocarcinoma fibrolamelar: comunicación de un caso y revisión de la literatura 233 <i>J. Félix Velasco Rodríguez, Haydee Domínguez García, Sandra Luz Aguilera Calderón, Jaime Arias Amaral</i>	Manifestaciones clínicas y reto terapéutico en una mujer con porfiria aguda intermitente. Reporte de un caso y revisión de la literatura 310 <i>S Sauri Suárez, G Enríquez Coronel, R Tapia Acosta, A de la Vega</i>
	Microorganismo más frecuente causante de peritonitis en pacientes con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética, con diálisis peritoneal continua ambulatoria 325 <i>Manuel Baños González, Fidel Cerda Téllez, Juan José Lozano Nuevo, Alberto Francisco Rubio Guerra</i>
	Nevirapina o efavirenz en combinación con dos análogos de nucleósidos en pacientes con infección por el VIH sin tratamiento previo 24

<i>Juan Jacobo Ayala Gaytán, Eduardo Roger Zapata de la Garza, Marcelino Chávez García, Salvador Bruno Valdovinos Chávez</i>	<i>García, M. Garza Cantú</i>	
Nuevos conceptos fisiopatológicos y diagnósticos en los síndromes coronarios agudos 437	Sarna noruega 146	
<i>Carlos Ramírez Velázquez, José Juan Lozano Nuevo, Alberto Francisco Rubio Guerra</i>	<i>Teodoro Carrada Bravo</i>	
Papel actual de los receptores e inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa en medicina cardiovascular 425	Sensibilidad y resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación en el Hospital General de México 347	
<i>Mateo Porres Aguilar, Xavier Escudero Cañedo, Mateo Porres Muñoz</i>	<i>Sandra Elizondo Argueta, César Rivera Benítez, Hilda Hidalgo Loperena</i>	
Producción de radicales libres derivados del oxígeno y el daño al hepatocito 287	Sífilis primaria: resurgimiento del mal milenario 456	
<i>José Gutiérrez Salinas, José Antonio Morales González</i>	<i>Teodoro Carrada Bravo</i>	
Programa Nacional de Registro de Insuficiencia Cardíaca. Resultados de un estudio multicéntrico mexicano 243	Tratamiento de la hepatitis tóxica grave por alcohol. Estudio comparativo entre dos medidas terapéuticas: sulfoadenosil-L-metionina (SAME) vs SAME más metilprednisolona 18	
<i>Arturo Orea Tejeda, Lilia Castillo Martínez, Sergio Férrez Santander, Arturo Ortega Sánchez</i>	<i>Alfredo Rodríguez Magallán, Roxana Martínez Gómez, Eli García Ruíz, Laura Zapata Irisson, Carlos Pérez Guzmán</i>	
Progresos en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar 208	Uso adecuado de antibióticos: única alternativa para disminuir la resistencia bacteriana 227	
<i>Mateo Porres Aguilar, Mateo Porres Muñoz</i>	<i>Luis Javier Casanova Cardiel</i>	
Proteínas transferidoras de lípidos neutros y fosfolípidos 51	Uso de bloqueadores de angiotensina II en el postinfarto de miocardio: nuevos conceptos basados en pruebas 365	
<i>José Gutiérrez Salinas, José Antonio Morales González</i>	<i>René A. Martínez, Héctor Sánchez Mijangos, Felipe Rodríguez Davison</i>	
Pruebas diagnósticas para hepatitis C 368	Utilidad de la estimulación con marcapasos de doble cámara en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva 85	
<i>Héctor Eloy Álvarez Martínez, Eduardo Pérez Campos</i>	<i>Enrique Asensio L, Arturo Orea T, Lilia Castillo M, René Narváez D, Joel Dorantes G, Verónica Rebolgar G, Pablo Hernández R, Jorge Oseguera M</i>	
Recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión en adultos 296	Visión retro y prospectiva del ejercicio de la medicina 451	
<i>Salvador Fonseca Reyes, José Z. Parra Carrillo</i>	<i>Esperanza García Reyes, José Antonio Morales González, Elsa Calleja Quevedo</i>	
Relación entre diagnósticos, uso de medicamentos y la evaluación geriátrica 262		
<i>R. Salinas Martínez, M. Valdés Dávila, A. Vázquez</i>		

Índice onomástico del volumen 20, 2004

A

Adriano Anaya Ma. del Pilar 148
 Aguilera Calderón Sandra Luz 233
 Aguirre Molina Carlos Alberto 43
 Alarcón Olivares Norma 157
 Álvarez Martínez Héctor Eloy 368

Álvarez Pérez Karla 316
 Alvizouri Mario 409
 Arias Amaral Jaime 233
 Asensio L Enrique 85, 199
 Ayala Gaytán Juan Jacobo 24, 272

B

Baños González Manuel 325
 Barriga Angulo Gustavo 157
 Blas Macedo Jorge 230
 Bueno Cardoso Aileen 221

C

Calleja Quevedo Elsa 451
 Campos Yolanda 409
 Carrada Bravo Teodoro 65, 146, 392, 456
 Carranza Jaime 409
 Casanova Cardiel Luis Javier 140, 227
 Casian Castellanos Gustavo A 97
 Castillo Martínez Lilia 85, 199, 243
 Caudillo Joya Tomas 148
 Cerda Téllez Fidel 325
 Cervantes Sánchez Guadalupe 111
 Chávez García Marcelino 24
 Cortés Coronado Luis Felipe 75

D

De la Vega A 310
 Díaz Aguilar Georgina 463
 Díaz Sánchez Cristóbal Leonel 463
 Domínguez García Haydee 233
 Dorantes G Joel 85, 199

E

Elizalde Acosta Irma 97
 Elizondo Argueta Sandra 130, 347
 Enríquez Coronel G 310
 Escalante Rodríguez Enrique 97
 Escudero Cañedo Xavier 425
 Esquivel Molina Carlos Gerardo 383

F

Férez Santander Sergio 243
 Flamand Eugenio L 373
 Fonseca Reyes Salvador 296, 316

G

García Flores Ma. del Rocío 75
 García Frade R L Fernando 34, 333
 García Gutiérrez Carlos 38
 García Reyes Esperanza 451
 García Ruíz Eli 18

Garza Cantú M 262
 Gómez de Ossio María Dolores 341
 Gonzáles José Luis 230
 González Chávez Antonio 1, 397
 González Martínez Pedro Mario 272
 Granados Sandoval Enrique 97
 Guerrero Mayares Paola 124
 Gurrola Martínez Beatriz 148
 Gutiérrez Salinas José 51, 221, 287

H

Halabe Cherem José 124
 Hernández Coria Mayra Ivonne 341
 Hernández Gaeta David Enrique 183
 Hernández Martínez Miguel Ángel 75
 Hernández R Pablo 85, 199
 Herrera Adelina 409
 Herrera Juan Manuel 409
 Hidalgo Loperena Hilda 347

I

Ibarra Salvador 385

J

Jacobo Ruvalcaba Andrés 463

K

Kaji Kiyono Julio 173

L

Lanfranchi M Roberto 333
 Lifshitz Alberto 153
 Lira Rivera Leticia 183
 López Maldonado Francisco Javier 316
 Lozano Nuevo José Juan 75, 183, 325, 399, 437

M

Maldonado Saldaña José Salud 111
 Márquez Ramírez María Dolores 230
 Martínez Gómez Roxana 18
 Martínez René A 365
 Mendoza Balanzario Jorge 183
 Molina Cárdenas Hugo Roberto 5
 Morales González José Antonio 51, 221, 287, 451
 Morelos Guadarrama Román 5
 Mota Hernández Amalia Gloria 173

N

Narváez D René 85, 199
Nieto Víctor Fernando 409

Ñ

Ñamendys Silva Silvio Antonio 62

O

Olmedo Víctor H 373
Orea T Arturo 85, 199
Orea Tejada Arturo 243
Ortega Sánchez Arturo 243
Oseguera M Jorge 85, 199

P

Paredes Espinosa Mario 57
Parra Carrillo José Z 296
Pérez A Juan Carlos 199
Pérez Campos Eduardo 368
Pérez Guzmán Carlos 18
Porres Aguilar Mateo 208, 425
Porres Muñoz Mateo 208, 425
Posadas Calleja Juan Gabriel 62

R

Ramírez Nancy X 385
Ramírez Velázquez Carlos 437
Ramiro H Manuel 3, 72, 73, 152, 239, 241, 321, 323, 396, 467
Rebollar G Verónica 85, 199
Rivera Benítez César 347
Robles Álvarez José Guadalupe 173
Rocha Gustavo 385
Rodríguez Álvaro 409
Rodríguez Davison Felipe 365
Rodríguez Iruegas Aníbal 5
Rodríguez López Leticia 75
Rodríguez Magallán Alfredo 18
Rodríguez Núñez Nohemí 399

Rodríguez Rergis Fernando 38

Román López Ernesto 43, 130

Romo Sánchez Manuel Gabriel 5

Rubio Guerra Alberto Francisco 38, 75, 183, 325, 399, 437

S

Salinas Martínez R 262
Sánchez Hernández Gerardo 399
Sánchez Marín Gabriel Alejandro 111
Sánchez Mijangos Héctor 365
Sánchez Zúñiga Martín de Jesús 43, 130
Sandia Z Argentina 333
Sandoval González Claudia 97
Sandoval Gutiérrez José Luis 381
Sauri Suárez S 310
Silva Salvador 385

T

Tamez Peña Alejandra Lorena 341
Tamez Pérez Héctor Eloy 341
Tapia Acosta R 310
Tena Suck Martha Lilia 5
Tirado Hamasaki Etsuo 144, 306
Trejo Pimentel Agustín 97

V

Valdés Dávila M 262
Valdovinos Chávez Salvador Bruno 24, 272
Valverde Yáñez Juan Manuel 5
Vargas Ayala Germán 75, 399
Vázquez García A 262
Velasco Rodríguez J. Félix 233
Velasco Tobón Joaquín 463
Villagómez Asisclo 385

Z

Zapata de la Garza Eduardo Roger 24, 272
Zapata Irisson Laura 18