

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

223

EVALUACION DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN
PACIENTES CON LITIASIS VESICULAR

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
M E D I C I N A I N T E R N A
P R E S E N T A :
DR. ELEAZAR TREJO GARCIA

TUTOR: DR. SEGUNDO MORAN VILLOTA

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

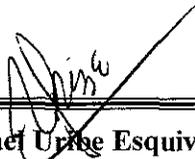


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

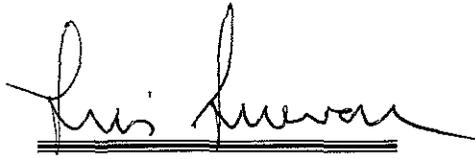
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

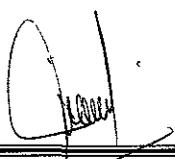
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



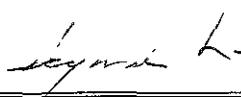
Dr. Misael Uribe Esquivel
Profesor Titular del curso de Especialización en
Medicina Interna Fundación Clínica
Médica Sur



Dr. Luis Guevara González
Director Académico Fundación
Clínica Médica Sur



Dr. Javier Lizardi Cervera
Profesor Adjunto del curso de Especialización en
Medicina Interna y Sub-director de Enseñanza Fundación
Clínica Médica Sur



Dr. Segundo Morán Villota
Profesor Asesor de Tesis



AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la oportunidad de existir

A mi esposa Minerva, en quien a diario encuentro consuelo en los momentos de
tristeza,
palabras de aliento en los momentos de fracaso, pero sobre todo,
comprensión y amor. A mi esposa y amiga, para ella, mis más grandes éxitos y mi
gratitud infinita

A mi hijo Eleazar, pedacito de gloria que Dios y mi esposa me dieron que, con su
sonrisa ilumina mi vida. A él, a quien le debo solo momentos de felicidad.
Para mi hijo, todo mi amor y la promesa de estar juntos, por toda la vida

A mis profesores y compañeros de Médica Sur, por su respeto, confianza y amistad,
por su dedicación hacia mi persona durante mi preparación; para ellos mi
agradecimiento profundo

A los pacientes de Médica Sur, que aún en su dolor siempre me dejaron enseñanza,
para ellos, mi compromiso de superación profesional

INDICE

	Pag
Firmas	
Agradecimientos	
Indice	
Marco teórico	5
Planteamiento del problema	25
Hipótesis	26
Objetivo	27
Material y métodos	28
Resultados	29
Gráficas	30
Discusion	38
Conclusiones	40
Bibliografía	41

MARCO TEORICO

LITIASIS VESICULAR

La formación de litos en la vesícula biliar se conoce desde el año 1550 AC, en que se describen 30 litos en la vesícula de una momia Egipcia y que se expone en el Royal College of Surgeons de Londres (1,2). Sin embargo, el primer reporte en la literatura médica se atribuye a Alexander de Tralles (525 – 605 DC), quien describió litos cálcicos en la vesícula de los hombres(3) A partir de entonces, la colelitiasis se ha constituido una patología común, cuya prevalencia se incrementa con la edad y algunos factores de riesgo(1,4,5)

La prevalencia varía de acuerdo a la población en estudio y, se estima que el Reino Unido afecta a 5.5 millones de personas y conlleva efectuar 50 000 colecistectomías por año(6) El 10-15% de la población de Estados Unidos, padece de litiasis vesicular y, se considera la indicación principal en 600 000 pacientes al año a los que se realiza colecistectomía En la población Americano-Mexicana, la prevalencia es de 23.2% en mujeres y 7.2% en hombres(7,8,9,10,11)

En un estudio de necropsias que se realizó en el Hospital General de México, se estimó la prevalencia de litiasis vesicular en 20.4% en mujeres y 8.4% en hombres, durante el periodo comprendido de 1953-1988(12), por ultrasonido se detecta litiasis vesicular en 19.7% de mujeres comparado con 5.8% en hombres(13) La *Tabla 1*, muestra la prevalencia de litiasis vesicular en distintos países

Tabla 1.- Prevalencia internacional de litiasis vesicular

Muy alta (>20%)	Alta (10-20%)		Moderada (5-10%)	Baja (<5%)
Indios americanos	Norte americanos	Alemania	Grecia	Egipto
Hispano-americanos	Panamá	Rumanía	Portugal	Zambia
Chile	México	Italia	España	Nigeria
-	Reino Unido	Israel	Irlanda	-
-	Australia	Norte de India	Sur de la India	-
-	Africa del Sur	Taiwan	Japón	-
-	Noruega	Suecia	Singapore	-
-	Dinamarca	Finlandia	-	-

Los litos vesiculares, son de tres tipos de acuerdo a su componente bioquímico mayor, a partir de lo anterior se sabe que el 70-80% de los litos son de colesterol (contienen >50% de colesterol), 20-30% son de pigmentos negros (contienen <20% de colesterol) y <5% son de pigmentos cafés (contienen <20% de colesterol). Los litos de colesterol, contienen cristales de monohidrato de colesterol conglomerados en una matriz de glucoproteínas como mucina, un pequeño porcentaje contiene bilirrubina no conjugada y fosfato de calcio. Los litos de pigmentos negros básicamente están constituidos por bilirrubina no conjugada y una matriz polimerizada, el fosfato de calcio en la matriz de mucina le confiere el color opaco. Los litos de pigmentos café,

obedecen a la presencia de productos de degradación de los bacterias sobre los lípidos biliares sales de calcio, ácidos grasos y bilirrubina no conjugada(6,14,15) *Figura 1*

Los factores de riesgo asociados a litiasis vesicular son diversos *Tabla 2* Entre ellos se postulan el sexo, la raza, índice de masa corporal, hiperlipidemia

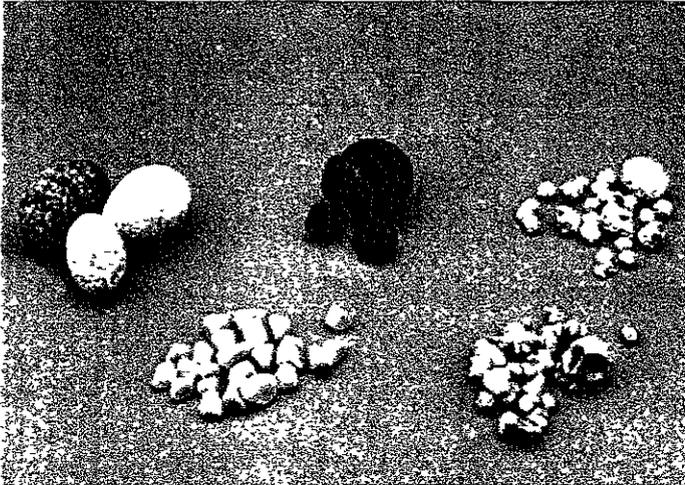


Figura 1.- Imagen que muestra la imagen macroscópica de los diferentes litos. Los más claros son de colesterol y los opacos de pigmentos negro y café

Así por ejemplo, a los 40 años solo el 8% de la población en el Remo Unido *Figura 2* padecen de colelitiasis mientras que a los 60 años el porcentaje se eleva al 20%. El 50% de las mujeres a los 70 años de edad padecen de colelitiasis mientras que a esta edad solo el 16% de hombres padecen la misma enfermedad y a los 90 años, el porcentaje se iguala en hombres y mujeres en 80%(13)

Tabla 2.- Factores de riesgo para litiasis vesicular

Litos de colesterol		Litos de pigmentos
Edad >40 años	Diabetes mellitus	Enfermedad hemolítica
Sexo femenino	Fibrosis quística	Estasis biliar
Variación genética del HLA-B19	Pérdida de sales biliares	Infecciones biliares
Dieta rica en grasas	Medicamentos hipolipemiantes	
Dieta baja en fibra	Dismitolidad vesical	
Obesidad	Nutrición parenteral prolongada	
Embarazo	Hiperlipidemia	

La heterogeneidad de la población hace sospechar en severas anomalías fisiológicas y metabólicas en la formación de los litos que incluyen

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 1) Hipersecreción de colesterol,
- 2) Hipomotilidad vesical y estasis biliar secundaria,
- 3) Incremento de la secreción de mucina por el epitelio de la vesícula biliar,
- 4) Sobresaturación biliar de colesterol con formación de vesículas ricas en colesterol,
- 5) Incremento en las concentraciones séricas de leptina, que favorece la saturación de colesterol en la bilis,

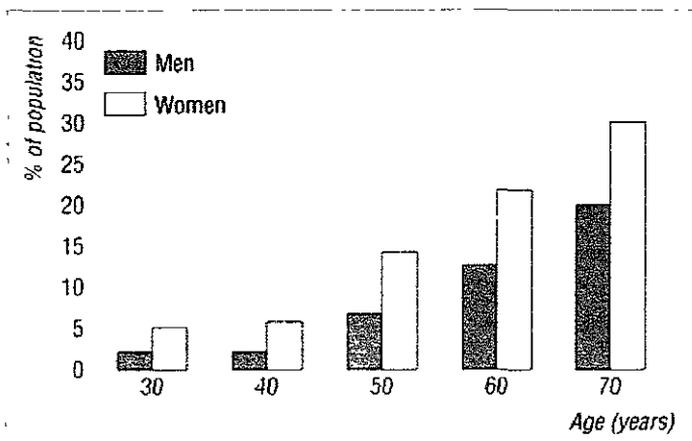


Figura 2.- Gráfica que muestra la prevalencia de litiasis vesicular en el Reino Unido de acuerdo a grupos de edad

- 6) Alteración en el balance de sustancias pronucleantes y antinucleantes en la bilis que favorecen la cristalización del colesterol (*N*-aminopeptidasa, fosfolipasa-C, fibronectina, inmunoglobulinas G y M, glucoproteínas ácidas alfa-I, haptoglobinas, mucina y apolipoproteína A-1)(14,15),
- 7) La hipomotilidad intestinal (condicionada por infecciones virales, medicamentos o disfunción autonómica del diabético) favorece la reabsorción de sales biliares y formación de ácidos biliares litogénicos (deoxicolato) que acelera la formación de litos,
- 8) Estrógenos endógenos elevados (pubertad y embarazo) incrementan la saturación de colesterol,
- 9) Estrógenos exógenos elevados (anticonceptivos hormonales orales, reemplazo hormonal postmenopausia), incrementan la saturación de colesterol,
- 10) Obesidad, incrementa la actividad de la HMG-CoA reductasa que satura la bilis de colesterol,
- 11) Pérdida rápida de peso que incrementa la excreción de colesterol biliar y causa estasis biliar,
- 12) Disminución de la actividad con la edad de la 7-alfa-hidroxilasa de colesterol, favoreciendo la saturación de colesterol,
- 13) Hiperlipidemia que se asocia a sobresaturación de colesterol biliar,
- 14) Factores genéticos que favorecen la formación de litos en ciertas poblaciones (Indios Pima, Escandinavos),
- 15) Nutrición parenteral total prolongada que condiciona estasis biliar,

- 16) Medicamentos que favorecen la formación de litos (inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ceftriaxona, octreótido),
- 17) Daño de médula espinal,
- 18) Patologías con daño de ileon terminal

La composición normal de la bilis es: 70% de sales biliares (ácido cólico y quenodeoxicólico), 22%, fosfolípidos (lecitina), 4% colesterol, 3% proteínas y 0 3% bilirrubinas(6)

En la fisiopatología de la litiasis vesicular, un paso importante es la sobresaturación de colesterol en la bilis; aparentemente la nucleación es un paso crucial para iniciar esta cascada patológica

Cada uno de estos componentes tiene una porción hidrofóbica e hidrofílica y, el colesterol en la bilis muestra su parte hidrofóbica. La solubilidad del colesterol *Figura 3* depende de la concentración biliar de fosfolípidos, sales biliares, concentración de lípidos séricos y temperatura

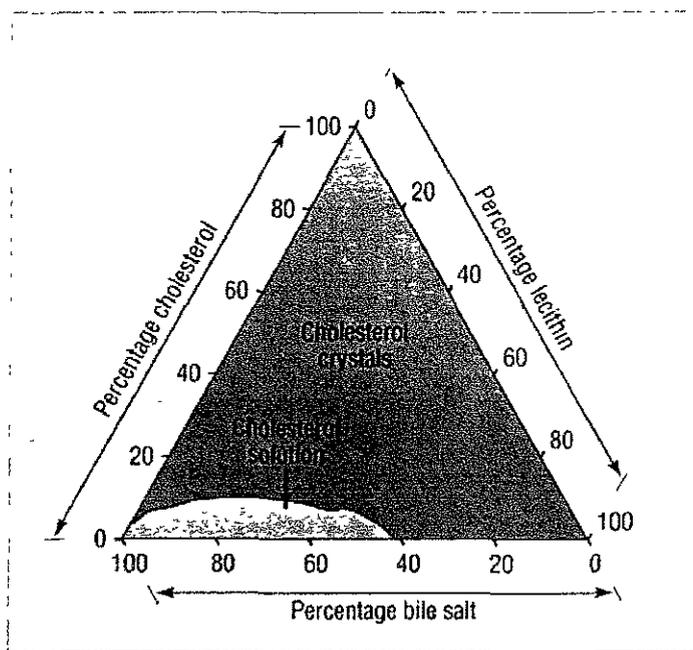


Figura 3.- Triángulo que muestra la solubilidad del colesterol en relación de la concentración de sales biliares, colesterol y lecitina

La mucina, una glucoproteína de alto peso molecular con un centro polipeptídico con múltiples cadenas de oligosacáridos, tiene muchas regiones hidrofóbicas, capaces de unir bilirrubina, fosfolípidos y colesterol. La mucina saturada acelera la cristalización y nucleación del colesterol(5)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Como ya se comentó, existen sustancias biliares que aceleran la nucleación del colesterol (*N*-aminopeptidasa, fosfolipasa-C, fibronectina, inmunoglobulinas G y M, glucoproteínas ácidas alfa-1, haptoglobinas, mucina) y sustancias antinucleantes (apolipoproteína AI y AII, inmunoglobulina A y la proteína biliar 15-kDa)(14,15)

Afortunadamente, entre el 70-80% de los casos son asintomáticos y, el resto está asociado a dolor tipo cólico en hipocondrio derecho que puede iniciar en el epigastrio e irradiarse a la espalda y escápula derecha, suele desencadenarse posterior a la ingesta de comida abundante en grasa. Su duración varía de 15 minutos a 24 hr. Se acompaña de náusea y vómito, distensión abdominal. Los episodios repetitivos de obstrucción biliar por un lito, se conoce como colecistitis y puede acompañarse de fiebre, leucocitosis y datos de irritación peritoneal con pruebas de función hepática prácticamente normales(3,5). La ictericia es una forma de presentación poco común. Las pruebas de función hepática demuestran un patrón colestásico (aumento de bilirrubina total a expensas de directa, incremento de fosfatasa alcalina y transaminasa glutámica oxalacética). La colangitis aguda sobreviene cuando a la obstrucción biliar se agrega una infección bacteriana. La pancreatitis biliar se presenta en 5% de los pacientes con colelitiasis y es más frecuente en aquellos con litiasis vesicular múltiple. El fleo biliar se presenta posterior a un episodio de colecistitis en que la pared de la vesícula biliar se adhiere al duodeno o yeyuno con la formación de una fístula y el paso de litos al intestino que condiciona oclusión intestinal(3,5). El diagnóstico es clínico y por laboratorio. El ultrasonido es el método de diagnóstico definitivo con una sensibilidad y especificidad del 95% detectando litos de 4 mm o más de diámetro(5) *Figura 4.*



Figura 4. - El ultrasonido muestra el lito (señalado con la flecha pequeña) y la sombra acústica posterior (señalado con la flecha grande).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El tratamiento es con AINE's en el evento agudo y, requieren de colecistectomía. En 1743, Jean-Louis Petit (3,16) recomendó la extracción de la vesícula biliar como tratamiento definitivo para la colelitiasis. La primera colecistectomía abierta se realizó en 1882 por Carl von Langenbuch. A partir de 1987, se introdujo la colecistectomía por laparoscopia y en la actualidad el 80-90% de las colecistectomías se realizan por este medio. La mortalidad ha disminuido de 8.8% a 0.3% *Figura 5* y la morbilidad varía de 5-15% (3,17)

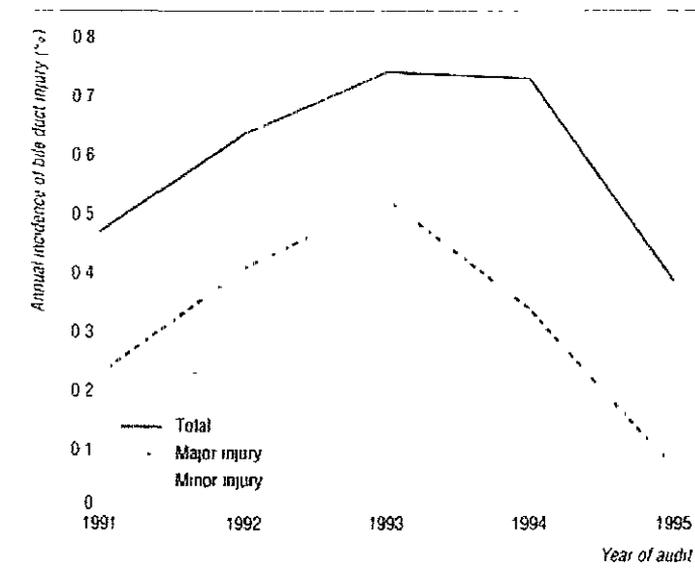


Figura 5 - Gráfica que muestra la tendencia de mortalidad entre los años 1991-1995 en el Reino Unido

Las complicaciones de la colelitiasis es colecistitis aguda, mucocele, empiema y pancreatitis. Se reporta una rara incidencia de cáncer de vesícula biliar en pacientes con litiasis vesicular que generalmente es menor del 1% (3,4,5,6)

METABOLISMO DEL COLESTEROL

El colesterol y los triglicéridos son los lípidos examinados con mayor frecuencia en la práctica clínica. Aunque su estructura es diversa, todos los lípidos son insolubles en agua, pero solubles en solventes no polares. Por esta razón, tienden a pegarse unos a otros en los medios acuosos, como el plasma y así viajan juntos. Su estrecha asociación física para evitar el contacto con el agua también manifiesta su función estructural más importante, la formación de las membranas celulares. Los principales componentes de las membranas celulares son el colesterol y los fosfolípidos (18)

Los triglicéridos, sin embargo, constituyen la forma ideal para el almacenamiento de energía por su exclusión de los ámbitos acuosos y margen delgado de citoplasma



alrededor de una gotita central de triglicéridos ricos en energía, la cual, por su insolubilidad no requiere agua para su almacenamiento. Por ello tiene poco peso en relación con su contenido de energía si se compara, por ejemplo, con las células del hígado o del músculo, que almacenan relativamente poca energía en forma de carbohidratos (glucógeno) por gramo de tejido a causa de su elevado contenido en agua.

El colesterol se encuentra en los tejidos y en las lipoproteínas plasmáticas. Es sintetizado en numerosos tejidos a partir de acetil-CoA y finalmente eliminado del cuerpo en la bilis como colesterol o como sales biliares. Es el precursor de todos los demás esteroides del organismo, como corticoesteroides, hormonas sexuales, ácidos biliares y vitamina D.

Aproximadamente la mitad del colesterol del organismo se origina de su síntesis (cerca de 500 mg/día) y el resto es proporcionado por una alimentación promedio. El hígado sintetiza cerca del 50% del total, el intestino cerca del 15% y la piel origina el resto. Casi todos los tejidos que tienen células nucleadas son capaces de sintetizar colesterol. La fracción microsómica (retículo endoplásmico) y el citoplasma son responsables de su síntesis.

El colesterol, es un lípido anfipático y como tal, es un componente estructural esencial de membranas de la capa exterior de las lipoproteínas plasmáticas. Las lipoproteínas transportan en la circulación el colesterol libre, donde fácilmente se equilibra con el colesterol de otras lipoproteínas y en las membranas. El éster de colesterol es la forma de almacenamiento del colesterol en los tejidos. La lipoproteína de baja densidad (LDL, low density lipoprotein) se encarga de transportar el colesterol y éster de colesterol a muchos tejidos. El colesterol libre es removido de los tejidos por lipoproteína de alta densidad (HDL, high density lipoprotein) y transportado al hígado para su conversión a ácidos biliares. Es un componente principal de los litos biliares, sin embargo también participa como principal factor en la génesis de la aterosclerosis, causando eventos vasculares cerebrales, síndromes coronarios agudos y vasculares periféricos. La aterosclerosis coronaria se correlaciona con una alta proporción plasmática LDL/HDL de colesterol.

La biosíntesis del colesterol puede dividirse en cinco etapas: 1 - síntesis de mevalonato, un compuesto de seis carbonos a partir de acetil-CoA; 2 - formación de unidades isoprenoideas por pérdida de CO₂ del mevalonato; 3 - formación de escualeno al fusionarse seis unidades de isoprenoideas; 4 - el escualeno se cierra en forma cíclica para dar origen al esteroide precursor, lanosterol; y 5 - el colesterol se forma de lanosterol después de varios pasos, incluyendo la pérdida de tres grupos metilo(19)

1 - *La acetil-CoA forma HMGCoA y mevalonato*: dos moléculas de acetil-CoA se condensan para formar acetoacetil-CoA, catalizada por una enzima citoplásmica, tiolasa *Figura 6*. La acetoacetil-CoA se condensa con otra molécula de acetil-CoA, reacción catalizada por la HMG-CoA sintetasa para formar HMG-CoA. Este último es convertido a mevalonato en una reducción de dos etapas de NADPH catalizada por la HMG-CoA reductasa, enzima microsómica que regula la velocidad en la vía del colesterol.

2 - *El mevalonato forma unidades isoprenoides* el mevalonato es fosforilado por AIP para formar varios intermedios activos, por medio de una descarboxilación se obtiene la unidad isoprenoide activa isopentenilpirofosfato

3 - *Seis unidades isoprenoides forman escualeno*: la condensación de tres moléculas de isopentenilpirofosfato, originan farnesulpirofosfato. Esto sucede por la isomerización del isopentenilpirofosfato con desplazamiento de la doble ligadura formando dimetilalilpirofosfato, seguido por la condensación con otra molécula de isopentenilpirofosfato para formar el intermedio de diez carbonos geranylpirofosfato. La condensación ulterior con isopentenilpirofosfato forma el farnesilpirofosfato. Dos moléculas de este último se condensan en el extremo pirofosfato con una reacción que comprende la eliminación del pirofosfato para formar pre-escualenpirofosfato, seguida por una reducción con NADPH para eliminar el radical pirofosfato remanente. El resultante es el escualeno.

4 - *El escualeno se convierte a lanosterol*: el escualeno tiene una estructura semejante al núcleo de los esteroides. En el retículo endoplásmico es convertido a 2,3-óxido de escualeno por una oxidación de función mixta, escualenepoxidasa. El grupo metilo del C₁₄ es transferido al C₁₃ y el del C₈ al C₁₄, al ocurrir la ciclización catalizada por la oxidoescualeno-lanosterolciclasa *Figura 7*

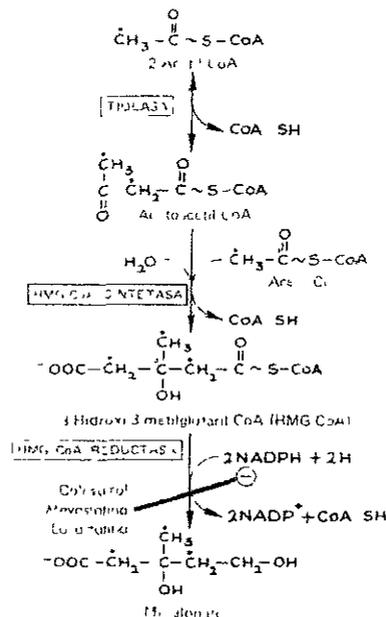


Figura 6 - Síntesis de mevalonato a partir de acetil-CoA

5 - *El lanosterol se convierte en colesterol*: la formación de colesterol a partir de lanosterol, tiene lugar en las membranas del retículo endoplásmico e implica cambios

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

en el núcleo esteroideo y en la cadena lateral *Figura 8A*. El grupo metilo del C₁₄ es oxidado a CO₂ para formar 14-desmetil lanosterol. De igual modo, otros dos grupos metilo del C₁₄ son removidos para producir zimosterol. A partir de este último se forma 7,24-colestadienol por la doble ligadura situada entre el C₈ y C₉ que se mueve a la posición entre C₈ y C₇. En este punto se forma desmosterol por un desplazamiento ulterior de la doble ligadura en el anillo B, para quedar entre C₅ y C₆ como en el colesterol. Finalmente, por reducción de la doble ligadura de la cadena lateral, se obtiene el colesterol, aunque esta puede ocurrir en cualquier etapa de la conversión global.

Los fosfolípidos, son los lípidos más altamente cargados debido a la presencia del grupo fosfato, a menudo tienen otros grupos cargados al extremo fosfato de la molécula. El otro extremo, sin embargo, es muy similar al de un triglicérido, ya que está formado por largas secuencias de hidrocarburo de los grupos grasos acilo. Así, un extremo de la molécula busca agua, mientras que el otro se orienta hacia las sustancias no polares, generalmente otros lípidos. Esto es esencial para el papel de los fosfolípidos en las membranas y lipoproteínas.

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares de lípidos (colesterol, colesterol esterificado, triglicéridos y fosfolípidos) y proteínas. Los componentes proteicos son apolipoproteínas o enzimas. Las apolipoproteínas son proteínas estructurales, que muchas veces contienen también sitios de receptores de enlaces o proteínas que modifican el enlace de otras apolipoproteínas a los receptores. Así, la función de algunas apolipoproteínas es dirigir las lipoproteínas a determinados tejidos. Las lipoproteínas pueden contener también otras sustancias liposolubles, como vitaminas que se encuentran distribuidas por todo el organismo. Las lipoproteínas son generalmente globulares, con un núcleo central que contiene una gota de lípidos intensamente hidrófobos, de colesterol esterificado y triglicéridos, rodeado de una capa externa en la que el colesterol libre está entremezclado con fosfolípidos. Las principales fuentes de lipoproteínas son el hígado y el intestino, aunque últimamente se ha reconocido que otros tejidos y órganos pueden ser una fuente de algunos de los componentes de las apolipoproteínas.

Las lipoproteínas son: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad *Tabla 3 y 4*

1 - Quilomicrones: el intestino produce quilomicrones tras la absorción de los productos de la digestión de las grasas. Son las lipoproteínas más grandes y, al estar en la grasa de la dieta, son muy ricas en triglicéridos. Inicialmente son segregados en los conductillos lácteos de las vellosidades y llegan a la circulación linfática para entrar en la circulación sanguínea a través del conducto torácico.

La absorción de las grasas generalmente es total a las pocas horas de ingerir la comida y, la concentración de quilomicrones fluctúa durante este tiempo. Los quilomicrones determinan el aumento postprandial de triglicéridos, aunque éste puede ser moderado en la personas delgadas y sanas. En otras, sin embargo, el aumento de triglicéridos tras la ingestión de una comida puede ser importante y prolongado si la aclaramiento de quilomicrones de la circulación está retardado.

El componente triglicérido de los quilomicrones se separa por la lipoproteinlipasa. Esta enzima se encuentra en el endotelio vascular de los tejidos que tienen un requerimiento elevado de triglicéridos como fuente de energía o de almacenamiento, como son el tejido muscular cardíaco y esquelético, el tejido adiposo o las mamas en épocas de lactancia. La lipoproteinlipasa hidroliza los triglicéridos a monoglicéridos y ácidos grasos. Los monoglicéridos se desdoblán en glicerol y ácidos grasos por la acción de otras lipasas tisulares. Los ácidos grasos y el glicerol resultantes son captados por las células y respirados o resintetizados en forma de triglicéridos por almacenamiento. La separación de triglicéridos por la lipoproteinlipasa deja quilomicrones restantes en la circulación. Estos son eliminados por el hígado a través de los receptores que reconocen la apolipoproteína E (apo-E).

2 - Lipoproteínas de muy baja densidad y de baja densidad. Las lipoproteínas hepáticas ricas en triglicéridos se denominan de muy baja densidad (VLDL {*very low density lipoprotein*}). Sus triglicéridos son eliminados de la circulación por la proteinlipasa. La partícula pequeña, menos rica en triglicéridos, formada a partir de VLDL se denomina lipoproteína de baja densidad (LDL {*low density lipoprotein*}). En general, se dice que el papel de las LDL es suministrar colesterol a los tejidos, esto es verdad en ciertas circunstancias, por ejemplo, durante el crecimiento y en tejidos como la glándula suprarrenal o en tejidos lesionados que continúan requiriendo colesterol en la edad adulta. Sin embargo, no existe una explicación clara para los niveles altos de LDL en los adultos. Las concentraciones séricas de colesterol LDL superiores a 3 mmol/l (120 mg/dl) y el colesterol de las VLDL superiores a 1 mmol/l (40 mg/dl) se consideran elevadas.

Las LDL son suficientemente pequeñas para atravesar el endotelio capilar y entrar en el líquido tisular. Cuando se produce la depleción intracelular de colesterol, las células pueden sintetizar un receptor especializado que migra a la superficie celular, donde se puede combinar con LDL en el líquido tisular. El receptor es entonces interiorizado en una vesícula pinocítica y el colesterol presente en la LDL es liberado dentro de la célula. El receptor se denomina receptor LDL y su mutación conduce a la hipercolesterolemia familiar.

La heterogeneidad en la composición de las partículas de LDL, surgida de las diferencias en la cantidad de colesterol por partículas de LDL, significa que la determinación del LDL-colesterol no es equivalente a la medición del número de partículas de LDL. Las LDL pueden sufrir la depleción de colesterol y así, es posible que no se detecten pacientes con niveles altos de LDL, ya que ni las determinaciones séricas del colesterol total ni la del LDL-colesterol reflejan el nivel verdadero de LDL. Estos aspectos son muy importantes, porque las concentraciones elevadas de partículas densas y pequeñas de LDL que han sufrido depleción de colesterol son frecuentes en los pacientes con enfermedad vascular. Las LDL que han sufrido una depleción de colesterol no son aclaradas por los receptores LDL y, son más aterogénicas. Los niveles de LDL densas y pequeñas suelen estar elevados en los pacientes con hipotriglicidemia (de forma primaria o asociada, por ejemplo, la diabetes) incluso cuando su colesterol sérico es bajo. La clave de la presencia de LDL densas y pequeñas es la existencia de un colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL {*high density lipoprotein*}) bajo.

3 - Lipoproteínas de alta densidad: entre dos tercios y cuatro quintos del colesterol sérico está presente en las LDL. Una cantidad pequeña está presente en las VLDL, pero la mayor parte del colesterol restante está en las HDL. Las HDL pueden recibir un exceso de colesterol de los tejidos, que es transferido fuera de las HDL hacia el hígado y hacia otras lipoproteínas como VLDL. Gran parte del colesterol que reciben las HDL no está esterificado y, su capacidad para continuar recibiendo colesterol aumenta por la presencia de una enzima, la lecitina-colesterol-aciltransferasa (LCAT), que cataliza la esterificación del colesterol libre. El éster de colesterol así formado es incluso más intensamente hidrófobo que el colesterol libre, así, puede ser incluido estrechamente en el centro de las HDL, mientras espera ser transferido fuera, para permitir a la HDL recoger más colesterol libre.

Los niveles séricos bajos de HDL se asocian con un riesgo aumentado de enfermedad coronaria y, se cree que las HDL tienen una misión protectora frente a la aterosclerosis, quizá por su capacidad para promover la transferencia de colesterol de los tejidos al hígado (transporte inverso de colesterol). Recientemente se ha demostrado también que protege a las LDL frente a la modificación oxidativa aterogénica. El HDL-colesterol sérico debe superar los 0.9 mmol/l (35 mg/dl).

Los niveles de HDL-colesterol suelen ser bajos en la hipertrigliceridemia. Esto se debe, en parte, a un índice elevado de transferencia de HDL-colesterol, no hacia el hígado, sino a un gran fondo de lipoproteínas circulantes ricas en triglicéridos. Esta transferencia está mediada por una proteína de transferencia denominada proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP). Esta media también un movimiento similar de colesterol desde las LDL nuevamente a las VLDL y, el índice de esta transferencia también aumenta en la hipertrigliceridemia.

Tabla 3.- Composición de las lipoproteínas del plasma

Fracción	Fuente	Diámetro (nm)	Densidad	Sf	Composición						
					Proteínas (%)	Total de lípidos (%)	Porcentaje del total de lípidos				
							Triacilglicerol	Fosfolípido	Ester de colesterol	Colesterol (libre)	Ácidos grasos libres
Quilomicrones	Intestino	90-1000	<0.95	>400	1-2	98-99	88	8	3	1	-
VLDL	Hígado e intestino	30-90	0.95-1.006	20-400	7-10	90-93	56	20	15	8	1
LDL	VLDL	20-25	1.019-1.063	2-12	21	79	13	28	48	10	1
HDL	Hígado e intestino	10-20	1.063-1.125	-	33	67	16	43	31	10	-

Tabla 4.- Apolipoproteínas de las lipoproteínas del plasma humano.

Apolipoproteína	Lipoproteína	Masa molecular (Da)
A-I	HDL, quilomicrones	28 000
A-II	HDL, quilomicrones	17 000
B-100	LDL, VLDL, IDL	550 000
B-48	Quilomicrones, quilomicrones remanentes	260 000
C-I	VLDL, HDL	7 600

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

C-II	VLDL, HDL, quilomicrones	8 800
C-III	VLDL, HDL, quilomicrones	8 750
D	Subfracción de HDL	20 000
E (rica en arginina)	VLDL, HDL, quilomicrones y quilomicrones remanentes	34 000

El colesterol forma ácidos biliares primarios, sintetizados en el hígado. El ácido cólico es el ácido biliar más abundante en la bilis. Junto con el ácido quenodesoxicólico se forma de un precursor común, derivado a su vez del colesterol. La 7 α -hidroxilación del colesterol es el primer paso obligado en la biosíntesis de ácidos biliares. La reacción es catalizada por 7 α -hidroxilasa, una enzima microsómica, requiere oxígeno, NADPH y citocromo P-450.

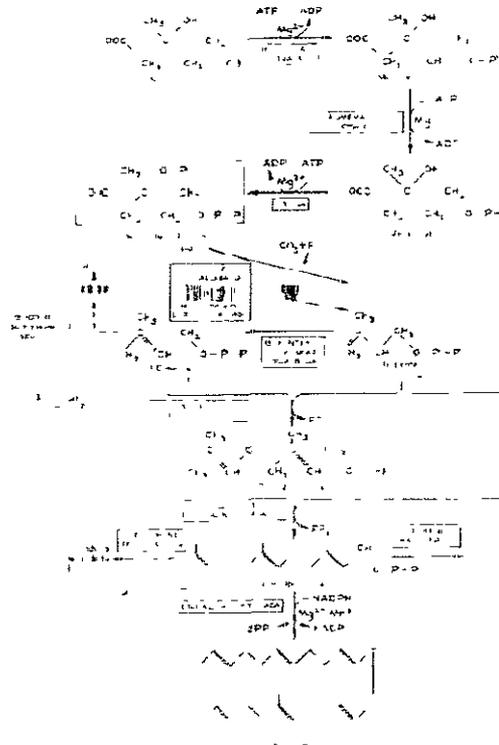


Figura 7.- Síntesis de escualeno a partir de la fusión de isoprenoides

La vía de la biosíntesis de ácidos biliares *Figura 8B* se divide pronto en una derivación que conduce al ácido cólico, caracterizado por un grupo α -OH extra en la posición 12 y, la otra derivación conduce al ácido quenodesoxicólico. Las dos vías comprenden reacciones de hidroxilación semejantes y el acortamiento de la cadena lateral para dar las estructuras típicas de los ácidos biliares con núcleo esteroideo totalmente saturado y grupos α -OH en las posiciones tres y siete.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Normalmente los ácidos biliares entran a la bilis como conjugados de glicina o de taurina. Una segunda enzima cataliza la conjugación de los derivados CoA con glicina o taurina para formar los ácidos glicólico o glicoquenodesoxicólico y taurocólico y tauroquenodesoxicólico; estos son los ácidos biliares primarios. Puesto que la bilis contiene cantidades importantes de sodio y potasio y su pH es alcalino, se presume que los ácidos biliares y sus conjugados están en realidad en forma de sales, de aquí el término de "sales biliares".

Una proporción de los ácidos biliares primarios que llega al intestino puede estar sujeta a ciertos cambios posteriores por la actividad de las bacterias(5). Esto incluye la desconjugación y la 7 α -deshidroxilación, que produce a los ácidos biliares secundarios, ácido desoxicólico del ácido cólico y ácido litocólico del ácido quenodesoxicólico.

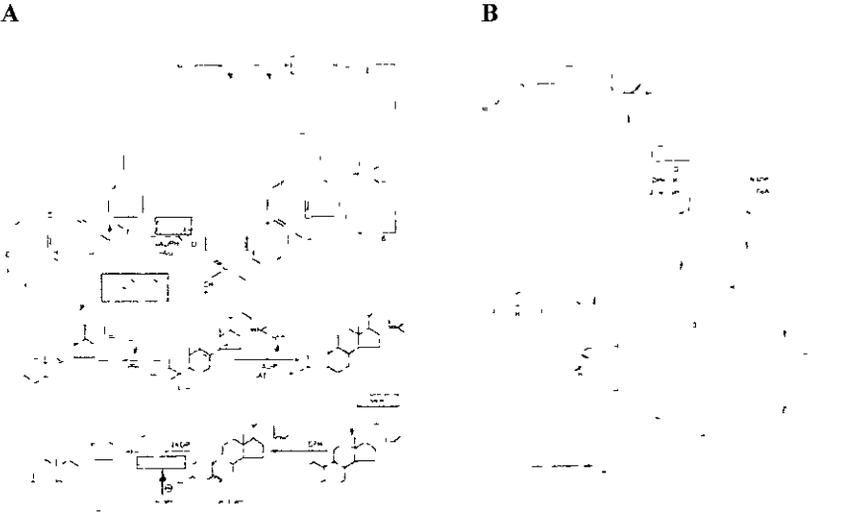


Figura 8.- En la figura A se muestra la síntesis de colesterol a partir de lanosterol. El esquema B, muestra la biosíntesis de los ácidos biliares.

Los ácidos biliares primarios y secundarios son absorbidos casi exclusivamente en el íleon, retornando al hígado por la circulación portal cerca del 89-99% de los ácidos biliares secretados al intestino; esto es conocido como circulación enterohepática. *Figura 9*

Los pacientes con enfermedad arterial pueden presentar alguna de las siguientes anomalías: 1 - concentraciones elevadas de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL; very low density lipoprotein), 2 - lipoproteínas de baja densidad elevadas (LDL), 3 - elevación de ambas fracciones lipoproteínicas. Hay también una relación inversa entre las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la enfermedad arterial coronaria y algunos consideran que la relación más predecible es la proporción LDL:HDL. La aterosclerosis está caracterizada por la acumulación de

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

colesterol y ésteres de colesterol y de lipoproteínas que contienen apo-B-100 en el tejido conjuntivo de las paredes arteriales

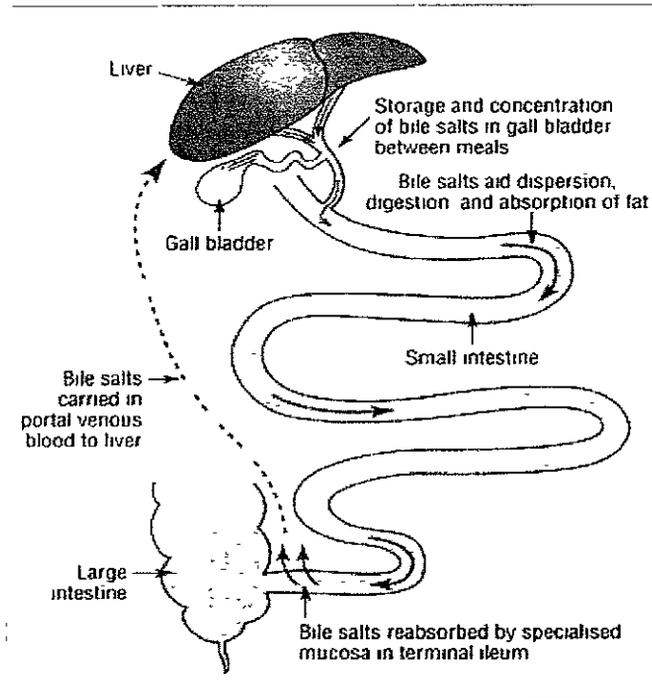


Figura 9 - Circulación enterohepática de las sales biliares

PRUEBA DE TOLERANCIA AL EJERCICIO

La prueba de tolerancia al ejercicio (prueba de esfuerzo), es una alternativa de determinar si existe cardiopatía isquémica en un paciente. Durante el ejercicio, el flujo de sangre arterial coronario debe incrementarse y se aumenta la demanda metabólica. La limitación del flujo coronario resulta en cambios electrocardiográficos.

La prueba de esfuerzo se utiliza rutinariamente para evaluar pacientes que presentan dolor precordial y pacientes que se saben portadores de cardiopatía isquémica. La prueba de esfuerzo tiene una sensibilidad del 78% y especificidad del 70% para detectar enfermedad arterial coronaria. Sin embargo, no debe ser empleada como prueba fehaciente de ausencia de enfermedad arterial coronaria, es decir, en pacientes de alto riesgo (>50 años con factores de riesgo), un resultado negativo no excluye la enfermedad y por el contrario, en pacientes de bajo riesgo (hombres <30 años y mujeres <40 años sin factores de riesgo) con un resultado positivo, no necesariamente tienen enfermedad arterial coronaria. De tal manera, que su utilidad máxima como diagnóstico de cardiopatía isquémica es en pacientes con riesgo intermedio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Existen descritos diversos protocolos en la literatura para realizar prueba de esfuerzo, sin embargo el más difundido y utilizado es el de Bruce. Este consiste de 7 etapas de tres minutos cada uno, con un tiempo máximo de 21 minutos de ejercicio. En la etapa 1, el paciente camina a 2.7 km/hr a una inclinación de la banda de 10%. La energía estimada utilizada en esta etapa es de 4.8 METs (metabolic equivalents). La velocidad y la inclinación se incrementan conforme avanzan las etapas y, la prueba es confiable de realizarse incluso a una semana de haber sufrido un infarto agudo al miocardio. El paciente debe suspender el tratamiento con β -bloqueadores y digoxina una semana antes de la prueba (pueden causar rectificaciones del segmento ST).

Una vez que se han cubierto los requisitos, el paciente se conecta a una máquina de electrocardiograma de 12 derivaciones (Figura 10) y se registra el trazo durante la prueba. Se debe poner especial atención en los cambios de la onda T, particularmente inversión y, el segmento ST. Se debe obtener un trazo durante la hipoventilación para detectar cambios de isquemia miocárdica durante esta condición. Al inicio y al final de cada etapa se debe registrar la presión arterial, que se espera se incremente conforme avanza la prueba. En adultos, puede incrementarse a más de 225 mmHg, sin embargo en pacientes atléticos no siempre se alcanzan estas cifras.



Figura 10.- Paciente conectado a máquina de electrocardiograma para protocolo Bruce de prueba de esfuerzo

La prueba de esfuerzo es segura, siempre y cuando se haya seleccionado a conciencia al paciente. Se reporta en la literatura, un rango de complicación por infarto agudo al miocardio durante la prueba de 1 por cada 10000 pruebas realizadas (0.01%). La incidencia de taquicardia o fibrilación ventricular se presenta en 1 de cada 5000 pruebas.

El principal indicador de isquemia miocárdica durante la prueba de esfuerzo es la depresión del segmento ST. Sin embargo, se estima que en 20% de individuos sanos en un monitoreo de electrocardiograma de 24 hr se puede presentar esta alteración.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

sin tener cardiopatía isquémica. De tal suerte que hay muchas otras causas de depresión del segmento ST que no son por enfermedad arterial coronaria y a este grupo de pacientes es necesario realizar angiografía coronaria para establecer la ausencia de coronariopatía. El criterio para considerar significativa la depresión del segmento ST es depresión de $>1\text{mm}$ si es de 0.5 mm la depresión, la sensibilidad se incrementa pero la especificidad disminuye y, si la depresión es de 2 mm la sensibilidad disminuye y la especificidad aumenta. Otra posibilidad es que exista supradesnivel de $>1\text{mm}$ del segmento ST en ausencia de ondas Q, esto sugiere enfermedad arterial coronaria y es factor de mal pronóstico. La inversión de la onda T y pseudo-normalización no son cambios específicos de cardiopatía isquémica durante la prueba de esfuerzo. Sin embargo, un signo altamente específico de coronariopatía es la inversión de la onda U aunque es difícil de identificar aún más durante la taquicardia. La presencia de extrasístoles tampoco son sensibles ni específicas de cardiopatía isquémica.

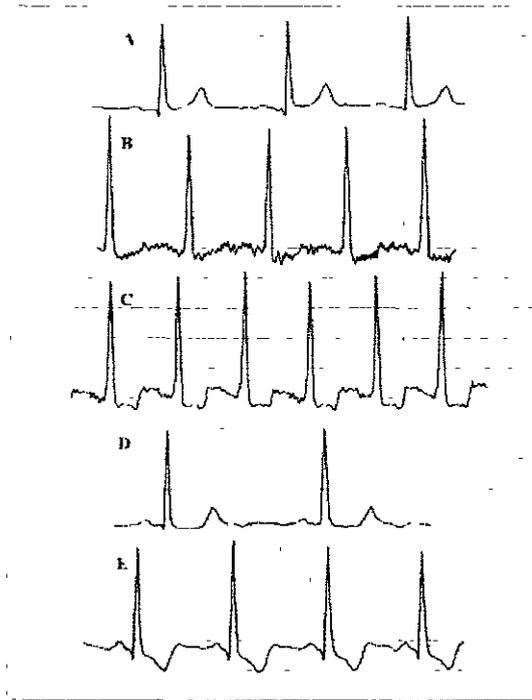


Figura 11.- Trazos que muestran: A - segmento ST en condiciones basales, B - segmento ST después de tres minutos de ejercicio, C - infradesnivel horizontal del segmento ST después de seis minutos de ejercicio, D - segmento ST en condiciones basales, E - infradesnivel del segmento ST

En la práctica clínica, los pacientes rara vez terminan la prueba de esfuerzo (completar los 21 minutos de ejercicios del protocolo de Bruce). Sin embargo, se considera satisfactoria la prueba cuando completan por lo menos 9-12 minutos de ejercicio y alcanzan el 85% de la frecuencia cardíaca máxima estimada. Una vez que

se han cumplido estos dos criterios, la prueba debe suspenderse o en condiciones especiales. Después de detener la prueba, se debe seguir registrando el trazo electrocardiográfico por lo menos 15 minutos más debido a que las alteraciones del segmento ST, onda T o arritmias se pueden presentar en la fase de recuperación del ejercicio *Figura 12*

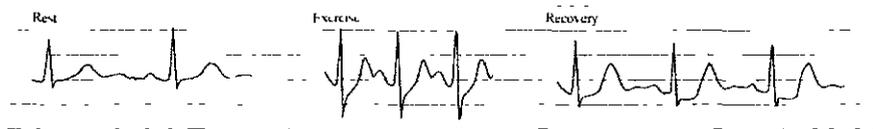


Figura 12.- Se muestra el trazo normal de un paciente en condiciones basales, posteriormente durante el ejercicio e infradesnivel del segmento ST durante el período de recuperación posterior al ejercicio de la prueba de esfuerzo

Una prueba normal o de baja probabilidad, es aquella en que se obtuvo una frecuencia cardíaca del 85% de la máxima calculada con cambios fisiológicos de la presión sanguínea sin acompañarse de alteraciones del segmento ST. En cambio, una prueba positiva o de alta probabilidad es aquella en que se alcanzó el 85% de la frecuencia cardíaca de la máxima calculada y se acompaña de depresiones significativas del segmento ST o se presenta dolor precordial de angina y obliga detener la prueba. Los resultados falsos positivos son comunes en mujeres reflejando la baja incidencia de enfermedad arterial coronaria.

La prueba de esfuerzo en pacientes que se saben portadores de cardiopatía isquémica, está indicada cuando se contempla realizar revascularización. Los pacientes con baja capacidad al ejercicio e hipotensión inducida durante la prueba, tienen mal pronóstico. Las depresiones asintomáticas significativas del segmento ST después de haber padecido infarto agudo al miocardio, se relaciona con 10 veces mayor riesgo de mortalidad que aquellos con prueba de esfuerzo normal. Los pacientes sometidos al protocolo de Bruce que alcanza la etapa 3 y se acompaña de incremento de >30 mmHg de presión arterial con respecto de la basal, tienen una mortalidad anual de $<2\%$. Así, la prueba de esfuerzo se convierte en una alternativa, no solo de diagnóstico, sino también de pronóstico. Sin embargo, no existe consenso sobre su uso rutinario de escrutinio para pacientes asintomáticos(20,21,22)

CARDIOPATIA ISQUEMICA

Recientemente se ha utilizado el término de síndromes coronarios agudos, para describir una serie de patologías que incluyen angina inestable, infarto agudo al miocardio no Q (que generalmente se presenta sin elevación del segmento ST), infarto agudo al miocardio con onda Q (generalmente acompañado de elevación del segmento ST). Muchos de los síndromes coronarios agudos, tienen como fin último el infarto agudo del miocardio cuando la obstrucción de la arteria coronaria es persistente(23)

El infarto agudo al miocardio, afecta a nivel mundial. De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999, anualmente fallecen 15 000 000

de personas como consecuencia de cardiopatía isquémica En los Estados Unidos las consultas anuales por dolor precordial en los servicios de urgencias totalizan 5 000 000 de casos El número de pacientes con infarto agudo del miocardio (IAM) representan 1 000 000 de casos por año y, se calcula que 12 600 000 pacientes tienen antecedente de IAM y/o diagnóstico de angina Se estima que en Estados Unidos para este año (2002), se presenten 1 100 000 casos nuevos de IAM

En México, se constituye como la primera causa de muerte en la población general Las cifras emitidas por la Secretaría de Salud, disponibles en www.ssa.gob.mx hasta 1999, reportaron 443 950 defunciones(24,25), con una tasa promedio de 1/452.4 habitantes, de lo anterior 69 278 (tasa 1/70.6 habitantes) fueron por enfermedades del corazón y de ellas, 44 070 (63.61%) muertes fueron por enfermedades isquémicas del corazón con una tasa de presentación de 1/44.9 Si se comparan los datos disponibles de 1991, las enfermedades del corazón fueron las responsables de 58 442 muertes en este año, esto significa que la tendencia se mantiene en ascenso En una encuesta realizada en el servicio de Urgencias de Médica Sur, las consultas por dolor precordial durante el segundo semestre de 2001, representan el 9.6% del total de consultas en pacientes mayores de 30 años(26)

Se cree que para el año 2020 la cardiopatía isquémica sea la condicionante del 36% de muertes a nivel mundial En las últimas décadas y con el advenimiento de la terapia trombolítica y las salas de hemodinamia, la mortalidad por un evento coronario agudo disminuyó de 37% a 13% para 1999, en pacientes de 45 a 64 años

En estudios realizados por Pope y cols(26,27), en el que se incluyen un total de 10 689 pacientes que acudieron al servicio de urgencias por dolor precordial, el 17% presentaban síndrome coronario agudo y el IAM constituye el 46% de estos casos Aproximadamente el 2.1% de los pacientes con IAM en evolución y 2.9% de los pacientes con angor inestable son dados de alta de manera equivocada; estos últimos datos son contrastantes con lo reportado en otras series en que los porcentajes se elevan a 4-10% Sin embargo, cuando un paciente se hospitaliza por dolor precordial y con bajo riesgo para cardiopatía isquémica, representa un gasto Institucional de aproximadamente 5000 dólares, esto ha llevado a desarrollar estrategias diagnósticas y preventivas más sensibles y específicas Debido a lo anterior, se han postulado una serie de factores de riesgo para desarrollar cardiopatía isquémica(28) *Tabla 5*

Tabla 5.- Factores de riesgo para cardiopatía isquémica

Mayores	Intermedios	Menores
Diabetes mellitus	Estado postmenopáusico	Edad mayor de 65 años
Hipertensión arterial	Enfermedad vascular periférica	Obesidad
Tabaquismo		Vida sedentaria
Dislipidemia		Historia familiar de cardiopatía isquémica
Angor típico		Estados procoagulantes

Se han propuesto además, datos que hacen diferenciar entre un dolor precordial y otro de origen no cardiogénico Así, podemos decir que existe un dolor precordial típico de cardiopatía isquémica y otro atípico(28) *Tabla 6* La fisiopatología de los síndromes

coronarios agudos(23), involucran cuatro pasos cruciales: 1 - Fisura y ruptura de la placa, 2 - trombosis aguda y agregación plaquetaria, 3 -vasoespasm coronario y, 4 - erosión de la placa sin ruptura *Figura 14*

Tabla 6.- Características del dolor precordial típico y atípico.

Típico	Atípico
Subesternal	Localizado en hemitórax izquierdo, abdomen, espalda o brazo izquierdo
Opresivo que se acompaña de angustia	Intermitente y muy prolongado
Se desencadena con el ejercicio	No tiene relación con el ejercicio
Mejora rápidamente con nitroglicerina	No mejora con el uso de nitroglicerina
	Mejora considerablemente con antiácidos
	Caracterizado por palpitaciones sin dolor precordial

1 - La placa madura está constituida de un centro rico en lípidos y una matriz proteica que forma una capa fibrosa. La presencia de infiltrados celulares es la característica de las placas ricas en lípidos y que comúnmente se asocian a fisuras o sufren ruptura. La fisura ocurre en la capa fibrosa por enzimas proteasas secretadas por macrófagos.

2 - La trombosis aguda, sobreviene luego de la ruptura de la placa, gracias a una interacción dinámica entre los lípidos de la placa, células del músculo liso, macrófagos y colágeno. El centro lipídico de las placas, son el principal sustrato para la formación de un trombo. Una vez que ha ocurrido este evento, el factor VIIa inicia una reacción enzimática en cascada que genera trombina local y depósito de fibrina. Como parte de la respuesta a la ruptura endotelial se agregan plaquetas *Figura 13* y secretan un contenido granular que propaga la agregación plaquetaria, vasoconstricción y formación de trombo. Los factores sistémicos de inflamación secretados, pudieran explicar la trombosis intermitente característica de la angina inestable. Los reactantes de fase aguda como citocinas, infecciones crónicas y catecolaminas pueden estimular la producción de factores procoagulantes o de agregabilidad plaquetaria.

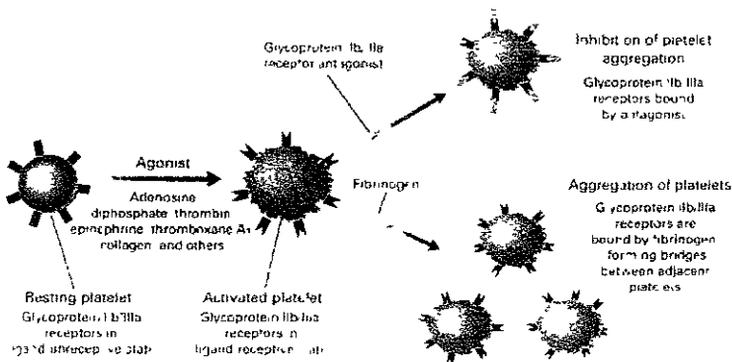


Figura 13.- Imagen que muestra la agregación plaquetaria y los sitios de acción de algunos medicamentos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3- El vasoespasmo coronario, puede alterar las placas previamente estables, condicionando fisura de la íntima, infiltración de macrófagos y agregación plaquetaria; este proceso puede explicar la proliferación de las células del músculo liso

4- Un alternativa de daño miocárdico es la rápida proloferación y migración de músculo liso en respuesta a daño endotelial

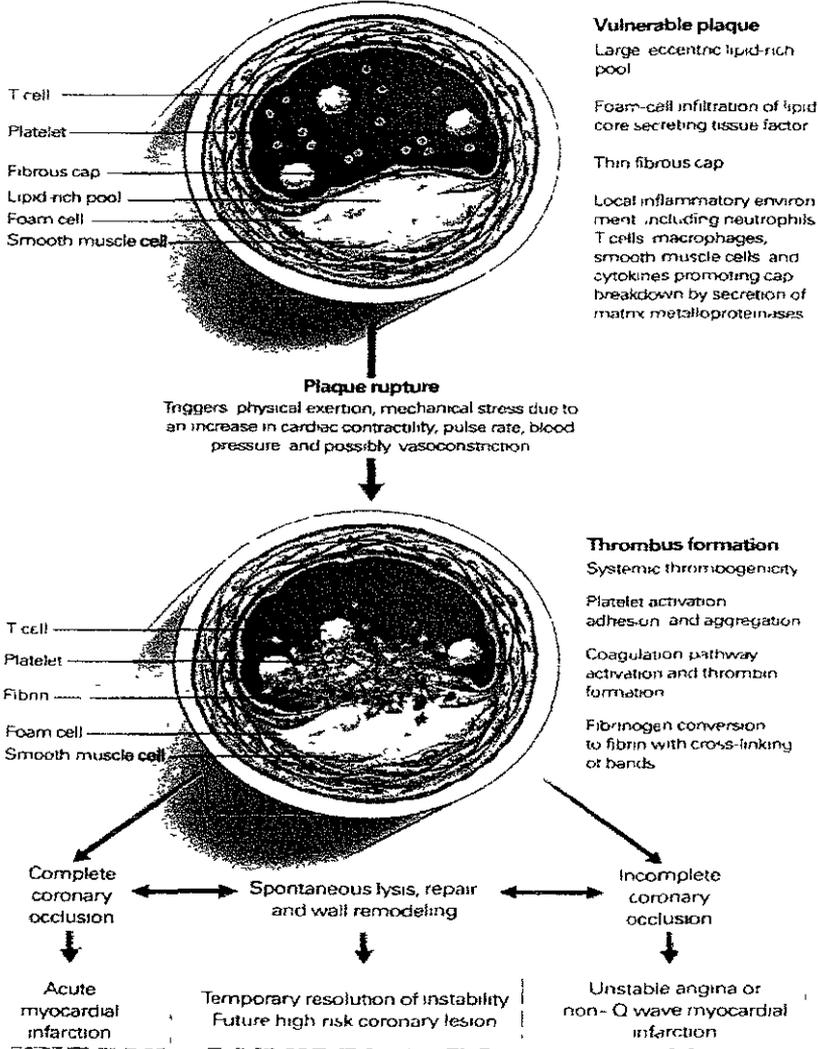


Figura 14.- Imagen que resume la fisiopatología de la cardiopatía isquémica. Inicia con la fisura y ruptura de la placa, trombosis y vasoconstricción, que originan los diferentes síndromes coronarios.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México al igual que en otras partes del mundo ha ocurrido transición epidemiológica. Es así como las enfermedades infecciosas y parasitarias están dando paso a las enfermedades metabólicas crónicas como causa principal de morbilidad y mortalidad en nuestro país(12,13)

Hoy en día la prevalencia de enfermedades consideradas “de primer mundo” en la población mexicana se ha incrementado considerablemente. En México, en las últimas tres décadas se ha incrementado la frecuencia tanto de cardiopatía isquémica como de litiasis vesicular. Ambas patologías, representan una causa importante de morbilidad y consumen gran parte del presupuesto nacional en salud(25,26)

En los últimos 10 años, han aparecido algunos estudios que relacionan ambas enfermedades. Aparentemente el punto común, parte de alteración en el metabolismo del colesterol. Los estudios realizados por diversos autores no son consistentes, aunque la tendencia es observar menor cardiopatía isquémica en pacientes con litiasis vesicular.

La evidencia común es, encontrar niveles disminuidos de colesterol de baja densidad y niveles normales de colesterol de alta densidad en pacientes con litiasis vesicular; este perfil de lípidos podría considerarse como cardioprotector. Lo publicado por Scragg(29), Hanis(7), Mohr(30), GREPCO(31), Cavallini(32), Thijs(33) y Maurer(8), tienen esta tendencia. En el estudio de Pettiti(34) y Thijs(33,35), se reportan niveles séricos bajos de colesterol de alta densidad, en el resto de los citados, no se dispone de dicha información. Sería lógico pensar que, aquellos con litiasis vesicular, tienen un riesgo menor de padecer enfermedad arterial coronaria.

Lo anterior podría justificar, que a los pacientes no portadores de coleditiasis, se les realizara una búsqueda exhaustiva de cardiopatía isquémica. El presente trabajo, busca encontrar una relación objetiva entre coleditiasis y enfermedad arterial coronaria en población mexicana.

HIPOTESIS

Los pacientes portadores de litiasis vesicular tienen menor riesgo cardiovascular

OBJETIVO GENERAL

Conocer el riesgo cardiovascular de los pacientes con litiasis vesicular mediante la realización de una prueba de esfuerzo

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1 Conocer la frecuencia de pacientes con litiasis vesicular que presentan prueba de esfuerzo positiva
- 2 Comparar las concentraciones de lípidos de los subgrupos de personas con y sin litiasis vesicular

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que acudieron a la Unidad de Diagnóstico Clínico de la Fundación Clínica Médica Sur de la Ciudad de México para revisión médica entre los meses de septiembre de 2001 a marzo de 2002

Se incluyeron aquellos pacientes que se sometieron a prueba de esfuerzo y que contaban con perfil de lípidos (colesterol LDL y colesterol HDL)

De acuerdo a los hallazgos de la prueba de esfuerzo y ultrasonido de hígado y vía biliar los pacientes fueron divididos en los siguientes grupos con litiasis vesicular y prueba de esfuerzo positiva; con litiasis vesicular y con prueba de esfuerzo negativa; sin litiasis vesicular con prueba de esfuerzo positiva y sin litiasis vesicular y con prueba de esfuerzo negativa

Se excluyeron pacientes que tenían factores de riesgo mayores para cardiopatía isquémica (tabaquismo con índice tabáquico >15 paquetes por año, diabetes mellitus e hipertensión arterial) Se eliminaron del estudio aquellos pacientes con datos demográficos y/o bioquímicos incompletos

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados se expresarán en promedios \pm desviación estándar y porcentajes y se graficarán para mejor comprensión La comparación de las concentraciones de lípidos en suero será por medio de análisis de varianza Se considerarán significativos los valores de $p < 0.05$

RESULTADOS

Se revisaron un total de 962 expedientes de pacientes que acudieron a la Unidad de Diagnóstico Clínico de Fundación Clínica Médica Sur en el periodo de estudio, de los cuales se incluyeron 576 que cumplieron los criterios para el presente trabajo

De los 576, correspondían a pacientes del sexo masculino 472 (82%) y los 104 (18%) restantes eran de mujeres. Los hombres tuvieron una edad promedio de 49.6 ± 6.56 años y la edad media de las mujeres fue de 53.7 ± 9.11 años.

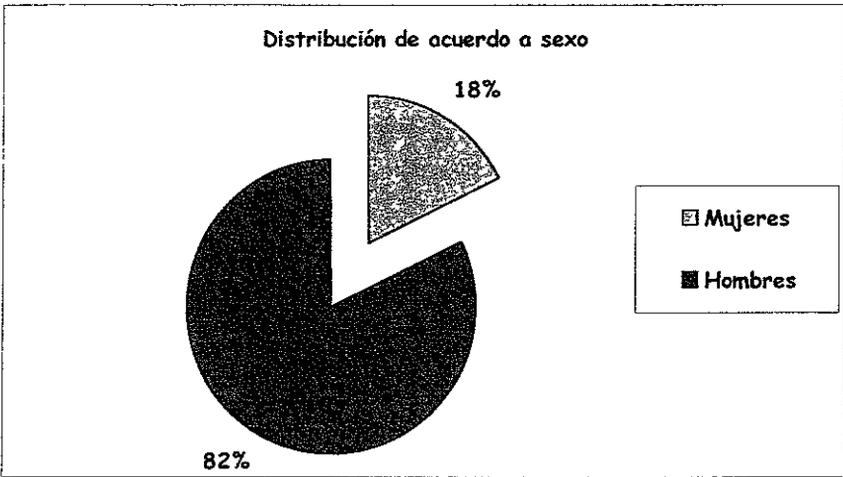
La muestra de pacientes con litiasis vesicular fue de 236 pacientes (41%) y la población libre de colelitiasis fue de 340 (59%).

En el grupo con litiasis vesicular ($n=236$) la prueba de esfuerzo resultó positiva en 52 (22%) y tenían un promedio de colesterol LDL sérico de 188.8 mg/dl y de colesterol HDL de 34.8 mg/dl. En el mismo grupo, la prueba de esfuerzo resultó negativa en 184 (78%) y en estos, los niveles de colesterol LDL séricos fue de 147.6 mg/dl y de colesterol HDL de 42.5 mg/dl.

En contraste, el grupo sin litiasis vesicular ($n=340$), la prueba de esfuerzo resultó positiva en 133 (39%) y el promedio de colesterol LDL séricos fue de 203 mg/dl y de colesterol HDL de 30.6 mg/dl. Los 207 (61%) restantes de este grupo, tuvo una prueba de esfuerzo negativa y mostraron niveles séricos de colesterol LDL promedio de 152.3 mg/dl y de colesterol HDL de 36.4 mg/dl.

En la siguiente tabla, se resumen los resultados obtenidos en los 4 grupos estudiados.

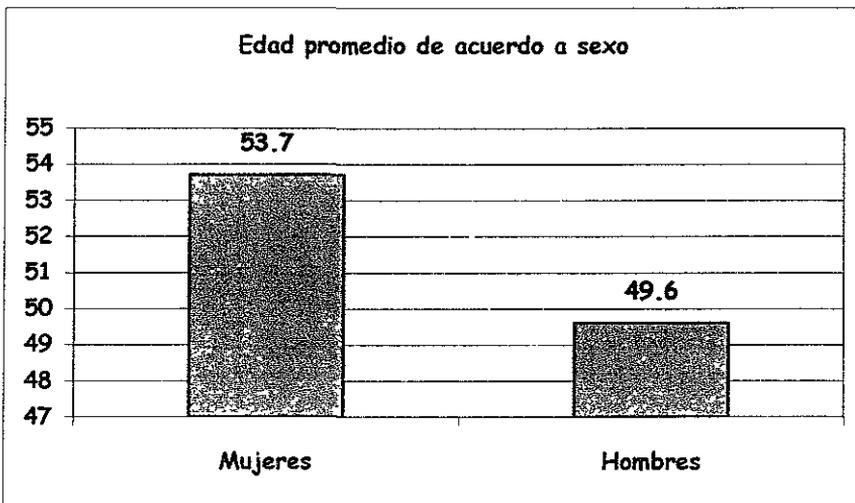
Litiasis vesicular (n=236)		Sin litiasis vesicular (n=340)	
Prueba de esfuerzo positiva (n=52)	Prueba de esfuerzo negativa (n=184)	Prueba de esfuerzo positiva (n=133)	Prueba de esfuerzo negativa (n=207)
LDL = 188.8 mg/dl	LDL = 147.6 mg/dl	LDL = 203 mg/dl	LDL = 152.3 mg/dl
HDL = 34.8 mg/dl	HDL = 42.5 mg/dl	HDL = 30.6 mg/dl	HDL = 36.4 mg/dl



Gráfica 1.- Distribución de la población por sexo.

Fuente: Unidad de Diagnóstico Clínico Fundación Clínica Médica Sur

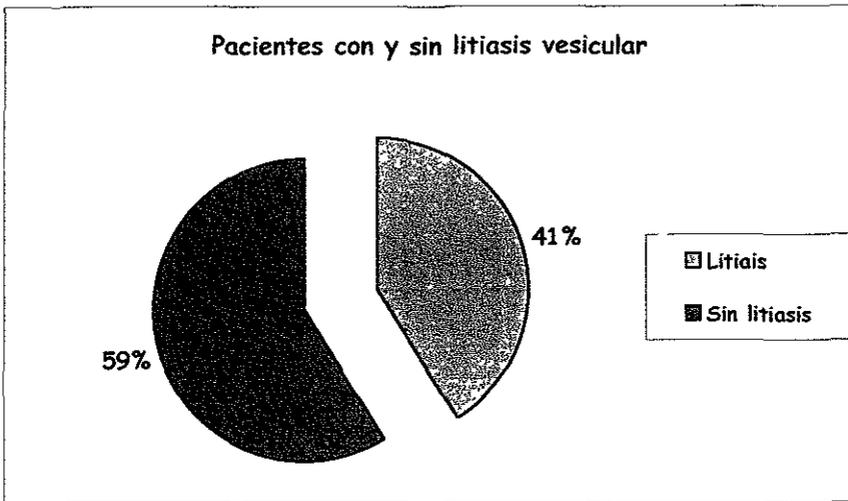
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Gráfica 2.- Distribución de la población por edad (en años) de acuerdo al sexo de la población

Fuente: Unidad de Diagnóstico Clínico Fundación Clínica Médica Sur

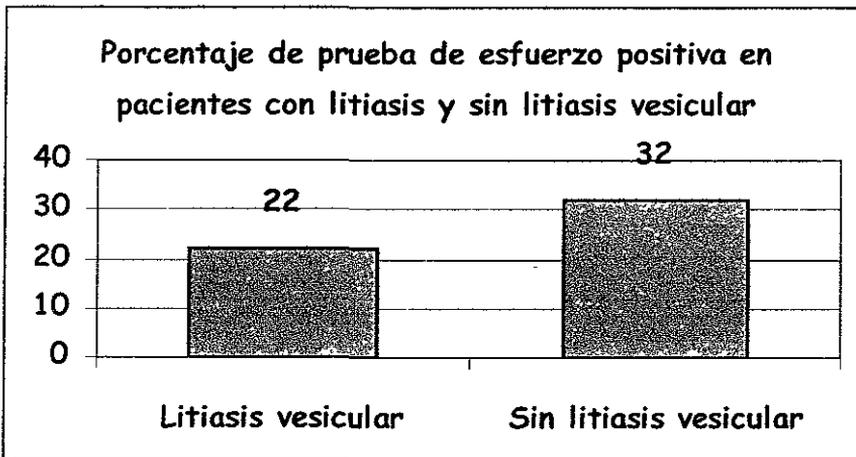
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Gráfica 3.- Distribución de la población con y sin litiasis vesicular, independientemente del sexo.

Fuente: Unidad de Diagnóstico Clínico Fundación Clínica Médica Sur

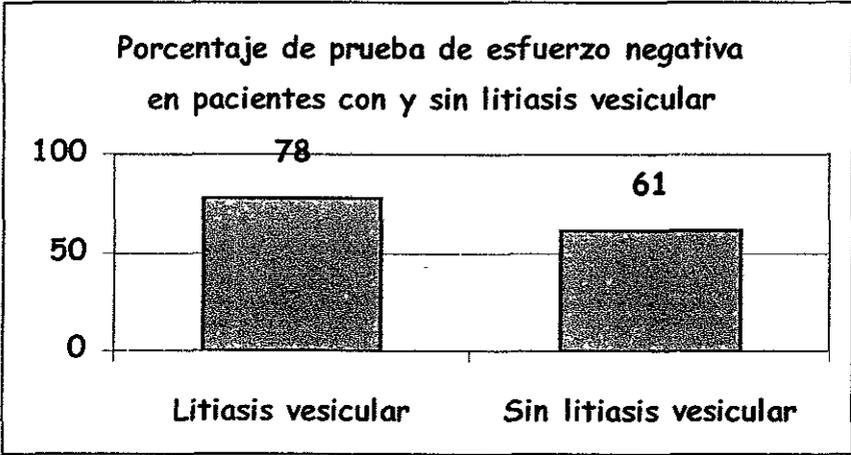
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Gráfica 4.- Se muestra la población con litiasis vesicular (n=236) de los cuales el 22% presentó prueba de esfuerzo positiva para cardiopatía isquémica, comparado con el grupo sin litiasis vesicular (n=340) de los cuales el 32% presentó prueba de esfuerzo positiva para cardiopatía isquémica

Fuente. Unidad de Diagnóstico Clínico Fundación Clínica Médica Sur

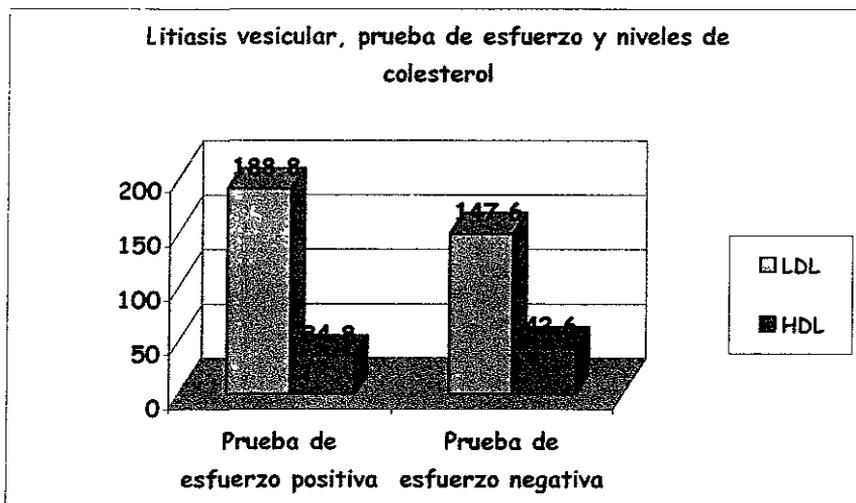
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Gráfica 5.- Se muestra la población con litiasis vesicular (n=236) de los cuales el 78% presentó prueba de esfuerzo negativa para cardiopatía isquémica, comparado con el grupo sin litiasis vesicular (n=340) de los cuales el 61% presentó prueba de esfuerzo negativa para cardiopatía isquémica

Fuente: Unidad de Diagnóstico Clínico Fundación Clínica Médica Sur

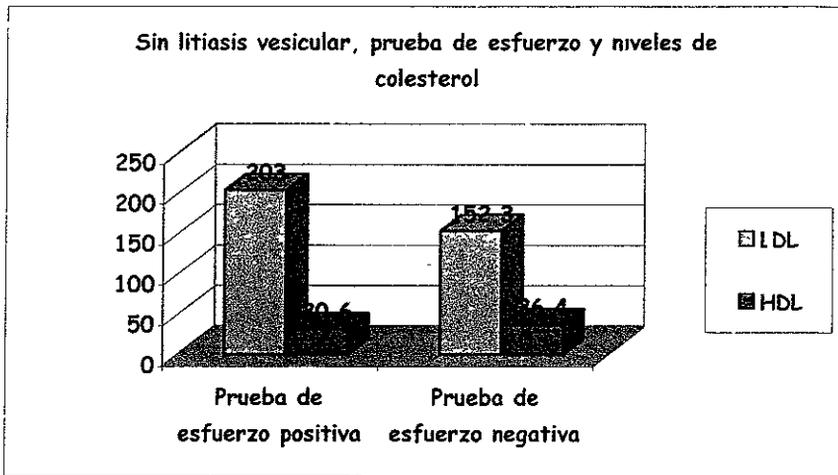
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Gráfica 6.- Se muestra la población con litiasis vesicular (n=236[41%]) y el resultado de la prueba de esfuerzo en este grupo. Así también, se muestra la concentración sérica de colesterol LDL y colesterol HDL en mg/dl. Es evidente como, los pacientes con prueba de esfuerzo positiva para cardiopatía isquémica, tienen niveles mayores de colesterol LDL; mientras que los pacientes con prueba de esfuerzo negativa, tienen colesterol HDL séricos mayores que el otro grupo.

Fuente: Unidad de Diagnóstico Clínico Fundación Clínica Médica Sur

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

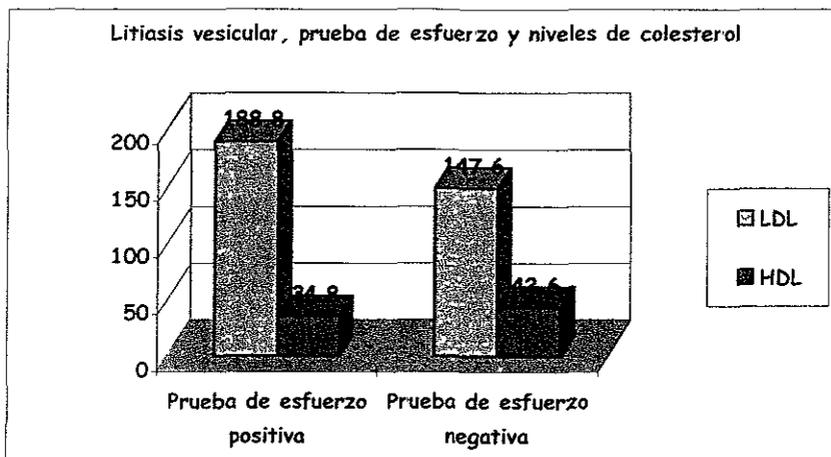


Gráfica 7.- Se muestra la población sin litiasis vesicular (n=340[59%]) y el resultado de la prueba de esfuerzo en este grupo. Así también, se muestra la concentración sérica de colesterol LDL y colesterol HDL en mg/dl. Es importante resaltar que, los pacientes con prueba de esfuerzo positiva para cardiopatía isquémica, tienen niveles séricos mayores de colesterol LDL y niveles séricos menores de colesterol HDL.

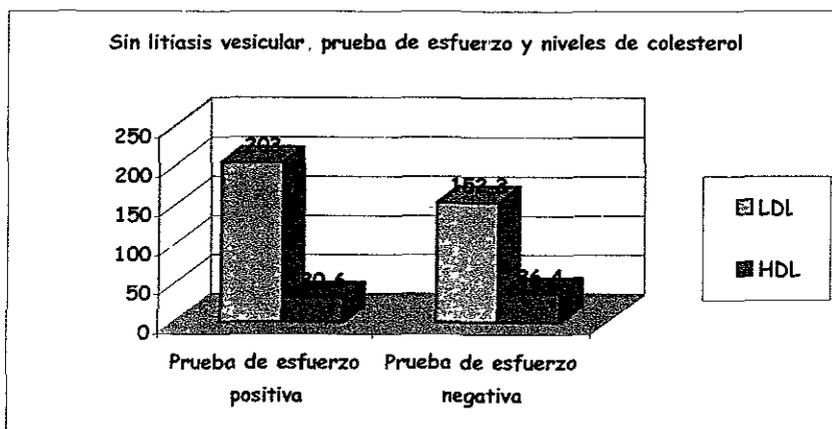
Fuente: Unidad de Diagnóstico Clínico Fundación Clínica Médica Sur

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

A



B



Gráfica 8 - En la gráfica A se muestra a los pacientes con litiasis vesicular, prueba de esfuerzo y niveles séricos de colesterol LDL y HDL. En la gráfica B, se muestra al grupo sin litiasis vesicular, resultado de la prueba de esfuerzo y concentraciones séricas de colesterol LDL y colesterol HDL, comparando los resultados entre los grupos con litiasis y sin litiasis vesicular, podemos evidenciar, que los pacientes sin litiasis vesicular y prueba de esfuerzo positiva para cardiopatía isquémica, tienen mayores concentraciones séricas de colesterol LDL en comparación con el grupo con litiasis vesicular (203 mg/dl vs 188.8 mg/dl). Es también importante resaltar, que los pacientes con litiasis vesicular y prueba de esfuerzo negativa, tienen mayores concentraciones séricas de HDL, comparados con el otro grupo (42.6 mg/dl vs 36.4 mg/dl). Podríamos decir, que los pacientes con litiasis vesicular, tienen colesterol LDL más bajas y colesterol HDL más altas, que los pacientes sin litiasis vesicular, perfil de lípidos cardioprotector.

Fuente: Unidad de Diagnóstico Clínico Fundación Clínica Médica Sur

DISCUSION

Desde el año de 1878(37), la relación de enfermedad litiasica vesicular y cardiopatía isquémica, ya se había establecido En el estudio publicado por Bortnichak y cols, reportan un riesgo relativo de 2.02 para hombres con litiasis vesicular de desarrollar cardiopatía isquémica y, el riesgo relativo de 1.67 para mujeres con misma relación(38)

La proporción de litiasis vesicular relacionada a todas las enfermedades arteriales coronarias se estima hasta en 52% Los reportes a la fecha son muchos y controversiales, sin embargo, el punto común de ambas patologías son el colesterol(39)

Los resultados del estudio confirman la hipótesis de un menor riesgo cardiovascular para los pacientes con litiasis vesicular, teniendo en cuenta que la frecuencia de pruebas de esfuerzo positivas fue significativamente menor en el grupo de pacientes con litiasis vesicular que en las personas sin esta enfermedad

La asociación entre litiasis vesicular y enfermedad isquémica ya se ha explorado anteriormente Algunos datos epidemiológicos apoyan estos resultados, por ejemplo en Mexicoamericanos residentes en EUA, se ha observado que aunque la frecuencia de litiasis vesicular es mayor que la observada en otros grupos étnicos residentes en ese país, la mortalidad por enfermedades cardiovasculares no se ha incrementado

Desde el punto de vista fisiopatológico el menor riesgo cardiovascular de los pacientes con litiasis vesicular probablemente esta condicionado por el perfil cardioprotector observado en las personas con litiasis vesicular y que se caracteriza por disminución en las cifras de colesterol LDL y un incremento en las concentraciones de colesterol HDL, como se observó en este estudio

Los hallazgos entre la concentración sérica de lípidos plasmáticos y colelitiasis son controversiales, como ya se ha comentado Algunos estudios epidemiológicos reportan asociación inversa entre las concentraciones séricas de lípidos y presencia de litiasis vesicular, esto refleja las influencias opuestas del colesterol LDL y colesterol HDL como sus correspondientes apolipoproteínas, Apolipoproteína A-I (Apo-I) y Apolipoproteína B (Apo-B)

Entonces, los lípidos plasmáticos y su concentración a nivel biliar, han sido implicados en la patogénesis de la litiasis vesicular

Es por ello, que algunos estudios epidemiológicos, relacionan inversamente los niveles séricos de colesterol LDL y la presencia de litiasis vesicular; se ha demostrado que en pacientes sometidos a reducción de peso o que reciben medicamentos hipolipemiantes, la saturación de colesterol en la bilis se incrementa significativamente, lo que incrementa el riesgo de litiasis

Las concentraciones plasmáticas de Apo A-I y Apo-B, reflejan el transporte de colesterol de los tejidos periféricos al hígado, y por consecuencia su eliminación por la bilis Es por ello, que la medición de colesterol LDL y colesterol HDL o bien sus apolipoproteínas, pueden estar relacionadas con génesis de enfermedades crónicas

En cuanto al perfil de lípidos encontrado en las personas con litiasis vesicular los resultados coinciden con los reportados por investigadores como Scragg(29), Hanis(7), Mohr(30), GREPCO(31), Cavallini(32), Thijs(33) y Maurer(8), quienes encontraron niveles séricos de colesterol-LDL más bajos en pacientes con litiasis vesicular que en aquellos no portadores de dicha patología. Sin embargo, con respecto a las concentraciones de colesterol-HDL Pettiti(34) y Thijs(33), reportan concentraciones bajas en pacientes con litiasis vesicular, que no corresponde a lo encontrado en este estudio donde las concentraciones se encontraron normales o más altas (>35 mg/dl) en pacientes con litiasis vesicular.

Es importante mencionar, que en este trabajo, se encontró una prevalencia de litiasis vesicular más alta que la reportada en estudios previos realizados en México (41%), en los cuales la prevalencia no alcanza el 20% como lo informado por González y cols en 1997 (13) del 19% y la informada previamente en esta misma Unidad de 8.3% (36). Probablemente este resultado se explica principalmente porque uno de los criterios de selección fue haberse sometido a una prueba de esfuerzo, lo cual significa que la muestra quedó conformada principalmente por personas con mayor riesgo para presentar la litiasis vesicular (quinta década de vida) y por el contrario se excluyeron a las personas con menor riesgo que se encuentran en la tercera y cuarta década de la vida y que representan un porcentaje importante de quienes acuden a la Unidad de Diagnóstico Clínico de la Fundación Clínica Médica Sur.

CONCLUSIONES

La frecuencia de litiasis vesicular en pacientes que acuden a la Unidad de Diagnóstico Clínico de la Fundación Clínica Médica Sur para realización de una prueba de esfuerzo, es mayor a la reportada por la literatura mundial (41% vs 20%)

La población con litiasis vesicular, tiene con mayor frecuencia una prueba de esfuerzo negativa en comparación a los que no tienen litiasis vesicular (78% vs 61%)

El grupo con litiasis vesicular tiene concentraciones séricas de colesterol LDL más bajas que el grupo sin litiasis vesicular. Así también, presentan concentraciones séricas de colesterol HDL normales o más altas, que los pacientes sin litiasis vesicular.

Los resultados sugieren que los pacientes con litiasis vesicular tienen menor riesgo cardiovascular que los pacientes sin esta enfermedad, lo cual probablemente está determinado por el perfil cardioprotector que presentan los pacientes con litiasis vesicular, caracterizado por bajas concentraciones de colesterol LDL y aumento en las concentraciones de colesterol-HDL.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Thudicum JLW **Part 1: historical introduction** In Robinson JO, ed **Silvergill's surgery: biliary tract** Austin, Texas Silvergill 1985:4-13
- 2 - Gordon-Taylor G **On Gallstones and their sufferers** *Br J Surg* 1937;25 241-51
- 3 - Tait N, et al **Fortnightly review: The Treatment of Gall Stones.** *BMJ* 1995;311(6997):99-105
- 4 - Malcolm CB **Fortnightly review: Gallbladder disease.** *BMJ* 1999;318:1745-48
- 5 - Johnson CD **ABC of the upper gastrointestinal tract: Upper abdominal pain: gallbladder** *BMJ* 2001;323:1170-73
- 6 - Beckingham II. **ABC of diseases of liver, pancreas and biliary system: Gallstone disease** *BMJ* 2001;322:91-4
- 7 - Hanis C. et al **Gallbladder disease epidemiology in Mexican-American in Starr County, Texas.** *Am J Epidemiol* 1985;122 820
- 8 - Maurer K, et al **Risk factors for gallstones disease in the Hispanic population of the United States** *Am J Epidemiol* 1990;131 836
- 9 - Samet JM, et al **Diabetes, gallbladder disease, obesity and hypertension among Hispanic in New Mexico** *Am J Epidemiol* 1988;128(6):1302
- 10 - Maurer K, et al **Prevalence of gallstone disease in Hispanic populations in the United States** *Gastroenterology* 1989;96(2):487
- 11 - Diehl A, et al **Special health problems of Mexican-Americans. Obesity, gallbladder disease, diabetes mellitus and cardiovascular disease.** *Adv Intern Med* 1989;34:73
- 12 - Méndez N, et al **Prevalence of gallstone disease in Mexico A necropsy study** *Dig Dis Sci* 1993;38:680
- 13 - González C, et al **High prevalence of cholelithiasis in a low-income Mexican population: an ultrasonographic survey** *Arch Med Res* 1997;28(4):543
- 14 - Ko WC, et al **Bile salts: metabolic pathologic and therapeutic considerations: Gallstone formation; local factors.** *Gastroenterology Clin* 1999;28(1):100-16
- 15 - Donovan JM **Bile salts: metabolic pathologic and therapeutic considerations: Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis** *Gastroenterology Clin* 1999;28(1) 75-99

- 16 - Petit JL, et al **on tumours formed by bile retained in the gallbladder which have often been mistaken for abscesses in the liver.** *Memores de L'Academie Royale de Chirurgie* 1743;1:155-87
- 17 - Langenbuch C. **A case of extirpation of the gallbladder for chronic cholecistitis.** *Berlin Klinische Wochenschrift* 1882;19 725
- 18 - Durrington P, et al **Hiperlipidemia: indispensable guides to clinical practice** *Health press* 2000,2 7-27
- 19 - Murray RK, et al **Bioquímica de Harper Manual moderno** 12ª ed 1992 235-62
- 20 - Meek S, et al **ABC of clinical electrocardiography: Introduction. I leads, rate, rhythm and cardiac axis** *BMJ* 2002(324) 415-18
- 21 - Meek S, et al **ABC of clinical electrocardiography: Introduction. II basic terminology** *BMJ* 2002(324):470-73
- 22 - Hill J, et al **ABC of clinical electrocardiography: Exercise tolerance testing** *BMJ* 2002(324):1084-87
- 23 - Yerem Y, et al **Medical progress: Unstable Angina Pectoris.** *N Engl J Med* 2000;342(2):101-14
- 24.- Tavazzi L, et al **The dawn of a new era in the treatment of acute myocardial infarction: clinical epidemiology of acute myocardial infarction** *Am Heart J* 1999;138(2):76-92
- 25 - Boletín epidemiológico SSA 1999, disponible en www.ssa.gob.mx
- 26 - Vargas RA, et al **Dolor torácico agudo de origen cardiaco** *Medica Sur* 2002,9(1):7-14
- 27 - Douglas MC, et al **Early laboratory indicators of acute myocardial infarction** *Emerg Med Clin North Am* 1998;16(3):245-87
- 28 - Douglas P, et al **Current concepts: The evaluation of chest pain in women.** *N Engl J Med* 1996,334(20) 1311-15
- 29 - Scragg R, et al **Plasma lipids and insulin in gallstone disease: a case-control study** *BMJ* 1984,289 521
- 30 - Mohr G, et al **Plasma lipids and gallbladder disease** *Am J Epidemiol* 1991;134 78
- 31 - Rome Group for the Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO) **The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy Part II Factor associated with the disease.** *Hepatology* 1988,8 907

- 32 - Cavallini A, et al **Serum and bile lipids in young women with radiolucent gallstones** *Am J Gastroenterol* 1987;82(12) 1279
- 33 - Thys C, et al **Serum lipids and gallstones: a case-control study** *Gastroenterology* 1990;99:843
- 34 - Pettiti D, et al. **Association of a history of gallbladder disease with a reduced concentration of high-density-lipoprotein cholesterol** *N Engl J Med* 1981;304.1396
- 35 - Kallou AN **Gallstones and biliary diseases** *Prim Care Clin Office Practice* 2001;28(3):268-99
- 36 - Duque MX, et al **Inverse association between plasma cholesterol and gallstone disease** *Arch Med Reser* 1999;30 190-97
- 37 - Breyfogle HS, et al **The frequency of coexisting gallbladder and coronary artery disease** *JAMA* 1940;114(15) 1434-37
- 38 - Bortnichak EA, et al **The association between cholesterol cholelithiasis and coronary heart disease in Framingham, Massachusetts** *Am J Epidemiol* 1985;121(1):19-30
- 39 - Diehl AK, et al **Coronary risk factors and clinical gallbladder disease: an approach to the prevention of gallstones?** *AJPH* 1987;77(7):841-45