



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO

UNIDAD ACADÉMICA

CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR DURANGO

**FACTORES HEMODINÁMICOS PREDISONENTES A LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL
EN JÓVENES CON RIESGO DE HIPERTENSIÓN.
RELACIÓN HEMATOCRITO/PRESIÓN ARTERIAL MEDIA**

TRABAJO QUE, PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
FAMILIAR

PRESENTA:

M. C. JORGE ARMANDO RICARTTI GONZÁLEZ

**DIRECTORA DE TESIS
DRA. EN C. BEATRIZ YADIRA SALAZAR VÁZQUEZ**

**CO ASESOR DE TESIS
M EN C. ISAÍAS HERNANDEZ TORRES**

DURANGO, DGO.

AGOSTO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**FACTORES HEMODINÁMICOS PREDISponentES A LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL
EN JÓVENES CON RIESGO DE HIPERTENSIÓN.
RELACIÓN HEMATOCRITO/PRESIÓN ARTERIAL MEDIA**

TRABAJO QUE, PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
FAMILIAR

PRESENTA:

M.C. JORGE ARMANDO RICARTTI GONZÁLEZ

A U T O R I Z A C I O N E S:

DR. CARLOS ALBERTO GUIDO LEÓN

DIRECTOR DE LA CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR DEL I.S.S.S.T.E.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA FAMILIAR PARA MÉDICOS GENERALES EN
CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR, DURANGO, DGO.

DRA. EN C. BEATRIZ YADIRA SALAZAR VÁZQUEZ

DIRECTORA DE TESIS

DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES

COASESOR DE TESIS
COORDINADOR DE DOCENCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. TOMAS GONZÁLEZ GÁMIZ

JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
ESTATAL DEL I.S.S.S.T.E.

**FACTORES HEMODINÁMICOS PREDISponentES A LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL
EN JÓVENES CON RIESGO DE HIPERTENSIÓN.
RELACIÓN HEMATOCRITO/PRESIÓN ARTERIAL MEDIA**

**TRABAJO QUE, PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
FAMILIAR**

PRESENTA:

M.C. JORGE ARMANDO RICARTTI GONZÁLEZ

A U T O R I Z A C I O N E S

DR. FRANCISCO JAVIER FULVIO GÓMEZ CLAVELINA

**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**

DR. FELIPE DE JESÚS GARCÍA PEDROZA

**COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**

DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES

**COORDINADOR DE DOCENCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**

Índice	pág.
I. Marco teórico	1
Planteamiento del problema	30
Pregunta de investigación	30
Justificación	30
Objetivo General	32
Objetivos específicos	32
Hipótesis	33
II. Material y métodos	33
Criterios de inclusión	34
Criterios de exclusión	34
Tamaño de la muestra	34
Diseño del estudio	35
Procedimiento	35
Aspectos éticos	42
III. Resultados	43
IV. Discusión	46
V. Conclusiones	47
VI. Referencias	50
VII. Anexos	60

Factores hemodinámicos predisponentes a la disfunción endotelial en jóvenes con riesgo de hipertensión.

Relación hematocrito/Presión arterial media

Marco teórico.

Los fundamentos para implementar las acciones que se utilizan en las estrategias de la atención primaria de la salud; se basan en la información brindada por los estudios epidemiológicos. Los éxitos indudables logrados por esta estrategia sobre todo en el campo de las enfermedades transmisibles son sin lugar a duda, uno de los más importantes avances para establecer organizaciones sanitarias que tengan el mayor impacto posible en la salud de la población. Estas mejorías son claramente evidenciadas a través de los índices sanitarios que han mejorado considerablemente en los países o regiones donde se desarrollaron estas estrategias. Un hecho que acompaña invariablemente al desarrollo social es la mayor expectativa de vida, el envejecimiento de la población, la prevalencia de enfermedades degenerativas y el avance en el conocimiento y la tecnología. Por lo que, nuestro objetivo como médicos, debe ser poner énfasis en evitar o retrasar la aparición de la enfermedad, esta acción permitirá utilizar los recursos en forma más racional. Sin duda, la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular produce beneficio tanto en mantener la salud como en mejorar el pronóstico, disminuir la utilización de procedimientos más costosos, disminuir las internaciones, mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la mortalidad cardiovascular (1).

Este trabajo está dedicado a aportar a la construcción de algoritmos de diagnóstico con el fin de enfrentar a la epidemia cardiovascular evitando o postergando la aparición de la enfermedad y no sólo su tratamiento cuando ya está instalada. Desde mediados de la década de los ochenta se ha incrementado en forma exponencial el conocimiento sobre la evolución de la enfermedad arteriosclerótica coronaria y sus eventos. Con la identificación

del óxido nítrico como factor relajante del endotelio y el progreso en la comprensión de la fisiopatología del endotelio, varios trabajos experimentales han demostrado que la integridad funcional del endotelio ejerce un potente efecto aterosclerótico y antitrombótico. El óxido nítrico (ON), por ejemplo, está disminuido, entre otras situaciones, en la hipercolesterolemia, el tabaquismo la hipertensión arterial, la vasoconstricción, la agregación plaquetaria y la adhesión monocítica; estos factores acompañan y aportan a la progresión de la placa arteriosclerótica. En 1986, Ludmer describió el efecto paradójico de la acetilcolina, mostrando vasoconstricción durante la administración intracoronaria y sugiriendo que este efecto era justamente provocado por la disfunción endotelial que acompaña la disminución del ON; que puede manifestarse como incremento de la presión arterial o hipertensión.

La hipertensión es un síndrome cardiovascular progresivo, originado por causas múltiples, interrelacionadas y complejas, su progresión afecta la función y estructura de vasos sanguíneos, cuyas anomalías dañan órganos blancos lo que puede llevar a una muerte prematura. Actualmente se ha convertido en un problema de salud pública mundial que afecta a casi mil millones de individuos, causa alrededor de 7.6 millones de muertes al año. La Organización Mundial de Salud ha reportado que el control inadecuado de la HTA es responsable del 62% de la enfermedad cerebrovascular y del 49% de la enfermedad cardíaca isquémica, con una escasa variación por el género. De acuerdo con la OMS, en México, las enfermedades cardiovasculares están incrementando, representando el 73.3% de la mortalidad proporcional en el año 2000 vs 49.8% en 1980; las prevalencias de hipertensión arterial (30.7%), diabetes (10.1%) e hipercolesterolemia (43%) son altas, se encuentran en las principales causas de morbilidad y mortalidad. Alrededor de una cuarta parte de las personas con presión arterial elevada no saben que tienen hipertensión, atribuyen las molestias a eventos transitorios hasta llegar al momento en que el daño es evidente clínicamente, el periodo subclínico puede durar hasta 10 años, en este periodo existen cambios adversos en el endotelio, se propicia una función plaquetaria anormal, permitiendo un estado protrombótico e hipercoagulable; la hipertensión no tratada conlleva a la disfunción endotelial por disparo del estrés oxidativo y un estado proinflamatorio(1-5).

El endotelio es el órgano inmunológico más grande del organismo, mide más de 1500 m², regulando el tránsito de 7200 litros diariamente de sangre, permitiendo la salida de un 0.05 % de líquidos hacia los tejidos vecinos; cuando este organismo sufre un daño, se conoce como disfunción endotelial, que es un desorden sistémico, caracterizado por la función anormal de esta capa vascular, en la que se llevan a cabo numerosos procesos que son regulados en este órgano. Es así que la alteración de su función conlleva a la patogénesis de múltiples enfermedades, principalmente ateroscleróticas y con esto a sus complicaciones (5-10).

Uno de los principales problemas que va aunado a estos procesos patológicos es la obesidad, que se interrelaciona con enfermedades como la diabetes mellitus; existe una tendencia en ciertos grupos étnicos los cuales presentan una mayor incidencia y prevalencia, en las poblaciones que aparentemente no tenían riesgo, los cambios ambientales están influyendo para que se presenten. Los principales factores de riesgo se desarrollan con el proceso de modernización que está ocurriendo en todos los países en subdesarrollo, el aumento progresivo de peso va desarrollando un daño crónico a nivel endotelial (11,12).

El concepto actual del endotelio como un órgano dinámico, heterogéneo, diseminado, con funciones vitales, sujeto a lesiones por numerosos traumatismos como el estrés oxidativo, lipoproteínas modificadas y fuerzas hemodinámicas lo encuadra en una función metabólica intensa, este papel del endotelio se efectúa con la presencia de una membrana que limita los receptores para numerosas moléculas incluyendo las proteínas, lípidos, metabolitos y hormonas, así como los receptores específicos directos que gobiernan interacciones de la célula y de la matriz celular; respondiendo a un arsenal de agonistas, de desafíos ambientales, con un proceso continuo de activación que ayuda a coordinar funciones de los tejidos de tal manera que resuelve los requisitos del organismo en su totalidad, logrado por su localización en interface con la sangre y la capacidad de estas células especializadas de recibir y de transmitir la información bioquímica y física de manera bidireccional (4,13-20).

Este órgano, está expuesto permanentemente a estímulos mecánicos de fricción y como ya se mencionó, a estímulos químicos, humorales y celulares respondiendo a ellos mediante la liberación de numerosos factores vasoactivos, ejerciendo funciones de permeabilidad selectiva al tamaño y a la carga eléctrica, regulando el tono vasomotor mediante factores constrictores y relajantes de las células musculares lisas, la proliferación y crecimiento de las células de la pared vascular mediante la acción de factores con actividades estimuladoras e inhibidoras del crecimiento. El endotelio regula la agregación plaquetaria, fibrinólisis, coagulación, y adhesión de leucocitos a las células endoteliales; todas estas son acciones integradas de numerosos agentes sintetizados y liberados por el endotelio vascular, como el óxido nítrico (NO), el factor hiperpolarizante (EDHF), la prostaciclina (PGI₂), la endotelina -1(ET-1), el tromboxano A₂ (TXA₂), las especies reactivas de oxígeno como los aniones superóxido e hidroxilo y el peróxido de hidrógeno; los diversos estimuladores del crecimiento, moléculas de adhesión de leucocitos (ICAM-1, VCAM-1), factores que intervienen en la coagulación y factores reguladores de la fibrinólisis. Cabe mencionar de manera especial al óxido nítrico que tiene acciones relajantes del músculo liso vascular, anticrecimiento, antiagregante plaquetario, antiadherente de leucocitos y estimulador de la fibrinólisis, es decir, el óxido nítrico regula todas las funciones vasculares por lo que se considera el principal y más importante factor derivado del endotelio. Así mismo, cuando la síntesis y/o liberación del óxido nítrico es deficiente, la capacidad homeostática del endotelio vascular empeora y constituye uno de los acontecimientos claves en la llamada disfunción endotelial (21).

El flujo sanguíneo regula la capacidad de la célula endotelial de generar una superficie antitrombótica en el tránsito del plasma y de los componentes celulares a través de los vasos; el flujo de la sangre también es regulado, en parte, por la secreción y la recepción de sustancias vaso activas por el endotelio, que actúan para realizar vasoconstricción y vasodilatación de lechos vasculares específicos, en respuesta a estímulos como el que ejercen las endotoxinas. Perturbaciones tales como las que pueden ocurrir en los sitios de la inflamación o de la alta tensión de estrés hidrodinámico, interrumpen estas actividades e inducen a la formación de un micro ambiente protrombótico y antifibrinolítico. El endotelio puede extender su repertorio de funciones por adaptación a varios estímulos,

incluyendo estrés mecánico, estrés oxidativo, metabólico, inflamación, hipoxia, y muchas otras formas de estrés (21-23).

La información detectada en la superficie del lumen del endotelio se transmite por la impregnación directa o el transporte activo de mediadores solubles a través de los tubos capilares a tejidos finos más profundos o indirectamente, con la capacidad de las células endoteliales de modular el comportamiento de las células lisas del músculo y de otros componentes de la pared del vaso sanguíneo. Los acontecimientos fisiológicos y fisiopatológicos en tejido fino alteran interacciones de la célula endotelial con los componentes solubles y celulares de la sangre, el endotelio, exhibe una respuesta inmediata a los agonistas diversos, que es modulada de manera compleja por acontecimientos subsecuentes; esta primera respuesta aparece diseñada para prevenir la interrupción física de la pared del vaso por trauma, organismos microbianos, toxinas, u otras amenazas al mantenimiento intravascular del volumen sanguíneo y de oxígeno. Esta respuesta protectora es lograda por la transformación rápida del endotelio a un estado pro-coagulante, vasoconstrictor, pro-inflamatorio que tiene efectos múltiples de su estructura y comportamiento. Varias ramificaciones de esta respuesta reflexiva, adaptativa del endotelio, ha llegado a hacer evidente los rápidos cambios que la célula endotelial experimenta.

La noción de que varias enfermedades son en parte una consecuencia de alteración en las respuestas a la tensión del endotelio, que prolongan o exageran la activación endotelial conduciendo a la disfunción que es un componente temprano, a menudo preclínico de la enfermedad vascular, ya que el endotelio no solo responde a los agentes vaso activos con la vasodilatación usual, esta también involucrada en el catabolismo, metabolismo y síntesis de varios agentes vaso activos (20, 22 - 24).

Además de numerosos factores hormonales, metabólicos e inflamatorios, los factores físicos tienen un efecto en la producción de sustancias vaso activas en el endotelio, el estrés por cizallamiento parece ser la principal fuerza que afecta la función y morfología del endotelio. Las células endoteliales responden como ya se comentó, no sólo a los factores humorales en la circulación, sino también a las condiciones mecánicas creadas por flujo de la sangre y al ciclo cardíaco, que se expresa por tres fuerzas mecánicas

primarias: la presión, creada por las fuerzas hidrostáticas de la sangre dentro del vaso sanguíneo; el estiramiento o tensión circunferencial, que es el resultado de conexiones intercelulares definidas entre las células endoteliales y que ejercen fuerzas longitudinales en la célula durante la vaso motión; y la tensión de rozamiento, que es la fuerza de fricción creada por el flujo de la sangre. De estas fuerzas, la tensión de rozamiento parece ser una fuerza hemodinámica importante porque estimula la secreción de sustancias vaso activas, cambiando el metabolismo de la célula y su morfología (19 – 22,25).

Una de las principales sustancias liberadas por el endotelio es el óxido nítrico, que es producido y liberado de la L-arginina por la actividad de la enzima endotelial constitutiva NO sintasa (eNOS) ya sea basalmente o bajo la influencia de agonistas actuando en receptores endoteliales específicos y por fuerzas mecánicas como el estrés por cizallamiento. El NO participa en múltiples procesos biológicos normales; principalmente la vasodilatación, efectos anti plaquetarios e inhibición de la proliferación de las células del músculo liso, promueve la relajación vascular por medio de la activación de la guanilato ciclasa e incrementando la producción del cGMP en células musculares lisas. Es así que el NO, no sólo produce vasodilatación, sino que también participa en varios procesos que son benéficos para la vasculatura como reducción de la migración de células musculares lisas vasculares y su crecimiento, agregación plaquetaria y trombosis, adhesión de monocitos y macrófagos e inflamación. Actualmente no hay una forma generalizada de medir directamente la función y disfunción del endotelio, pero a pesar de esto, la vasodilatación dependiente del endotelio se puede evaluar ya sea por el uso de un receptor operado mecánicamente o por un estímulo mixto y en diferentes lechos vasculares. En particular, la circulación periférica puede ser atentamente estudiada por medio de la pletismografía para evaluar cambios del flujo sanguíneo del antebrazo con la infusión de varias sustancias. Los estudios confirman que la acetilcolina (ACh) estimula la liberación de NO, así, la función vasomotora mediada por NO, dependiente del endotelio, se ha convertido en una importante herramienta para evaluar la integridad funcional del endotelio vascular in vivo. Algunas técnicas no invasivas han sido desarrolladas durante los últimos años para evaluar la función endotelial. Esta nueva metodología ha permitido la evaluación de la severidad de las anomalías en la función vascular y su regresión

por algunas intervenciones farmacológicas. Se han desarrollado numerosas pruebas para evaluar la función endotelial, sin embargo la función endotelial aún no puede ser incluida entre las herramientas de diagnóstico en la práctica clínica, las que son poco invasivas tienen baja sensibilidad y especificidad (26-29).

La disfunción endotelial es un desorden sistémico, reversible y un elemento crítico en la patogénesis de las enfermedades ateroscleróticas y sus complicaciones, también tiene un importante papel en la trombogénesis, desajuste lipídico, inflamación y crecimiento vascular. La función endotelial es determinada por el balance entre NO y la producción de superóxido. La disfunción endotelial se caracteriza por disminución en la biodisponibilidad de NO, lo que puede seguirse por una reducida producción del mismo por las eNOS, o más frecuentemente por aumento de su saturación debido a las especies reactivas de oxígeno (ROS) inactivándolo, junto con prostanoídes vasoconstrictores, es así que el NO biodisponible es barrido por el superóxido (28-32).

Por esto, el aumento de oxígeno y sus especies reactivas, al reaccionar con NO forman peroxinitrito, que es un agente tóxico, que al aumentar, disminuye la disponibilidad del NO permitiendo los efectos pro oxidativos. Esto fue confirmado en sujetos jóvenes con hipertensión, en quienes la concentración plasmática de NO disminuyó y hubo un aumento en la concentración de peroxidación lipídica y un decremento plasmático en la capacidad antioxidante protectora. Cuando la disminución de la biodisponibilidad del NO es prolongada, aparecen cambios en la estructura de los vasos como resultado del aumento de la rigidez y poca vasodilatación, en algunas condiciones patológicas, la activación de las células endoteliales puede ocasionar la producción y liberación de factores de contracción, incluyendo factores de contracción dependientes de endotelio derivados de la ciclooxigenasa, ya que el endotelio juega un papel central en el mantenimiento de la homeostasis vascular; cuando la síntesis y/o liberación del NO es deficiente, la capacidad homeostática del endotelio vascular empeora y constituye uno de los acontecimientos claves en la disfunción endotelial. La disminución de la biodisponibilidad del NO que caracteriza la disfunción endotelial puede desencadenar pasos importantes en la aparición y progresión de lesiones ateroscleróticas, incluyendo la adhesión monocítica y leucocítica, proliferación de músculo liso vascular e inactivación

plaquetaria. Por tal motivo, la disfunción endotelial es considerada como un factor independiente de pobre pronóstico y un indicador de pronóstico confiable para futuros eventos cardiovasculares (25-32).

Esta alteración, no está confinada solamente a las arterias coronarias, más bien representa un desorden sistémico que también afecta lechos vasculares incluidos conductos arteriales y vasos de poca resistencia de las extremidades. También es considerada un importante evento en el desarrollo de complicaciones microvasculares. La función endotelial aberrante marcada por una reducida respuesta dilatadora a un incremento en el flujo (dilatación medida por flujo endotelio dependiente FMD) es un sello de enfermedad cardiovascular, principalmente arterial, un estado de activación crónico y fuerte pronóstico para futuros eventos cardiovasculares (21,29).

La disfunción endotelial, predice el desarrollo de la resistencia a la insulina y de diabetes mellitus, en ciertos enfoques no farmacológicos como las estrategias para disminuir los factores de riesgo cardiovascular, como disminución del colesterol, el cambio de hábitos, disminución del estrés oxidativo, terapia antihipertensiva, dejar de fumar, terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas, suplementación con ácido fólico y ejercicio físico, mejoran la sensibilidad a insulina, corrigen la dislipidemia y también mejoran la salud endotelial. La actividad física por al menos 30 minutos cuatro veces por semana, da como resultado el mejoramiento de la función endotelial o reducción del riesgo cardiovascular. Las reacciones protectoras del organismo, se encuentra la inflamación, que es una respuesta orgánica a un estímulo agresor, puede ser: neuroendocrina, es decir, que favorece el desarrollo de fiebre y el incremento de cortisol y adrenalina; hematopoyética, con leucocitosis, trombocitosis y anemia en las formas crónicas; y metabólica, en la cual se genera lipólisis en un equilibrio nitrogenado negativo y caquexia. El sistema inmunitario también participa de manera importante en el proceso de respuesta a los estímulos ofensores ambientales al coordinar la acción de los leucocitos y la producción de moléculas de adhesión, citocinas y quimiocinas. Estas últimas, participan en la regulación del proceso inflamatorio y son mediadoras de la quimiotaxia celular al sitio de la inflamación; por su parte las citocinas desencadenan la

llamada respuesta de fase aguda, misma que se produce por estímulos derivados de infecciones, neoplasias y lesiones hísticas físicas, químicas o ambas (33-35).

La inflamación juega un papel importante en la patogenia de la aterosclerosis por la formación de células espumosas, esto incluye estrés oxidativo producido dentro de las células endoteliales, que estimula el endotelio y la expresión leucocítica de importantes moléculas de adhesión en el inicio y mantenimiento del proceso inflamatorio, aumentando las concentraciones de citocinas inflamatorias circulantes. Entre las citocinas más importantes están el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α), la interleucina 6 (IL6) y la interleucina 1 (IL1), que son producidas por macrófagos, monocitos y células endoteliales, como consecuencia de la respuesta de fase aguda desencadenada por éstas, se eleva la concentración plasmática de algunas proteínas producidas por el hígado, las llamadas proteínas positivas de fase aguda, entre las que se encuentran el fibrinógeno, los factores VII y VIII, el inhibidor del activador de plasminógeno, la glucoproteína α 1, la antitripsina α 1, la haptoglobina, la proteína C reactiva, el amiloide A sérico y el ácido siálico. Por otro lado disminuye la concentración de otras, las llamadas proteínas negativas de fase aguda, como la albúmina y la transferrina. Además, recientemente se ha sugerido que la microalbuminuria pudiera ser un componente de la respuesta de fase aguda, esta respuesta debe visualizarse como una respuesta protectora del hospedador ante los estímulos agresores tanto del ambiente como los generados por el propio organismo. Así, por ejemplo, la ceruloplasmina y la haptoglobina, proteínas positivas de fase aguda, son antioxidantes que protegen al organismo contra los metabolitos tóxicos de oxígeno producidos en el sitio de lesión e inflamación (13,33).

En la respuesta de fase aguda, la activación prolongada produce enfermedad en lugar de proteger contra el daño; en este contexto, se ha propuesto que el origen de la diabetes tipo 2 y de algunas de sus complicaciones, puede residir en los efectos a largo plazo de los estímulos ambientales que activan el proceso inflamatorio y de una adaptación anormal del organismo a la respuesta de fase aguda; la evidencia que apoya esta hipótesis se ha ido acumulando paulatinamente, en los pacientes con diabetes tipo 2 que tienen manifestaciones del síndrome metabólico se han encontrado concentraciones elevadas de marcadores bioquímicos de la respuesta de fase aguda, tanto de citocinas como de

proteínas de fase aguda, algunas de ellas, como las IL-1 y IL-6, actúan en el cerebro estimulando la producción hipofisaria de hormonas diabetógenas, como la hormona ACTH y la GH, produciendo hipercortisolemia, un hallazgo común en los pacientes con diabetes tipo 2 que favorece el desarrollo de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial y obesidad central. La elevación de las citocinas incrementa los niveles séricos de triglicéridos, la producción de moléculas de adhesión, la proliferación del músculo liso vascular y el incremento de la permeabilidad endotelial, cambios que contribuyen a la aterogénesis, a la formación de microtrombos y a la aparición de microalbuminuria; en forma adicional, el TNF- α inhibe la actividad de la cinasa de tirosina del receptor de insulina, inhibición implicada en el desarrollo de resistencia a la insulina (35).

La insulina es un inhibidor de la síntesis de proteínas de fase aguda, la resistencia a la insulina pudiera ser por sí misma un mecanismo regulador de la respuesta de fase aguda. Estos hallazgos en su conjunto proveen las bases para entender las vías y mecanismos a través de los cuales la respuesta de fase aguda puede contribuir al desarrollo de la diabetes tipo 2 y a la aparición temprana de sus complicaciones. Es aquí que la producción de citocinas, desencadenada por un proceso inflamatorio crónico leve, ejerce un efecto deletéreo sobre la acción periférica de la insulina y contribuye o es parcialmente la causa del desarrollo de algunas de las complicaciones asociadas con la diabetes, en particular de la aterosclerosis acelerada. No obstante, las evidencias sobre la elevación de los reactantes de fase aguda en el paciente con diabetes y en ausencia de los factores conocidos capaces de producir una respuesta inflamatoria, no se conoce aún el origen de la inflamación crónica leve, ni el porqué de la adaptación anormal del organismo a la respuesta de fase aguda. Por otra parte, la inflamación en el tejido adiposo, como el observado en la obesidad, es caracterizada por un aumento en la talla y número de células grasas y predice el número de macrófagos en el tejido adiposo, y es probablemente iniciada por la secreción de bajas cantidades de TNF α , que estimula a los pre-adipocitos a producir MCP-1, resultando en el reclutamiento de macrófagos y un cambio del perfil de excreción. La activación inflamatoria puede también ser inducida por

los intermediarios reactivos de oxígeno (ROIs), que pueden ser generados por el proceso inflamatorio en sí y/o por una alteración de las condiciones metabólicas, se han aportado evidencias acerca de que los mediadores de la inflamación son inducidos por glucotoxinas presentes en la dieta, los llamados productos finales de la glucosilación avanzada, los cuales se forman de manera espontánea durante la reducción de azúcares, proteínas y lípidos, además de su reactividad química, que los define como potentes agentes oxidantes, son promotores de la producción de TNF- α , IL-6 y moléculas de adhesión e incrementan los niveles séricos de proteína C reactiva, lo que sugiere que, al menos en parte, el proceso inflamatorio por oxidantes exógenos productores de esteroides, como los productos finales de la glucosilación avanzada (23,35,36).

La alimentación puede influir en el desarrollo de estos productos, por ejemplo la carne o pollo asados, huevos cocidos, queso, pan de caja, las pastas de harina, los productos ahumados, se calcula que la concentración de ellos en una comida “sana” puede ser de 12 a 22 millones de unidades, suficientes para inducir daño. El estímulo desencadenador de la inflamación puede tener su origen en los adipocitos, los que secretan y responden de una manera muy activa a las citocinas, particularmente al TNF- α , IL-1 e IL-6; existiendo una asociación independiente entre los niveles tanto de TNF- α como de proteína C reactiva con la obesidad central, hallazgo que apoya la hipótesis de la participación del tejido adiposo en la patogénesis de la inflamación. Se ha planteado que un incremento en el roce endotelial generado por el aumento de la viscosidad sanguínea, relacionada con los picos postprandiales de glucosa, que pudiera desencadenar o contribuir en el desarrollo del proceso inflamatorio crónico leve en los pacientes con diabetes (35,36).

El estrés oxidativo es la pérdida del equilibrio entre la producción de radicales libres o de especies reactivas de oxígeno y los sistemas de defensa, que tienen efectos deletéreos sobre los carbohidratos, lípidos y proteínas, ha sido relacionado con la progresión de diferentes enfermedades crónicas y con apoptosis. Existe un equilibrio entre las moléculas pro-oxidantes y los sistemas de defensa antioxidante, los pro-oxidantes como el anión superóxido (O₂⁻), son producidos por la liberación de electrones de alta energía a lo largo de la cadena de transporte electrónico mitocondrial y por las reacciones enzimáticas catalizadas por la xantina-oxidasa, el citocromo P 450 y la fosfolipasa A₂, mientras que el

peróxido de hidrógeno (H_2O_2) se produce a nivel de la cadena mitocondrial de transporte electrónico por la auto-oxidación de algunas moléculas de bajo peso molecular y por la dismutación del anión superóxido, mediada por la enzima superóxido dismutasa; el peróxido de hidrógeno como tal no es muy reactivo, sin embargo, en presencia de metales reducidos como el Fe^{2+} y el Cu^+ , se convierte en el radical libre hidroxilo (HO^\cdot), altamente reactivo (28,37,38).

El superóxido y otros intermediarios reactivos de oxígeno, inhiben la biodisponibilidad de NO en diferentes maneras. Primero, el anión peroxinitrito ($ONOO^-$) se forma por la reacción entre el NO con el oxígeno, este ion es también una molécula altamente reactiva que se rompe para formar HO^\cdot causando daño oxidativo y contribuye por el mismo al desacoplamiento de eNOS, agravando así la reducción en la producción de NO. Segundo, los intermediarios reactivos de oxígeno (ROIs) reducen la biodisponibilidad de la tetrahydrobiopterina (BH_4), un cofactor requerido para la síntesis de NO a partir de eNOS. La pérdida de interacción de BH_4 con eNOS resulta en el desacoplamiento de eNOS y la producción de superóxido en lugar de NO. Un tercer mecanismo es mediante la inhibición de la enzima dimetil-L- arginina dimetilhidrolasa (DDAH). Como la DDAH convierte el inhibidor endógeno de eNOS llamado dimetilarginina asimétrico (ADMA), la inhibición de DDAH causa la acumulación de ADMA y la supresión de producción de NO, o la generación de peróxido de hidrogeno, en esta situación, el dato más importante es probablemente la eNOS produciendo especies reactivas de oxígeno (ROS) en vez de NO. Es así que eNOS puede ser un factor principal en la homeostasis vascular, ya que regula la activación o inactivación del endotelio. La exposición crónica a factores de riesgo cardiovascular, puede inducir a una desregulación crónica de la liberación de NO y ROS, favoreciendo la producción de ROS inactivando a NO, por lo tanto reduciendo su biodisponibilidad (23, 29,37-39).

La producción de las especies reactivas de oxígeno (ROS) implicado en la disfunción endotelial, también se encuentra presente en estados de hiperglucemia. Se han identificado varios mecanismos potenciales que pueden explicar los aumentos en la generación de ROS durante la hiperglicemia, incluyendo la auto oxidación de la glucosa, la sobreproducción mitocondrial del anión del superóxido por el transporte de electrones,

la depleción de la tetrahidrobiopterina y la síntesis de los productos finales de la glicación. Estudios recientes indican que la hiperglicemia aguda aumenta la producción de ROS, *in vivo*, esto causa disfunción endotelial y reduce el estrés oscilatorio global y local de la pared en arterias coronarias intactas, causando disfunción endotelial, lo que conlleva a un mayor riesgo cardiovascular (24,37-46).

Dentro de las células, existe un sistema de defensa contra estas especies reactivas de oxígeno al que contribuyen mecanismos enzimáticos y no enzimáticos. Dentro de los métodos enzimáticos se encuentran enzimas como la catalasa, la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa, otros componentes del sistema de defensa celular son las vitaminas hidrosolubles como la vitamina C y liposolubles como la vitamina E y los tocoferoles, en conjunto con ciertas proteínas plasmáticas como la transferrina, que une Fe^{2+} con los tocoferoles y reduce la participación en los procesos de radicales libres. El estrés oxidativo conduce a cambios bioquímicos sobre algunas moléculas fundamentales, como los carbohidratos, los lípidos, proteínas y los ácidos nucleicos, los cuales pueden producir daño tisular; estos cambios se han relacionado con el daño vascular en la progresión aterosclerosis e incluso en la apoptosis. Se ha demostrado que el oxígeno producido por las células endoteliales, disminuye la actividad vaso moduladora del factor relajante derivado del endotelio (FRDE) u óxido nítrico; al oxígeno también se le ha implicado en el daño tisular en los procesos de isquemia y de aterosclerosis. Si bien los avances tecnológicos han permitido facilitar y precisar el perfil hemorreológico en diversos padecimientos, al igual que otras variables séricas, su resultado depende de muchos factores, por lo que en ocasiones no es posible asegurar si estas desviaciones son causa o consecuencia de la enfermedad. A pesar de ello, la viscosidad sanguínea ha mostrado ser un marcador cuya implicación clínica está siendo hoy analizada (45-50).

Estudios epidemiológicos han demostrado que la aparición de las complicaciones por enfermedad cardiovascular aparecen en forma irregular y difiere una de otra, no sólo en relación al tiempo de evolución, esto sugiere que los mecanismos fisiopatológicos pueden ser diferentes para cada una y que otros factores como los ambientales, genéticos o hemorreológicos puedan jugar un papel importante en la aparición o progresión de las diferentes complicaciones crónicas (49-52).

La glicosilación de las lipoproteínas adquiere características particulares respecto a otras proteínas, por producirse al mismo tiempo en ambas porciones: proteica así como en los fosfolípidos, lo que genera estrés oxidativo favoreciendo la lipoxidación. La glicosilación no enzimática consiste en la interacción de la glucosa con las proteínas y la participación de enzimas en un proceso que depende exclusivamente de la concentración del monosacárido y del tiempo de contacto con las proteínas, determinado por la vida media de cada una en particular. Por otra parte, en el caso de la hipertensión, esta ha sido relacionada con la disfunción endotelial, demostrando ser la consecuencia del aumento del estrés oxidativo, esto aunado a la ingesta de grasas saturadas, aumenta los niveles de LDL oxidado e incrementa la matriz de proteoglicanos, causando un mayor estrés oxidativo vascular e induciendo disfunción endotelial, incluso la alta intensidad de ejercicio puede aumentar el estrés oxidativo y empeorar la función endotelial. Esto sugiere que la dosis “óptima” de ejercicio necesaria para la reducción del riesgo cardiovascular permanece incierta (33,51-54).

La principal forma de diagnóstico de la diabetes mellitus, es por medio de la medición de la glucosa plasmática. Al medir la glucosa sanguínea en ayunas el valor considerado como límite normal es de 100 mg/dl; por arriba de esta cifra hasta 125 mg/dl, el trastorno se denomina alteración de la glucosa de ayuno. En la actualidad el diagnóstico de diabetes mellitus se establece tomando en cuenta los síntomas (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso) y una determinación al azar de glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl o una determinación de glucosa plasmática en ayuno (sin ingestión de calorías por lo menos durante 8 h) con valores ≥ 126 mg/dl, o bien con niveles de glucosa > 200 mg/dl a las 2 h después de una carga de 75 g de glucosa en 150 ml de agua (curva de tolerancia a la glucosa). En la curva de tolerancia a la glucosa las personas que se encuentran a las 2 h posteriores a la ingesta de la glucosa, con cifras ≥ 140 mg/dl pero < 200 mg/dl se les diagnostica intolerancia a la glucosa. La tolerancia a la glucosa puede ser normal o anormal, pero con un defecto en la respuesta a la insulina; la resistencia a la insulina o la falla en su acción, se refiere a una respuesta biológica disminuida a una concentración específica de la hormona, que se refleja por un estado de hiperinsulinemia compensatoria (55-57).

Uno de los problemas englobados en los trastornos de hiperglucemia crónica es la resistencia a la insulina, que es comúnmente relacionado con obesidad y estos pacientes, muestran una disfunción importante en la vasodilatación dependiente de agonistas del endotelio. La insulina es una hormona polipeptídica producida por las células beta pancreáticas. Su principal función es el anabolismo de carbohidratos, especialmente de la glucosa para el aprovechamiento metabólico. La captación de glucosa por células endoteliales refleja el nivel de glucemia, independientemente de la sensibilidad a insulina, pero debido a que no es catabolizada por estas células, se envía a las de tejidos mas profundos, así que la insulina también regula su propia distribución y la de glucosa a los tejidos, así como la vaso regulación induciendo la liberación de NO y ET-1. La resistencia a insulina y su señalización reducida, se asocian a disfunción endotelial, ya que esta última, causa inadecuada producción de NO y ET-1. Durante el estado pre prandial, la insulina regula los efectos vasodilatadores y vasoconstrictores manteniéndolos en balance, adaptándolos a las demandas del organismo; en cambio, en la resistencia a la insulina y estrés oxidativo inducido por la hiperglucemia, pueden contribuir al aumento en la producción de ET-1, causando vasoconstricción mayor. Uno de los principales problemas relacionados con la insulina es su resistencia, donde los tejidos diana de la hormona no pueden responder normalmente a su acción, lo que da como resultado una función anormal (23, 53).

La identificación de la sensibilidad a la insulina, es uno de los principales propósitos para llevar a cabo acciones preventivas tanto a nivel primario como secundario, para poder modificar la evolución de la enfermedad en un individuo o en una población. Lo ideal sería tener un método para determinar la acción a la insulina disponible, barato, bien tolerado, sensible, reproducible, y dispuesto a evidenciar los mecanismos celulares comprometidos; por desgracia, ninguna de la técnicas actuales cumple con todos esos requerimientos; hasta el momento actual el clamp de glucosa-insulina es reconocido como el método de referencia para valorar la acción de la insulina. El cual consiste en la infusión constante de insulina durante al menos 2 h para producir un estado de hiperinsulinemia, así como la administración variable de glucosa intravenosa suficiente para mantener un valor euglicémico o isoglucémico. En el organismo, el consumo de la glucosa es directamente

proporcional a la sensibilidad a la insulina; sin embargo su determinación es técnicamente compleja. Se requieren dos líneas intravenosas, una para las infusiones y otra para las tomas de muestra sanguíneas, esta última con el fin de arterializar la sangre y evitar variaciones en la glucosa; la canalización se lleva a cabo en forma retrógrada en la muñeca o en la mano, las bombas de infusión deben estar bien calibradas para ser capaces de ajustar la infusión a cantidades pequeñas, las determinaciones de glucosa deben realizarse en menos de 1 min para poder efectuar los ajustes pertinentes a la infusión de glucosa, debe vigilarse al paciente posterior al estudio para prevenir la hipoglucemia. Dada la alta tecnología requerida, el costo y la necesidad de personal adiestrado, este estudio se limita solo a algunos centros de investigación, pero existen desarrollos matemáticos equivalentes, como es la prueba del HOMA (Homeostasis Model Assessment), que determina la presencia de resistencia a la insulina en los valores mayores de 3 al realizarse la siguiente operación, (glucosa de ayuno en mmol/L x insulina de ayuno en $\mu\text{UI/ml}$) 22.5. Las formas para calcular la sensibilidad a la insulina son numerosas, se pueden acomodar a diversas necesidades y oportunidades; en general se recomienda que la forma de valorar la acción de la insulina corresponda con el objetivo que se persigue al llevarla a cabo con la población blanco (57-59).

La hiperglucemia por si misma tiene un efecto deletéreo sobre la secreción de insulina y sobre la acción de esta hormona en los tejidos periféricos. La incubación in vitro de las fibras musculares en concentraciones elevadas de glucosa conduce a una reducción en la utilización de glucosa inducida por la insulina; así el deterioro inducido por la glucosa en la acción de la insulina, puede revertirse al llevar a la glucosa a concentraciones normales, lo que sugiere que el control en la concentración de glucosa sanguínea en los sujetos con trastornos de esta, puede mejorar la resistencia a la insulina en el músculo; el mecanismo de la glucotoxicidad en el músculo involucra la vía de la hexosamina, en la cual la enzima aminotransferasa de glutamina-fructuosa-6-fosfato desvía la glucosa de la vía glucolítica a nivel de la fructuosa 6 fosfato; la exposición del músculo a la glucosamina reduce la estimulación del transporte de glucosa y de la translocación de GLUT 4 por la insulina. Los ratones transgénicos que sobre expresan aminotransferasa de glutamina-fructuosa-6-fosfato son resistentes al efecto de la insulina sobre la utilización de la glucosa en el

músculo; en el músculo esquelético de sujetos con diabetes, la actividad de la aminotransferasa de glutamina-fructuosa-6-fosfato se encuentra incrementada (53,56, 57). La hiperglucemia causa la activación de células endoteliales por diversas vías, resultando en la disfunción endotelial y enfermedad vascular, en particular micro-angiopatía y aterosclerosis. Es así que es un factor causal importante de esta disfunción, lo que conlleva a las complicaciones, principalmente el desarrollo de nefropatía, retinopatía, neuropatía asociada a pie diabético y aterosclerosis. He aquí la importancia de la normalización de los niveles de glucosa, ya que esto puede contrarrestar este tipo de efectos, aunque se ha sugerido que la disfunción endotelial vasodilatadora es continua en pacientes con pobre control glicémico, microalbuminuria, y larga duración de la diabetes (30).

El encontrar 3 o más factores de riesgo cardiovascular incluyendo obesidad abdominal, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad conlleva a padecer síndrome metabólico; de estos, el componente más frecuente es la obesidad, que al igual que las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, se encuentra muy relacionada con el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, siendo la obesidad, particularmente la visceral, es fuertemente asociada con resistencia a la insulina (60-62).

Existen múltiples vías que participan en la reducción de la sensibilidad a la insulina y la lista de condiciones que pueden provocar la resistencia a ella es muy larga, esta patología se considera uno de los principales factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y se define de acuerdo con los criterios establecidos por las normas del tercer informe del panel de tratamiento de adultos del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP III), a la presencia de tres o más de los siguientes componentes: Glucemia en ayuno ≥ 100 mg/dl, Presión arterial $\geq 130/85$ mm Hg, Obesidad abdominal determinada con circunferencia de cintura > 88 cm en la mujer y > 102 cm en el hombre, Triglicéridos ≥ 150 mg/dl, HDL colesterol en hombres < 40 mg/dl y < 50 mg/dl en mujeres (61-63).

Conceptualmente la obesidad es exceso de grasa corporal, y su definición operacional o clínica, ha sido motivo de controversia, se suele expresar en términos del índice de masa

corporal (IMC), denominado también índice de Quetelet, que se obtiene al dividir el peso de la persona entre el cuadrado de su talla. Los términos obesidad y sobrepeso significan diferentes cosas para distintas personas, varias organizaciones mundiales han utilizado diferentes puntos límites hasta el consenso mundial adoptado por el National Institutes of Health (NIH) en que el sobrepeso se consideró un IMC mayor de 25 y obesidad mayor de 30. La obesidad es el resultado de una combinación sinérgica de ingesta excesiva de calorías, alimentación inadecuada con alta cantidad de grasa y baja en fibra, e inactividad física. En Estados Unidos, Canadá y México se ha convertido en un serio problema que afecta a la población joven. Según la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, en personas de 20 a 69 años de edad, que vivían en poblaciones de más de 15,000 habitantes, utilizando un punto de corte IMC mayor de 30, mostró una prevalencia de obesidad de 21.4%. Esta tiende a aumentar de manera constante desde los 20 hasta los 60 años de edad en cuyo punto la incidencia de obesidad comienza a disminuir. La magnitud del problema se puede cuantificar analizando el efecto de la obesidad sobre la mortalidad de acuerdo a Allison y colaboradores, que indican que entre los adultos que restaban vivos en Estados Unidos al principio de 1991, de 28,000 a 32,500 de ellos no hubieran muerto durante ese año si no hubieran tenido sobrepeso u obesidad (61-68). Además en esta enfermedad el estado de inflamación es continuo, por eso se sugiere que existen vías comunicantes entre el tejido adiposo y la microcirculación, encontrando como evidencia una asociación entre las medidas de adiposidad y función microvascular. El índice cintura cadera, también se correlaciona con enfermedad cardiovascular y elevación de factores inflamatorios como el $TNF\alpha$, ocurriendo un desbalance que favorece la vasoconstricción. Por tal motivo, es importante la pérdida de peso mediante la modificación del estilo de vida, ya que hacerlo se asocia con disminución plasmática de los niveles de marcadores inflamatorios como IL-6, IL-8 y proteína C reactiva, así como la elevación de la concentración circulatoria de adiponectina (33,64, 69,70).

La elevación de la presión arterial, se ha convertido en un problema de salud pública mundial que afecta a casi mil millones de personas y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. En EU afecta a casi 65 millones de adultos, con un incremento

directamente proporcional a la edad. Alrededor de una cuarta parte de las personas con presión arterial elevada no saben que tienen hipertensión, ya que puede ser asintomática hasta que el daño es evidente clínicamente. Muchas veces no es tratada, llevando a la disfunción endotelial por disparo del estrés oxidativo y un estado proinflamatorio, asociada con cambios adversos en el endotelio, permitiendo un estado protrombotico e hipercoagulable. Es reconocido que la disfunción endotelial ocurre en la hipertensión, sin tener en cuenta cual sea la etiología, esencial o secundaria a un proceso renal o endocrino. El daño endotelial persistente puede aumentar sinérgicamente el riesgo de aterosclerosis temprana en presencia de hipertensión, ya que la hipertensión y la hipercolesterolemia, dos de los mayores factores de riesgo ateroscleróticos, causan la activación endotelial focal en arterias de grueso y mediano calibre. La vía común que incita la disfunción endotelial en el estado hipertensivo envuelve la generación de aniones superóxido y disminuye la biodisponibilidad de NO. El NO actúa para mantener el tono vascular. La reducción en la biodisponibilidad del NO parece ser la llave del proceso a través del cual la disfunción endotelial se manifiesta en la etapa temprana de la hipertensión y permite enfermedades vasculares que preceden al desarrollo del proceso aterosclerótico en la vasculatura, lo que permite el desarrollo de daño orgánico. Los pacientes con hipertensión esencial son caracterizados por disfunción endotelial de tiempo de evolución prolongada. Los factores de riesgo están relacionados con la aterosclerosis, la morbilidad y mortalidad cardiovascular, existen importantes datos para mostrar que gran parte de esta carga de morbilidad es secundario a los factores tradicionales de riesgo modificables, como como el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes y la hiperlipidemia, y las opciones de estilo de vida apropiado reducen el riesgo relativo de incidencia de enfermedad cardiovascular hasta en un 90% (23,28, 31-33).

La relación que existe entre la obesidad y los componentes del síndrome metabólico, son incluso más poderosos para la obesidad abdominal (medida en relación de circunferencia de cintura); la mayoría de los investigadores han concluido que la cantidad de grasa visceral se relaciona más con estas anomalías metabólicas; la dislipidemia del

síndrome metabólico consiste en hipertrigliceridemia, valor bajo de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y una proporción mayor de partículas pequeñas densas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), por otro lado, la hipercolesterolemia tiene una gran influencia en la disfunción endotelial (25, 63,71-73).

Sumado a la enfermedad aterosclerótica, tanto coronaria, periférica como cerebrovascular, sigue siendo la principal causa de muerte y discapacidad en muchos países occidentales y continua aumentando como causa de muerte en los países en vías de desarrollo. Por ello, la obesidad y la diabetes se consideran como los grandes factores de riesgo emergentes para esta patología, donde las principales manifestaciones de esta afección incluyen la exacerbación de la disfunción macro y micro vascular (47, 74).

El más importante combustible lipídico de los seres humanos son los ácidos grasos, estos se almacenan en el tejido adiposo, en forma de triglicéridos. Después de ser liberados desde los adipocitos, los ácidos grasos libres son transportados en la sangre unidos a la albúmina y son rápidamente eliminados (en 3 a 4 min) de la circulación; ellos captan ácidos grasos de los triglicéridos circulantes presentes en los quilomicrones y en las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad, la acción de la lipasa de lipoproteína es necesaria para que esto suceda; una vez dentro de estos, los ácidos grasos son reesterificados en triglicéridos para almacenamiento. Las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres en general son más altas en obesos que en no obesos, estas concentraciones altas exponen a los tejidos sensibles como son músculo esquelético, islotes pancreáticos e hígado a exceso de combustible, tal vez relacionado con la mayor tasa de lipólisis; los adipocitos grandes coexisten con el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2, con una relación independiente y negativa entre la grasa subcutánea abdominal y la sensibilidad a la insulina. La relación entre obesidad central, ácidos grasos libres altos e hipertensión arterial es constante. La presión arterial se puede incrementar por varios mecanismos: aumento de volumen sanguíneo circulante, disminución de la relajación vascular y tal vez el aumento del gasto cardiaco; en el pasado se prestó mucha atención a la posibilidad de que la hiperinsulinemia, por su efecto del incremento de la absorción renal del sodio, contribuyera a la hipertensión al aumentar el

volumen sanguíneo circulante, en la actualidad se reconoce al óxido nítrico (NO) como un componente crítico del sistema vasodilatador humano y la insulina tiene la capacidad para incrementar el flujo sanguíneo de músculo esquelético, que es mediado por aumento del NO; la posible explicación bioquímica es que los ácidos grasos libres disminuyen la actividad de síntesis del óxido nítrico endotelial de una manera dependiente de la concentración en células endoteliales cultivadas; parece ser que los ácidos grasos libres interfieren con la vasodilatación mediada por NO y esto puede contribuir a la hipertensión observada en el síndrome metabólico (75-80).

La disfunción endotelial, tiene un papel fundamental en la patogénesis de síndromes coronarios agudos (SCA), como angina inestable, o infarto agudo de miocardio. Incluso, los mediadores derivados de plaquetas, como la serotonina, induce vasoconstricción en presencia de disfunción endotelial, provocando una alteración en el balance vasoconstricción es un desorden sistémico y elemento crítico en la patogénesis de enfermedades ateroscleróticas y sus complicaciones. El endotelio disfuncionante ha perdido sus propiedades protectoras, permite la acción opositora de los factores alergénicos en la pared de los vasos, pavimentando las paredes con aterogénesis y trombosis, y por consiguiente, eventos cardiovasculares. Las acciones pro inflamatorias de la disfunción endotelial tienen potencialmente la tarea de convertir la placa ateromatosa estable en placas inestables que pueden romperse. En etapas tardías de la aterosclerosis, aumenta la inestabilidad de la placa y probablemente predispone la ruptura de la misma ocasionando síndromes clínicos agudos como infarto del miocardio. La reducción de la biodisponibilidad del NO en la disfunción endotelial, puede también facilitar la formación de trombos (74,81, 82).

La disfunción endotelial, es por tanto reconocida como un factor mayor en el desarrollo de la aterosclerosis, hipertensión, falla cardíaca, y es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares, que provee un dato pronóstico importante en adición a los factores de riesgo cardiovasculares clásicos. Estudios recientes han mostrado una asociación inversa entre la elevación de la presión del pulso (PP) y la disfunción endotelial. La presión del pulso, es definida como la diferencia entre la presión arterial

sistólica y diastólica, representa un predictor bien establecido de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Una posible explicación para la asociación entre PP y los resultados cardiovasculares adversos pueden ser dados por el concepto de bidireccionalidad: un incremento del PP es causa y consecuencia de la aterosclerosis. Los factores de riesgo de aterosclerosis, disminuyen la producción y aumentan el consume de NO. Esto inicia la activación de diferentes procesos fisiopatológicos en diferentes lechos vasculares principalmente la aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares. Estos perjudican la vasodilatación endotelio dependiente, contribuyendo a la isquemia miocárdica y ha sido uno de los mecanismos patogénicos del síndrome metabólico. Por ello es crucial detectar pacientes en etapas tempranas de riesgo de aterosclerosis con el fin de alcanzar medidas terapéuticas para prevenir la progresión de enfermedad temprana, y disminuir efectos adversos tardíos (29, 82-85).

El interés de estudiar la presión arterial en personas jóvenes así como los factores que predisponen al desarrollo de hipertensión arterial en edades tempranas ha aumentado con el fin de prevenir el desarrollo de procesos fisiopatológicos que tendrán repercusiones en la edad adulta, específicamente en el riesgo de complicaciones cardiovasculares las cuales se acompañan de elevada morbilidad y mortalidad, el medico familiar es el primer contacto de atención a la salud, cuenta con la facilidad de tener inferencia personal para dar recomendaciones como la medición de la presión arterial, por lo menos 2 veces por mes, en los miembros de la familia que están en edades tempranas, las campañas de salud en las clínicas familiares por lo regular se basan en la medición de glucosa y la toma de presión arterial; y se les dan recomendaciones de acuerdo a las cifras encontradas; con este mismo procedimiento se podría hacer un registro de datos personales, hacer la toma de la presión arterial y las muestras sanguíneas basadas en una punción digital para analizar los datos y detectar a la población en riesgo, para llamarles y examinarlos más acuciosamente. Si se logran determinar los factores hemodinámicos que predisponen a la población a sufrir una disfunción endotelial, se espera que el médico familiar pueda hacer medicina preventiva, este tipo de medicina es la que mejorará los problemas de salud que aquejan a México (86).

Planteamiento del problema

Las enfermedades cardiovasculares son el principal problema de salud en nuestro país, la hipertensión, la diabetes tipo 2 y la obesidad están interrelacionadas, su incremento en la población joven va en aumento, este incremento se atribuye a la falta de actividad física, a una alimentación inadecuada y a un factor hereditario en primera línea, es decir abuelos, padres o hermanos padecen alguno de estos trastornos. La prevalencia actual de hipertensión en México es de 30%, se desconoce la incidencia en los jóvenes, pero en los últimos años ha aumentado considerablemente en edades tempranas. Desafortunadamente pasa por lo menos una década para que el sujeto con problemas de hipertensión presente sintomatología, en este periodo el daño endotelial se establece y puede ser irreversible.

Pregunta de Investigación

¿Es posible diagnosticar tempranamente la disfunción endotelial a través de los cambios de presión arterial relacionados a la variabilidad del Hcto; en jóvenes aparentemente sanos?

¿La respuesta a estos cambios está relacionada a trastornos en los vasos sanguíneos que se correlacionan con alteraciones séricas o antropométricas.

Justificación

Los jóvenes no acuden a revisión médica, a menos que presenten sintomatología, tampoco contemplan el revisarse para saber si tienen riesgo de padecer alguna enfermedad, además si no tiene sobrepeso, se consideran sanos. Sin embargo el aumento de prevalencia de enfermedades cardiovasculares sigue en aumento, contribuyendo importantemente el factor hereditario y el estilo de vida que cada día es más sedentario, lo que influye en el desarrollo de trastornos como la dislipidemia, hiperglucemia e incremento de la presión arterial. Estos trastornos se pueden desarrollar silenciosamente hasta establecer un daño.

El propósito de este estudio es detectar marcadores de riesgo de disfunción endotelial, en etapa temprana, es decir, antes de que se establezca el síndrome metabólico y podamos

intervenir para tratar de revertir el desarrollo de trastornos que conlleven a daño endotelial irreversible.

Estudios preliminares en pacientes con diabetes tipo I y II, así como en mujeres premenopausicas y posmenopausicas, nos han permitido proponer la hipótesis de que la disfunción endotelial puede ser diagnosticada examinando la respuesta endotelial a través de los cambios de viscosidad relacionándolos con la presión arterial media, y correlacionando los posibles cambios vasculares que pueden ser consecuencia de los cambios hemodinámicos como respuesta compensatoria a posibles deficiencias en la función endotelial.

Además el tamizaje para detectar riesgo cardiovascular en poblaciones numerosas, requiere ser práctico y de bajo costo, la correlación que proponemos tiene un costo mínimo y permite analizar grandes grupos por su práctico uso clínico en primer nivel.

Objetivos

Objetivo General

Diagnosticar oportunamente el riesgo de padecer disfunción endotelial a través de la correlación de MAP/Hcto.

Objetivos Específicos

1. Correlacionar los valores de glucosa, colesterol y triglicéridos respecto al resultado del análisis resultante de observar la tendencia entre el Hcto y la presión arterial media en adultos jóvenes de 17 a 25 años de edad del Municipio de Durango.
2. Determinar la diferencia en los cambios de presión arterial media con los cambios de vascularidad respecto a la permeabilidad de los vasos y su tortuosidad verificados a través de capilaroscopia.
3. Correlacionar los niveles séricos de glucosa, colesterol y triglicéridos con los cambios encontrados en la capilaroscopia respecto a la tortuosidad de los vasos sanguíneos y con la relación individual entre la actividad física y el índice de masa corporal

4. Hipótesis

La disfunción endotelial puede ser diagnosticada examinando la respuesta del endotelio a través de la correlación de la presión arterial media con el Hcto.

Esta disfunción podría presentar cambios morfológicos a nivel de los capilares sanguíneos.

El detectar una respuesta inadecuada y cambios en la vascularidad, podría establecerse como marcadores tempranos de disfunción endotelial.

Material y métodos

Lugar, área de trabajo y periodo de estudio

En la Facultad de Medicina y Nutrición U.JE.D. Dentro del periodo comprendido de Junio 2009 a junio 2010.

Definición de población y muestras

Población escolar, invitada por áreas geográficas específicas básicas (AGEBS).

Grupos en estudio

Adultos aparentemente sanos, no fumadores, de 17 a 25 años de edad, ambos géneros.

Adultos con sobrepeso, no fumadores, de 17 a 25 años de edad, ambos géneros.

Universo de estudio

Grupo de adultos de 17 a 25 años de edad pertenecientes a las escuelas seleccionadas por área geográfica específica, de manera aleatoria por medio de AGEBS (Área Geo-Estadística Básica) en el Municipio de Durango.

Criterios de Inclusión:

1. Hombres y mujeres.
17 a 25 años de edad.
2. Que acepten participar y firmen el formato de consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1. Sujetos con diagnóstico previo de trastornos hemorreológicos.
2. Sujetos con antecedentes de trauma o realización de cirugía mayor en los últimos seis meses.
3. Sujetos fumadores. Considerándose fumadores, si en los últimos seis meses consumieron al menos un cigarrillo por día.
4. Sujetos que recibieron hemotransfusión en los últimos seis meses.
5. Mujeres embarazadas.

Tamaño de muestra

Tamaño de muestra “n” para evaluar si la diferencia entre resultados es significativa se realizó con $p = 0.05$, cuando la variabilidad del parámetro en la población (desviación estándar) es σ y la diferencia entre grupos indicativa de una diferencia estadística es δ .

Cálculo del parámetro de no centralidad ϕ

Grupo personas sanas =150 sujetos.

Grupo de personas a analizar =300.

$$\phi = \frac{\delta}{\sigma} \sqrt{\frac{n}{2k}}$$

σ y δ son aproximadamente el 10%. $n = 40$, k el número de grupos = 2, entonces

$$\phi = 3.5$$

Para $\phi = 3.5$, $v_n = k - 1 = 1$, $v_d = k(n-1) = 2(50 - 1) = 88$, $1 - \beta = 0.99$ (45)

Diseño de estudio

Transversal descriptivo.

Conceptualización y operacionalización de variables

Variable Independiente:

- Disfunción endotelial:

Es un desequilibrio entre los efectos protectores y perjudiciales que favorecen la vasoconstricción, la adhesión, la inflamación, el crecimiento, la aterogénesis, la trombosis y la coagulación.

Variable Dependiente: Correlación presión arterial media/hematocrito (MAP/Hcto).

Presión arterial media (MAP) Variable cuantitativa continua. Fue determinada usando la relación: $MAP = D_{iastólica} + 1/3(S_{istólica} - D_{iastólica})$. Para fines de este estudio se consideró la MAP normal en 100 mm/Hg.

Hematocrito (Hcto)

Variable cuantitativa continua. Porcentaje de glóbulos rojos contenidos en el plasma. Para fines de este estudio se consideró Hcto normal en el rango de:

Mujeres (35.9 – 44.6) Hombres (41.5 – 50.4).

Variables intervinientes:

a) Antropometría, b) Marcadores bioquímicos, c) Pletismografía, d) Capilaroscopia.

a) Índice de masa corporal (IMC)

Cuantitativa continua. Se utilizó el criterio de la norma oficial mexicana a la obesidad, enfermedad caracterizada por exceso de tejido adiposo en el organismo. Se determinó la existencia de obesidad en adultos con $IMC \geq 27$ y en población de talla baja con valores con valores > 25 IMC. El criterio diagnóstico se obtuvo aplicando la fórmula propuesta por Quetelet. Índice de Masa Corporal (IMC) = Peso entre la Talla elevada al cuadrado: $IMC = P/T^2$. Con el sujeto sin zapatos, en ropa ligera y en bipedestación.

Peso

Cuantitativa continua. Para fines de este estudio se determinó el peso en básculas con estadímetro Marca Reyes; se reportándose en kilos y gramos.

Talla

Cuantitativa continua. Se determinó utilizando el estadímetro de la báscula, el sujeto se colocó de pie y sin zapatos, con los talones y occipucio en contacto con el estadímetro. La talla se reportó en centímetros.

Porcentaje de grasa corporal

Cuantitativa continua. Para fines de este estudio se consideró alteración en la grasa corporal a los valores >21% en hombres y de >27% en mujeres. La medición se realizó con impedómetro.

b) Marcadores bioquímicos**Glucosa en ayuno**

Variable cuantitativa continua. Para fines de este estudio se consideró glucosa de ayuno al paciente con 8 h previas al estudio sin consumir alimentos. Valores normales de 70 a 100 mg/dl.

Colesterol

Cuantitativa continua. Para fines de este estudio se consideró dislipidemia a los valores de colesterol ≥ 200 mg/dl.

Triglicéridos

Cuantitativa continua. Para fines de este estudio se consideró dislipidemia a los valores de triglicéridos ≥ 200 mg/dl.

Presión arterial

Variable cuantitativa continua. Para fines de este estudio se tomaron los valores limítrofes normales de la presión arterial de acuerdo con el VI Joint National Committee Recommendation.

Capilaroscopia

El procedimiento se basó en el procesamiento digital de imágenes de la microcirculación de la conjuntiva bulbar. Se iluminó el ojo con una luz tangencial y filtro verde, y se televisó

la superficie a través de un objetivo microscópico de 10X. El procedimiento duró 3 min, fue indoloro, y no causa molestias al participante.

Se analizó capilares sin circulación, y tortuosidad de los vasos.

Variables confusoras

Edad: Cuantitativa continua. Para fines de este estudio se consideró la edad en años cumplidos de acuerdo a la fecha de nacimiento.

Sexo: Variable cualitativa. Se determinó el sexo de acuerdo al fenotipo.

Descripción del equipo e instrumentos

Lámpara de hendidura modificada con filtro verde y cámara para filmación de la microcirculación.

Báscula de pedestal marca Monterrey.

Esfigmomanómetros automáticos marca Microlife®.

Cinta métrica.

Accutrend® GCT Aparato de medición de química seca para determinar colesterol, triglicéridos y glucosa.

Equipo HITACHI 912 marca ROCHE® para la confirmación de las alteraciones en glucosa, colesterol y triglicéridos.

Microcentrífuga Para la medición del Hcto capilar.

Población de muestreo

Previo al inicio del estudio, se realizaron sesiones de trabajo con los participantes: tesisistas, químicos y responsables del laboratorio; a efecto de estandarizar los criterios y técnicas de medición de las variables, y resolver los problemas de planeación que se pudieran presentar en el desarrollo del proyecto.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética U.C.S.D. y revisado por el comité de publicación mixto U.J.E.D. y U.C.S.D.

El proceso de integración de la muestra se realizó en las escuelas de licenciatura del municipio de Durango, escogidas aleatoriamente por AGEBS. Se acudió a las instituciones educativas para pedir la autorización de los directivos, se les presentó por escrito información clara y completa del contenido del proyecto.

Se les explicó a los participantes ampliamente en qué consistiría su participación y una vez que aceptaron se continuó a la realización de un historial clínico dirigido, en el cual se registró: dirección de casa, trabajo y teléfonos en los que se les pudiera localizar. Una vez terminado el cuestionario se realizaron mediciones antropométricas y las serológicas.

Técnicas de análisis y procedimiento de recolección de información.

Mediciones antropométricas.

Peso

Se estandarizó en básculas con pedestal, pidiéndole al paciente que subiera a la báscula con ropa ligera y sin zapatos.

Talla

Se midió en el mismo tiempo que el peso en las básculas, colocando al sujeto participante de espaldas y con el occipucio en contacto con el estadímetro, sin zapatos y con ropa ligera.

Se puso al sujeto sentado correctamente y con el analizador de grasa corporal en sus manos, se capturó peso, talla, edad y sexo para determinar porcentaje de grasa corporal tomando como normalidad para los hombres de 17-21% y para las mujeres de 23-27%.

Presión arterial

Se le pidió al paciente se sentara por 5 minutos, y se midió la presión arterial con un esfigmomanómetro semiautomático de marca “microlife”, con un método de medición oscilométrico que permite una medición rápida y fiable de la presión arterial sistólica, diastólica y de la frecuencia del latido cardiaco. El aparato dispone de una pantalla de cristal líquido, con la cual se visualiza la cifra de presión arterial y la presión del brazalete durante toda la medición. Se colocó el brazalete en el brazo izquierdo cuidando que el borde inferior del brazalete estuviera entre 2 y 3 cm por encima del codo y que el sensor estuviera a nivel de la arteria braquial izquierda. Se ajustó el extremo libre del brazalete y se cerró. Se extendió el brazo sobre la mesa (con la palma de la mano hacia arriba)

cuidando de que el brazalete quedara a la altura del corazón, insuflando hasta 200 mmHg y registrando el promedio de 3 mediciones con un intervalo de 5 min.

Se considero como rango normal 120/80mmHg.

Al término de las mediciones antropométricas se le realizó al participante una punción con lanceta, previo aseo de la zona, para obtener muestra sanguínea en 2 tubos capilares heparinizados, de los cuales uno se usa para medir glucosa, colesterol y triglicéridos en el aparato de química seca Accutrend® GCT y el otro tubo para medir Hcto capilar en la microcentrífuga.

Marcadores bioquímicos

Determinación de colesterol

Se colocó una gota de sangre capilar fresca en la tira reactiva de colesterol; se desarrolló una reacción química que el dispositivo mide con modificación cromática, el aparato tardó 180 segundos en dar la lectura de cada medición.

Se consideraron normales, valores inferiores a 200 mg/dl. Intervalo de medición: 150 – 300 mg/dl.

Determinación de triglicéridos

Se colocó una gota de sangre capilar fresca en la tira reactiva de triglicéridos. La reacción cromática es medida en el mismo aparato, tarda el mismo tiempo en dar la lectura a cada medición.

Valores normales: Inferiores a 200 mg/dl. La linealidad del procedimiento está asegurada en el intervalo de 70 mg/dl hasta 600 mg/dl.

Determinación de glucosa

Se colocó una gota de sangre capilar fresca en la tira reactiva de glucosa, el equipo de medición Accutrend registró el cambio de color, con la ayuda de los datos introducidos previamente a través de la codificación, tradujo la señal de medición obtenida en el resultado cuantitativo de la medición, el cual tardó 12 segundos en dar la lectura de cada medición. Valores normales: 70 a 100 mg/dl. La linealidad del procedimiento está

asegurada en el intervalo de 20 mg/dl hasta 600 mg/dl. Principio de la prueba: reacción glucosa oxidasa-mediador.

Determinación de Hcto

Para este estudio se utilizó el micrométodo, con un tubo de Hcto capilar heparinizado de capacidad de 200 µl y 7 cm de longitud, el cual fue llenado por capilaridad, por el punto de punción de flujo libre hasta la marca del microtubo. Se sella un extremo con tapón de plástico, se centrifuga a 1500/rpm durante 3 min. Los valores normales para el hombre: 41.5 a 50.4 y para mujeres de 35.9 a 44.6.

Capilaroscopia

En seguida los participantes pasaron al lugar donde se encuentra la lámpara de hendidura, pidiéndole se sentara y colocaran el mentón y su frente en el aditamento de la lámpara de hendidura, desviando la vista hacia el lado izquierdo para poder realizar la grabación en la conjuntiva de su ojo derecho extremo superior externo e iniciar a grabar las imágenes por espacio de 30 segundos en 2 ocasiones, registrándose cualitativamente con una +(poca), ++(medio) y +++(abundante) la tortuosidad, velocidad de circulación, en los capilares así como observaciones de características específicas.

Diseño de investigación

Transversal descriptivo.

Organización y análisis de datos

Los resultados son presentados con media y desviación estándar. Los datos de cada grupo fueron analizados pidiendo los servicios del laboratorio NOVA y análisis posteriores de calculados usando GraphPad Prism 4.01 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Se realizó análisis de regresión múltiple usando OriginPro 7.5 software (Origin lab, Northampton, MA). Los cambios fueron considerados estadísticamente significativos si $p < 0.05$.

Aspectos éticos

No existieron problemas éticos de riesgo para los participantes. Se contó con la carta firmada de consentimiento y participación voluntaria de los sujetos en estudio.

La información fue manejada en estricta confidencialidad.

Se le entregó un informe médico a cada uno de los participantes, explicándoles las implicaciones de sus resultados así como el consejo para su atención médica.

Se informó a los participantes sobre los objetivos de la investigación, teniendo siempre la opción de abstenerse de participar en este estudio.

Esta investigación se sometió a lo dispuesto por la Ley General de Salud y al Reglamento de la investigación Biomédica por el Código Sanitario Mexicano Este estudio de investigación se ajustó a las disposiciones éticas que para la investigación médica tiene la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Nos apegamos a los criterios de Helsinki.

RESULTADOS

Se estudiaron 300 jóvenes, en el grupo de los sanos 66 mujeres y 84 hombres, el mismo número pareado por sexo y edad en el grupo de los participantes con sobrepeso, en edades de 17-25 años, con un promedio de 19.95 ± 2.33 . En esta población se encontraron antecedentes hereditarios directos de hipertensión arterial en padres o abuelos; en el 70%, para diabetes mellitus tipo 2 un 62.4%, con obesidad el 48.7%, con antecedentes de infarto agudo al miocardio el 24.8%.

El 47.29% de los participantes realizaba ejercicio por lo menos 4 veces por semana de manera intensa; cabe mencionar que ninguno de los participantes en este estudio fumaba, ya que el tabaquismo fue un criterio de exclusión.

Las medidas antropométricas se muestran en la Tabla 1 dividida en géneros.

Tabla 1. Medidas antropométricas de la población estudiada.

Tabla 1. Medidas antropométricas

	Mujeres	Hombres
Peso, Kg	61.2 ± 8.3	83.1 ± 6.8
Estatura, m	1.50 ± 0.60	1.75 ± 0.05
IMC	24.0 ± 2.8	26.0 ± 2.1
MAP, mmHg	83.0 ± 6.8	88.0 ± 6.1

*Presión sistólica y diastólica expresada en mmHg

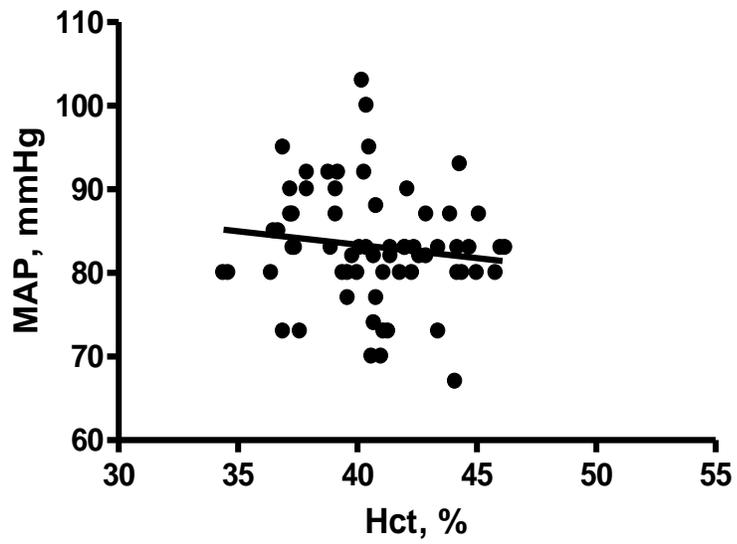
Los resultados de la bioquímica sanguínea se presentan en la Tabla 2.

	Mujeres	Hombres
Hematocrito, % (*)	42.4 ± 2.9	49.0 ± 3.0
Glucosa, mg/dl	85.0 ± 7.5	89.7 ± 9.1
Colesterol, mg/dl	171 ± 33	181 ± 39
Triglicéridos, mg/dl	118 ± 58	167 ± 102
HDL, mg/dl	52 ± 16	45 ± 11
LDL, mg/dl	101 ± 27	109 ± 32
Viscosidad sanguínea, cP (*)	4.50 ± 0.65	6.11 ± 0.95
Viscosidad Plasmática, cP	1.70 ± 0.36	1.67 ± 0.29

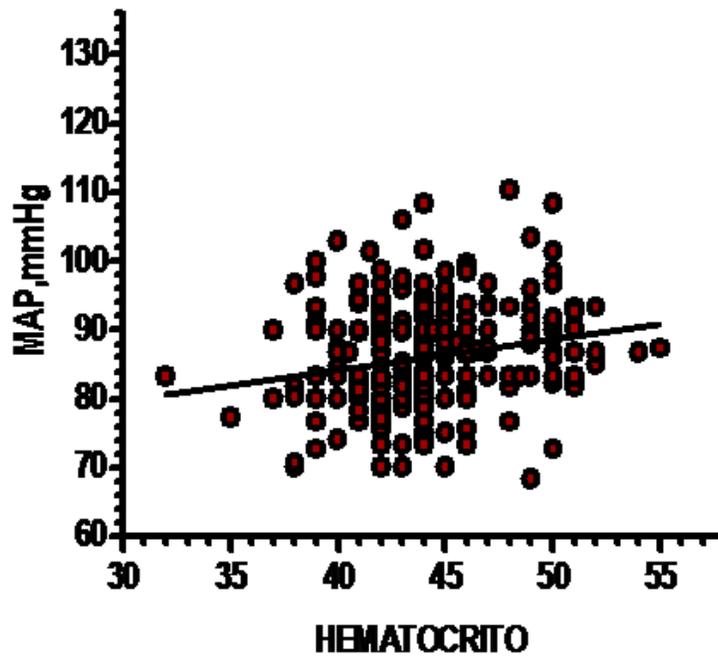
(*) Statistically significantly different, $p < 0.05$

No hubo diferencias significativas al comparar el grupo con sobrepeso vs sanos, en los valores sanguíneos, tampoco encontramos diferencias en la medición de capiloroscopy. En la relación Map/Hcto la diferencia fue significativa grafica 1,2.

Sujetos sanos



Sujetos con sobrepeso



DISCUSIÓN

Es esencial para la salud la función endotelial adecuada, que se ejerce principalmente a través de la expresión de mediadores bioquímicos. Su función más significativa es la regulación del tono vascular en la proporción necesaria para mantener la presión arterial en valores normales y determinar una adecuada perfusión tisular. Esta función es ejercida por medio de la síntesis y secreción del óxido nítrico (NO).

Este mecanismo se eslabona y controla la relación entre fenómenos mecánicos relacionados a la presión y el flujo de la sangre con las necesidades metabólicas del tejido, se basa en la capacidad del endotelio de detectar el nivel de la tasa de corte al cual está sometido lo que directamente controla la producción de NO.

Esto da como consecuencia que el proceso de autorregulación reaccione a todo factor que varía la tasa de corte, incluyendo la viscosidad sanguínea determinada principalmente por el Hcto, lo que se evidencia en la población sana por la regulación de la presión arterial media dentro de la normalidad a pesar de las significativas variaciones de Hcto, determinadas por razones genéticas, ambientales y dietéticas.

En los resultados, se muestra la inhabilidad de la circulación de mantener la presión arterial a niveles normales frente a cambios del Hcto, esto puede ser indicativo de una función deficiente del endotelio, lo que puede llevar a un estado pre-hipertensivo lo que constituye un riesgo cardiovascular en individuos que presentan Hcto superiores e inferiores al rango normal, siempre y cuando la eritrocitosis o anemia no se presente. En consecuencia la falta de regulación de la presión arterial con respecto al Hcto puede constituir un factor predictivo de daño endotelial.

La patología intrínseca del endotelio puede ser diagnosticada clínicamente por la incapacidad del mismo a reaccionar a estímulos que promueven la relajación del músculo liso. Por otro lado las mediciones en el análisis morfológico de la microcirculación que se realizaron por medio de la capilaroscopia, permitieron valorar cualitativamente la

morfología de los capilares y su funcionalidad, proporcionando una ventana importante sobre el inicio de la patología vascular, que en fase preclínica se desarrollan silenciosamente. Creemos que no encontramos diferencias debido a que se trata de gente joven y probablemente el daño vascular se presenta morfológicamente con más tiempo de evolución.

Estas consideraciones sugieren explorar la capacidad predictiva de la medición del enlace Hcto/MAP, ya que la variabilidad del Hcto determina una variabilidad de viscosidad sanguínea, y por lo tanto de resistencia vascular periférica. La relación entre el Hcto y la viscosidad sanguínea es exponencial, y por lo tanto pequeños cambios en los valores normales de este, tienen un desproporcionado efecto sobre la viscosidad, lo que aumenta la sensibilidad de esta medición.

CONCLUSIONES

La capacidad de reaccionar a cambios de la viscosidad sanguínea se encuentra disminuida cuando existe disfunción endotelial. La viscosidad de la sangre está determinada principalmente por el Hcto. La población presenta una variabilidad natural del mismo, lo que permite eslabonar el control de la vasodilatación relacionado al endotelio con el Hcto prevalente, influyendo estos factores sobre la presión arterial media (MAP).

Esta relación en individuos sanos es de escasa relevancia, dado que el aumento de MAP determinado por el de la viscosidad, es corregido por el crecimiento de tasa de corte (shear stress) y la producción de óxido nítrico (NO) producido por el aumento de viscosidad. Este efecto es moderado en parte por el incremento de barrido del NO debido al aumento de hemoglobina.

Estos estudios presentan un componente clínico en el cual se propone establecer la relación entre Hcto y MAP para tamizar poblaciones numerosas y ser sometidas a este examen simple, para después buscar intencionadamente el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares precedidas por una disfunción endotelial.

La aplicación de este concepto permitirá que en el ejercicio de la especialidad de medicina familiar se pueden detectar a través de bases de datos debidamente recolectadas

precozmente en las poblaciones para realizar estrategias de prevención primaria; pero, además, se podrán identificar los pacientes de mayor riesgo, con la identificación muy precoz de la enfermedad a través de hallazgos fisiopatológicos que permitirán definirlos como "pacientes vulnerables". Estos pacientes deberán realizar prevención secundaria a pesar de que aún no presenten manifestaciones clínicas de enfermedad. Atendiendo a este nuevo paradigma podemos desarrollar, a manera de modelo, un pensamiento estratégico para atender la salud de la población y retrasar lo máximo posible los eventos producidos por la arteriosclerosis coronaria. No es posible estudiar ni tratar a toda la población adulta como pudiera interpretarse de los estudios multicéntricos que hoy están demostrando que bajar los niveles de colesterol reduce la tasa de eventos y la mortalidad incluso en la población con valores normales. Sin embargo estos estudios nos advierten que existe una población aparentemente o clínicamente "normal" que igualmente se beneficia del tratamiento, nuestro objetivo será identificarlos. En el año 2020, el aumento de la población mundial y la mayor sobrevivencia incrementarán el número absoluto de pacientes con enfermedad coronaria; aun cuando descienda el porcentaje de mortalidad, los recursos no alcanzarán para la cantidad de enfermos de la pandemia cardiovascular. Nuestro desafío será entonces evitar o postergar la enfermedad, para esto deberemos encontrar y utilizar algoritmos integradores de detección y pronóstico. A diferencia de lo que generalmente sucede hoy en el primer nivel de atención como organización sanitaria descentralizada de los hospitales, garantizar la formación y la educación continua multidisciplinaria; es un aspecto que suele estar desatendido cuando los profesionales de la salud no tienen actividad docente dentro del hospital (87-89).

Este descuido no genera incentivos académicos y en pocos años el profesional dedicado a esta tarea se encuentra desenganchado de un proyecto académico y hasta tiene dificultad para reconocimientos curriculares. El diseño moderno en la composición profesional de los centros de atención primaria tiene además como efecto evitar las demoras en las listas de espera para tratamientos y se establecen diagnósticos más precoces con el consiguiente beneficio de tratar patologías menos severas. Por lo tanto proponemos el énfasis en la prevención y detección de poblaciones en riesgo y pacientes vulnerables, fortaleciendo el primer nivel de atención, con acceso rápido al segundo nivel

que permitan detectar alteraciones funcionales precoces. Hemos fracasado por ahora en trasladar los avances en el conocimiento científico y el desarrollo tecnológico, a una organización que nos permita un impacto sanitario para impedir o retrasar la aparición de la enfermedad cardiovascular y esto es un grave problema no sólo nuestro sino de la humanidad. Hasta el momento progresamos sólo en la medicina reparadora, pero la epidemia cardiovascular continúa con igual incidencia de aparición. La utilización racional de los recursos y la universalidad; nos permitirá poco a poco avanzar hasta tener la capacidad de implementar medicina preventiva, este tipo de prevención se puede realizar de la manera más simple utilizando la relación Hcto/Map sobretodo en población aparentemente sana, joven y con supuesto poco riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (87-89). Las recomendaciones que hacemos una vez analizado el trabajo realizado son que, a nivel institucional podrían ser el elaborar una base de datos ordenada con el registro de la presión arterial, las mediciones antropométricas y los laboratorios sanguíneos, que se analizaran cada 6 meses y se les llamara a la población que quedara en el rango de riesgo; para los derechohabientes, la constante invitación a realizarse junto con toda la familia las mediciones que podemos utilizar como algoritmos que ayudan a la detección y prevención temprana de disfunción endotelial, y para los médicos familiares, hacer énfasis en la implementación de la medicina preventiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Néstor A. Pérez Baliño. Epidemia cardiovascular: Disfunción endotelial y prevención Una hipótesis y una propuesta revista del CONAREC, 18(67):107-115,2002.
2. Pineda Gómez, M. Diagnóstico de la hipertensión arterial sistémica. Texto de Cardiología. Bogotá: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. 354-363. 2007.
3. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de cooperación. México. Salud y desarrollo. OMS, 2006.
4. Reiss Allison B.; Nath, Arup K.; Nath, Bipasha; Anwar, Kamran. Endothelial Dysfunction in the Hypertensive State: Mechanisms of Hypertensive Cardiovascular Complications. Current Hypertension Reviews, Bentham Science Publishers, 4: 303-312, November 2008.
5. Gong KW, Zhu GY, Wang LH. Effect of active oxygen species on intimal proliferation in rat aorta after arterial injury. Journal of Vascular Research; 33:42-46; 1996.
6. Liao F, Andabili A, Qiao JH. Genetic evidence for a common pathway mediating oxidative stress, inflammatory gene induction, and aortic fatty streak formation in mice. Journal of Clinical Investigation; 94:877-884. 1994.
7. Steinberg D: Antioxidants and atherosclerosis: A current assessment. Circulation; 84:1420-1425; 1991.
8. John Y J, Shyy, Shu. Role of Integrins in Endothelial Mechanosensing of Shear Stress. Circulation Research; 1:769-775; 2002.
9. Irace C, Cortese C, Carallo C, Farinara E, Gnaso A. Wall Shear Stress Is Associate With Intima Media Thickness and Carotid Atherosclerosis in Subjects at Low Coronary Heart Disease Risk. Stroke, 35:464; 2004.
10. Chhabra Namrata. Endothelial dysfunction, a predictor of atherosclerosis. Internet Journal of Medical Update, 4: 33 -41; 2009.
11. Douglas B. Cines, Eleanor S. Pollak, Clayton A. Buck, Joseph Loscalzo. Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders. Blood; 91:3527-3561; 1998.

12. Glagov S, Zarins C, Giddens DP. Hemodynamics and atherosclerosis: Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 112:1018-1031; 1988.
13. Rissanen J, Hudson R, Ross R. Visceral adiposity, androgens, and plasma lipids in obese men. *Metabolism*, 43:1318-1323. 1994.
14. Abane N, Garg A, Peshock RM: Relationships of generalized and regional adiposity to sensitivity in men. *Journal of Clinical investigation*, 96:88-98, 1995.
15. Marcus MA, Murphy L, Pi-Sunyer X: Insulin sensitivity and serum triglyceride level in obese white and black women: Relationship to visceral and truncal subcutaneous fat. *Metabolism*; 48:194-199; 1999.
16. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR. Hyperlipidemia in coronary heart disease, genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *Journal of Clinical investigation*; 52:1544-68; 1973.
17. Ross R. Atherosclerosis and inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*; 340:115-126; 1999.
18. Douglas B. Cines, Eleanor S. Pollak, Clayton A. Buck, Et. Al. Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders. *Blood*; 91:3527-3561; 1998.
19. John Y J, Shyy, Shu. Role of Integrins in Endothelial Mechanosensing of Shear Stress. *Circulation Research*; 1: 769-775; 2002.
20. Irace C, Cortese C, Carallo C, Farinero E, Gnaso A. Wall Shear Stress Is Associate With Intima Media Thickness and Carotid Atherosclerosis in Subjects at Low Coronary Heart Disease Risk. *Stroke*, 35:464, 2004.
21. Guerrero Romero F, Rodríguez Morán Martha. Inflamación y diabetes. *Diabetes Mellitus*. McGraw-Hill Interamericana 3a edición; México D.F.10:203-214.
22. Oren Traub, Bradford C. Berk. Laminar Shear Stress Mechanisms by WICH endothelial Cells Transduce an Atheroprotective Force. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*; 18:677-685, 1998.

23. Bakker, Wineke; Eringa, Etto; Sipkema, Pieter; van Hinsbergh, Victor; Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity; *Cell and Tissue Research*; 335: 165–189; 2009.
24. Yinong Jian, Katsuhiko Kohara, Kunio Hiwada. Association between Risk Factors for Atherosclerosis and Mechanical Forces in Carotid Artery. *Stroke*; 31: 2319-2324, 2000.
25. Goch, Aleksander; Banach, Maciej; Mikhailidis, Dimitri; Rysz, Jacek; Henryk, Jan; Endothelial Dysfunction in Patients with Noncomplicated and Complicated Hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 31: 20–30, 2009.
26. Ghiadoni, Lorenzo; Versari, Daniele; Giannarelli, Chiara; Faita, Francesco; Taddei, Stefano; Non-Invasive Diagnostic Tools for Investigating Endothelial Dysfunction; *Current Pharmaceutical Design*; 14:3715-3722, 2008.
27. Liao F, Andabili A, Qiao JH. Genetic evidence for a common pathway mediating oxidative stress, inflammatory gene induction, and aortic fatty streak formation in mice. *Journal of Clinical Investigation*; 94:877-884; 1994.
28. Versari, Daniele; Daghini, Elena; Viridis, Agostino; Ghiadoni, Lorenzo; Taddei, Stefano; Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension; *British Journal of Pharmacology*; 157: 527–536; 2009.
29. Dobarro, D; Gómez Rubín, M; Sanchez Recalde, A; Moreno, R; Galeote, G; Jimenez Valero, S; Calvo, L; López de Sá, S; López Sendón, J. L; Current Pharmacological Approach to Restore Endothelial Dysfunction; *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 7: 212-222, 2009.
30. Sibal, L; Aldibbiat, A; Agarwal, S; Mitchell, G; Oates, C; Razvi, S; Weaver, J; Shaw, J; Circulating endothelial progenitor cells, endothelial function, carotid intima–media thickness and circulating markers of endothelial dysfunction in people with type 1 diabetes without macro vascular disease or micro albuminuria; *Diabetología*, 52: 1464–1473; 2009.
31. Hirooka, Yoshitaka; Kimura, Yoshikuni; Sagara, Yoji; Ito, Koji; Sunagawa, Kenji; Effects of valsartan or amlodipine on endothelial function and oxidative stress after one year follow-up in patients with essential hypertension; *Clinical and Experimental Hypertension*; 30 :267–276; 2008.

32. Viridis, A; Ghiadoni, L; Versari, D; Giannarelli, C; Salvetti, A; Taddei, S; Endothelial Function Assessment in Complicated Hypertension; *Current Pharmaceutical Design*, 14: 1761-1770; 2008.
33. Wang, Jingli; Widlansky, Michael; Lifestyle Choices and Endothelial Function: Risk and Relevance; *Current Vascular Pharmacology*, 7: 209-224, 2009.
34. AHA Scientific statement. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. A statement from the Council on clinical cardiology (Subcommittee on exercise, rehabilitation and prevention) and the Council on nutrition, physical activity and metabolism (Subcommittee on physical activity). *Circulation*; 107: 3109-3119; 2003.
35. Gross ER, LaDisa JF, Weihrauch D, Olson LE, Kress TT, Hettrick DA, Pagel PS, Wartier DC, Kersten JR. Reactive oxygen species modulate coronary wall shear stress and endothelial function during hyperglycemia. *American Journal of Physiology. Heart and Circulation Physiology*, 23: 1552-1559; 2003.
36. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H; Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 112:1821–1830; 2003.
37. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, Oxidative Damage and Oxygen Deprivation Stress: a Review. *Annals of Botany*, 91:179-194; 2003.
38. Szabo C, Ischiropoulos H, Radi R; Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery* 6: 662–680; 2007.
39. Heffernan KS, Fahs CA, Ranadive SM, Patvardhan EA. L-Arginine as a Nutritional Prophylaxis Against Vascular Endothelial Dysfunction With Aging. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 15(1):17-23; 2010.
40. Schnyder B, Pittet M, Durand J, Schnyder CS. Rapid effects of glucose on the insulin signalling of endothelial NO generation and epithelial Na transport. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 282:87-94; 2002.

41. Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: Effects of training in health and cardiovascular disease. *The FASEB Journal*, September, 14:1685-1696; 2000.
42. Hare MJ. Nitroso –Redox Balance in the cardiovascular System. *New England Journal of Medicine*, 8:2122-2134; 2004.
43. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Scutte K, Kurum G, Malesa R. Treatment of Symptomatic Diabetic Polyneuropathy With the Antioxidant α Lipolic Acid. *Diabetes*, 22:1296-1301; 1999.
44. Barzilay IJ, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, Tracy RP. The Relation of Markers of Inflammation to the Development of Glucose Disorders in the Elderly. *Diabetes*, 50:2384-2389; 2001.
45. Gros ER, La Disa JF, Weihrauch D, Olso LE, Kress TE, Hettrick Da, Pagel PS, Wartier DC, Kersten JR. Reactive oxygen species modulate coronary wall shear stress and endothelial function during hyperglycemia. *American Journal of Physiology. Heart and Circulation Physiology*; 23:1552-1559; 2002.
46. Salas A, Panés J, Elizalde JI, Casadevall M, Anderson DC, Granger DN, Piqué JM. Mechanisms responsible for enhanced inflammatory response to ischemia-reperfusion in diabetes. *American Journal of Physiology. Heart and Circulation Physiology*; 275:1773-178; 1998.
47. Potenza MA, Gagliardi S, Nacci C, Carratu MR, Montagnani M. Endothelial dysfunction in diabetes: from mechanisms to therapeutic targets. *Current Medicinal Chemistry*, 16, 94-112; 2009.
48. Posadas Sánchez R, Posadas Romero C, Zamora González J, et al. Lipid and lipoprotein profiles and prevalence of dyslipidemia in Mexican adolescents. *Metabolism*; 56:1666–72; 2007.
49. Medina Urrutia A, Juárez Rojas JG, Martínez Alvarado R, et al. High-density lipoprotein subclasses distribution and composition in Mexican adolescents with low HDL cholesterol and/or high triglyceride concentrations, and its association with insulin and C-reactive protein. *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 201: 392-397; 2008.

50. Salazar-Vazquez MA, Salazar-Vazquez BY, Intaglietta M, Cabrales P. Nonobese, exercising children diagnosed with dyslipidemia have normal C-reactive protein. *Journal of Vascular Health and Risk Management*; 5: 65 – 72; 2008.
51. Kameneva M.V, Watach MJ, Borovetz HS. Gender difference in rheologic properties of blood and risk of cardiovascular diseases. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 21: 357–363; 1999.
52. Belin de Chanteme`le, Eric; Irfan Al; Mintz, James; Stepp, David. Obesity induced-insulin resistance causes endothelial dysfunction without reducing the vascular response to hind limb ischemia; *Basic Research in Cardiology*; 104: 707–717; 2009.
53. Vanhoutte PM, Feletou M, Taddei S. Endothelium-dependent contractions in hypertension. *British Journal of Pharmacology*; 144: 449–458; 2005.
54. Zimmet P, Dowse G, Finch C, Serjeantson S, Kin H. The epidemiology and natural history of NIDDM-lessons from the South Pacific. *Rev Diabetes and Metabolism* 1990; 6:91-124; 1990.
55. Zimmet P, Taylor R, Ramp P, King H, Sloman G, Raper LR, Hunt D. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in the by racial (Melanesian and Indian) population of Fiji: a rural- urban comparison. *American Journal of Epidemiology*; 118:673-688; 1983.
56. Jakson WPU. Epidemiology of diabetes in South Africa. *Advances in metabolic disorders*; 9:111-146; 1978.
57. Bermudez P, Valmore, Cano P, Clímaco, Souki, R Aida et al. Homeostasis Model Assessment (HOMA) en Pacientes Diabéticos Tipo 2. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 19:53-57; 2000.
58. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics*; 115:500-503; 2005.
59. Zullo MD, Dolansky MA, Jackson LW. Metabolic syndrome identification and management in cardiac rehabilitation. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*; 00:1-8; 2010.

60. Mc Keigue PM, Marmot MG, Syndercombe Court YD, Coitter DE, Rahman S, Riemersma RA. Diabetes hyperinsulinemia and coronary risk factors in Bangladeshis in East London, *British Journal of Heart*; 60:390-396; 1998.
61. Knowler WC, Pettitt Dj, Saad MF, Bennett PH. Diabetes pathogenesis. *Diabetes and Metabolism Reviews*; 6:1-27; 1990.
62. Dowse GK, Gaareeboo H, Zimmet PZ, Alberti KGMM, Tuomilehto J, Fareed D, Brissonette LG, Finch CF. For the Mauritius Non communicable Disease Study Group: High prevalence of NIDD impaired glucose tolerance in Indian Creole and Chinese Mauritians. *Diabetes* 1990; 39:390-396.
63. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*; 112: 2735-2752; 2005.
64. Stern MP, Haffner SM. Type II diabetes and its complications in Mexican Americans. *Diabetes and Metabolism Reviews*; 6:29-45; 1990.
65. Fujimoto WY, Bergstrom RW, Newell. Morris LL, Leonetti DL. Nature and Nurture in the etiology of type 2 diabetes mellitus in Japanese Americans. *Diabetes and Metabolism Reviews*; 5:607-256; 1989.
66. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in the U:S population aged 20-74 yr. *Diabetes*; 36:523-534; 1987.
67. Zimmet PZ. Primary prevention of diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 11:258-262; 1988.
68. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *Journal American Medical Association*: 289: 1799–1804; 2003.
69. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, et. Al. Diet and lifestyle recommendations Revision 2006 A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*; 114; 82-96; 2006.

70. Guerrero Romero F, Rodríguez Morán Martha. Diabetes mellitus: un análisis de mortalidad por causa básica. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*; 34,43-48; 1996.
71. González Ortiz M, Martínez Abundis E. *Diabetes Mellitus*. McGraw-Hill Interamericana 3a edición; México D.F.10:203-214.
72. Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico. *Revista Mexicana de Cardiología*; 13:4-30; 2002.
73. Pouliot M, Despres JP, Nadeau A. Visceral obesity in men: Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoproteins levels. *Diabetes*, 41:826-834; 1992.
74. Lena Vega G. Results of Expert Meetings: Obesity and Cardiovascular Disease. *American Heart Journal*; 142:1108-16; 2001.
75. Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (Syndrome X) in a biracial (Black-White) population of children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes*; 49:1042-8; 2000.
76. Vargas Ancona L. *Obesidad en México*, Fundación Mexicana para la salud, A.C.; 1:5-8; 1998.
77. Pi Sunyer XF(Ed) Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults – The evidence report. *Obesity Research*; 6:51s-210s; 1998.
78. Plankey MW, Stevens J, Flegal KM: Prevention equations do not eliminate systematic error in self –reported body mass index. *Obesity Research*; 5:308-314; 1997.
79. Allison DB, Faith MS, Heo M. Meta- analysis of the effect of excluding early deaths on the estimated relationship between body mass index and mortality. *Obesity Research*, 7:342-354; 1999.
80. Bonora ES, Del Prato S, Bonadonna RC: Total body fat content and fat content topography are associated differently with in vivo glucose metabolism in no obese and obese non diabetic woman. *Diabetes*; 41:1151-1159; 1992.

81. Beigel, Roy; Dvir, Danny; Arbel, Yaron; Shechter, Alon; Feinberg, Misha; Shechter, Michael; Pulse pressure is a predictor of vascular endothelial function in middle-aged subjects with no apparent heart disease. *Vascular Medicine*, 15: 299–305; 2010.
82. Žižek, Bogomir; Poredoš, Pavel; Increased left ventricular mass and diastolic dysfunction are associated with endothelial dysfunction in normotensive offspring of subjects with essential hypertension; *Blood Pressure*; 16: 36–44; 2007.
83. Yinong Jian, Katsuhiko Kohara, Kunio Hiwada. Association between Risk Factors for Atherosclerosis and Mechanical Forces in Carotid Artery. *Stroke*; 31: 2319-2324; 2000.
84. Gross ER, LaDisa JF, Weihrauch D, Olson LE, Kress TT, Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. Reactive oxygen species modulate coronary wall shear stress and endothelial function during hyperglycemia. *American Journal of Physiology. Heart and Circulation Physiology*, 23:1552-1559; 2003.
85. V Lahera E Cediell, N de las Heras, S Vázquez Pérez, D Sanz-Rosa, B Vázquez-Cruz, V Cachofeiro. Alteraciones del endotelio en la hipertensión.
86. Abreu LM. Programa Nacional de Actualización Continua Para Médicos Pediatras. PAC; 15:11-43, 2002.
87. Hasdai D.; Raymond J.G.; R. Holmes D., Stuart T. H.; Amir L., Coronary Endothelial Dysfunction in Humans Is Associated With Myocardial Perfusion Defects. *Circulation* 96: 3390-3395, 1997.
88. Pérez Baliño N., Masoli O., Sosa Liprandi A. Usefulness of radionuclide ventriculography in assessment of coronary artery spasm. *Am J Cardiol* 1987; 59:552-558.
89. Nabel E. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation*. 77(1): 43-52, 1988.

ANEXOS 1

CARTA DE PARTICIPACIÓN INFORMADA

Durango, Dgo. a ___ de _____ de 200__

Por medio de la presente:

Acepto participar en el proyecto de investigación **Factores hemodinámicos predisponentes a la disfunción endotelial en jóvenes con riesgo de hipertensión.**

Propuesto por la Dra. Beatriz Y. Salazar Vázquez, trabajo en conjunto con el equipo de trabajo del Departamento de Bioingeniería de la Universidad de California en San Diego dirigido por el Dr. Marcos Intaglietta.

El objetivo de este estudio es:

Detectar oportunamente si existe un riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares. Se me ha informado que mi participación consistirá en aceptar la realización del procedimiento para filmar imágenes digitales de la microcirculación en el ojo, esto consiste en dirigir una luz tangencial hacia la conjuntiva bulbar (parte blanca del globo ocular) a través de un filtro verde. Se me ha informado que procedimiento dura algunos minutos, es indoloro, y no causa daño, será realizado por personal capacitado y asesorado por el Dr. Jorge Ramírez Mc Lean, oftalmólogo. Quien forma parte del equipo de trabajo en esta investigación.

Se me ha explicado ampliamente que no tendré molestias en el ojo. Cooperaré para que se me realice una historia clínica, y permitiré que me pesen, midan y realicen la toma de presión arterial sanguínea. Además me realizarán una muestra sanguínea capilar en condiciones de 8 a 10 horas de ayuno en la cual se analizará glucosa, Hcto, hemoglobina, colesterol y triglicéridos.

Las mencionadas mediciones se harán en un mismo tiempo y se me entregará un informe de los resultados.

Beneficio para la salud: Permitirá evaluar el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.

Riesgos y acciones indeseables: No existen.

El investigador principal se ha comprometido a darme la información oportuna sobre cualquier resultado y acciones que pudieran ser ventajosos para mí, así como responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente.

No se me identificará en las presentaciones y publicaciones que deriven de este estudio y los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Firma del paciente

Firma del Investigador principal

Testigo

Testigo

Anexo 2

FICHA DE IDENTIFICACIÓN PERSONAL

Nombre (s)	Apellido Paterno	Apellido Materno
Edad:	<input type="checkbox"/> O Mujer	<input type="checkbox"/> O Hombre

Dirección de su Domicilio

Calle:	
Número:	
Colonia:	
Código Postal:	
Teléfono de su domicilio:	

Ocupación o Trabajo

Calle:	
Número:	
Colonia:	
Código Postal:	
Teléfono de su trabajo:	

¿Padece de Hipertensión o diabetes?

Peso		Estatura	
Cintura		Cadera	
Presión arterial		Frecuencia cardiaca	
Paridad		Productos \geq 4 kg	
Productos < 2.5 kg		Índice de masa corporal	

ACTIVIDAD FÍSICA.

De las siguientes actividades marque la(s) que haya realizado en su tiempo libre, durante el año pasado seleccionando el círculo que mejor indica la frecuencia con que la(s) hizo:

ACTIVIDAD	¿Qué día las realizó?							5-14	15-30	31-60	1-2	3-4	5-6	> 6	Cada actividad la realiza en forma:		
	L	M	M	J	V	S	D	min. sem	min. sem	min. sem	hr. sem	hr. sem	hr. sem	hr. sem	Ligera	Moderada	Intensa
O Ninguna	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>														
Caminar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>														
Correr	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>														
Ciclismo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>														
Beisbol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>														
Fútbol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>														
Otro _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>														
Otro _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>														

Ligera: como la actividad que se asemeja a caminar en forma tranquila.
Moderada: actividad que realiza con esfuerzo, provocando en usted sudoración.
Intensa: actividad que realiza como entrenar o prepararse para una competencia deportiva.

. ¿Toma usted bebidas alcohólicas? O No O Si

. Algún familiar ha padecido o padece:	Abuelos paternos	Abuelos maternos	Madre	Padre	Hermanos	Hijos
¿Hipertensión arterial? O Si (quién) _____ O No sabe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Diabetes mellitus? O Si (quién) _____ O No sabe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Infarto al miocardio? O Si (quién) _____ O No sabe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿						
. ¿Usted fuma actualmente en su vida? O Si O No	. ¿A qué edad fumó su primer cigarrillo? O ____ años					
. ¿Ha fumado 100 cigarrillos o más en toda su vida? O Si O No	1 ¿Hace cuánto tiempo dejó de fumar? O ____ años					

. ¿Qué medicamentos toma usted actualmente?



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO

UNIDAD ACADÉMICA

CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR DURANGO, "DR. SANTIAGO RAMÓN Y
CAJAL".

**FACTORES HEMODINÁMICOS PREDISONENTES A LA DISFUNCIÓN
ENDOTELIAL EN JÓVENES CON RIESGO DE HIPERTENSIÓN.
RELACIÓN HEMATOCRITO/PRESIÓN ARTERIAL MEDIA**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
FAMILIAR

PRESENTA:

M. C. JORGE ARMANDO RICARTTI GONZÁLEZ

I.S.S.S.T.E
Clínica de Medicina Familiar



06 SET. 2011

DIRECCION
DURANGO

DIRECTORA DE TESIS

DRA. EN C. BEATRIZ YADIRA SALAZAR VÁZQUEZ

CO ASESOR DE TESIS

M. EN C. ISAÍAS HERNANDEZ TORRES

DURANGO, DGO.



AGOSTO 2011

**FACTORES HEMODINÁMICOS PREDISPONENTES A LA DISFUNCIÓN
ENDOTELIAL EN JÓVENES CON RIESGO DE HIPERTENSIÓN.
RELACIÓN HEMATOCRITO/PRESIÓN ARTERIAL MEDIA**

**TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
FAMILIAR**

PRESENTA:

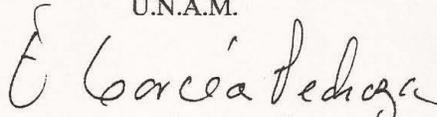
M.C. JORGE ARMANDO RICARTTI GONZÁLEZ

AUTORIZACIONES



DR. FRANCISCO JAVIER FULVIO GÓMEZ CLAVELINA

**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**



DR. FELIPE DE JESÚS GARCÍA PEDROZA

**COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**

DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES

**COORDINADOR DE DOCENCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**

**FACTORES HEMODINÁMICOS PREDISONENTES A LA DISFUNCIÓN
ENDOTELIAL EN JÓVENES CON RIESGO DE HIPERTENSIÓN.
RELACIÓN HEMATOCRITO/PRESIÓN ARTERIAL MEDIA**

**TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
FAMILIAR**

PRESENTA:

M.C. JORGE ARMANDO RICARTTI GONZÁLEZ

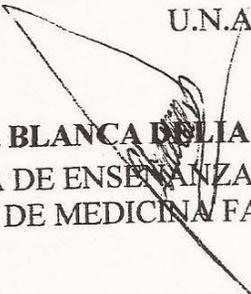
AUTORIZACIONES:

DR. CARLOS ALBERTO GUIDO LEÓN

**DIRECTOR DE LA CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR DEL I.S.S.S.T.E.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA FAMILIAR PARA MÉDICOS GENERALES EN
HOSPITAL DR. SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL, DURANGO, DGO.**


DRA. EN C. BEATRIZ YADIRA SALAZAR VÁZQUEZ
DIRECTORA DE TESIS

DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES
COASESOR DE TESIS
COORDINADOR DE DOCENCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.


DRA. BLANCA DELIA BURCIAGA LÓPEZ
JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR DEL I.S.S.S.T.E.