

# Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen  
Volume **50**

Número  
Number **3**

Julio-Septiembre  
July-September **2003**

*Artículo:*

## Sección del médico residente

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

## Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

## *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



# SECCIÓN DEL MÉDICO RESIDENTE

Traducción, resumen y comentario por: Teresa Ita Andehui Méndez López\*

## Effect of Single Dose of Intravenous Heparin on Plasma Levels of Angiogenic Growth Factors.

Mark A. East et al\*\* Am J Cardiol 2003; 91 (15)

\* Residente del primer año en Patología Clínica. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. Av. Cuauhtémoc núm. 330, Col. Doctores, 06720 México, D.F. Tel: 56276900 ext 2088.  
E-mail: ittandehui@hotmail.com

\*\* Division of Cardiology, Department of Medicine, Duke University and Durham Veteran Administration Medical Center, Durham, North Carolina. Durham VA Medical Center, 508 Fulton Street, Durham, North Carolina 27705. E-mail: annex001@mc.duke.edu

### Introducción

166

**L**a angiogénesis terapéutica es una estrategia de tratamiento investigacional que pretende el empleo de factores de crecimiento angiogénicos para la revascularización miocárdica y periférica. Los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) son factores de enlazamiento heparínico y se están investigando como agentes angiogénicos terapéuticos en humanos. A pesar del potencial para la interacción entre heparina y VEGF y/o bFGF, se desconocen los efectos de la heparina exógena en los niveles circulantes de esos factores de crecimiento.

### Material y métodos

Fueron incluidos 30 pacientes en manejo por angiografía coronaria en el Centro Médico de Administración del Hospital de Veteranos de Durham, los cuales no habían recibido heparina intravenosa no fraccionada por más de seis horas, o heparina de bajo peso molecular por más de 24 horas, antes del procedimiento. Las muestras de sangre se obtuvieron al mo-

mento de la inserción arterial y antes de la administración de heparina. Todos los pacientes estuvieron en descanso y en posición supina. La heparina intravenosa se administró en dosis de 40 a 70 U/kg como parte del proceso de cateterización. Las muestras sanguíneas, de aproximadamente 5 mL, se colectaron 10 minutos y una hora después de la administración de heparina; inmediatamente fueron colocadas en hielo y centrifugadas en dos tiempos a 5,000 rpm durante cinco minutos. El plasma se removió y almacenó a -70° C para análisis Batch. Se definió la presencia de enfermedad arterial coronaria como un decrecimiento mayor de 75% en el diámetro de cruce seccional de alguna de las tres arterias coronarias mayores. Todos los estudios fueron realizados bajo la aprobación del Consejo de Revisión Institucional del Centro Médico de Administración de Veteranos Durham; el consentimiento informado se obtuvo antes del proceso para cada paciente, en concordancia con la declaración de Helsinki.

Las concentraciones totales de VEGF y bFGF en las muestras plasmáticas se determinaron por el método de ELISA (sistema de inmunoensayo ligado a una enzima). La sensibilidad para el estudio

fue de 5 pg/mL. Se seleccionaron al azar muestras de plasma humano (10% del total); el estudio se realizó por duplicado en el mismo día o repetido en días diferentes, y el valor difirió menos de 5%.

La línea basal demográfica se presentó como la medida aritmética de significancia en variables continuas y como porcentajes en el caso de variables discretas. Los valores para la ELISA fueron también presentados como medida estadística. El análisis estadístico se desarrolló usando el método t de Student para pares de variables. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo.

## Resultados

La media de edad fue de 61 años, en su mayoría hombres, con factores de riesgo cardíaco típicos: hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y tabaquismo. Muchos de los pacientes tuvieron enfermedad coronaria significativa y, aunado a esto, más de la mitad tenían enfermedad de vasos múltiples.

De los 30 pacientes enrolados en el estudio, 21 tuvieron niveles plasmáticos de VEGF determinados antes y 10 minutos después de la administración de heparina. Para estos 21 sujetos, las concentraciones plasmáticas de VEGF decrecieron  $> 15$  ( $p < 0.0001$ ) a los 10 minutos después de la administración de heparina; los niveles plasmáticos de heparina antes y después no son detectados en muchos pacientes; los niveles medios de VEGF plasmática después de la administración de heparina pueden amortiguar el ser significativamente más bajos que los basales. Adicionalmente, para determinar si los niveles plasmáticos de VEGF permanecieron bajos por una hora después de la administración de heparina, nueve pacientes fueron estudiados antes y a los 10 y 60 minutos después de la administración. Para estos pacientes, las concentraciones VEGF plasmáticas decrecieron marcadamente 10 minutos después de la administración de heparina, mientras que la diferencia entre los 10 y 60 minutos posterior a la administración de heparina no fue estadísticamente signifi-

cativa. Los niveles plasmáticos de VEGF y los efectos de la heparina en plasma VEGF fueron similares para pacientes con o sin enfermedad coronaria. La medida de las concentraciones de VEGF fueron  $37.6 \pm 20.4$  y  $2.4 \pm 4.6$  pg/mL antes y 10 minutos después, respectivamente, de la administración de heparina ( $p < 0.001$ ) para 30% de los 30 pacientes sin enfermedad coronaria arterial significativa. Para el otro 70%, las concentraciones medias de VEGF fueron  $53.0 \pm 30.7$  y  $3.1 \pm 4.3$  pg/mL antes y 10 minutos después, respectivamente, de la administración de heparina ( $p < 0.001$ ).

En comparación con los cambios registrados para VEGF, el cambio en los niveles de bFGF fueron en dirección opuesta. En los 11 pacientes, las concentraciones de bFGF antes de la heparinización no se detectaron (0 pg/mL) en todos los sujetos; sin embargo, 10 minutos después de la administración de heparina, las concentraciones de bFGF en plasma se detectaron en nueve de 11 sujetos y la media fue 7.64 pg/mL.

El mayor hallazgo en este estudio es que la dosis simple de heparina marcada y diferenciada altera los niveles plasmáticos de VEGF y bFGF. El resultado de esta investigación demuestra que la administración de heparina disminuye los niveles de VEGF en plasma 10 minutos después de la infusión heparínica, y eso decrementa los niveles plasmáticos de VEGF persistentes por más de una hora. A la inversa, la administración de heparina incrementa los niveles de bFGF.

Una posibilidad es que la heparina puede unirse a VEGF y hacer a ésta no accesible para la ELISA. Para excluir esta posibilidad, se adicionó heparina a las muestras *in vitro* y esto no cambió las lecturas.

167

## Discusión

Los mecanismos responsables de esos cambios no son conocidos, pero la heparina puede unirse a VEGF y promover la liberación de VEGF al endotelio vascular o a sitios en la matriz extracelular.

lar. Con respecto a bFGF, los datos son congruentes con la hipótesis de que la heparina desplace al bFGF de sus sitios de enlazamiento en la matriz extracelular. Otra explicación posible es que el VEGF es liberado durante la agregación plaquetaria *in vivo* y es secretado durante la agregación *in vitro* de plasma rico en plaquetas inducido por la trombina y otros agonistas de la agregación. Sin embargo, se desconoce que un bolo de heparina de 40 a 70 U/kg sea suficiente para estabilizar la coagulación a un grado significativamente más bajo en los niveles de VEGF 10 minutos después de la administración y que sea capaz de sostener este efecto por una hora.

Los mecanismos precisos que se suman para el efecto de la heparina en los niveles circulantes de VEGF y bFGF pueden requerir investigaciones más

detalladas. Los efectos de la heparina de bajo peso molecular se desconocen. Aunque se desconoce el significado biológico de los cambios en VEGF y los niveles en bFGF después de la administración de heparina, los resultados de esta investigación necesitan considerarse para los estudios que puedan utilizar VEGF y bFGF.

### Comentario personal

La angiogénesis terapéutica es una promesa para el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiaca isquémica y enfermedad vascular periférica. VEGF y bFGF son prometedores para la angiogénesis *in vitro* e *in vivo* en modelos de enfermedad cardiaca isquémica y enfermedad periférica vascular.

Traducción, resumen y comentario por: Teresa Ita Andehui Méndez López\*

168

## Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe hemophilia

Johana G.van der Bom et al\*\* *Thromb Haemost* 2003; 89: 475-479.

\* Residente de primer año en Patología Clínica. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. Av. Cuauhtémoc núm. 330, Col. Doctores, 06720 México, D.F. Tel. 56276900 ext 2088.  
E-mail: ittandehui@hotmail.com

\*\* Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, PO Box 85500. 3508 GA Utrecht, The Netherlands.

### Introducción

La hemofilia A severa afecta a uno de cada 10,000 hombres, se caracteriza por deficiencia de la actividad del factor VIII (< 1 IU/mL). La administración de concentrados de factor VIII, sea preparado del plasma o producido por tecnología del ADN recombinante, es el tratamiento más útil para restaurar la coagulación. En alrededor de 20% de los pacientes se desencadena una respuesta inmune.

Se ha sugerido que el comienzo temprano de tratamiento con factor VIII está asociado con un alto riesgo de desarrollar inhibidores.

### Material y métodos

Fue un estudio de cohorte, realizado en 81 pacientes consecutivos con hemofilia A severa quienes recibieron su primera dosis de factor VIII entre 1975 y 1998. Fueron seguidos hasta su última visita en 2001 o 2002.

El seguimiento promedio fue de 16 años (rango 3 a 26). Los anticuerpos inhibidores persistentes se desarrollaron en 12 de 81 pacientes (15%). La incidencia acumulada de 100 días de exposición fue de 34% (95% intervalo de confianza 7 a 61%) en pacientes que iniciaron terapia entre la edad de seis meses y un año, y de 0 a 13% en aquellos que iniciaron terapia después de 1.5 años de edad ( $p$  para moda 0.03).

## Discusión

El título máximo de inhibidores no se asoció con la edad de la primera administración de factor. La suma de exposición al primer factor VIII está asociada con el riesgo de desarrollar inhibidores, no habiendo datos de que la edad o inmadurez inmunológica incrementen directamente el riesgo de desarrollar inhibidores. Esta asociación puede ser influida por otros factores como: diferencias en el patrón de sangrados, ausencia total de factor VIII

endógeno y diferencias en los procesos inflamatorios. Los pacientes que desarrollan anticuerpos inhibidores a temprana edad, responden mejor a dosis bajas en tratamiento de tolerancia inmune que los sujetos que desarrollan los anticuerpos a edades mayores.

## Comentario personal

La administración temprana de factor VIII, en niños con hemofilia A severa está asociado con incremento en el riesgo de desarrollar anticuerpos inhibidores. El conocimiento de la genética y los determinantes ambientales de desarrollo de inhibidores es necesaria para mejorar el entendimiento de los mecanismos patogénicos que desencadenan esta respuesta inmune en humanos y, finalmente, para el desarrollo de nuevos acercamientos para la prevención o tratamiento de esta complicación de la hemofilia.

169

Traducción, resumen y comentario por: Teresa Ita Andehui Méndez López\*

## Prognostic factors of nosocomial pneumonia in general wards: a prospective multivariate analysis in Japan.

Y Takano et al\*\* *Respiratory Medicine* 2002; 96: 18-23.



\* Residente del primer año en Patología Clínica, Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. Av. Cuauhtémoc núm. 330, Col. Doctores, 06720 México, D.F.

\*\* Primer Departamento de Medicina Interna, Universidad de Kumamoto, Escuela de Medicina, Kumamoto, Japón.

## Introducción

La neumonía nosocomial está relacionada con morbilidad elevada, y es la principal causa de muerte por infección nosocomial. Su incidencia anual es de 0.5 a 2%. Se decidió determinar sus factores pronósticos en una sala de hospitali-

zación general, realizando un estudio prospectivo con análisis estadístico de múltiples variables.

## Material y métodos

El estudio se realizó en dos hospitales universitarios de Kumamoto, Japón. Se revisaron 8,685 pacientes

del 1 de diciembre de 1996 al 31 de enero de 1998. Se determinaron 80 casos de neumonía nosocomial y la incidencia se estimó en 0.9%. Dos neumólogos se responsabilizaron específicamente de la identificación y confirmación de estos casos. La neumonía se consideró nosocomial cuando ocurrió al menos 48 horas después de la admisión y se consideró causa relacionada a la muerte, cuando no se controló al momento del fallecimiento o cuando contribuyó a la muerte de pacientes que padecían otras enfermedades. No se consideró relacionada a la muerte cuando fue incidental o cuando las enfermedades subyacentes contribuyeron más significativamente al fallecimiento.

El esputo simple se colectó acorde a los procedimientos estandarizados y manejados. Fue desarrollado un examen de Gram y un cultivo cuantitativo de esputo. Los datos del esputo se evaluaron solamente cuando el examen de Gram mostró leucocitos numerosos ( $> 25$  en 100 x campo microscópico). El lavado bronquioalveolar (BAL) y el cultivo cuantitativo de fluido BAL (BALF) fue efectuado en nueve casos. Los microorganismos aislados del BALF y de la sangre se consideraron causantes patógenos. La RCP y/o detección por inmunofluorescencia de citomegalovirus y *Pneumocystis carinii* en BALF y sangre se efectuó en 15 casos. Los microorganismos de alto riesgo se definieron como *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, otros bacilos gramnegativos, *Enterococcus faecalis*, *estafilococos aureus*, *Candida*, *aspergillus*, y episodios polimicrobiales de neumonía.

170

## Resultados

Ochenta pacientes participaron en este estudio. Sus edades fueron de  $71 \pm 14$  años; 57 de ellos fueron hombres y 23 mujeres; 29 pacientes murieron de neumonía nosocomial, el rango de mortalidad fue de 36%.

Los microorganismos se aislaron de 52 casos, las infecciones polimicrobianas se encontraron en 17 sujetos. Bacterias gramnegativas se observaron en 55% de los casos y grampositivas en 29%. El análisis

de regresión logística indica que tres factores están independientemente asociados con la muerte: la presencia de una condición subyacente terminal o rápidamente fatal, SAPS mayor o igual de 11 y deshidrogenasa láctica mayor o igual de 796.

## Discusión

Usando el análisis de una variable, 11 factores fueron significativamente diferentes entre los sobrevivientes y los fallecidos: 1) una enfermedad comitante terminal o rápidamente fatal, 2) uso previo de antibióticos, 3) uso de antiácidos, 4) microorganismo de alto riesgo, 5) sepsis, 6) falla respiratoria, 7) MOF, 8) infiltrado bilateral con rayos X en tórax, 9) SAPS mayor o igual a 11, 10) albúmina por debajo de 3.0 g/dL, 11) deshidrogenasa láctica mayor o igual a 796. Con análisis de múltiples variables se confirmaron las tres variables relacionadas con un pronóstico fatal; existen tres factores pronósticos independientes de la neumonía nosocomial: factores del hospedero, factores exógenos y factores relativos a la neumonía por sí mismo. Los factores del hospedero son: la edad, LSS premórbido, condiciones subyacentes y diagnóstico no quirúrgico. Los factores exógenos incluyeron el uso de antiácidos, utilización previa de antibióticos y empleo inapropiado de antibióticos. Los factores relativos a la neumonía *per se* son la presencia de microorganismos de alto riesgo, valor alto SAPS, falla respiratoria, infiltrado torácico bilateral por rayos X y choque séptico.

## Comentario personal

Se demostró una relación significativa entre tres factores (una condición subyacente terminal o rápidamente fatal, alto SAPS, y niveles elevados de LDH) y la mortalidad en pacientes con neumonía nosocomial. Un mejor entendimiento de los factores pronósticos puede optimizar la prevención, y las estrategias terapéuticas y ayudar a disminuir tanto la morbilidad como la mortalidad.