

---

## Resúmenes SIIC

---

### ● EFECTO DE LA CIPROTERONA SOBRE EL PERFIL LIPIDICO EN PACIENTES CON POLIQUISTOSIS OVARICA

Santiago, Chile

En este estudio se evaluó el impacto de la combinación de etinilestradiol y ciproterona sobre el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos en pacientes con síndrome de poliquistosis ovárica.

**European Journal of Contraception & Reproductive Health Care** 9(3):155-165, Sep 2004

*Autores:*

Villasca P, Hormaza I, Cárdenas E y Arteaga E

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

*Título original:*

[Ethinylestradiol/Cyproterone Acetate in Polycystic Ovary Syndrome: Lipid and Carbohydrate Changes]

*Título en castellano:*

Etinilestradiol más Acetato de Ciproterona en el Síndrome de Poliquistosis Ovárica: Cambios en los Lípidos y los Carbohidratos

### Introducción

El síndrome de poliquistosis ovárica (SPO) constituye un trastorno endocrino frecuente, que se presenta en el 7-10% de las mujeres en edad reproductiva, produciendo anovulación en el 75% de ellas. Uno de los tratamientos de primera línea utilizados en las mujeres con SPO son los anticonceptivos orales. La combinación de 35 µg de etinilestradiol con 2 mg de la progestina antiandrogénica acetato de ciproterona (EE/ACP) es muy efectiva para reducir las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo y para proteger el endometrio (previene la metrorragia disfuncional, la hiperplasia y el cáncer de endometrio). Sin embargo, su impacto sobre el metabolismo de los lípidos y de los carbohidratos aún no ha sido dilucidado. Este es un factor importante, si se considera la alta prevalencia de dislipidemia y resistencia insulínica en las mujeres que padecen este síndrome. El efecto de un anticonceptivo oral sobre el metabolismo lipídico depende del equilibrio entre la acción del estrógeno y de la progestina que contiene. El estrógeno actúa favorablemente sobre el perfil del colesterol, pero aumenta los triglicéridos; la progestina actúa de manera inversa. Respecto del metabolismo de los carbohidratos, ambos pueden empeorar la resistencia insulínica. El efecto de la progestina sobre el metabolismo de los lípidos y carbohidratos se relaciona con su acción antiandrogénica. En este estudio se evaluó el efecto de un anticonceptivo oral combinado compuesto por EE/ACP sobre el perfil lipídico y el metabolismo de los carbohidratos en mujeres con SPO; además, se describe la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular.

### Materiales y métodos

Participaron del estudio 31 mujeres que concurrieron a la Clínica de Endocrinología Ginecológica de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Todas ellas presentaban anovulación crónica (oligomenorrea/amenorrea) e hiperandrogenismo (acné, hirsutismo, o ambos) desde la menarca, sin otra patología por la que se explicaran estos hallazgos, y sin tratamientos que pudieran modificar la función hormonal, o el metabolismo de los lípidos o de los carbohidratos. Se efectuó

un registro de los valores basales del peso, del índice de masa corporal (IMC) y de la tensión arterial (3 mediciones). Además, se describió la presencia o ausencia de acantosis nigricans, acné y la magnitud del hirsutismo (puntaje de Ferriman-Gallwey). Mediante múltiples evaluaciones hormonales se descartaron otras causas de anovulación crónica. Las pacientes fueron divididas en dos grupos según el IMC: el grupo A, compuesto por 15 mujeres que recibieron 10 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP) por 10 días cada mes durante 3 meses; y el grupo B, integrado por 16 mujeres, las cuales fueron tratadas con 35 µg de EE más 2 mg de ACP durante el mismo período. Todas las pacientes fueron evaluadas antes y durante el tratamiento (en la última semana del tercer ciclo). Se efectuó la medición de hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH), relación LH/FSH, estradiol ( $E_2$ ), testosterona total, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) e índice de andrógeno libre (FAI [*free androgen index*]). En cuanto al metabolismo de los lípidos y los carbohidratos, se obtuvieron los valores de perfil lipídico, glucosa en plasma, insulina e índice glucosa/insulina en ayunas. Las participantes fueron sometidas a una prueba de tolerancia a la insulina para la detección de insulinoresistencia, en la que se calculó la tasa constante de desaparición de la glucosa en plasma. Para caracterizar a estas pacientes se estableció el promedio y el desvío estándar (DS) para todos los parámetros basales, así como el porcentaje de factores metabólicos alterados asociados con el riesgo cardiovascular. **Resultados** El total de pacientes estudiadas presentaba trastornos menstruales (oligomenorrea/amenorrea) e hiperandrogenismo: el 58% tenía acné y el 64.5% presentaba hirsutismo. Todas las mujeres con un puntaje de Ferriman-Gallwey bajo ( $< 6$ ) presentaban acné. El 29% tenía sobrepeso (IMC = 25-30) y el 71% eran obesas (IMC  $> 30$ ). El 71% presentaba acantosis nigricans, un marcador clínico de resistencia insulínica. La tensión arterial diastólica fue mayor de 90 mm Hg en 2 pacientes. La relación LH/FSH fue mayor de 1.5 en el 40% de las mujeres. Respecto de los andrógenos, la testosterona total fue más alta de lo normal en el 23.3% y el FAI fue mayor de 4.5 en el 79.3% de los casos. Se observaron valores anormalmente altos de colesterol en un tercio de las pacientes, y cifras aumentadas de triglicéridos en 4 mujeres. Si se consideran los 3 métodos de tamizaje de la resistencia insulínica, se observa que 28 de las 31 pacientes estudiadas (87%) presentaba al menos 1 de estos parámetros dentro de los límites de la insulinoresistencia. En el grupo A la testosterona total, los niveles de SHBG y el FAI no cambiaron durante los 3 meses de tratamiento. En el grupo B hubo una disminución significativa del FAI (80.9%) y aumento significativo de los niveles de SHBG (+ 638.6%); la testosterona libre total mostró una tendencia no significativa a la disminución. En cuanto a los lípidos, en el grupo A no se observó ningún cambio. En el grupo B, los niveles de colesterol asociado con HDL aumentaron un 23.4%, el índice colesterol total/HDL disminuyó un 19.1%, los niveles de colesterol asociado con LDL disminuyeron un 14.3% y los triglicéridos aumentaron un 82% ( $p < 0.001$  para todos estos parámetros); los valores de colesterol total no cambiaron. En ninguno de los grupos se observó un cambio estadísticamente significativo en los parámetros de resistencia insulínica. En ambos grupos se observó tendencia al aumento de la insulina plasmática en ayunas. El anticonceptivo con ciproterona indujo una disminución no significativa en la desaparición de la glucosa plasmática. Se observó una relación positiva entre el IMC y la testosterona total basal ( $p < 0.01$ ) y una relación significativa entre el IMC y la insulina en ayunas ( $p < 0.001$ ). Se detectó una relación negativa del IMC con el índice glucosa/insulina ( $p < 0.001$ ) y con la desaparición de la glucosa plasmática. No se observó relación entre el IMC y las lipoproteínas medidas. Por último, hubo una relación significativa entre los 3 parámetros utilizados para evaluar la resistencia insulínica. **Discusión** En este estudio las características metabólicas de las mujeres con SPO mostraron una frecuencia importante de factores de riesgo cardiovascular: el 35.5% presentaba dislipidemia y 28 de las 31 pacientes (87%) tenían al menos alguno de los 3 parámetros de resistencia insulínica fuera de los límites normales. El tratamiento con EE/ACP produjo un cambio favorable sobre el perfil del colesterol: aumentó el colesterol asociado con HDL, y disminuyó el colesterol asociado con LDL y el índice de colesterol total/HDL. Por otro lado, los triglicéridos aumentaron un 84%. De esta manera, el efecto del anticonceptivo sobre los parámetros lipídicos es predominantemente estrogénico, lo cual podría ser peligroso en las pacientes que presentan altos niveles de triglicéridos en plasma, no sólo debido al riesgo cardiovascular, sino también al riesgo de pancreatitis. En consecuencia, los autores sugieren realizar la medición de los niveles basales de triglicéridos antes de indicar la administración del anticonceptivo con ciproterona, y controlar estos valores durante el tratamiento. Además, proponen la utilización de AMP para el tratamiento de los trastornos menstruales en las mujeres que presenten niveles elevados. En cuanto al metabolismo de los carbohidratos, el tratamiento con EE/ACP no modificó los parámetros considerados, aunque se observó una tendencia no significativa al aumento de la insulina plasmática en ayunas y un empeoramiento del índice de glucosa/insulina y de la desaparición de la glucosa plasmática. Sin embargo, los autores sostienen que sería necesario estudiar el impacto del empleo de EE/ACP sobre el metabolismo de

los carbohidratos con el *clomp* de glucosa para evaluar su efecto sobre la resistencia insulínica. El perfil hormonal de las pacientes estudiadas se corresponde con la información descrita en la bibliografía. Cabe destacar la existencia de valores basales de SHBG muy bajos en estas pacientes. Se ha descrito una disminución de la síntesis hepática de esta globulina por acción directa de los andrógenos y de la insulina sobre el hígado; además, un nivel bajo de SHBG es considerado un marcador de riesgo cardiovascular respecto de su relación con la hiperinsulinemia. De modo inverso, los estrógenos aumentan la síntesis hepática de SHBG. En este protocolo, el grupo tratado con la combinación de etinilestradiol y el antiandrógeno ciproterona mostró un aumento muy importante de esta globulina (639%), así como una disminución significativa del FAI (81%). Esto explica su eficacia para mejorar el hiperandrogenismo, además de su acción antiandrogénica específica. El tratamiento con AMP no modificó los niveles plasmáticos de andrógenos ni la SHBG, y tampoco produjo cambios en las lipoproteínas o en los parámetros relacionados con el metabolismo de los carbohidratos. Por ello, ésta podría ser una progestina útil para las pacientes con SPO en las que el hiperandrogenismo no es clínicamente importante y que requieren protección endometrial. El tratamiento de las pacientes con el compuesto que contiene ciproterona induce cambios favorables en los parámetros hormonales asociados con hiperandrogenismo, cambios significativamente favorables en el perfil lipídico, excepto por el aumento de los niveles de triglicéridos, sin afectar significativamente el metabolismo de los carbohidratos. El AMP no influye sobre ninguno de estos factores. Por último, los autores señalan la necesidad de estudiar a cada paciente en particular para decidir el tratamiento adecuado, considerando no sólo los problemas cosméticos sino también las eventuales alteraciones metabólicas.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿En relación con el tratamiento de las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos: cuál de las siguientes opciones es correcta?

- A. El EE/ACP disminuye el hiperandrogenismo y protege el endometrio.**
- B. El EE/ACP sería adecuado para las pacientes que presentan valores elevados de triglicéridos.**
- C. El AMP altera el metabolismo de los hidratos de carbono.**
- D. El compuesto EE/ACP disminuye los niveles de SHBG.**

[Respuesta Correcta](#)

## LA DIABETES COMO FACTOR DE RIESGO PARA PROGRESION DE LA DISFUNCION SISTOLICA

Dallas, Boston y Rochester; EE.UU.

La diabetes mellitus es un factor de riesgo para la progresión de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática hacia la insuficiencia cardíaca sintomática; pero este riesgo parece estar limitado al subgrupo de pacientes con miocardiopatía isquémica.

**American Heart Journal** 148(5):883-888, Nov 2004

### *Autores:*

Das S, Drazner M, Yancy C y colaboradores

### *Institución/es participante/s en la investigación:*

Donald W. Reynolds Cardiovascular Clinical Research Center, Division of Cardiology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas; Division of Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston; Division of Cardiovascular Diseases and Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester; EE.UU.

### *Título original:*

[Effects of Diabetes Mellitus and Ischemic Heart Disease on the Progression from Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Symptomatic Heart Failure: A Retrospective Analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Prevention Trial]

### *Título en castellano:*

Efectos de la Diabetes Mellitus y la Cardiopatía Isquémica en la Progresión de la Disfunción Ventricular Izquierda Asintomática a la Insuficiencia Cardíaca Sintomática: Análisis Retrospectivo del Ensayo de Prevención SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*)

## Introducción

En un estudio previo los investigadores mostraron que el efecto de la diabetes mellitus (DM) sobre la mortalidad en los ensayos SOLVD estaba restringido al subgrupo de pacientes con cardiopatía isquémica (CI). Se han informado resultados similares en ensayos en los que fueron evaluados pacientes con insuficiencia cardíaca establecida. No obstante, no se ha estudiado si la DM y la CI interactúan de modo similar en el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Por ello, los autores analizaron este punto en el grupo de pacientes del ensayo SOLVD que se corresponde con la categoría B de la estadificación moderna; es decir, aquellos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática (DVIA). En particular, se evaluaron 3 hipótesis: si la CI está asociada con progresión más rápida desde la DVIA hacia la insuficiencia cardíaca sintomática (ICS); si la DM se asocia con progresión más rápida de enfermedad; y si existe una interacción cualitativa entre la DM y la CI con respecto a la progresión de la patología.

## Métodos

Se efectuó un análisis retrospectivo de 2 821 pacientes con DVIA incluidos en el ensayo de prevención SOLVD, el cual tuvo un diseño a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con enalapril como droga activa, y abarcó a 4 228 pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo sin diagnóstico de insuficiencia cardíaca. Los autores restringieron su análisis a los pacientes de este ensayo que fueron clasificados de acuerdo con la *New York Heart Association* (NYHA) como clase I al momento de la asignación del tratamiento. Se consideró CI al antecedente de infarto de miocardio o de cirugía de revascularización. Se empleó un análisis ajustado de supervivencia para examinar los efectos de la CI y la DM en tres puntos finales preestablecidos del estudio: desarrollo de síntomas de insuficiencia cardíaca, internación por insuficiencia cardíaca y fallecimiento o desarrollo de síntomas.

## Resultados

El grupo de pacientes estudiados fue, en general, de raza blanca y sexo masculino. Hubo una prevalencia elevada de CI; más de dos tercios de los participantes tenían antecedentes de infarto de miocardio. La fracción de eyección media al inicio fue baja. Menos de un cuarto recibían betabloqueantes. Se determinó una interacción estadísticamente significativa entre la causa de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y DM sobre el riesgo de desarrollo o aparición de síntomas de ICS ( $p = 0.020$ ). Los pacientes con miocardiopatía isquémica y diabetes presentaron

aumento del riesgo de progresión hacia la ICS (índice de riesgo: 1.56;  $p < 0.001$ ), internación por insuficiencia cardíaca (índice de riesgo: 2.16,  $p < 0.001$ ) y muerte o desarrollo de síntomas (índice de riesgo: 1.50,  $p < 0.001$ ), en comparación con los participantes con cardiopatía isquémica pero sin DBT. Por el contrario, la diabetes no se asoció con incremento del riesgo de alcanzar estos criterios primarios de valoración en los casos de miocardiopatía de causa no isquémica.

### **Discusión y conclusiones**

Estos hallazgos, señalan los autores, demuestran una interacción de tipo cualitativa entre la DBT y la causa de DVIA en el riesgo para la progresión hacia la ICS. Aunque la base fisiopatológica de esta interacción aún no ha sido establecida, se ha informado la presencia de alteraciones en la función y estructura cardíaca atribuibles a la DBT. En pacientes con cardiopatía isquémica, la DBT produjo un impacto adverso sobre la progresión desde DVIA a ICS. Sin embargo, en los casos de miocardiopatía no isquémica, la DBT no presentó un efecto estadísticamente significativo sobre la progresión de la enfermedad. Dado que la insulina es un vasodilatador coronario que cumple un importante papel en el proceso de generación y transmisión de señales dentro de las células cardíacas, es posible que efectos vasculares directos o el deterioro en la transmisión de estas señales puedan potenciar la disfunción del ventrículo izquierdo. La fisiopatología de la interacción entre la DBT y el origen de la DVIA justifica investigaciones adicionales.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con la interacción entre la diabetes mellitus y la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI)?

- A. La diabetes mellitus aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca sintomática en los pacientes con DSVI secundaria a miocardiopatía no isquémica.**
- B. La diabetes mellitus disminuye el riesgo de internación por insuficiencia cardíaca en los pacientes con DSVI secundaria a miocardiopatía isquémica.**
- C. La diabetes mellitus tiene un impacto negativo sobre la progresión de la DSVI a la insuficiencia cardíaca sintomática.**
- D. La diabetes no incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca sintomática en pacientes portadores de miocardiopatía isquémica y no isquémica.**

[Respuesta Correcta](#)

## **POLIMORFISMO DEL GEN DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA EN PARAMETROS NEUROHORMONALES**

Cleveland, EE.UU.

Los valores séricos de la enzima convertidora de angiotensina antes de administrar enalapril fueron más elevados en pacientes con el genotipo DD en comparación con los subgrupos que presentan genotipos ID o II.

**American Heart Journal** 148(5):889-894, Nov 2004

*Autores:*

Tang WH, Vagelos RH, Yee YG y Fowler MB

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Kaufman Center for Heart Failure, Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland; Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Stanford University, Stanford, EE.UU.

*Título original:*

[Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism on Neurohormonal Responses to High- versus Low-Dose Enalapril in Advanced Heart Failure]

*Título en castellano:*

Impacto del Polimorfismo del Gen de la Enzima Convertidora de Angiotensina en las Respuestas Neurohormonales a las Dosis Altas versus Bajas de Enalapril en la Insuficiencia Cardíaca Avanzada

Recientemente ha aumentado el interés en el uso de la farmacogenética como guía de terapéutica médica para los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Las preocupaciones acerca del bloqueo neurohormonal excesivo que puede resultar deletéreo para los pacientes destacan la necesidad de adaptar las terapéuticas a subtipos específicos de pacientes. Se vio que un polimorfismo de inserción (I)/delección (D) que consiste en una secuencia repetitiva de 286 pares de bases en el intrón 16 del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) predice aproximadamente la varianza individual en los niveles séricos de la ECA y en las respuestas hemodinámicas agudas a los inhibidores de estas enzimas (IECA). En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, el alelo D de la ECA se asoció con remodelación ventricular izquierda más grave, peor tolerancia al ejercicio y poca supervivencia sin trasplante. Un reciente estudio de observación apoyó la hipótesis de que el polimorfismo del gen de la ECA contribuye a la modulación y a la suficiencia de la respuesta neurohormonal a la inhibición de la ECA. De ser así, las dosis máximas de IECA deberían ser efectivas para suprimir las respuestas neurohormonales aumentadas asociadas con genotipos específicos de ECA. Los autores plantearon la hipótesis de que el tratamiento con altas dosis de IECA podría aportar un beneficio dependiente de la dosis sobre la supresión neurohormonal en pacientes con el genotipo DD de la ECA.

### **Métodos**

Este es un subestudio de un ensayo prospectivo realizado en un único centro, aleatorizado, a doble ciego y en paralelo llevado a cabo entre 1993 y 1996, el cual comparó los efectos del enalapril administrado en regímenes de dosis altas y bajas sobre los niveles neurohormonales en 84 pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Los participantes incluidos tenían insuficiencia cardíaca avanzada de cualquier etiología, con diagnóstico clínico de clase funcional II-IV según la *New York Heart Association*. Sólo los pacientes con patología de más de tres meses de duración y con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 40% que recibían diuréticos y digoxina fueron candidatos para este estudio. Luego de haberse obtenido el consentimiento informado, los pacientes comenzaron la terapia con enalapril 2.5 mg diarios, el cual se aumentó al doble (2.5 mg dos veces al día). Los participantes se mantuvieron con estas dosis (más digoxina y diuréticos) durante al menos dos semanas. Al final de ese período (definido como "comienzo" en la semana 4), se obtuvieron niveles plasmáticos basales neurohormonales, como los de actividad de renina plasmática (ARP), concentración de aldosterona (CA), valor de angiotensina II en plasma (AIIp), epinefrina y norepinefrina y fueron asignados al azar para recibir incrementos semanales de

enalapril de 5 mg, 7.5 mg, 12.5 mg, 15 mg y 20 mg dos veces al día, siempre y cuando no presentasen efectos colaterales con el aumento de la dosis. Aquellos asignados a dosis bajas recibieron 2.5 mg dos veces al día del IECA durante 6 a 8 semanas. Durante esta fase, se realizaron evaluaciones periódicas, determinaciones de electrolitos y niveles neurohormonales. Se realizó además la detección mediante la reacción en cadena de la polimerasa del polimorfismo de inserción/delección del gen humano de ECA.

## Resultados

Setenta y cuatro pacientes participaron del subestudio (37 en el grupo de dosis baja y 37 en el de dosis alta). Las frecuencias de los alelos D e I fueron de 55% y 45%, respectivamente. En 23 personas el genotipo fue DD (11 en el grupo de dosis altas y 12 en el de las bajas), ID en 35 (19 y 16, de acuerdo con los grupos) e II en 16 (7 y 9, respectivamente). Las frecuencias observadas de los genotipos DD, ID e II no difirieron de forma significativa según las estimaciones basadas en el equilibrio de Hardy-Weinberg, y fueron similares a las informadas en otros estudios previos. La actividad de la ECA sérica (sECA) antes y después de la dosis de enalapril fue significativamente más elevada en el grupo con genotipo DD que en aquellos con genotipos II e ID; este hallazgo fue similar con respecto a los valores previos a las dosis de ARP y de aldosterona. Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas entre los subgrupos en los niveles de catecolaminas y de AIIIP. Se evidenció además supresión dependiente de la dosis de enalapril con respecto a la sECA, observada en los tres genotipos que recibieron dosis altas. Luego de 6 meses de tratamiento con enalapril, el valor medio de sECA fue significativamente menor en el grupo que recibió dosis elevadas que en los que recibieron dosis bajas de los tres subgrupos. Sin embargo, el nivel medio de sECA en los pacientes con el genotipo DD persistió continuamente más elevado que en aquellos con el genotipo II, a pesar del tratamiento prolongado con la droga. Por el contrario, la supresión del nivel medio de aldosterona pareció ser semejante entre los grupos que recibieron dosis altas y bajas en los tres subgrupos de genotipos.

## Discusión

Aunque se publicaron muchos estudios contradictorios acerca del papel del polimorfismo del gen de la ECA en las enfermedades cardiovasculares existen muy pocos datos en el área de la farmacogenética en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Este trabajo, comentan los autores, avala la hipótesis de que los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y el alelo D expresan niveles más elevados de sECA en comparación con los que presentan el alelo I, y que la inhibición de la enzima mediante dosis elevadas de fármacos puede contrarrestar, de manera efectiva, los efectos aumentados de la sECA. Sin embargo, no pudieron hallar una respuesta neurohormonal dependiente de la dosis en otras vías del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como en los niveles de aldosterona y en los de angiotensina II. Concluyen los autores que, en coincidencia con informes previos, los niveles antes de la dosis de IECA de la sECA se hallaron elevados en pacientes con expresión del alelo D; que se observó una reducción dependiente de la dosis en los tres genotipos al final del estudio, y que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles plasmáticos de aldosterona o en la supresión de los de angiotensina II con el aumento de la dosis de enalapril en cada uno de los subgrupos.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Qué genotipo presentaron los pacientes cuya actividad sérica de la enzima convertidora de angiotensina fue significativamente más elevada antes y después de administrar enalapril?

- A. ID.
- B. II.
- C. DD.
- D. No se hallaron diferencias entre los diferentes genotipos.

[Respuesta Correcta](#)



## **● LAS PLACAS ATEROSCLEROTICAS SON MAS INFLAMATORIAS EN LOS DIABETICOS**

París, Francia

Las placas de aterosclerosis en los pacientes diabéticos son más inflamatorias que las de los no diabéticos, lo que las hace más vulnerables.

**Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux** 97(Supl. 3):13-16, Dic 2004

*Autores:*

Tedgui A

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Inserm U541, Hôpital Lariboisière, París, Francia

*Título original:*

[Physiopathologie de l'Athérosclérose chez le Diabétique]

*Título en castellano:*

Fisiopatología de la Aterosclerosis en el Diabético

### **Introducción**

La prevalencia de la diabetes sigue en aumento y actualmente se estima que existen más de cien millones de pacientes en todo el mundo. El 5% al 10% presenta diabetes tipo 1 insulino dependiente y entre el 90% y el 95%, diabetes tipo 2 insulino resistente. La diabetes incrementa en forma muy importante el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares, y los médicos se enfrentan a una epidemia creciente de complicaciones macrovasculares que afectan las arterias coronarias, las arterias periféricas y las carótidas, además de los trastornos microvasculares característicos que producen nefropatía y retinopatía. La enfermedad coronaria es la primera causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos, con riesgo que puede ser multiplicado por 4 en relación con el individuo no diabético. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria son fundamentalmente debidas a la formación de un trombo de ubicación terminal, en contacto con una placa de aterosclerosis que obstruye en forma variable la luz arterial. El trombo se desarrolla a partir de la placa debido a que el endotelio luminal se encuentra denudado o bien porque la placa se rompe, exponiendo material lipídico trombogénico a la sangre circulante. El efecto deletéreo de la diabetes sobre la aterosclerosis es de tal magnitud que el riesgo coronario en la mujer diabética se equipara con el del hombre diabético, mientras que es sustancialmente inferior en la mujer no diabética. Los individuos diabéticos sin antecedentes de infarto de miocardio (IAM), presentan riesgo de desarrollar síndrome coronario agudo casi igual al de los pacientes no diabéticos con antecedentes de IAM.

### **Aterosclerosis: una enfermedad inflamatoria**

Los estudios experimentales más recientes asociados con las observaciones anatomopatológicas permiten afirmar que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica de las grandes arterias, con localización a nivel de la capa íntima. El colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) que se acumula en el espacio subendotelial en forma oxidada, es el agente inicial de agresión que desencadena la reacción inflamatoria. Esa inflamación interviene en varios niveles del proceso aterosclerótico: activación del endotelio y reclutamiento de linfocitos y monocitos, producción local y sistémica de citoquinas proinflamatorias, producción de proteasas matriciales, degradación de las proteínas de la capa fibrosa y desestabilización de la placa, inducción de apoptosis de las células de la placa y formación del núcleo lipídico procoagulante. La diabetes puede exacerbar la aterosclerosis amplificando cada una de esas etapas.

### **Disfunción endotelial**

Las células endoteliales proporcionan una interfaz metabólicamente activa entre la sangre y la pared vascular, ya que controlan la permeabilidad a las macromoléculas, modulan los tonos vasomotores, evitan la coagulación y la trombosis e intervienen en la diapédesis de los leucocitos.



Además sintetizan sustancias vasoactivas como el óxido nítrico (ON), las prostaglandinas, la endotelina y la angiotensina II, que participan en la regulación de las funciones y de las estructuras de los vasos. La vasodilatación dependiente del endotelio se encuentra disminuida en el diabético aun antes de la aparición de la aterosclerosis anatómica y la hiperglucemia impide la producción de ON bloqueando la activación de la sintetasa endotelial del ON, y aumentando la producción de radicales libres oxigenados tales como el anión superóxido.

### **Reclutamiento y adherencia leucocitarios**

La migración de los linfocitos T y de los monocitos hacia la capa íntima ocupa un papel central en la aterogénesis. La adherencia de los monocitos al endotelio implica la unión de moléculas de estructura expresadas en la superficie endotelial. Esas moléculas de adherencia se expresan también en la superficie del endotelio normal, si bien se encuentran fuertemente aumentadas en el curso de la aterosclerosis. Las células T que se acumulan en las placas de aterosclerosis secretan citoquinas, en particular interferón. Para transformarse en células espumosas, los macrófagos captan e incorporan grandes cantidades de LDLc oxidado por intermedio de receptores que, a la inversa de los receptores clásicos del LDLc normal, no son regulados negativamente por el contenido intracelular de colesterol. La hiperglucemia, al disminuir la producción de ON, estimula la generación de radicales libres y la expresión de receptores para los productos de glucación, aumenta la activación del factor de transcripción inflamatoria, el que regula la expresión de gran cantidad de genes que codifican mediadores inflamatorios. Las anomalías lipídicas comúnmente asociadas a la diabetes, como el aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y el exceso de ácidos grasos libres, estimulan igualmente la activación del factor de transcripción inflamatoria a nivel endotelial, aumentando la expresión de citoquinas y de moléculas de adherencia.

### **Diabetes y placa inestable**

Además de acentuar el proceso ateromatoso que conduce a la aparición de las lesiones ateroscleróticas, la diabetes favorece la inestabilidad de las placas y desencadena la aparición de eventos clínicos. Un estudio reciente confirma que las placas de aterosclerosis de los pacientes diabéticos son más inflamatorias que las placas de los no diabéticos, con acumulación aumentada de macrófagos y de linfocitos T y sobreexpresión de la molécula HLA- DR del complejo mayor de histocompatibilidad. Por otra parte, las placas de los diabéticos contienen un núcleo lipídico más importante, asociado con la presencia de mayor número de macrófagos y de células musculares lisas en apoptosis, lo que acentúa su vulnerabilidad.

### **Productos de glucación avanzada de las proteínas**

Las proteínas glucadas (AGE, por su sigla en inglés) constituyen una clase química diferente, que es el resultado de la fijación de un azúcar reductor o de un aldehído sobre la función aminoterminal de una proteína o de un aminoácido. La reacción se desarrolla sin participación enzimática y forma un producto llamado base de Schiff que es muy dependiente del tiempo de exposición al azúcar y de su concentración. Luego de la primera etapa tiene lugar una reagrupación molecular que es proporcional a la concentración del azúcar. Esa reagrupación es seguida por una reacción más compleja que lleva a la formación de las AGE. El índice de formación de esos compuestos es muy dependiente de la duración de la hiperglucemia y se encuentra aumentado en forma importante en el curso de la diabetes. Las AGE son reconocidas por sus receptores específicos denominados RAGE, que se encuentran presentes en la superficie de numerosas células. La activación de los RAGE por su ligando desencadena una respuesta inflamatoria a nivel de las células vasculares, con activación de la vía del factor de transcripción inflamatoria, expresión de citoquinas proinflamatorias, de quimioquinas y de moléculas de adherencia endoteliales. La importancia de las AGE y de sus receptores en la aterosclerosis está comprobada por estudios experimentales que demuestran el efecto protector del bloqueo de la actividad de los RAGE contra la aterosclerosis, en ratas deficientes en Apo E transformadas en diabéticas por medio del tratamiento con estreptozotocina, ya que las ratas diabéticas desarrollan más aterosclerosis y sus placas son más inflamatorias. Cuando la estimulación de los RAGE es bloqueada por la administración de receptores solubles que se unen a las AGE e inhiben su actividad, la aterosclerosis entre las ratas diabéticas no es diferente de la que presentan las no diabéticas. Resulta interesante destacar, señalan los autores, que la expresión de los RAGE se encuentra muy aumentada en las placas de aterosclerosis de los pacientes diabéticos en relación con los no diabéticos.

## Conclusión

Las enfermedades vasculares, en particular la aterosclerosis, constituyen la primera causa de morbilidad y mortalidad en el paciente diabético. La diabetes aumenta en forma muy notoria el riesgo de adquirir coronariopatía, accidente cerebrovascular o arteritis de los miembros inferiores. La fisiopatología de la enfermedad vascular del diabético hace intervenir anomalías de las células endoteliales y de las células musculares lisas. Los trastornos metabólicos que caracterizan la patología, como la hiperglucemia o la acumulación de las AGE, contribuyen a la disfunción endotelial y al aumento de la respuesta inflamatoria a nivel vascular. Además, las funciones plaquetarias son anormales en el individuo diabético, con mayor producción de factores protrombóticos. El conjunto de esas anomalías contribuye a la aparición de los eventos celulares y moleculares que desencadenan la aterosclerosis, y al aumento a largo plazo del riesgo cardiovascular entre los pacientes diabéticos con aterosclerosis.

## Autoevaluación de Lectura

---

Entre los pacientes diabéticos, la diabetes de tipo 2 se observa:

- A. En el 10% de los casos.
- B. En el 90% de los casos.
- C. En el 50% de los casos.
- D. En el 5% de los casos.

[Respuesta Correcta](#)

---

## PARAMETROS PREDICTIVOS EN PANCREATITIS AGUDA

Pittsburgh, EE.UU.

La evolución clínica de pacientes con pancreatitis aguda es sumamente variable; de allí la necesidad de disponer de marcadores confiables que permitan identificar con seguridad aquellos individuos con mayor riesgo de presentar formas graves de la enfermedad.

**Gastroenterology Clinics of North America** 33(4):871-890, Dic 2004

*Autores:*

Papachristou GI y Whitcomb DC

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, EE.UU.

*Título original:*

[Predictors of Severity and Necrosis in Acute Pancreatitis]

*Título en castellano:*

Factores Predictivos de Gravedad y Necrosis en la Pancreatitis Aguda

La pancreatitis aguda (PA) es una patología inflamatoria aguda común que afecta el páncreas. El curso clínico es muy variable; en la mayoría de los pacientes la enfermedad es leve y autolimitada pero en aproximadamente 20% de los casos los enfermos sufren episodios graves que motivan internaciones prolongadas e importante morbimortalidad. El proceso se desencadena por la

activación de zimógenos pancreáticos que ocasionan digestión del órgano e inflamación que puede culminar en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). La respuesta inmune es independiente del proceso que inicia la activación de las enzimas del páncreas y la lesión del órgano pero es responsable de gran parte del daño posterior. De hecho, se considera que las citoquinas ejercen un papel central en la patogenia de la pancreatitis. Todos los factores que intervienen deben ser tenidos en cuenta para que el tratamiento sea correcto y oportuno. Sin embargo, la predicción de gravedad y pronóstico en el momento de la internación sigue siendo un importante desafío.

### **Fisiopatología de la PA**

La PA involucra una cascada compleja de eventos. Inicialmente se produce la activación del tripsinógeno con formación de tripsina. La evidencia concluyente de la participación de la tripsina en la PA proviene de pacientes con pancreatitis hereditaria (PH), una enfermedad rara autosómica dominante en la cual los enfermos afectados sufren episodios recurrentes que a menudo evolucionan a pancreatitis crónica. La mayoría de los enfermos son portadores de una mutación en el gen del tripsinógeno catiónico (PRSS1), con lo cual se altera el sitio de autodestrucción de la tripsina, normalmente regulado por el calcio. Los pacientes con ciertas mutaciones del tripsinógeno presentan PA recurrente ya que la tripsina activa no puede ser controlada. El órgano tiene una variedad de mecanismos intracelulares protectores, entre ellos la síntesis de tripsina como zimógeno inactivo, la separación de zimógenos en compartimientos y la síntesis de inhibidores específicos de la tripsina, entre otros. En la PA los mecanismos protectores fallan; se inicia la cascada de activación y se produce autodigestión. El proceso puede tener lugar en las células acinares o en los conductos. La activación de zimógenos y la autodigestión se asocian con respuesta inflamatoria local. Los mediadores inflamatorios se liberan en la circulación y activan los glóbulos blancos. En los casos más graves puede haber daño de órganos distantes y fracaso de diversos sistemas.

### **Falla de múltiples órganos y necrosis pancreática**

El 80% de los pacientes con PA tienen antecedente de unos pocos días de dolor abdominal y elevación de las enzimas pancreáticas en sangre y orina. El 20% tienen evolución más grave con internación prolongada, incluso pueden fallecer. Alrededor del 50% de los fallecimientos en pacientes con PA grave se dan en la primera semana, habitualmente como consecuencia de SRIS o de falla multiorgánica. El primer signo de falla multiorgánica es el síndrome de distrés respiratorio del adulto; los leucocitos activados alcanzan la circulación pulmonar y migran al intersticio; hay aumento de la permeabilidad endotelial y se produce edema tisular. Otros órganos afectados durante el SRIS incluyen riñones, corazón e hígado. Por alteraciones en la pared intestinal puede haber endotoxemia persistente que agrava aun más el cuadro. La necrosis pancreática es una de las complicaciones graves de la PA. Es atribuible al infarto parenquimatoso por la inflamación y la depleción de volumen. Aunque a corto plazo la necrosis pancreática no representa *per se* un marcador de mayor morbilidad, constituye un foco de infección. De hecho, se produce infección en 40% a 70% de los pacientes con necrosis pancreática y esta complicación representa una causa primaria de muerte tardíamente.

### **Gravedad de la PA**

En 1992 el *Atlanta International Symposium on Acute Pancreatitis* propuso clasificar las PA en leves o graves según criterios clínicos, patológicos y radiológicos. Esta herramienta de medición es de gran aplicación en la práctica diaria y permite comparaciones válidas entre estudios. La PA grave puede definirse de varias formas. El sistema mencionado considera manifestaciones clínicas convencionales (dolor abdominal a la presión, disminución de los ruidos intestinales), un puntaje de 3 o más con los criterios Ranson y un valor de 8 o más en la *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II. Asimismo, puede establecerse PA grave en presencia de disfunción orgánica –*shock*, insuficiencia pulmonar o sangrado gastrointestinal– o al constatarse patología intrapancreática (fundamentalmente necrosis) en la tomografía computarizada (TC).

### **Factores predictivos de evolución desfavorable**

Diversos estudios aleatorizados mostraron que los enfermos con PA grave se benefician a partir del tratamiento profiláctico precoz con antibióticos; asimismo, algunos pacientes con pancreatitis inducida por enfermedad vesicular pueden verse favorecidos con esfinterotomía endoscópica, realizada precozmente en el curso de la enfermedad. El tratamiento debe ser temprano ya que las posibilidades de éxito se reducen ostensiblemente con el paso del tiempo. Sin embargo, las

intervenciones son costosas y se asocian con riesgo de complicaciones. Además, muchos pacientes tendrán formas leves que no demandan tratamientos agresivos. Es por ello que la distinción entre formas leves y graves es de importancia crucial. De allí la necesidad de contar con marcadores predictivos confiables que puedan aplicarse desde las primeras etapas de la enfermedad. Idealmente, cualquier parámetro debería ser fácil de investigar, reproducible y debería obtenerse en forma mínimamente invasiva. Asimismo, debería permitir identificar rápidamente los enfermos con patología leve que pueden ser manejados en centros de baja complejidad.

### **Valoración clínica**

El examen clínico es relativamente confiable para distinguir entre patología leve y grave. Sin embargo, a pesar de una buena especificidad (83% a 98%), la sensibilidad es baja (34% a 64%), lo cual indica que una proporción significativa de enfermos con patología grave puede no ser identificada correctamente. Se estima que clínicamente sólo puede detectarse el 34% al 44% de los casos graves; por lo tanto, este tipo de valoración no es de suficiente confiabilidad.

### **Sistemas de puntuación multifactoriales**

Desde el sistema original propuesto por Ranson surgieron múltiples modificaciones. El esquema modificado de Glasgow se valora durante las primeras 48 horas e incluye el recuento de glóbulos blancos por encima de 15 000/mm<sup>3</sup>, glucosa mayor de 10 mmol/l en ausencia de antecedente de diabetes, urea por encima de los 16 mmol/l, PaO<sub>2</sub> inferior a 60 mm Hg, calcio sérico superior a los 2 mmol/l, LDH mayor de 600 UI/l, elevación de aspartato aminotransferasa/alanino aminotransferasa y albúmina inferior a los 3.2 g/dl. En general se aplican dos esquemas de valoración en pacientes con PA. El primero correlaciona marcadores de laboratorio y clínicos específicos de pancreatitis, mientras que el segundo tiene en cuenta variables fisiológicas inespecíficas; por ejemplo, la escala APACHE II, creada inicialmente para la evaluación de pacientes muy graves, independientemente de la enfermedad primaria pero que se ha visto es útil en pacientes con PA. El puntaje APACHE II es ahora muy popular; incorpora la edad, parámetros fisiológicos y salud crónica para calcular el pronóstico. Una de las principales ventajas del esquema es que puede valorarse en el momento de la internación y que puede actualizarse diariamente, con lo cual es posible monitorear la progresión de la patología y la respuesta a la terapia. Sin embargo, su complejidad y la reproducibilidad cuestionable son algunas de sus limitaciones. Aunque ciertas variables nuevas permitieron la creación del APACHE III, este último no es tan útil como el anterior para distinguir episodios leves o graves en el momento de la internación. En estudios prospectivos de buen diseño, las escalas Ranson, Glasgow y APACHE II se asocian con razonable exactitud predictiva pronóstica de gravedad en PA. Sin embargo, los dos primeros requieren 48 horas de observación y la escala APACHE II parece ser menos exacta en el momento de la internación y a las 24 horas. Aun así, representan herramientas útiles para comparar la eficacia del tratamiento en distintos estudios clínicos.

### **Observaciones clínicas específicas y procedimientos diagnósticos**

Varios estudios revelaron que la obesidad representa un factor de riesgo independiente de evolución adversa en pacientes con PA. Se sugirió que el mayor depósito de grasa peripancreática aumenta el riesgo de necrosis del órgano. Recientemente se incorporó este parámetro en el sistema de valoración APACHE II. La equimosis de flancos y periumbilical casi siempre representa una manifestación de PA grave; se asocia con un índice de mortalidad del 37%. Sin embargo, estos signos sólo están presentes en 1% a 3% de los casos y aparecen 48 horas después del inicio de los síntomas.

### **Parámetros rutinarios de laboratorio como factores predictivos de necrosis pancreática y mortalidad**

La valoración clínica y los sistemas clínicos y fisiológicos no son útiles para predecir necrosis pancreática, en parte porque esta complicación se asocia con el estado vascular subyacente, con la depleción de volumen, la hemoconcentración y el infarto más que con la inflamación. Los sistemas de puntuación también son imprecisos en predecir mortalidad, con excepción de situaciones extremas. La radiografía patológica de tórax (derrame pleural o infiltrado) durante las primeras 24 horas de internación se correlaciona con mayor riesgo de mortalidad, necrosis pancreática y necrosis. Más aun, cuando la radiología es anormal y hay elevación de los niveles de creatinina en suero, el riesgo aumenta sustancialmente. La concentración de creatinina y la glucosa son algunas de las variables de laboratorio que mejor predicen mortalidad. Estudios previos sugirieron que la hemoconcentración en el momento de la internación (hematocrito de 47% o más) o la falta de

descenso de este parámetro en el transcurso de 24 horas son fuertes factores predictivos de aparición de necrosis pancreática. No obstante, estas observaciones no se confirmaron en estudios clínicos más amplios.

### **Tomografía computarizada**

Es de utilidad para mostrar y cuantificar el daño orgánico pancreático y evaluar los tejidos circundantes. Por ello puede ser de gran valor para diagnosticar y clasificar la PA. De hecho, se sabe que en casi 19% de los sujetos con PA –especialmente aquellos con enfermedad de etiología alcohólica– los niveles de amilasa son normales. En estas circunstancias, la TC precoz puede ayudar a confirmar la sospecha clínica de PA o a detectar otros procesos abdominales que simulan PA. Sin embargo, debe considerarse el riesgo potencial asociado con el contraste que puede empeorar la isquemia pancreática y agrandar el área de necrosis. Aun así, la TC con contraste es sensible y precisa para identificar necrosis del órgano. Cabe destacar sin embargo que la presencia de necrosis pancreática en sí misma no predice gravedad; en cambio, la presencia de inflamación peripancreática, líquido alrededor del órgano y la magnitud de la necrosis parecen predecir la gravedad de la patología. Los efectos adversos asociados con el contraste son más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal. Una de las limitaciones de la TC es que no puede distinguir entre necrosis estéril o infectada. Por lo tanto, la TC precoz no se recomienda a menos que se plantee un dilema diagnóstico. Cuando tiene propósito de estadificación, debería reservarse para pacientes con evolución complicada y realizarse después de 48 a 72 horas para que los resultados sean más confiables.

### **Marcadores de inflamación**

La proteína C-reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda producido por los hepatocitos. Su síntesis es inducida por la liberación de interleuquina (IL) 1 e IL-6. Se vio que la PCR es un factor predictivo útil de PA grave a las 48 horas del inicio de los síntomas, no así en las primeras etapas. Su sensibilidad y su valor predictivo positivo son similares a los de la escala APACHE II. Se considera que un umbral de 150 mg/l es útil para distinguir entre enfermedad leve y grave. La elastasa de polimorfonucleares es una fuerte enzima hidrolítica liberada por polimorfonucleares activados; degrada la matriz extracelular. Se vio que es un marcador pronóstico muy sensible en varias enfermedades inflamatorias. Su concentración se eleva en PA grave a las 12 horas del comienzo de los síntomas. A las 24 horas, una concentración de más de 300 µg/l se asocia con una exactitud diagnóstica de 81% a 98%. La procalcitonina es otro marcador que se aplicó a procesos infecciosos e inflamatorios, mostró resultados alentadores en algunas investigaciones.

### **Citoquinas**

Aunque numerosas investigaciones confirmaron el importante papel etiológico de diversas citoquinas, sus niveles en sangre suelen representar marcadores poco precisos de gravedad de la enfermedad, posiblemente como consecuencia de su corta vida media, por la presencia de inhibidores circulantes y porque su concentración local suele ser más alta que la sistémica. La IL-6 es producida por los macrófagos en respuesta al daño tisular y es el principal mediador de la síntesis de proteínas de fase aguda, tales como fibrinógeno y PCR en hígado. Una de las principales ventajas de la determinación de IL-6, respecto de otras citoquinas, es que permanece estable en la circulación y que puede ser congelada para estudios futuros. La IL-6 representa el factor predictivo precoz más confiable de gravedad en PA, incluso superior a la PCR y a la escala APACHE II, el primer día de enfermedad. Sin embargo, su utilidad desciende desde ese momento y se asocia con bajo valor predictivo de mortalidad. La IL-8 es un péptido activador de neutrófilos con un perfil similar al de la IL-6. La IL-1 es una citoquina proinflamatoria involucrada en varios estados inflamatorios. El antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) es una citoquina antiinflamatoria y se ha visto que tiene la misma utilidad pronóstica –e incluso superior– que la de IL-6 y PCR dentro de las 48 horas. El factor de necrosis tumoral alfa es una citoquina derivada de macrófagos que interviene en varias respuestas fisiopatológicas al daño y a la sepsis. Es un factor predictivo útil de gravedad en PA. El receptor soluble de este factor parece predecir complicaciones sépticas mejor que el cociente entre IL-1/IL-1ra.

### **Marcadores pancreáticos específicos**

La amilasa y la lipasa representan herramientas seguras y bien validadas para el diagnóstico de PA pero pueden ser menos útiles para determinar la magnitud del daño o la intensidad de la respuesta inmunológica. Varios estudios concluyeron que el nivel de incremento de amilasa y lipasa en suero no se correlaciona con la gravedad de la patología. La proteína pancreática asociada (PAP)

normalmente es indetectable en páncreas; aunque la evidencia preliminar sugirió que podía ser un marcador predictivo útil, estudios posteriores mostraron escasa correlación entre los niveles de PAP y la gravedad de la PA. La procarboxipeptidasa B es un zimógeno principal producido por el páncreas; su correlación con la gravedad de la PA parece escasa. El péptido de activación de la carboxipeptidasa B (CAPAP) es muy estable en suero y orina y algunos grupos encontraron que su determinación en orina podría representar una forma segura de predecir gravedad de PA. De hecho, un estudio reciente indicó que su concentración en suero en el transcurso de las primeras 48 horas de enfermedad puede predecir necrosis pancreática con una precisión del 92%. El tripsinógeno es la proenzima de la tripsina, se presenta en diferentes isoformas. La tripsina catiónica (PRSSI) predomina en la circulación al inicio mientras que la tripsina aniónica (PRSS2) podría elevarse preferentemente en PA, especialmente en alcohólicos. Por ende, esta última podría ser un marcador diagnóstico útil de PA y de su gravedad. El tripsinógeno es cortado por enteroquinasas o tripsina en tripsina activa y TAP. La tripsina es responsable de la activación de proenzimas a derivados con propiedades catalíticas. Se ha sugerido que la PA tiene lugar cuando el nivel de tripsina que se libera en la circulación excede la capacidad neutralizante de la alfa-1-antitripsina. El complejo tripsina/alfa-1-antitripsina parece ser de utilidad pronóstica en las primeras 24 horas. La determinación mediante enzoinmunoensayo del péptido de activación del tripsinógeno (TAP) es alentadora. Su elevación se produce poco después del inicio de los síntomas y es máxima entre las 24 y 48 horas. En resumen, los datos en conjunto sugieren que el TAP y el tripsinógeno aniónico en orina son los marcadores pancreáticos específicos de mayor aplicabilidad clínica. Aun así, no se ha probado que sean más útiles que la determinación de amilasa y lipasa en combinación con la valoración de PCR, tomografía y escalas convencionales de medición.

#### **Otros marcadores; combinación de marcadores. Genética de la pancreatitis**

Aunque la fosfolipasa A-2 no parece estar involucrada en la patogenia de la PA se vio fuerte correlación entre ésta y la gravedad de la enfermedad, la aparición de complicaciones renales y pulmonares y la presencia de necrosis pancreática infectada. La valoración combinada de elastasa de neutrófilos el primer día y de PCR al día 2 se asocia con una exactitud del 97% en la predicción de gravedad. Cada vez hay más evidencia de la participación de factores genéticos en la aparición de enfermedades pancreáticas. Es posible que diversos polimorfismos en genes proinflamatorios expliquen en parte la diversidad en el curso clínico entre pacientes.

#### **Resumen**

La PCR sigue siendo uno de los marcadores que, en forma aislada, mejor predice gravedad de PA. La consideración conjunta de algunos parámetros mejora sustancialmente la capacidad predictiva pronóstica; así, un puntaje en la escala APACHE II de más de 7 en combinación con la concentración de IL-6, TAP, tripsinógeno-2 en orina y elastasa de neutrófilos en suero podría ser de mayor utilidad.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

¿Cuál de los siguientes parámetros es útil para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda en el momento de la internación?

- A. Escala APACHE II y concentración de interleuquina (IL) 6.**
- B. Elastasa de polimorfonucleares.**
- C. Tripsinógeno-2 en orina.**
- D. Proteína C-reactiva.**

[Respuesta Correcta](#)

## **CRITERIOS RADIOGRAFICOS PARA PREDECIR AGRANDAMIENTO DE HEMATOMA INTRACEREBRAL**

Zhejiang, China

El criterio radiológico para considerar agrandamiento de la lesión es el aumento del volumen del hematoma en 1.45 veces o más, entre la primera y la segunda tomografías computarizadas.

**Journal of International Medical Research** 33(1):119-122, Ene 2005

*Autores:*

Liu WG, Yao Y, Zhou JY, Yang XF

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, China

*Título original:*

[Enlargement of Post-Traumatic Intracerebral Haematoma: Incidence and Time Course]

*Título en castellano:*

Agrandamiento de Hematoma Intracerebral Postraumático: Incidencia y Evolución en el Tiempo

### **Introducción**

El hematoma intracerebral postraumático (HICPT) es una enfermedad grave con elevada morbilidad y mortalidad. Su agrandamiento se asocia con evolución clínica desfavorable; por lo general en estas circunstancias se requiere la evacuación neuroquirúrgica inmediata. Con la finalidad de optimizar la terapia de estos pacientes es muy importante comprender la evolución del hematoma en el curso del tiempo, luego del trauma. Sin embargo, aún no se establecieron criterios específicos al respecto. En este trabajo los autores revisan las tomografías computarizadas (TC) de 165 pacientes con HICPT con la finalidad de determinar la incidencia y la evolución temporal. El objetivo principal es establecer un criterio radiográfico estándar de progresión en esta enfermedad.

### **Pacientes y métodos**

Las TC se evaluaron retrospectivamente. Todos los estudios habían sido realizados en el transcurso de las 72 horas posteriores al traumatismo y en todos los casos se repitieron dentro de las 120 horas. Se excluyeron pacientes con hemorragia intracerebral espontánea; aquellos demasiado comprometidos como para ser estudiados en una segunda oportunidad o los que fallecieron antes de ese momento y todos los individuos que fueron sometidos a tratamiento neuroquirúrgico antes de la última TC. Se aplicó un método semiautomático para extraer el área de hematoma y para calcular el volumen de la lesión intraparenquimatosa en la primera y la segunda tomografías ( $V_1$  y  $V_2$ , respectivamente). No se consideró el volumen del hematoma en los ventrículos por lo difícil de distinguir entre crecimiento y difusión del sangrado y por la complejidad para medir el verdadero volumen del hematoma en presencia de líquido cefalorraquídeo.

### **Resultados**

Se analizaron 165 pares de tomografías. Según el consenso de cinco observadores, 70 pacientes (42.4%) tuvieron agrandamiento de la lesión. En la mayoría de los casos, el hematoma era consecuencia de un accidente automovilístico o de una caída. Según el análisis de curvas ROC, el punto límite para determinar agrandamiento del hematoma fue  $V_1/V_2 = 1.45$ , el cual se asoció con sensibilidad del 98.6% y especificidad del 97.9%. Por ende, el criterio radiológico para considerar agrandamiento de la lesión fue el aumento del volumen del hematoma en 1.45 veces o más entre una determinación y otra.

### **Discusión**

El agravamiento de los síntomas en pacientes con HICPT depende de varios factores, señalan los



autores. Entre ellos cabe destacar el sitio de la lesión, la progresión del hematoma, el edema cerebral, el mecanismo del daño, la edad y la presencia de hidrocefalia. La expansión del hematoma se asocia con elevado riesgo de deterioro clínico y con progresión del efecto de masa que puede culminar con hernia y que requiere intervención neuroquirúrgica inmediata. De allí la importancia de poder identificar este momento con precisión. En este sentido se realizaron algunos estudios en pacientes con hematoma intracerebral espontáneo, pero el mecanismo de daño en el HICPT es distinto, añaden los expertos. Esta es una lesión dinámica que tiende a aumentar en volumen durante el período postraumático agudo. Tres hallazgos de la investigación actual merecen especial atención: en primer lugar, la mayoría de los pacientes (81.4%) que presentaron agrandamiento del hematoma había sido sometida a TC temprana, fenómeno que sugiere que el estudio tomográfico dentro de las 6 horas del trauma podría incrementar la probabilidad de detectar expansión de las lesiones. En segundo lugar, aunque la frecuencia de expansión es mayor en la fase hiperaguda, a casi una quinta parte (18.6%) de los enfermos con agrandamiento de la lesión se les practicó su primera TC entre 6 y 48 horas, lo cual indica que la progresión puede ocurrir incluso 6 horas después del inicio del trauma. Por último, llamativamente, ningún enfermo en el que se realizó TC entre las 48 y 72 horas del inicio del traumatismo presentó agravamiento de la lesión. Aunque existen varios registros de casos con deterioro neurológico 2 días después del comienzo del HICPT, probablemente estos casos son excepcionales, concluyen los expertos.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Qué parámetro tomográfico puede considerarse criterio de agrandamiento de un hematoma intracerebral postraumático?

- A. Aumento del volumen en 0.75 veces o más.**
- B. Aumento del volumen en 1.20 veces o más.**
- C. Aumento del volumen en 0.5 veces o más.**
- D. Aumento del volumen en 1.45 veces o más.**

[Respuesta Correcta](#)

## ESTUDIAN FACTORES PRONOSTICOS EN TUMORES RENALES

Pamplona, España

El diagnóstico incidental no es un factor pronóstico independiente en cánceres de riñón.

**Actas Urológicas Españolas** 28(8):561-566, Sep 2004

*Autores:*

López Ferrandis J, Sánchez Zalabardo D, Rioja Zuazu J y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Servicio de Urología, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona, España

*Título original:*

[Tumores Renales Incidentales, Factores Pronósticos]

*Título en castellano:*

Tumores Renales Incidentales. Factores Pronósticos

El carcinoma renal (CR) constituye más del 90% de los tumores del parénquima renal. Su incidencia oscila entre 4 y 6 casos por 100 000 habitantes y se observa fundamentalmente en adultos; el pico máximo ocurre en la sexta década de la vida. Las manifestaciones clínicas de inicio son diversas. Puede ser asintomático durante un tiempo variable o diagnosticarse por los síntomas clínicos asociados con el proceso expansivo, con las metástasis o con síndromes paraneoplásicos. En los últimos años ha sido cada vez más frecuente el diagnóstico accidental en el transcurso de estudios complementarios por patologías no relacionadas o por una ecografía abdominal de rutina. En este estudio, los autores realizan una revisión retrospectiva en la cual comparan las variables clínicas y patológicas y la supervivencia de pacientes con tumores renales diagnosticados accidentalmente o por síntomas específicos.

### Material y métodos

Se estudiaron 318 pacientes diagnosticados y tratados en la institución entre 1980 y 2000, 156 de ellos con neoplasias descubiertas en forma casual y 162 con síntomas que motivaron la consulta. El 74% de los enfermos del primer grupo era de sexo masculino; la edad promedio fue de 57.8 años. En el momento del diagnóstico, 5 pacientes tenían compromiso bilateral; 17 presentaban metástasis a distancia y 7 tenían afección ganglionar; 80 pacientes tenían tumor T1; 54 casos eran T2, 19 eran T3 y 3 enfermos presentaban neoplasia T4. En la mayoría de los casos (88%) se realizó nefrectomía ampliada mientras que en 14 enfermos se practicó cirugía parcial; en 4 nefrectomía ampliada y parcial del riñón contralateral y en un caso nefrectomía parcial bilateral. En el 37.2% de los enfermos el tumor tenía menos de 4 cm mientras que en el resto era de mayor tamaño. En términos de estadio patológico, 48% era pT1; 23% pT2; 26% pT3 y 3% pT4. El 78% (n: 121) mostraba histológicamente carcinoma de células claras; 11 eran papilares, 11 cromóforos; 11 oncocitomas y 2 eran angiomiolipomas. Según la diferenciación celular el 20.5%, 44.9%, 21.8% y 4.5% era G1; G2; G3 y G4, respectivamente; en 13 pacientes no pudo determinarse el grado tumoral. Hacia fines de 2001, 33 enfermos (21%) habían fallecido (21 como consecuencia de la neoplasia) y en 9 pacientes la patología había progresado. El 66.7% de los pacientes con CR sintomático era de sexo masculino; la edad promedio fue de 57.2 años. Hubo dolor en el 27.1% de los pacientes; hematuria en el 38.3%; síntomas constitucionales en el 19.2%; masa abdominal palpable en el 1.2% de los casos y dos o más síntomas en el 14.2%. El estadio clínico fue T1 en 47 pacientes; T2 en 79; T3 en 31 y T4 en 5. En el momento del diagnóstico 18 pacientes tenían compromiso ganglionar, 25 enfermos presentaban metástasis ganglionares y 4 tenían tumores bilaterales. En 151 pacientes se realizó nefrectomía ampliada, en 9 resección parcial y en 2, nefrectomía ampliada de un riñón y parcial en el contralateral. El 24% de los tumores tuvo menos de 4 cm. El 27.7%, 24%, 46.9% y 1.24% fue pT1, pT2, pT3 y pT4, respectivamente. Hubo tumor de células claras en el 87.7% de los casos (n: 142); 9 carcinomas papilares; 7 carcinomas cromóforos, 3 oncocitomas y 1 angiomiolipoma. Un total de 27 se asoció con afectación ganglionar; 21 en un único ganglio (N1) y 6 en más de uno (N2). El 25.9% de los

tumores fue G1; 34.6% G2; 19.1% G3 y 5.6% G4. En 2001, el 34% de los enfermos había fallecido (en 49 de los 55 la neoplasia fue la causa de la muerte) y 9 estaban en progresión.

## Resultados

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de estadio clínico, presencia de metástasis en el momento del diagnóstico ni bilateralidad. En cambio, en el momento del diagnóstico las metástasis ganglionares fueron más frecuentes en el grupo de pacientes sintomáticos. No hubo diferencias en relación con el grado patológico; la variedad anatomopatológica o el estadio patológico ganglionar. Sin embargo, los tumores con diagnóstico causal tuvieron, en mayor porcentaje, estadios bajos tanto al comparar estadios solos o agrupados (T1-T2 vs. T3-T4). La recidiva después de la cirugía fue más frecuente en los enfermos sintomáticos. Las lesiones fueron de 5.79 cm en promedio para los tumores de diagnóstico accidental y de 7.41 cm para aquellos sintomáticos. Los primeros tuvieron mayor porcentaje de células claras. Los pacientes con neoplasia diagnosticada en forma casual presentaron una supervivencia significativamente mayor que los del grupo con tumores sintomáticos; sin embargo, el diagnóstico accidental no fue un factor de influencia independiente en la supervivencia. En el modelo de regresión de múltiples variables, los elementos predictivos independientes de supervivencia fueron la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico y el grado tumoral. El diagnóstico casual tuvo efecto independiente, con un nivel cercano al significativo sólo al excluir los pacientes con metástasis.

## Discusión

Los autores recuerdan que el tumor incidental es aquel que se diagnostica en ausencia de signos y síntomas clínicos sugestivos de la patología. En los últimos tiempos se registró un incremento del 15% al 20% en la incidencia de CR, entre ellos los que se diagnostican en forma casual, posiblemente como consecuencia del mayor uso de técnicas complementarias de diagnóstico en otras patologías abdominales. Sin embargo, este fenómeno *per se* no parece explicar el aumento en la frecuencia de CR incidentales. En la década del 80, el 79% de los tumores renales diagnosticados mostraban síntomas en el momento del diagnóstico y el 21% se diagnosticaba accidentalmente. Entre 1990 y 1995, este último porcentaje se incrementó a un 50% y después de 1995, más de la mitad se detecta de esta manera, al menos en la institución de los autores. En general no se observan diferencias estadísticamente significativas en relación con la edad, sexo o grupo histológico, pero muchos trabajos encuentran diferencias sustanciales en términos de estadio, grado de diferenciación y tamaño tumoral. En esta serie –en coincidencia con la mayoría de las publicaciones– se encontró estadio más bajo y menor tamaño de la lesión en el grupo de tumores con diagnóstico casual. Sin embargo, no ocurrió lo mismo en relación con el grado histológico aun cuando algunos grupos encontraron tumores de menor estadio y grado histológico por lo que sostienen que podría tratarse de lesiones biológicamente distintas. Por este motivo, en opinión de algunos, el diagnóstico temprano evitaría la progresión a lesiones más agresivas y de mayor estadio; este concepto avalaría los programas rutinarios de rastreo, al menos en casos seleccionados.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Qué factores influyen en la supervivencia en los cánceres de riñón que se diagnostican en forma accidental?

**A. Presencia de metástasis en el momento del diagnóstico.**

**B. Grado tumoral.**

**C. El diagnóstico incidental.**

**D. Sólo los dos primeros.**

**Respuesta Correcta**

---

Trabajos Distinguidos, Serie Clínica Médica, integra el Programa SIIC de Educación Médica  
Continuada