



Volumen 11, Número 6, Junio 2005

Resúmenes SIIC

● ESTABLECEN EL VINCULO ENTRE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, ENFERMEDAD CORONARIA Y DIABETES

Algunas enfermedades crónicas progresivas comparten los mismos mecanismos patogénicos. La inflamación parece ejercer un papel primordial en estos casos y de allí la importancia de las terapias con propiedades antiinflamatorias.

Cardiosource 1-4, Mar 2005

Autores:

Forrester JS

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

[Are Alzheimer's, CAD, and Diabetes Related?]

Título en castellano:

¿Existe Relación entre la Enfermedad de Alzheimer, la Enfermedad Coronaria y la Diabetes?

En una revisión de 2003, James S. Forrester describió la evolución de la ruptura de la placa de aterosclerosis y su participación en los síndromes coronarios agudos. La biología celular de la ruptura de la placa sugiere que la inflamación desempeña un papel primordial. Varias citoquinas inflamatorias contribuyen con la patogenia de la aterosclerosis y de la ruptura de la placa, entre ellas el factor de necrosis tumoral (TNF); interleuquinas (IL), metaloproteinasas de matriz (MMP) y el factor transformante de crecimiento beta (TGF-beta). Este fenómeno no es único de la aterosclerosis; de hecho, muchas enfermedades crónicas progresivas se caracterizan por niveles tisulares elevados de citoquinas, mayor apoptosis celular y fibrosis progresiva, lo cual sugiere un patrón patogénico común.

Sin embargo, los tres procesos son fisiológicos y positivos en términos de cicatrización de heridas: la inflamación protege contra amenazas externas e internas; la fibrosis es una de las respuestas del organismo en la cicatrización de las heridas y la apoptosis contribuye con el equilibrio interno al eliminar células dañadas o que ya no son necesarias. El TNF interviene en la fibrosis y apoptosis.

Síndrome metabólico y diabetes

La proteína C-reactiva de elevada sensibilidad (hsPCR) es un marcador de inflamación de bajo grado y es uno de los factores pronósticos más promisorios. Los estudios prospectivos sugieren que la determinación de la hsPCR agrega información independiente de los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de los factores de riesgo Framingham. Por su parte, las recomendaciones más nuevas aconsejan aplicar esta medición en la valoración del riesgo cardiovascular.

Además, la hsPCR agrega valor pronóstico a todos los niveles del síndrome metabólico y en la predicción de diabetes tipo 2. La concentración de hsPCR se correlaciona con hipertrigliceridemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad, obesidad central, hipertensión, hiperglucemia en ayunas, resistencia a la insulina, fibrinólisis alterada y con disfunción endotelial.

En el *Women's Health Initiative* (WHI), las participantes con niveles más elevados de hsPCR tuvieron riesgo más de 4 veces superior de presentar diabetes; lo mismo se observó en el *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS). La resistencia a la insulina puede ser causada

por la exposición crónica al TNF, que induce un descenso del 73% en la utilización de glucosa en 24 horas. Lo mismo ocurre con la IL-6 e IL-8.

Enfermedad de Alzheimer

Los mecanismos inflamatorios en el sistema nervioso central contribuyen con las alteraciones cognitivas mediante interacciones mediadas por citoquinas entre neuronas y células de la glía, un fenómeno cada vez más apreciado en el caso de patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular. En la primera de ellas, los depósitos de beta-amiloide y las redes de neurofibrillas son características histológicas en el tejido cerebral. En la región de dichos depósitos hay marcado incremento de la expresión de citoquinas inflamatorias. La inflamación, demostrada por elevación de los niveles de hsPCR, también parece preceder a la aparición de enfermedad de Alzheimer. Los investigadores del *Honolulu-Asia Aging Study* determinaron la concentración de hsPCR en 1 050 hombres clasificados en cuartiles según los niveles de PCR. En comparación con los sujetos con PCR en el cuartilo inferior (por debajo de 0.34 mg/l), los enfermos con PCR en los tres cuartiles superiores tuvieron riesgo tres veces más alto de presentar enfermedad de Alzheimer o demencia. Más aun, esta correlación fue independiente de otros factores de riesgo cardiovascular. Los autores del trabajo concluyeron que ciertos marcadores inflamatorios pueden reflejar mecanismos de enfermedad relacionados con demencia y que dichos indicadores pueden ser detectados mucho antes de que aparezcan manifestaciones clínicas de enfermedad.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Los mediadores inflamatorios producen múltiples efectos deletéreos sobre la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Se vio que el TNF-alfa está elevado en estos enfermos y es posible que la progresión de la patología obedezca, al menos en parte, a los efectos tóxicos de citoquinas endógenas sobre el corazón y la vasculatura. No obstante, la hipótesis no significa que las interleuquinas provoquen *per se*

ICC; su expresión excesiva más bien contribuiría con la evolución de la enfermedad. El TNF-alfa, además de estar aumentado en pacientes con ICC, interviene en la patogenia y progresión del remodelamiento del ventrículo izquierdo.

En opinión del Dr. James Forrester, la información en conjunto sugiere que las citoquinas están considerablemente elevadas en el miocardio del corazón con ICC, inducen alteraciones en la matriz estructural del miocardio y causan apoptosis de los miocitos. Es por ello que en pacientes con ICC, la concentración de citoquinas se correlaciona con mediciones clínicas y hemodinámicas de función cardíaca y predice la respuesta a la cirugía reparadora.

Estrategias terapéuticas: estatinas

Estas enfermedades crónicas comparten ciertos aspectos epidemiológicos, fisiológicos y clínicos. En cada una de ellas hay exposición prolongada a un factor que causa inflamación tisular (LDL oxidadas en aterosclerosis o beta-amiloide en enfermedad de Alzheimer). Asimismo, comparten la presencia de citoquinas inflamatorias elevadas en plasma y tejidos.

Las estrategias terapéuticas antiinflamatorias representan un intento por revertir la progresión de tales patologías. Por ejemplo, se ha visto que en diabetes la administración de rosiglitazona se asocia con una respuesta antiinflamatoria con reducción de un 40% en la concentración de PCR y un descenso del 20% en los niveles de MMP.

Las estatinas también ejercen acción antiinflamatoria; reducen la expresión de citoquinas inflamatorias, MMP y moléculas de adhesión y estos efectos son independientes de la acción hipocolesterolémica. En un estudio en 51 enfermos con insuficiencia cardíaca no isquémica, el uso de simvastatina durante 14 semanas se acompañó de descenso del colesterol asociado a LDL y de disminución sustancial del TNF-alfa, IL-6 y péptido natriurético cerebral. La terapia con estatinas disminuyó los marcadores de inflamación y mejoró el equilibrio neurohormonal y la función cardíaca, con lo cual las manifestaciones clínicas también mejoraron. Los hallazgos sugieren que las estatinas pueden ser terapéuticamente útiles en pacientes con ICC, inclusive en sujetos en quienes no parecen existir indicaciones precisas para dichos agentes.

En un subgrupo de individuos diabéticos en el *Heart Protection Study* (HPS), la simvastatina redujo la incidencia de eventos cardíacos en un 27% en pacientes con LDL inferior a 116 mg/dl. Los autores del trabajo concluyeron que las estatinas deberían considerarse en todos los enfermos con diabetes y riesgo cardiovascular suficientemente alto, independientemente de los valores iniciales de colesterol en sangre.

Por otra parte, las estatinas han mostrado algunos resultados alentadores en enfermedades neurológicas. El análisis de la *United Kingdom General Practitioners Research Database* mostró que las estatinas reducían el riesgo de demencia en un 70%, independientemente de la presencia o ausencia de hiperlipemia no tratada o de la exposición a otros agentes hipolipemiantes. Los efectos antiinflamatorios de las estatinas también se observaron en modelos humanos y animales de esclerosis múltiple.

También se han obtenido resultados alentadores en términos de riesgo de cáncer. Las estatinas se asociaron con un descenso del 51% del riesgo de aparición de cáncer colorrectal. Por su parte, una investigación del *Oregon Health & Science University Cancer Institute* reveló que los hombres que recibían estatinas tenían 58% menos de riesgo de cáncer de próstata. El mecanismo beneficioso propuesto en estos casos es la interrupción del crecimiento celular, con lo cual se agrega un efecto favorable más a los ya conocidos de estas drogas y las torna particularmente ventajosas para el tratamiento de enfermedades no cardíacas.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué efectos no lipídicos tienen las estatinas?

- A. Reducen la expresión de citoquinas inflamatorias.
- B. Reducen la expresión de metaloproteinasas de la matriz y de moléculas de adhesión.
- C. Descienden los niveles plasmáticos de factor de necrosis tumoral alfa.
- D. Todos ellos.

Respuesta Correcta

● ABORDAJE DEL PACIENTE CON ELEVACION DE ENZIMAS HEPATICAS

Génova, Italia

Las elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas constituyen un problema particular para el médico. En esta revisión, los autores brindan una guía para interpretar esas anomalías mediante el abordaje esquemático de alteraciones con predominio hepatocelular o colestásico.

Canadian Medical Association Journal 172(3):367-379, Feb 2005

Autores:

Giannini EG, Testa R, Savarino V

Institución/es participante/s en la investigación:

Gastroenterology Unit, Department of Internal Medicine, University of Genoa, Génova, Italia

Título original:

[Liver Enzyme Alteration: A Guide for Clinicians]

Título en castellano:

Alteración de las Enzimas Hepáticas: Guía para Médicos Clínicos

Introducción

La elevación de las enzimas hepáticas puede reflejar daño hepático o alteración del flujo biliar. Puede ocurrir en un paciente con signos o síntomas compatibles con enfermedad hepática o puede presentarse aisladamente, como un hallazgo inesperado, durante un estudio de laboratorio de rutina.

El hígado es un órgano complejo, central en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas. Además, sintetiza y secreta bilis, lipoproteínas y proteínas plasmáticas, entre ellas

factores de coagulación. Mantiene estables los niveles de glucemia mediante la captación y almacenamiento de glucosa como glucógeno (glucogénesis), por su degradación a glucosa cuando es necesario (glucogenólisis) y a través de la formación de glucosa a partir de otras fuentes, tales como aminoácidos (gluconeogénesis). Con la excepción de la mayoría de los lípidos, los productos que se absorben de los alimentos pasan directamente desde el intestino al hígado por el sistema portal. Microscópicamente, la unidad funcional primaria del hígado es el ácino, territorio abastecido por cada rama terminal de la arteria hepática y de la vena porta. El ácino hepático se divide en 3 zonas según el aporte sanguíneo; la zona 3 es la que tiene menor perfusión y la que alberga el mayor número de mitocondrias. Las enfermedades hepáticas a menudo se traducen en elevación de las enzimas, con niveles que exceden en dos desviaciones estándar los valores normales ya que su descenso, con excepción de la albúmina, no tiene significado clínico.

Factores que deben considerarse cuando se observa elevación de las aminotransferasas. Abordaje esquemático de la alteración enzimática hepática

Las alteraciones enzimáticas pueden variar de una región geográfica a otra y según el origen étnico de los enfermos. Por ejemplo, el 60% de los casos de incremento de aspartato-aminotransferasa (AST) en Gales obedece a enfermedad tóxica o isquémica, mientras que en otras regiones es esencialmente atribuible a hepatitis infecciosa. La incidencia de cirrosis biliar primaria y la prevalencia de la mutación homocigota C282Y del gen HFE de la hemocromatosis también varía ostensiblemente de una región a otra. De allí que los médicos deben conocer la distribución epidemiológica de las patologías hepáticas de la región en la que ejercen con la finalidad de reducir el número de estudios innecesarios. El antecedente de viajes recientes es importante en cualquier paciente.

La edad del enfermo, la existencia de patologías intercurrentes y la ingesta de medicamentos son antecedentes esenciales a tener en cuenta. Por ejemplo, la posibilidad de que las alteraciones enzimáticas sean atribuibles a enfermedad de Wilson es mayor en pacientes jóvenes que en personas de edad avanzada. Cabe destacar, agregan los autores, que cualquier fármaco puede potencialmente afectar las enzimas hepáticas, inclusive aquellos de venta libre. Otro elemento importante a considerar es el patrón del trastorno: hepatocelular *versus* colestásico, la magnitud de la elevación enzimática, la modificación temporal (aumento o descenso en el tiempo) y la naturaleza del cambio (fluctuación leve o aumento progresivo).

Patrón de alteración con predominio hepatocelular

El daño hepático, agudo o crónico, se asocia invariablemente con elevación sérica de las aminotransferasas. La AST y la alanino-aminotransferasa (ALT) requieren vitamina B₆ pero la deficiencia de fosfato de piridoxal afecta más la actividad de la ALT que la de la AST, fenómeno que adquiere relevancia en pacientes con enfermedad alcohólica en quienes el déficit de vitamina B₆ puede ocasionar disminución de la actividad de ALT y aumento de la relación AST/ALT.

Ambas enzimas están muy concentradas en hígado; la AST también se localiza en corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro y glóbulos rojos mientras que la ALT se encuentra en baja concentración en músculo esquelético y riñones. Por lo tanto, la elevación de la ALT es más específica de daño hepático. En hígado, la ALT sólo se ubica en el citoplasma mientras que la AST también es mitocondrial. La zona 3 del ácino hepático tiene una elevada concentración de AST y el daño de esta región, isquémico o tóxico, puede ocasionar alteración en los niveles de AST. La depuración de las aminotransferasas ocurre dentro del hígado por las células sinusoidales. La vida media en la circulación es aproximadamente de 47 horas para la ALT, 17 horas para la AST total y 87 horas para la AST mitocondrial.

La alteración puede clasificarse en leve (menos de 5 veces por encima del límite superior normal), moderada (entre 5 y 10 veces por encima del límite superior normal) y marcada (más de 10 veces por encima del límite superior normal), separación, sin embargo, arbitraria; las dos últimas categorías suelen considerarse conjuntamente.

Elevación moderada y marcada de las aminotransferasas

Los pacientes con aumento enzimático marcado suelen tener daño hepático agudo.

Sin embargo, estudios en enfermos con hepatitis viral aguda sugieren que el nivel de corte más sensible y específico para identificar lesión aguda está en el espectro del incremento moderado (5 a 10 veces por encima de los valores normales). Además, debe recordarse que el aumento varía en el transcurso de la patología. No obstante, cuando la elevación es muy notoria debe pensarse en lesión tóxica o isquémica ya que el incremento de esta magnitud se observa menos

frecuentemente en hepatitis viral aguda.

En hepatitis isquémica o tóxica, los niveles de AST habitualmente aumentan antes que los de ALT, ya que la zona 3 es más vulnerable al daño de estas características. Más aún, en la lesión isquémica, los niveles de aminotransferasas tienden a disminuir rápidamente después del ascenso. En alrededor del 80% de los pacientes con isquemia, la bilirrubina es inferior a 34 $\mu\text{mol/l}$ y la lactato deshidrogenasa (LDH), un marcador de daño isquémico, puede alcanzar concentraciones muy altas ($\text{ALT/LDH} < 1$). Cabe destacar que la disminución de las enzimas luego de un incremento importante no tiene *per se* valor pronóstico: tanto la resolución como la necrosis hepática masiva se asocian con el mismo patrón bioquímico.

En la hepatitis viral aguda, el nivel de aminotransferasas habitualmente se eleva antes de que aparezca ictericia y tienden a descender luego más lentamente; por su parte, la bilirrubina suele aumentar en forma más notoria. Hay ictericia en alrededor del 70% de los pacientes con hepatitis por virus A, en el 33% al 50% de los enfermos con infección por virus B y en el 20% al 33% de los sujetos con infección por virus C. En casi la mitad de los pacientes hay aumento en la concentración de LDH. Es común que los enfermos no refieran historia de exposición a factores de riesgo y que sólo presenten síntomas inespecíficos (fatiga, artralgias, fiebre) o específicos (ictericia). Las manifestaciones son más comunes en individuos con hepatitis por virus A o B en comparación con sujetos infectados por virus C.

En pacientes con sospecha de hepatitis viral debe solicitarse estudio serológico: IgM anti virus A, anti *core*; antígeno de superficie y anticuerpos contra virus C. La búsqueda de infección por virus D debe limitarse a pacientes con evidencia de antígeno de superficie de virus B. En casos particulares, puede ser útil la solicitud de ARN de virus C.

El daño isquémico o hipóxico es más probable en pacientes con otras patologías, por ejemplo sepsis o estado hemodinámico de bajo flujo. Es importante tratar de identificar todos los productos que el enfermo ingirió, inclusive hierbas medicinales, que pueden ser causa de hepatotoxicidad. El daño hepático inducido por acetaminofeno es causa del 54% y del 16% de los casos de insuficiencia hepática aguda en el Reino Unido y los Estados Unidos, respectivamente.

El daño hepático alcohólico puede ser agudo o agudo-crónico (*acute-on-chronic*).

El patrón bioquímico es característico: $\text{GGT/ALP} > 2.5$ y hay ictericia en más del 60% de los pacientes. La elevación de AST suele ser moderada en el 98% de los enfermos con hepatopatía alcohólica y la relación AST/ALT es > 1 en el 92% de los casos. Por último, señalan los autores, deben considerarse hepatitis por otros virus (Epstein-Barr, citomegalovirus) y autoinmunes, extrahepáticas y congénitas.

Elevación leve de las aminotransferasas

Es la alteración bioquímica más frecuente en la práctica diaria. Deben excluirse causas extrahepáticas, fundamentalmente en individuos con aumento aislado de la AST.

Habitualmente se considera como primer abordaje la repetición de los estudios. Sin embargo, en opinión de los autores, un segundo estudio normal no es suficiente para excluir la presencia de patología y según ellos está indicada, desde el principio, la pesquisa más detallada para detectar las causas más prevalentes de enfermedad hepática. De hecho, añaden, la hepatitis por virus C se caracteriza por aumento fluctuante de las aminotransferasas alrededor de los valores de referencia. La biopsia de hígado puede ser una alternativa útil en pacientes particulares.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (esteatosis no alcohólica) es la causa más común de elevación leve de las aminotransferasas en el mundo occidental, según el *National Health and Nutrition Survey*. Además, suele observarse aumento de la GGT en casi la mitad de los enfermos en ausencia de consumo de alcohol. Al igual que en las hepatitis virales crónicas, la relación $\text{AST/ALT} > 1$ –que se observa en el 61% de los enfermos con fibrosis avanzada y en el 24% de los individuos con fibrosis incipiente o sin fibrosis– es altamente sugestiva de enfermedad hepática avanzada. Un incremento del índice de masa corporal, diabetes, hiperlipemia e hipertensión – factores asociados con el síndrome metabólico o con estado de resistencia a la insulina– deben hacer pensar en hepatitis grasa no alcohólica. La distinción entre esteatosis simple con inflamación mínima o sin ella y esteatohepatitis no alcohólica con fibrosis es imposible desde el punto de vista clínico; la biopsia es necesaria para establecer el diagnóstico y pronóstico.

Deben investigarse factores de riesgo de hepatitis por virus B y C.

La hemocromatosis hereditaria relacionada con el HFE es una enfermedad autosómica recesiva relativamente común que se caracteriza por el depósito anormal de hierro en hígado, páncreas y corazón. La concentración de ferritina, hierro y el índice de saturación de transferrina deben determinarse siempre en pacientes con elevación de las transaminasas. De hecho, un aumento en

el nivel de ferritina y, fundamentalmente, un índice de saturación de transferrina por encima de 45% son fuertemente sugestivos de hemocromatosis. La presencia de diabetes, enfermedad cardíaca o artritis también deben hacer pensar en la patología. El estudio genético de la mutación en el gen HFE confirma el diagnóstico, especialmente si el enfermo es oriundo del norte de Europa. La presencia de elevación leve de aminotransferasas en mujeres con otros trastornos inmunitarios obliga a descartar hepatitis autoinmune, cuya prevalencia oscila entre 1:6 000 y 1:7 000. Casi el 80% de los pacientes tiene hipergammaglobulinemia aun en ausencia de cirrosis hepática. Deben solicitarse anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimicrosómicos pero los criterios diagnósticos son complejos e incluyen el estudio histológico. Los enfermos suelen responder favorablemente a los esteroides pero la evolución puede ser crónica y fluctuante. La enfermedad de Wilson debe sospecharse en pacientes jóvenes con signos de hemólisis o síntomas psicológicos o neurológicos concomitantes. La deficiencia de alfa-1-antitripsina no es una patología rara: afecta entre 1:1 600 y 1:2 800 de los recién nacidos de Europa y de los Estados Unidos. Sin embargo, es una causa infrecuente de elevación de las aminotransferasas; los enfermos suelen ser identificados durante la niñez. Puede sospecharse en presencia de patología pulmonar concomitante (enfisema). Finalmente, añaden los autores, alrededor del 10% de los enfermos con hipertransaminasemia inexplicada tiene enfermedad celíaca.

Patrón con predominio colestático

Esta alteración se encuentra menos frecuentemente en la práctica médica.

Fosfatasa alcalina

Es una enzima que transporta metabolitos a través de las membranas. Las enfermedades del hígado y del hueso son las causas más comunes de elevación patológica de la fosfatasa alcalina (FAL) aunque la enzima también puede originarse en placenta, riñones, intestino o leucocitos. Durante el tercer trimestre de la gestación y en la adolescencia se produce un aumento aislado de los niveles de FAL. La FAL hepática está presente en la superficie del epitelio de los conductos biliares. La colestasis aumenta la síntesis y liberación de FAL. Su vida media en la circulación es de aproximadamente una semana. Para determinar el origen de la elevación de la FAL puede medirse la concentración de GGT o estudiarse las isoenzimas de FAL. La ecografía hepática puede revelar la presencia de dilatación de los canalículos biliares, demostrar signos de enfermedad hepática crónica, incluso cirrosis, o identificar masas hepáticas.

El daño hepático inducido por drogas puede presentarse con un patrón colestático (aumento preferencial de la FAL o relación entre ALT/FAL inferior a 2); sin embargo, la magnitud de la alteración de la FAL es variable y puede estar acompañada de hiperbilirrubinemia. Debe indagarse el uso de antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y hormonas (estrógenos) que pueden originar colestasis.

La alteración de la FAL en pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino (esencialmente colitis ulcerosa) sugiere la presencia de colangitis esclerosante primaria.

El mismo patrón de alteración bioquímica en una mujer de edad intermedia con antecedente de prurito y patología autoinmunitaria debe hacer pensar en cirrosis biliar primaria. El estudio posterior incluye la búsqueda de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y antimitocondriales. En pacientes con colangitis esclerosante primaria o cirrosis biliar primaria, los niveles séricos de bilirrubina tienen valor pronóstico.

La elevación de FAL por obstrucción del conducto biliar común puede estar anticipada por un pico de aumento de las aminotransferasas, síntomas típicos e hiperbilirrubinemia conjugada. También es posible que la FAL adopte un patrón fluctuante con concentración normal de bilirrubina en pacientes que tienen un obstáculo en los conductos biliares. El aumento de FAL también puede reflejar enfermedad metastásica del hígado, linfoma o patologías infiltrativas como sarcoidosis. Aunque la ecografía es de gran utilidad en estos casos, en muchos enfermos suele ser indispensable la biopsia. La magnitud de elevación de la FAL no parece tener relevancia diagnóstica específica.

Gamma-glutamyltranspeptidasa

La gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) está presente en los hepatocitos y en las células biliares epiteliales, túbulos renales, páncreas e intestino. Los mecanismos asociados con su alteración son similares a los descritos en el caso de la FAL. La GGT es una enzima microsómica y su actividad puede ser inducida por varias drogas, tales como anticonvulsivos y anticonceptivos orales. Pueden encontrarse niveles elevados de GGT en diversas patologías extrahepáticas, entre ellas,

enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia renal. También puede mantenerse elevada durante semanas después del infarto agudo de miocardio. En pacientes alcohólicos, su incremento obedece a inducción enzimática y menor depuración.

En particular, los niveles de GGT pueden estar 2 a 3 veces por encima de los valores normales en más del 50% de los pacientes con hígado graso no alcohólico y en alrededor del 30% de los sujetos con hepatitis por virus C. Más aun, la elevación en los niveles de GGT en pacientes con hepatopatía crónica se asocia con daño de los conductos y con fibrosis. Dada su alta sensibilidad (aunque escasa especificidad) la GGT puede ser de ayuda para identificar causas de alteración en los niveles de FAL; en combinación con otras anormalidades (AST/ALT > 2) es probable el diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica.

Bilirrubina

Es el producto del catabolismo de la bilirrubina en el sistema reticuloendotelial. La bilirrubina no conjugada puede aumentar por mayor producción, menor captación o conjugación hepática o por ambos mecanismos. En adultos, las causas más comunes de hiperbilirrubinemia no conjugada son la hemólisis y el síndrome de Gilbert. La primera situación se evalúa mediante el recuento de reticulocitos y la determinación de hemoglobina y haptoglobina. El síndrome de Gilbert está ocasionado por una variedad de defectos genéticos en la UDP-glucuroniltransferasa, presentes en alrededor del 5% de la población. Por lo general, el nivel de bilirrubina indirecta no excede los 68 $\mu\text{mol/l}$ y el resto de los estudios son normales. El paciente debe conocer que el trastorno es de naturaleza benigna. Otras causas menos comunes de hiperbilirrubinemia no conjugada incluyen la reabsorción de grandes hematomas y la eritropoyesis ineficiente.

En personas sanas, casi no hay bilirrubina conjugada en suero, esencialmente por el rápido proceso de secreción biliar. Los niveles se elevan cuando el hígado pierde al menos el 50% de su capacidad de excreción; por lo tanto, la presencia de hiperbilirrubinemia conjugada habitualmente es un signo de enfermedad hepática. La alteración, en combinación con aumento marcado de las transaminasas, puede sugerir hepatitis viral aguda o lesión hepática isquémica o tóxica; el patrón también puede ser la forma de presentación de la hepatitis autoinmune. Por su parte, el trastorno puramente colestásico con hiperbilirrubinemia conjugada, aumento de la concentración de ALP e incremento insignificante de las transaminasas puede reflejar una reacción colestásica a drogas. La obstrucción biliar puede originar diverso grado de hiperbilirrubinemia, según la magnitud y la duración de la obstrucción y la reserva funcional del hígado. Una vez que desaparece la causa de la obstrucción, sea cual fuere, los niveles de bilirrubina en suero se normalizan con un patrón bimodal, con un descenso rápido primero y una declinación más lenta después, atribuible a la unión de la bilirrubina con la albúmina. El complejo tiene la misma vida media que la albúmina sérica, alrededor de 20 días.

Valoración de la concentración de albúmina y del tiempo de protrombina: ¿Evalúan realmente la función del hígado?

Habitualmente se considera que ambas mediciones permiten determinar la funcionalidad hepática. De hecho, la síntesis de albúmina tiende a descender en la enfermedad hepática terminal y la prolongación en el tiempo de protrombina depende de la disminución en la síntesis de factores de la coagulación que se producen en hígado (I, II, V, VII y X). Sin embargo, ninguna de estas determinaciones es específica de patología hepática: el descenso de la albúmina puede obedecer a síndrome nefrótico, malabsorción, enteropatía perdedora de proteínas o desnutrición. Asimismo, la prolongación del tiempo de protrombina puede atribuirse a tratamiento con warfarina, a deficiencia de vitamina K (necesaria para activar a los factores II, VII y X) o a coagulopatía por consumo. Sin embargo, cuando se ha establecido que el motivo de la alteración es por enfermedad del hígado, los niveles séricos de albúmina y el tiempo de protrombina son útiles para monitorear la actividad sintética del hígado. La albúmina desciende cuando se produce cirrosis mientras que en enfermos con necrosis hepatocelular masiva aguda, los niveles de albúmina en sangre pueden ser normales. El tiempo de protrombina no es útil para valorar la función del hígado en pacientes con alteración leve de las aminotransferasas, ya que el primer parámetro puede permanecer dentro de valores normales durante períodos prolongados a menos que la función hepática se comprometa considerablemente. Al contrario, pacientes con cirrosis compensada pueden tener tiempo normal de protrombina. Por lo tanto, cualquiera de estas pruebas debe interpretarse en el contexto clínico y bioquímico del enfermo.

La ictericia obstructiva puede asociarse con descenso de la absorción de vitamina K y, por ende, con aumento del tiempo de protrombina. La alteración responde al tratamiento parenteral con

vitamina K. Por último debe recordarse que el tiempo de protrombina depende estrictamente del *International Sensitivity Index* del reactivo empleado, por lo que es muy difícil efectuar comparaciones y estandarizaciones.

Conclusión

La elevación de las enzimas hepáticas es uno de los problemas más frecuentes que enfrenta el profesional. El conocimiento fisiopatológico de las enzimas del hígado es esencial para comprender las causas de la alteración. El patrón de anormalidad, interpretado en el contexto general del paciente, permite dirigir el estudio posterior, concluyen los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la alteración de las pruebas de función hepática que más frecuentemente se observa en la práctica diaria?

- A. Hiperbilirrubinemia.
- B. Elevación leve de las aminotransferasas.
- C. Aumento de la fosfatasa alcalina.
- D. Prolongación del tiempo de protrombina.

Respuesta Correcta

● AISLAMIENTO DE BACTERIAS EMERGENTES EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA

Frankfurt, Alemania

La mayoría de los pacientes con fibrosis quística que formaron parte de este estudio prospectivo mantuvieron un estado clínico estable a pesar de la colonización con bacterias emergentes, entre las cuales la más prevalente fue *Stenotrophomonas maltophilia*.

Journal of Cystic Fibrosis 4(1):41-48, Mar 2005

Autores:

Steinkamp G, Wiedemann B, Rietschel E y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

CF-Centre Hamburg-Altona and Clinical Research, Hannover; Children's Hospital, University of Frankfurt, Frankfurt, Alemania

Título original:

[Prospective Evaluation of Emerging Bacteria in Cystic Fibrosis]

Título en castellano:

Evaluación Prospectiva de las Bacterias Emergentes en la Fibrosis Quística

Introducción

Los patógenos bacterianos contribuyen de en forma considerable a la morbilidad y mortalidad de los pacientes con fibrosis quística (FQ). La flora microbiana de las vías aéreas incluye diferentes agentes, de los cuales *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae* son los más importantes.

Se ha informado que las tasas de colonización por estas bacterias en niños de 6 a 10 años son del 60%, 40% y 25%, respectivamente. La mayoría de los adultos (80%) están infectados en forma crónica por *P. aeruginosa*, y el 35% alberga *S. aureus* en las vías aéreas.

En los últimos años se ha comenzado a informar, cada vez con mayor frecuencia, la emergencia de bacterias como las pertenecientes al complejo *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *S. aureus* resistentes a la meticilina, *Alcaligenes xylosoxidans*, diversas especies de *Klebsiella* y micobacterias no tuberculosas. Dentro de este grupo, el complejo de *B. cepacia* resulta altamente preocupante, ya que varias de las cepas están asociadas con un deterioro significativo

de la función pulmonar y, en algunos casos, con insuficiencia respiratoria y fallecimiento. Además, estos agentes pueden ser transmitidos entre pacientes, lo que ha provocado la aparición de brotes en centros de tratamiento de la FQ.

En este trabajo, el objetivo propuesto por los autores fue documentar la presencia de dichas bacterias emergentes en centros alemanes de atención de FQ, informar las evaluaciones de los médicos sobre la importancia clínica de los hallazgos, y evaluar el estado clínico del paciente en el momento de la colonización.

Pacientes y métodos

Se empleó un cuestionario de una página en el cual se detalló información sobre los hallazgos bacteriológicos y en donde se les pidió a los médicos que evaluaran las consecuencias de los resultados en cuanto a la atención de los pacientes. Por ejemplo, se preguntó acerca del estado clínico, de la existencia de colonización previa por el mismo patógeno, el tratamiento antibiótico instaurado, la internación previa y sobre una posible colonización con el mismo microorganismo en hermanos con la misma patología.

El *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis* (ERCF) se fundó en 1995 y contiene datos anónimos sobre cada consulta de los pacientes a los centros de atención especializados. Para este proyecto, los 12 centros que lo componen aportaron su consentimiento por escrito para el uso de los datos contenidos con fines estadísticos.

De los 12 centros participantes, 11 trataron casos de FQ de todas las edades, mientras que el restante solamente trató a pacientes adultos. El número total de personas incluidas fue 1 419. Con posterioridad, un centro decidió que sus datos no fuesen utilizados y otro no los informó, por lo cual, para la evaluación de los datos clínicos se dispuso de la información recolectada en 10 de los centros.

Durante el período comprendido entre el 1º de julio y el 31 de diciembre de 2000, los médicos registraron de manera prospectiva la aparición de bacterias emergentes en muestras de esputo o hisopados faríngeos, las cuales se analizaron en los laboratorios de cada uno de los centros. Si bien los métodos empleados no fueron estandarizados, los laboratorios trabajaron de acuerdo con las recomendaciones de los grupos de expertos alemanes e internacionales.

Cada centro envió su información. La base de datos del ERCF se programó con el programa SAS, y se construyó una nueva base de datos con el empleo del programa SPSS para la información contenida en los cuestionarios. Para cada caso índice con aislamiento de una bacteria emergente, se buscó un compañero comparable para permitir el análisis comparativo, con el empleo de los criterios de edad, sexo y centro.

Resultados

Durante el período de estudio, se informaron 145 pacientes con aislamiento de bacterias emergentes, lo que correspondió al 10% del número total de participantes de los centros cuyos datos se incluyeron para el análisis. Sin embargo, debido a que dos de las instituciones no aportaron datos al ERCF y a que cada uno de los pacientes no consultó a su centro dentro del período de estudio, el número de sujetos con hallazgos bacteriológicos fue considerablemente menor ($n = 749$). La proporción de pacientes con bacterias emergentes en relación con todos los participantes con aislamientos bacteriológicos fue diferente entre los centros, y varió entre el 3% y el 38%, con un valor promedio del 12.6%. Una mayor proporción de adultos albergaron estos organismos emergentes que los niños y adolescentes (19.2% contra 10.5%, respectivamente). Ambos sexos se hallaron afectados equitativamente.

Los factores potenciales de riesgo para la colonización que se informaron incluyeron el antecedente de internación en los seis meses precedentes al período de estudio en el 29% de los casos; 14% tenía hermanos con FQ, 10% tenía hermanos con bacterias similares y el 12% había sido admitido en un centro de rehabilitación dentro de los últimos seis meses. La gran mayoría (92% del total) había recibido tratamiento antibiótico en este período; la tobramicina por vía inhalatoria (29%), la ceftazidima intravenosa (22%), la colistina por vía inhalatoria (21%) y la ciprofloxacina por vía oral (19%) fueron los antimicrobianos empleados con mayor frecuencia.

Se detectaron 213 muestras con aislamientos de estas bacterias y *S. maltophilia* fue la informada con mayor frecuencia (106 muestras positivas). Otros aislamientos correspondieron a *Klebsiella* ($n = 36$), complejo *B. cepacia* (31 especímenes), *Alcaligenes* (16) y micobacterias (11). En muchos casos los mismos microorganismos habían sido informados previamente, lo que indicó que la colonización intermitente o crónica no es infrecuente. La infección/colonización concomitante con otras bacterias típicas de la FQ ocurrió con frecuencia (58% para *P.*

aeruginosa y 43% para *S. aureus*). Los casos colonizados con *Alcaligenes* y el complejo *B. cepacia* tuvieron una proporción más elevada de infección concomitante con *P. aeruginosa* ($p < 0.05$) que las personas infectadas con otras bacterias.

De acuerdo a la evaluación realizada por los médicos, el estado clínico del paciente en comparación con los seis meses previos fue informado como estable en el 70% de los casos, mejorado en el 7% y empeorado en el 23%. Esta evaluación reflejó el criterio propio de cada facultativo, ya que en este estudio no se utilizó una definición de deterioro.

Los médicos planearon el monitoreo precoz de muestras bacterianas en el 38% y el tratamiento antibiótico en el 46% de los aislamientos positivos. Dicho monitoreo temprano se planeó en todos los pacientes que albergaron micobacterias, pero solamente en el 26% con el complejo *B. cepacia*. Se inició tratamiento en el 64% de los casos con aislamiento de micobacterias y en el 18% de aquellos con *S. aureus* resistente a la meticilina.

Se dispuso de datos clínicos del ERCF en 100 pacientes con aislamientos positivos, los cuales se compararon con individuos controles del mismo centro, edad y sexo. Resultó más probable que los pacientes con este tipo de aislamiento fuesen productores de esputo, pero esto no se asoció con diferencias en la función pulmonar. En los casos índices se observó además una mayor tendencia a la colonización con *S. aureus*.

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes índices y los controles en cuanto al tratamiento con antibióticos orales o inhalatorios, corticosteroides inhalados u orales o frecuencia de diabetes mellitus.

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con bacterias emergentes o sin ellas en cuanto al peso, talla, capacidad vital forzada, volumen espiratorio forzado en el primer segundo o inmunoglobulina G antes y después de la colonización inicial.

Discusión

En este trabajo se evaluó la frecuencia de bacterias emergentes en 12 centros alemanes de atención de la FQ, así como la percepción clínica de los facultativos sobre la relevancia clínica de estos aislamientos; éstos se hallaron en aproximadamente el 10% de los pacientes y resultaron más prevalentes en la población adulta. La colonización con estos microorganismos se asoció con el empleo de antibióticos, en particular con los dirigidos contra *P. aeruginosa*.

Según el criterio de cada facultativo, se consideró que la mayoría de los pacientes presentó un estado clínico estable, y la comparación de los datos clínicos con individuos controles de igual edad no detectó diferencias significativas con respecto a su estado nutricional o pulmonar.

Aunque este estudio se efectuó en una cohorte relativamente grande de pacientes, comentan los autores, presenta ciertas limitaciones. Una de ellas es el período de estudio de seis meses, el cual puede no reflejar la prevalencia global de estas bacterias en la población. Además, la importancia clínica de dichas bacterias resultó de la información brindada por los médicos y podría no reflejar de forma adecuada su estado clínico, aparte del hecho de que los aislamientos bacterianos no fueron confirmados en un laboratorio central. Sin embargo, este trabajo pudo aportar datos interesantes acerca de la manera en la que los facultativos enfrentan los resultados positivos de los cultivos para estos microorganismos, ya que en la mayoría de los casos su presencia no se consideró relevante para cada paciente y no provocó cambios en su abordaje terapéutico.

Se halló una elevada variabilidad en la respuesta de los médicos a la detección de todas las bacterias incluidas en este análisis. Esto puede deberse a diferentes estrategias terapéuticas o simplemente reflejar el hecho de que se comprende muy poco la importancia clínica de estas bacterias. Sin embargo, también se observó variabilidad entre los diferentes centros participantes que no pudo explicarse por diferencias en las poblaciones de pacientes. En este momento, concluyen los investigadores, no resulta claro si esto se debe a diferencias en la calidad de los laboratorios microbiológicos, a los tratamientos antibióticos implementados o la presencia endémica de estas bacterias en determinados centros. La evaluación durante un período más prolongado parece estar justificada para analizar estas diferencias y para definir con mayor precisión los factores de riesgo para la colonización con estos agentes.

Autoevaluación de Lectura

UE = ¿Cuál de los siguientes microorganismos emergentes fue aislado con mayor frecuencia en pacientes con fibrosis quística?

A. *Pseudomonas aeruginosa*.

B. *Micobacterias no tuberculosas*.

C. *Stenotrophomonas maltophilia*.

D. *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina.

Respuesta Correcta

MEDIDAS PARA UNA MAYOR ADHESION A LA PESQUISA DEL CANCER COLORRECTAL EN PACIENTES CON RIESGO HEREDITARIO

Amsterdam, Países Bajos

La reducción de la incomodidad que ocasiona la pesquisa de cáncer colorrectal y el envío de cartas para recordar que es oportuno efectuarla podrían mejorar la adhesión a este procedimiento.

Gastroenterology 128(2):280-287, Feb 2005

Autores:

Bleiker EMA, Menko FH, Taal BG y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Psychosocial Research and Epidemiology, The Netherlands Cancer Institute-Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam; Países Bajos

Título original:

[Screening Behavior of Individuals at High Risk for Colorectal Cancer]

Título en castellano:

Estrategias para la Pesquisa en Individuos con Alto Riesgo de Cáncer Colorrectal

Introducción

Entre el 10 y 15% de todos los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) tienen antecedentes familiares de esta patología. El cáncer colorrectal hereditario no poliposo (CCHNP) o síndrome de Lynch es causa de aproximadamente el 1% al 6% de todos los casos de CCR. Hay otros pacientes que presentan mayor riesgo de CCR relacionado con antecedentes familiares que no reúnen los criterios diagnósticos del CCHNP. La patología se denomina cáncer colorrectal familiar (CCRF), y se presenta en aproximadamente el 10% de todos los casos de CCR.

Se ha constatado en individuos de alto riesgo que la colonoscopia periódica es efectiva para reducir la incidencia, morbilidad y mortalidad por CCR. Si bien se ha demostrado que la pesquisa del cáncer de colon es efectiva en estos pacientes, la adhesión a este procedimiento dista mucho de ser óptima. Los estudios al respecto entre los individuos de alto riesgo presentan varias limitaciones.

En realidad, señalan los autores, se trata de un pequeño número de estudios cuyos hallazgos son en cierto modo inconstantes. Las observaciones más constantes refieren la asociación negativa entre lo que los pacientes perciben como obstáculo para la investigación (por ejemplo, el dolor) y la sigmoideoscopia –el estudio que habitualmente se realiza–, y la asociación positiva entre el consejo profesional y la adhesión a éste.

Los autores llevaron a cabo este estudio para generar una información más completa, a partir de datos objetivos y del informe de los pacientes, sobre la adhesión a largo plazo a los programas de pesquisa recomendados. La población de estudio estuvo integrada por los individuos con riesgo incrementado de desarrollo de CCR. Los objetivos fueron: 1) investigar hasta qué punto los pacientes de alto riesgo cumplen con la pesquisa del colon aconsejada; y 2) identificar los factores

significativamente relacionados con la adhesión al consejo.

Pacientes y métodos

Muestra. Estuvo compuesta por individuos que recibieron consejo de parte de genetistas clínicos en un centro médico de cáncer familiar de Amsterdam debido al antecedente de cáncer colorrectal en la familia entre 1986 y 1998. Los pacientes en condiciones de participar fueron 178, provenientes de 70 familias. *Evaluación "objetiva" y adhesión comunicada por el paciente.* A partir de los datos objetivos los pacientes fueron considerados en dos categorías: 1) los que adhirieron, es decir aquellos que realizaron la pesquisa del cáncer de colon de acuerdo con lo aconsejado; 2) los que no adhirieron, aquellos que demoraron la pesquisa por más de 1 año por lo menos 1 vez, los que adhirieron sólo 1 vez, y los que nunca se sometieron a una pesquisa del colon en por lo menos 5 años. La adhesión comunicada por los pacientes se evaluó mediante preguntas sobre el consejo dado por el genetista y sobre el número y tipo de exámenes realizados (colonoscopia, sigmoideoscopia).

Información sociodemográfica y psicológica.

Se distribuyó un cuestionario que incluía información sobre la edad, sexo, estado civil, número y edad de los hijos y nivel de educación. Las preguntas se referían al riesgo percibido de desarrollar cáncer o una recurrencia; a los beneficios percibidos de una pesquisa del cáncer del colon (diagnóstico precoz o prevención del cáncer); a los obstáculos percibidos para someterse a esta pesquisa (estrés, incomodidad física); a la necesidad de un "motivo para la acción" (recibir una carta recordando que es oportuno realizar el estudio); a las experiencias con la pesquisa del cáncer de colon (nivel de estrés en la semana anterior al estudio, experiencias con la preparación previa, dolor, sentimientos de perturbación durante el procedimiento); a la ansiedad general; y al estrés relacionado específicamente con el cáncer.

Además, se solicitó a los participantes que relataran directamente las causas de su falta de adhesión; lo cual incluyó: falta de tiempo, incomodidad, miedo de que se detectara alguna patología maligna, ausencia de síntomas, convicción de que las probabilidades de detectar una patología eran muy bajas, y preocupaciones sobre el seguro de salud.

Análisis estadístico.

Se realizó para determinar objetivamente las diferencias entre las características sociodemográficas, clínicas y psicológicas entre quienes adhirieron y quienes no adhirieron a la pesquisa del cáncer de colon.

Resultados

Respuesta

De los 178 individuos seleccionados, 149 (84%) proporcionaron un cuestionario completo. La edad de los que respondieron era significativamente mayor en comparación con los que no respondieron. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos respecto de otras características sociodemográficas ni de las variables clínicas.

Características de la muestra

El 61% de la muestra fue clasificado como CCHNP. El período medio de seguimiento fue de 5.8 años. El 21% había sido tratado previamente por un CCR o cáncer de endometrio, y el 25% tenía antecedentes de poliposis benigna. Al 94% de los evaluados se les había efectuado una colonoscopia.

Determinación objetiva de la adhesión

El 72% de los 149 pacientes cuyos datos estaban disponibles había adherido completamente al consejo de pesquisa, en tanto que el 28% no había adherido. Los que habían adherido eran significativamente más jóvenes. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en lo referente a su percepción del riesgo de cáncer de colon. Sin embargo, quienes no habían adherido percibieron, significativamente, más obstáculos para realizar los exámenes. No hubo diferencias significativas en el nivel de ansiedad general o específicamente relacionada con el cáncer. También se demostró objetivamente que los que habían adherido habían comunicado un número significativamente mayor de pesquisas ya realizadas. En general, quienes no adhirieron tendían a considerar el procedimiento como más perturbador. El 72% había recibido un sedante en alguna oportunidad; de ellos, el 61% comunicó que esta medicación les había facilitado someterse a la colonoscopia.

Los autores estiman que los pacientes registrados en la *Netherlands Foundation for the Detection*

of Hereditary Tumours podrían haber recibido en el momento indicado una carta u otro tipo de mensaje de sus médicos tratantes que les recordara que debían someterse a una pesquisa. En realidad, no fue posible confirmar si esto ocurrió; sólo el 15% de los pacientes inscriptos recordaba haber recibido una carta. Además, los autores refieren que la información objetiva reunida señala que sólo el número de obstáculos percibidos para realizar la pesquisa mostró asociación significativa con la falta de adhesión.

Adhesión comunicada por los pacientes

El 16% de los participantes refirió que había cumplido con el procedimiento de pesquisa con menor frecuencia de lo indicado. Las razones para la falta de adhesión fueron la incomodidad durante el procedimiento, ausencia de síntomas físicos, falta de una carta que la recordara, temor a los resultados, trastornos emocionales y costos asociados con la pesquisa. Los análisis estadísticos indicaron que la perturbación durante el procedimiento y el tipo de pesquisa (sigmoideoscopia y colonoscopia, por separado o en combinación) se asociaron significativamente con la falta de adhesión en el análisis multivariable. Teniendo en cuenta los datos objetivos y subjetivos, se halló que el 80% de los pacientes que habían respondido había adherido al consejo de someterse a una pesquisa de cáncer de colon.

Discusión

Los índices de adhesión observados variaron entre un 72% (registros médicos) y 84% (comunicaciones personales). Todos los individuos habían recibido consejo a partir de evaluaciones genéticas solicitado por ellos mismos, lo cual explicaría los altos índices de adhesión. Solo un 3% de los participantes no había sido sometido nunca a una pesquisa durante el período de investigación. Sin embargo, aproximadamente el 25% había pospuesto la pesquisa por más de 1 año al menos 1 vez.

Una manera posible de incrementar los índices de adhesión, refieren los autores, es el envío de cartas para recordar a los pacientes que deben efectuar el procedimiento. Casi todos los que recordaban haber recibido una carta cumplieron oportunamente. Los obstáculos percibidos para la pesquisa de cáncer de colon estuvieron asociados significativamente con la falta objetiva de adhesión. Las razones dadas con mayor frecuencia fueron la naturaleza perturbadora del procedimiento y el miedo a que se detectara un tumor. Los autores señalan que posiblemente deba implementarse la sedación como parte rutinaria del procedimiento, o por lo menos ofrecer siempre esta opción a los pacientes; y que se debe comunicar cabalmente que la ausencia de síntomas o inquietudes no constituye una razón para posponer el procedimiento. Los datos objetivos se correspondieron con los subjetivos en un 80% de los casos. Este estudio presenta la desventaja de no identificar prospectivamente los factores predictivos de adhesión; sólo describe factores que están asociados significativamente con esta conducta.

Los hallazgos indican que entre los individuos de alto riesgo la falta de adhesión al consejo de pesquisa es baja; no obstante, los retrasos ocurren en 1 de cada 4 casos. Estas demoras podrían reducirse con el empleo rutinario de sedantes, mediante la disminución de la incomodidad ocasionada por el procedimiento, y por la indicación mediante una carta recordatoria de efectuarlo incluso en ausencia de síntomas. Cualquier incremento en los índices de adhesión, concluyen los autores, significará una disminución de la morbilidad y la mortalidad en esta población.

Autoevaluación de Lectura

Tradicionalmente, ¿cuál es la principal motivación de los pacientes con riesgo de cáncer de colon hereditario para adherir a los estudios de pesquisa?

- A. El consejo profesional.**
- B. La convicción de la efectividad del estudio.**
- C. El “pie para la acción” (cartas para recordar el estudio).**
- D. Ninguna es correcta.**

Respuesta Correcta

● ACTUALIZAN EL MANEJO DE LA RETINOPATIA DIABETICA

California, EE.UU.

Estudio de revisión sobre la fisiopatología, el diagnóstico, el tratamiento y las acciones futuras para la prevención y el manejo de la retinopatía diabética.

Diabetes Care 27(10):2540-2553, Oct 2004

Autores:

Fong D, Aiello L, Ferris F y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Ophthalmology, Southern California Permanente Medical Group, Baldwin Park, California, EE.UU.

Título original:

[Diabetic Retinopathy]

Título en castellano:

Retinopatía Diabética

Introducción Más de 135 000 000 de individuos se encuentran afectados por la diabetes en todo el mundo; la retinopatía es la complicación microvascular más común de la enfermedad, y produce ceguera en más de 10 000 personas cada año. Los estudios epidemiológicos han descrito la historia natural y con tratamiento de la retinopatía diabética; hay evidencia de que la retinopatía comienza a desarrollarse por lo menos 7 años antes del diagnóstico clínico de la enfermedad. Los estudios clínicos han demostrado la efectividad de la fotocoagulación, de la vitrectomía y del control de la hiperglucemia y de la hipertensión en esta complicación de la diabetes.

Fisiopatología

Se han propuesto varias vías bioquímicas para relacionar la hiperglucemia con las complicaciones microvasculares; éstas incluyen la acumulación del poliol, la formación de productos avanzados del final de la glucación, el estrés oxidativo, y la activación de la enzima proteinquinasa C (PKC). Estos procesos modularían el desarrollo fisiopatológico mediante sus efectos sobre el metabolismo celular, los mediadores y los factores de crecimiento.

Diagnóstico

Las técnicas empleadas para la detección de la retinopatía diabética incluyen la oftalmoscopia directa e indirecta, la angiografía con fluorescencia, la estereoscopia digital y la fotografía del fondo del ojo con película, la fotografía en color digital con y sin midriasis, y la fotografía de campo único monocromática.

La oftalmoscopia es la técnica usada con mayor frecuencia para evaluar la retinopatía diabética.

Sin embargo, la oftalmoscopia sin dilatación, especialmente en manos de no especialistas, presenta escasa sensibilidad en comparación con la fotografía estereoscópica en color de 7 campos. En condiciones normales, la oftalmoscopia directa realizada por los médicos que no son especialistas presenta sensibilidad de aproximadamente el 50% para la detección de la retinopatía proliferativa.

Los exámenes regulares del ojo dilatado pueden prevenir la ceguera y tienen adecuada relación costo-beneficio. Sin embargo, a pesar de las recomendaciones para el examen periódico y la disponibilidad de tratamiento efectivo, muchos pacientes con riesgo de pérdida visual no reciben los controles con dilatación ocular y los necesarios tratamientos de fotocoagulación. Las normas de recomendaciones para el examen ocular regular aconsejan efectuar el control 1 vez por año, dado que es adecuado mantener una actitud conservadora y luego evaluar las excepciones considerando todos los riesgos.

La nueva clasificación de la retinopatía diabética fue desarrollada en el Congreso Internacional de Oftalmología de Sydney, Australia, en abril de 2002. Los niveles van desde "sin retinopatía aparente", pasando por "retinopatía leve", en la que se observan sólo microaneurismas, la retinopatía moderada, que excede los microaneurismas pero es más leve que el siguiente nivel, la "retinopatía grave", con anomalías microvasculares prominentes y hemorragias

intrarretinianas pero sin signos de retinopatía proliferativa, hasta la "retinopatía diabética", la cual incluye a todos los pacientes con neovascularización ocular definida o hemorragia prerretiniana o del vítreo.

La tomografía de coherencia óptica proporciona imágenes al proyectar un par de ondas cercanas al infrarrojo en el globo ocular. La interferencia producto de esas ondas depende del grosor y de la reflectividad de las estructuras retinianas y se detecta mediante un sistema de medición. Las imágenes obtenidas se asemejan a cortes transversales de la retina y permiten determinar el grosor de esa retina.

Tratamiento

Hasta el presente, el tratamiento médico más efectivo para disminuir la progresión de la retinopatía diabética es el control de la glucemia; todos los estudios clínicos realizados son concluyentes a este respecto. La *American Diabetes Association* aconseja lograr un nivel de hemoglobina glucosilada < 7%, glucosa plasmática preprandial entre 90 y 130 mg/dl, y glucosa en sangre posprandial < 180 mg/dl, si bien el médico puede individualizar el objetivo glucémico con parámetros más estrictos. Las observaciones epidemiológicas también sugieren que la hipertensión incrementa el riesgo y la progresión de la retinopatía diabética y el edema macular.

La retinopatía y la nefropatía son complicaciones microvasculares importantes entre los pacientes diabéticos con hiperglucemia e hipertensión; no obstante, hay controversia sobre si esta asociación se debe a la hiperglucemia, o si la nefropatía es factor de riesgo independiente para la retinopatía diabética. Un factor de riesgo sistémico a veces olvidado es la falta de control lipídico, dado que la dislipidemia es un riesgo conocido para la patología renal, si bien el efecto de los lípidos séricos sobre la retinopatía y el edema macular se encuentra en investigación. Hay evidencia proveniente de estudios de observación acerca de que el incremento de lípidos puede aumentar la morbilidad del edema macular y afectar la gravedad de la retinopatía diabética, aunque todavía es necesario evaluar en estudios prospectivos si la terapia con reductores lipídicos reduce la gravedad de la retinopatía.

Terapias futuras

Actualmente se encuentran en desarrollo 2 inhibidores de la PKC para disminuir las complicaciones microvasculares entre los pacientes con diabetes. Uno de ellos, el ruboxistaurin, es un inhibidor específico de la PKC- β ; en los modelos animales, se ha comprobado que este agente bloquea las complicaciones vasculares de la diabetes, incluyendo las anomalías del flujo sanguíneo retiniano, la neovascularización y los efectos mediados por los factores de crecimiento vascular endotelial sobre la permeabilidad. En varios ensayos clínicos realizados en seres humanos la droga fue bien tolerada, con normalización de los tiempos medios de circulación y de las anomalías del flujo sanguíneo retiniano. Se encuentran en curso estudios clínicos adicionales con el objeto de detener la progresión de la retinopatía diabética y del edema macular en los estadios más tempranos.

El otro inhibidor de la PKC, el PKC412, se encuentra en desarrollo para el tratamiento de la retinopatía diabética y en otras indicaciones. Si bien fue bien tolerado en algunos ensayos clínicos, es necesario evaluar su utilidad en la prevención de la retinopatía y del edema macular.

El pegaptanib o macugen es un oligonucleótido de 28 bases que se une al factor de crecimiento vascular endotelial; los análisis preliminares sugieren que es eficaz en las formas neovasculares de la degeneración macular relacionada con la edad; actualmente se lo evalúa en el tratamiento del edema macular de la diabetes. El lucentis, o ranibizumab, es un fragmento de anticuerpo dirigido contra el factor de crecimiento vascular endotelial; se planifica su evaluación en el edema macular de la diabetes.

Se ha demostrado que los corticoides inhiben la expresión del gen del factor de crecimiento vascular endotelial. Si bien la triamcinolona intravítrea parece tener eficacia en algunas series de casos estudiados, la formación de cataratas y el aumento de la presión intraocular son efectos colaterales importantes; de modo que su efecto a largo plazo sobre la evolución funcional resulta todavía desconocido. No obstante, el *National Institute of Health* está patrocinando estudios clínicos para investigar el efecto de la triamcinolona intravítrea en el edema macular de la diabetes.

Vitreotomía

Se ha demostrado que la cirugía con vitreotomía es eficaz para el tratamiento de la hemorragia vítrea, de los desprendimientos con tracción, y de la retinopatía diabética progresivamente activa.

Informes recientes sugieren que la vitrectomía puede ser útil en pacientes que presentan edema macular refractario. En algunos individuos que no responden a la fotocoagulación con láser, las fuerzas traccionales tangenciales del vítreo pueden ser el motivo de la continua pérdida visual. El papel del vítreo ha sido descrito en el edema macular quístico secundario a la uveítis, en la retinitis pigmentaria y en la ausencia del cristalino o afaquia.

Los ojos de pacientes diabéticos con edema macular pueden tener un índice menor de separación vítrea posterior (20%) que aquellos sin edema macular. Los resultados obtenidos en varios ensayos clínicos han llevado a algunos investigadores a recomendar la vitrectomía para los pacientes con edema macular refractario. Estudios recientes han confirmado que la vitrectomía, en los ojos de individuos con edema macular diabético difuso asociado con tracción hialina posterior, produce la resolución del edema macular. Sin embargo, no es posible concluir que los ojos de un paciente con edema macular difuso que sean sometidos a vitrectomía tengan curso clínico más favorable que los de pacientes sin vitrectomía, por lo que la eficacia de la cirugía con vitrectomía requiere investigación por estudios clínicos aleatorizados.

Conclusiones

La retinopatía diabética constituye todavía una causa mayor de ceguera, si bien el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad se incrementa a medida que se identifican nuevas vías bioquímicas. La capacidad para diagnosticar y clasificar la retinopatía también mejora progresivamente; el tratamiento se realiza no sólo por fotocoagulación con láser y la cirugía con vitrectomía, sino que también incluye el control de los niveles de la glucosa en sangre, de la hipertensión y de los lípidos en suero. En un futuro cercano, concluyen los autores, los estudios clínicos de varios agentes farmacológicos podrían conducir al empleo de tratamientos adicionales y a la disminución de la frecuencia de la pérdida visual producida por la retinopatía diabética.

Autoevaluación de Lectura

La complicación microvascular más común de la diabetes es la:

- A. Retinopatía.**
- B. Nefropatía.**
- C. Enfermedad vascular periférica de miembros inferiores.**
- D. Todas las anteriores.**

Respuesta Correcta

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