



Volumen 12, Número 5, Febrero 2006

Resúmenes SIIC

● MOTILIDAD CORONARIA EN ESTADIOS INICIALES DEL DETERIORO METABOLICO GLUCIDICO

Los Angeles, EE.UU.

Los resultados de este estudio describen la lesión vascular progresiva que aparece en la insulinoresistencia y en la intolerancia a los carbohidratos, y destacan la importancia de prevenir la diabetes mellitus y el síndrome metabólico.

Circulation 111(18):2291-2298, May 2005

Autores:

Prior JO, Quiñones MJ, Hernandez-Pampaloni M y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Departments of Molecular and Medical Pharmacology and Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, EE.UU.

Título original:

[Coronary Circulatory Dysfunction in Insulin Resistance, Impaired Glucose Tolerance, and Type 2 Diabetes Mellitus]

Título en castellano:

Disfunción Circulatoria Coronaria en la Insulinoresistencia, Deterioro de la Tolerancia a la Glucosa y Diabetes Mellitus Tipo 2

Introducción

La alteración en la reactividad endotelial coronaria es una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular y, a la vez, un elemento clave en la génesis de la aterosclerosis. La mortalidad cardiovascular asociada al deterioro en la tolerancia a la glucosa (DTG) es el doble de la observada en las personas con tolerancia a la glucosa normal, se incrementa 2 o 3 veces en la diabetes mellitus (DBT) tipo 2 y todavía es más alta si la DBT se asocia con hipertensión arterial (HTA).

Según los autores, las alteraciones en la circulación coronaria son paralelas a la severidad de la insulinoresistencia (IR) y a la intolerancia a los carbohidratos en la progresión a la DBT tipo 2. Para confirmar esta hipótesis, investigaron el flujo sanguíneo miocárdico (FSM) mediante la utilización de tomografía por emisión de positrones y evaluaron la función circulatoria coronaria en mexicano-estadounidenses no fumadores, tanto en personas insulinosensibles (IS) como insulinoresistentes (IR), con DTG o DBT tipo 2 con HTA asociada o sin ella.

Material y métodos

Se incluyeron 174 pacientes mexicano-estadounidenses. A los participantes sin antecedentes de DBT se les realizó una curva de tolerancia oral a la glucosa con medición de glucemia e insulina. La tolerancia a la glucosa se clasificó de acuerdo con la *American Diabetes Association*: se consideró DTG si la glucemia en ayunas varió entre 6.11 y 7 mmol/l y la glucemia a las 2 horas entre 7.7 y 11.10 mmol/l; se realizó el diagnóstico de DBT si la glucemia en ayunas fue > 7 mmol/l o a las 2 horas > 11.10 mmol/l. A los individuos no diabéticos se les midió la sensibilidad periférica a la insulina mediante el clampeo euglucémico-hiperinsulinémico modificado. Se consideró individuos IS

De los 174 individuos, 14 se rehusaron a participar en el estudio y 40 fueron excluidos. Los 120 restantes se asignaron a 5 grupos: (1) grupo IS (n = 19), sin factores de riesgo coronario y sensibilidad a la insulina normal; (2) grupo IR (n = 47), sin factores de riesgo coronario y tolerancia normal a los carbohidratos; (3) grupo DTG (n = 25); (4) grupo DBT sin HTA (n = 21); y (5) grupo DBT con HTA (grupo HTN, n = 8). El valor de corte de presión arterial se estableció en 135/80 mm Hg.

Las comparaciones de los grupos se realizaron mediante la utilización del índice de resistencia a la insulina *homeostasis model assessment* (HOMA).

Para determinar el FSM mediante tomografía por emisión de positrones se utilizó como trazador amoníaco marcado en el nitrógeno 13. Se midió el FSM inicial durante la prueba presora del frío (PPF) y durante la vasodilatación farmacológica con adenosina o dipiridamol. En 6 PPF y en 11 pruebas de hiperemia, las alteraciones en las imágenes debido a movilidad del paciente, los efectos adversos a la adenosina o al dipiridamol y la mala calidad de las imágenes imposibilitaron la realización del estudio o su análisis en reposo.

Resultados

Participaron más pacientes con DBT que IS, IR y con DTG. Los individuos con IR, DTG y DBT mostraron mayor índice de masa corporal (IMC) que los IS. La frecuencia de eliminación de glucosa determinada mediante el clampeo euglucémico fue, en promedio, 73% y 63% más baja en la IR y DTG, respectivamente, que en el grupo IS, y no se midió en los individuos con DBT. El nivel de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) fue menor en los individuos con DTG y DBT que en los IS e IR. Por último, el nivel de triglicéridos (TG) plasmáticos fue mayor en los grupos de IR, DTG y DBT que en el grupo IS.

La PPF y la infusión de dipiridamol o adenosina aumentaron en forma significativa la presión arterial en todos los grupos con excepción de los pacientes con DBT, en quienes descendió durante la vasodilatación farmacológica.

El análisis visual y cuantitativo de la perfusión miocárdica mostró distribución homogénea del FSM. En los participantes de este estudio, la falta de defectos de flujo avaló la ausencia de estenosis coronaria significativa. En reposo, el FSM fue mayor en el grupo HTN que en el resto, y se observó una tendencia hacia un mayor valor en el grupo IR que en el IS. El análisis multivariado identificó al doble producto de presión arterial sistólica y frecuencia cardíaca como el único determinante independiente de FSM en reposo. La normalización del FSM por el trabajo miocárdico suprimió las diferencias en la estimación de flujo del grupo HTN comparado con el resto y entre los grupos IR e IS.

La vasodilatación farmacológica aumentó el FSM en todos los grupos, aunque el incremento tendió a ser menor en los dos grupos con DBT. La reserva miocárdica de flujo medida como la relación del FSM entre hiperemia y reposo se observó significativamente reducida en los pacientes con DBT comparados con el grupo IS. El FSM ajustado por edad fue mayor en el grupo IS y declinó progresivamente desde los grupos IR normoglucémicos a los hiperglucémicos. Durante la hiperemia en los pacientes con DBT y normotensos, el FSM fue significativamente menor que en el grupo DTG pero mayor que en los pacientes con DBT e HTA. De este modo, la tendencia a una declinación progresiva del FSM durante la hiperemia desde el grupo IS al hipertensivo alcanzó significación estadística. En el análisis multivariado sólo la glucemia en ayunas y el HDLc fueron predictores independientes del FSM durante la hiperemia.

La PPF aumentó el FSM en el grupo IS; por el contrario, las respuestas individuales de flujo en los otros grupos variaron entre el aumento, la persistencia y la disminución.

En el análisis multivariado, el FSM dependió del IMC y se observaron diferencias significativas entre los grupos relacionadas con el sexo y la edad.

Discusión

Los mexicano-estadounidenses muestran una prevalencia elevada de IR, síndrome metabólico y DBT. Los principales hallazgos de este estudio señalaron: (1) la presencia de circulación coronaria funcional anormal en todo el espectro de la IR, y (2) la progresión de esta alteración funcional con la

involucra una respuesta de flujo a la PPF. En presencia de DBT tipo 2 también se observó reducción de la capacidad vasodilatadora total (CVT) que tendió a agravarse con la HTA. Al ajustar por edad, sexo, IMC y FSM en reposo, el FSM durante la hiperemia y en respuesta a la PPF difirió entre los grupos de IR, con una tendencia estadísticamente progresiva a la declinación. Estos datos sugieren que la lesión vascular se encuentra presente aun cuando la IR sea la única alteración, e incluso en ausencia de factores de riesgo coronarios tradicionales, y se agrava al aparecer la intolerancia a los carbohidratos.

En la circulación coronaria normal, el aumento del trabajo miocárdico producido por la PPF se asocia con un incremento proporcional del flujo coronario. Sin embargo, en los individuos con IR, a pesar del incremento comparable en el doble producto, el FSM no se incrementó o aun disminuyó.

Se ha informado que la DBT se asocia con deterioro de la función tanto en los vasos de conducción como de resistencia. En este estudio, la alteración en la función vasomotora no sólo se limitó a la DBT sino que también se observó en individuos con IR normoglucémica. El presente estudio demuestra un deterioro progresivo de la función circulatoria coronaria con la intolerancia gradual a los carbohidratos. En las etapas iniciales de la resistencia normoglucémica, el deterioro afecta a la función vasomotora dependiente de endotelio que tiende a agravar progresivamente con los estadios más severos de IR y, por último, reduce la CVT, incluida la función circulatoria coronaria dependiente del endotelio y de las células musculares lisas en los estadios hiperglucémicos de la DBT. La mayor pérdida en el flujo dependiente de endotelio apareció con la IR sola, tendió a agravarse con el DTG y la DBT, y se extendió a una mayor disminución en presencia de HTA.

El mecanismo subyacente más interesante para explicar el deterioro progresivo en la circulación coronaria desde los estadios normoglucémicos a los hiperglucémicos de la IR sería una disminución de la disponibilidad de óxido nítrico, ya sea como descenso de la producción, el aumento de la inactivación o ambos. El análisis multivariado en este estudio indicó que el HDLc y los TG son predictores independientes de la respuesta al flujo durante la PPF. Además, el HDLc bajo y el aumento de los TG aparecen precozmente en la IR.

La respuesta de FSM a la adenosina y al dipiridamol refleja la CVT. En todo el espectro de la IR, esta CVT disminuyó en presencia de DBT, y se mantuvo luego de ajustar por la edad de los pacientes. La disminución de la CVT en la DBT tipo 2 puede reflejar una alteración funcional del endotelio, de las células musculares lisas o de ambos.

Conclusiones

La respuesta vasomotora coronaria a la PPF, que se relaciona estrechamente con el endotelio, fue anormal en la IR en ausencia de los factores de riesgo coronarios tradicionales, empeoró en presencia de intolerancia a los carbohidratos y tendió a deteriorarse aún más con la DBT y la HTA. El HDLc y los TG son predictores de esta respuesta. La CVT permanece normal hasta el inicio de la DBT. La glucemia en ayunas y el HDLc determinan esta respuesta. Según los autores, se necesitan estudios longitudinales para comprender la secuencia natural de eventos que llevan a una función circulatoria coronaria anormal en individuos en riesgo de padecer DBT tipo 2. No obstante, estos resultados manifiestan la lesión vascular progresiva que se produce en la IR y en la intolerancia a los carbohidratos, y destacan la necesidad de prevenir la aparición de DBT y de síndrome metabólico.

● PANCREATOSCOPIA PERORAL EN DIAGNOSTICO DEL TUMOR INTRADUCTAL

Kyoto, Japón

La pancreatoscopia peroral permite realizar el diagnóstico del tumor mucinoso papilar intraductal por visualización directa o mediante la toma de biopsia, complementada con ecografía endoscópica o intraductal.

Clinical Gastroenterology and Hepatology 3(7 Supl. 1): 53-57, Jul 2005

Autores:

Yasuda K, Sakata M, Ueda M y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Gastroenterology, Kyoto Second Red Cross Hospital, Kyoto, Japón

Título original:

[The Use of Pancreatoscopy in the Diagnosis of Intraductal Papillary Mucinous Tumor Lesions of the Pancreas]

Título en castellano:

El Uso de Pancreatoscopia en el Diagnóstico de Lesiones Tumorales Mucinosas Papilares Intraductales del Páncreas

Introducción

La pancreatoscopia peroral (PSP) –desarrollada a partir de la endoscopia de pequeño calibre– consiste en introducir un endoscopio directamente en el conducto pancreático para observar su superficie. Se realiza a través de un canal accesorio de un duodenoscopio estándar (endoscopio "madre"). El endoscopio pequeño de la PSP (endoscopio "bebé") se inserta a través del canal de trabajo del duodenoscopio en el conducto pancreático a través de la papila de Vater con o sin esfinterotomía endoscópica. Dado que el diámetro del conducto pancreático es más pequeño que el conducto biliar, el diámetro del endoscopio "bebé" debe ser menor (el rendimiento de este endoscopio es limitado). Los usos de la PSP incluyen el diagnóstico diferencial del cáncer de páncreas y de la pancreatitis por endoscopia, la obtención de biopsias y la remoción de litiasis pancreática. El tumor mucinoso papilar intraductal (TMPI) de páncreas se caracteriza por la proliferación del epitelio del conducto pancreático con varios grados de hipersecreción mucinosa y dilatación del conducto pancreático principal y de la papila de Vater. Esto último facilita la canulación directa de la papila cuando se realiza la PSP.

Modalidades de diagnóstico por imágenes para las lesiones pancreáticas

Los métodos de diagnóstico por imágenes para las lesiones pancreáticas presentan diferentes características. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y la colangiopancreatografía por resonancia magnética pueden mostrar el sistema ductal pancreático-biliar. La CPRE permite el tratamiento por esfinterotomía endoscópica, por citología transpapilar o por biopsia. La ecografía, la tomografía computarizada, la resonancia magnética nuclear, la ecografía endoscópica y la ecografía intraductal son útiles para detectar lesiones pancreáticas y realizar la estadificación de los tumores malignos. El estudio histopatológico puede realizarse por citología del jugo pancreático por aspiración con aguja fina o por biopsia a través de la PSP. La utilización de la pancreatoscopia depende del tamaño del endoscopio y del diámetro del canal de trabajo. Los endoscopios varían entre un diámetro externo de 4.5 mm con un canal de trabajo de 1.7 mm y 0.9 mm de diámetro externo sin canal de trabajo. La durabilidad es una preocupación cuando se emplea la PSP debido a la fragilidad del sistema óptico de los endoscopios "bebé".

Las indicaciones frecuentes de la PSP incluyen la evaluación de las estenosis del conducto pancreático o de carcinoma, la biopsia bajo visión directa y la diferenciación del defecto de llenado sugerente de litiasis o de un tumor en el conducto pancreático. El modelo más reciente del endoscopio "bebé" electrónico tiene un canal de trabajo para las pinzas y un diámetro de 3 mm. Este modelo es flexible hacia arriba y hacia abajo, pero el grado de inclinación no resulta satisfactorio, dado que el mango del endoscopio es fino y largo.

Hallazgos clínicos e histológicos del TMPI de páncreas

El TMPI suele detectarse por ecografía convencional. Con este método se observa la dilatación del conducto pancreático principal o una lesión quística. Con la CPRE puede observarse dilatación del orificio de la papila de Vater con excreción de mucina y dilatación del sistema pancreático ductal con la presencia de una lesión quística o sin ella.

Mediante los métodos de diagnóstico por imágenes, el aspecto del TMPI se divide en dos categorías: una afecta al conducto pancreático principal y la otra, a las ramas secundarias. Además, con

del conducto pancreático.

Aunque no es fácil obtener un diagnóstico histológico, es importante realizar el diagnóstico correcto de TMPI para decidir el tratamiento de preferencia o para seleccionar a los pacientes para el seguimiento.

Desde el punto de vista histopatológico, las lesiones varían desde hiperplasia hasta adenoma o adenocarcinoma. Los cambios hiperplásicos y adenomatosos se consideran premalignos; sin embargo, aún no está claramente definida la indicación de resección pancreática en estos pacientes.

PSP en casos de TMPI

La pancreatoscopia puede proveer información más precisa en el TMPI, dado que es posible observar la superficie del conducto pancreático y obtener una biopsia para el estudio histopatológico. La lesión –cuando se localiza en el conducto pancreático principal– puede observarse directamente como una estenosis vellosa, que es una lesión con forma de huevo en la luz del conducto pancreático.

Series de casos

Un total de 30 pacientes con TMPI fueron sometidos a laparotomía con resección de los tumores, confirmados por histología. Entre ellos, se observaron 6 casos de adenocarcinoma, 20 de adenoma y 4 de hiperplasia. La CPRE mostró dilatación del orificio de la papila de Vater en 19 de 30 casos (63%), dilatación del conducto pancreático principal (> 5 mm) en 26 sujetos (87%) y una lesión quística en 22 pacientes (73%). Los autores utilizaron la medición por ecografía endoscópica y ecografía intraductal y tabularon la naturaleza histológica mediante el tamaño de las masas tumorales de los TMPI. Las lesiones protruyentes > 10 mm fueron adenocarcinomas y no se observaron cambios compatibles con carcinoma en las lesiones < 3 mm. La PSP se realizó en 26 casos y en 19 de las lesiones se observaron hallazgos característicos que incluyeron tumor papilar, proliferación de vasos sanguíneos o lesión con forma de huevo. Entre estas lesiones, en 8 casos se observó un tumor papilar e incluyeron 6/6 casos de adenocarcinoma y 2/16 casos de adenoma. La sensibilidad para la detección de lesiones polipoides > 3 mm –en comparación con la histología– fue de 67% con PSP, 92% con ecografía endoscópica y de 100% con ecografía intraductal. La ecografía transabdominal, la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear mostraron estas lesiones en forma reducida.

Además del tamaño tumoral y de la biopsia dirigida por PSP, ninguna otra característica permitió distinguir a los adenomas de los carcinomas. Aun las biopsias tomadas bajo visión directa con el endoscopio "bebé" o la citología del jugo pancreático resultaron positivos en 50% de los adenocarcinomas.

Es necesario evaluar la lesión superficial en el conducto pancreático principal y la lesión quística para poder diagnosticar la extensión longitudinal del conducto principal del TMPI. La lesión del conducto pancreático principal puede observarse mediante CPRE, ecografía endoscópica, ecografía intraductal y PSP. Entre estos métodos, la última presenta una elevada precisión diagnóstica y resulta útil para detectar la extensión de las lesiones y decidir las características de la resección quirúrgica.

La lesión que afecta a las ramas secundarias del conducto pancreático muestra lesiones quísticas multiloculadas con la presencia o ausencia de un tumor nodular dentro del quiste. Estas lesiones se visualizan con métodos de diagnóstico por imágenes en cortes transversales como ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética nuclear, ecografía endoscópica y ecografía intraductal.

En los 30 pacientes de esta serie, ninguno presentó pancreatitis luego de la PSP y de los demás estudios.

Conclusiones

La PSP es un método útil para estudiar el TMPI, aunque existen ciertas limitaciones respecto de la precisión y de la capacidad para tomar biopsias. Sólo en ocasiones permite la observación de lesiones en la ramificación del conducto; además, resulta útil para decidir la extensión de la resección quirúrgica. Sin embargo, para evaluar las lesiones por completo se recomienda emplear métodos de diagnóstico por imágenes con modalidades de corte transversal como la ecografía endoscópica o la ecografía intraductal. Estos métodos, concluyen los autores, son complementarios y

ayudan al tratamiento del TMPI.

SILDENAFIL MEJORA LA CAPACIDAD DE ESFUERZO EN LA HIPERTENSION PULMONAR

Bolonia, Italia

Este estudio demuestra la eficacia y seguridad del sildenafil en el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar sintomática. La valoración de la eficacia se limitó a la capacidad de esfuerzo y a evaluaciones hemodinámicas.

New England Journal of Medicine 353(20):2148-2157, Nov 2005

Autores:

Galiè N, Ghofrani H, Torbicki A y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Institute of Cardiology, University of Bologna, Bolonia, Italia; University Hospital, Justus-Liebig-University, Giessen, Alemania, y otros centros participantes

Título original:

[Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension]

Título en castellano:

Tratamiento con Citrato de Sildenafil para la Hipertensión Pulmonar

Introducción

Se denomina hipertensión pulmonar (HTP) al grupo de enfermedades caracterizadas por un progresivo incremento en la resistencia vascular pulmonar (RVP), que conduce a insuficiencia del ventrículo derecho y muerte prematura.

En pacientes con HTP se detectaron cambios en la vía del óxido nítrico (ON) y, aunque se ha utilizado el ON inhalatorio como prueba de la vasorreactividad aguda, su administración prolongada es engorrosa y requiere un complejo sistema de liberación.

Los efectos vasodilatadores del ON son mediados por el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), el cual es rápidamente degradado por las fosfodiesterasas, cuya isoforma más frecuente es la de tipo 5. El citrato de sildenafil, mediante la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa tipo 5, promueve la acumulación intracelular de GMPc y de este modo incrementa la vasodilatación mediada por ON. También puede tener efectos antiproliferativos sobre las células musculares lisas de la vasculatura pulmonar.

El objetivo de este estudio fue investigar la eficacia y tolerabilidad de 3 dosis de sildenafil (20, 40 y 80 mg tres veces por día) administradas por vía oral en pacientes con HTP.

Material y métodos

Se definió la HTP como la presión arterial pulmonar media (PAPM) > 25 mm Hg y una presión del capilar pulmonar (*wedge*) < 15 mm Hg, en reposo. Los pacientes incluidos en el estudio continuaron con su tratamiento convencional y se prohibió la utilización de epoprostenol, bosentán, iloprost, treprostínil y suplementos con L-arginina.

Se excluyeron los individuos con una prueba de caminata de 6 minutos de menos de 100 metros o más de 450 metros.

El estudio inicial fue un ensayo de 12 semanas, a doble ciego, controlado con placebo, realizado entre octubre de 2002 y noviembre de 2003 en 53 centros de los EE.UU., México, Sudamérica, Europa, Asia, Africa, Australia, Sudáfrica e Israel. Se asignó a los pacientes a 4 grupos de

(menos de 325 metros o 325 metros o más) y la causa de la HTP.

Todos los sujetos que completaron el estudio de 12 semanas fueron elegibles para ingresar en el ensayo extendido, a largo plazo. En esta fase todos los pacientes recibieron 80 mg de sildenafil en forma escalonada.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue el cambio, desde el inicio hasta la semana 12, en la capacidad de ejercicio, medida por la distancia total caminada en 6 minutos. Otras medidas de eficacia fueron los cambios en la PAPM, en el puntaje de disnea de la escala de Borg, en la clasificación funcional de HTP de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el tiempo transcurrido desde la aleatorización al empeoramiento clínico (definido como muerte, trasplante, internación por HTP o iniciación de tratamiento adicional con drogas tales como bosentán o epoprostenol).

Resultados

Un total de 278 pacientes fueron asignados en forma aleatoria a recibir placebo (70 pacientes) o sildenafil en dosis de 20 mg (69 pacientes), 40 mg (68 pacientes) u 80 mg (71 pacientes) 3 veces por día.

Las características basales de los participantes resultaron similares en los 4 grupos. La HTP idiopática constituyó el diagnóstico más frecuente y las clases predominantes de la OMS fueron la II y III.

Se observó un incremento en la distancia caminada en 6 minutos en todos los subgrupos de dosis que recibieron sildenafil, en comparación con placebo, ya en la semana 4 de tratamiento y el efecto se mantuvo a las semanas 8 y 12.

Los cambios en el puntaje de disnea de Borg desde el ingreso de los pacientes tratados con sildenafil no difirieron significativamente de los observados en el grupo placebo. La mediana del puntaje disminuyó 1 punto entre los sujetos que recibieron 20 mg de sildenafil, no se observaron cambios en los que recibieron 40 mg y empeoró en 1 punto en los que recibieron 80 mg, en comparación con placebo.

Los pacientes que recibieron sildenafil mostraron una disminución en la PAPM y en la RVP, y un aumento en el índice cardíaco. Estos cambios fueron significativamente diferentes de los observados con placebo.

No se detectaron diferencias significativas en el tiempo transcurrido hasta el deterioro clínico entre el sildenafil y el placebo. Un análisis exploratorio mostró que la proporción de internaciones por agravamiento de la HTP fue mayor en el grupo placebo que en la combinación de grupos que recibieron sildenafil.

Luego de 12 semanas de tratamiento a doble ciego la proporción de pacientes con mejoría de al menos una clase funcional de la OMS fue 7% para el grupo placebo, 28% para los que recibieron 20 mg de sildenafil, 36% para los que recibieron 40 mg y 42% para los que recibieron 80 mg del fármaco.

Tratamiento a largo plazo Los pacientes que habían sido asignados a recibir placebo en el estudio de 12 semanas y luego recibieron 80 mg de sildenafil durante las primeras 12 semanas del ensayo extendido mostraron un incremento medio en la distancia recorrida en 6 minutos de 42 metros desde el inicio hasta la semana 12 de la extensión.

De los 259 sujetos incluidos en el estudio extendido, 15 lo abandonaron y 14 murieron antes de completar los 12 meses de tratamiento. Para el 4 de febrero de 2005, 230 pacientes habían sido tratados con sildenafil por al menos 12 meses, 8 de los cuales recibieron tratamiento adicional. Se realizó un análisis exploratorio en los 222 pacientes que recibieron sildenafil como monoterapia pasado 1 año. Luego de 12 semanas de tratamiento, el cambio promedio desde el inicio en la distancia recorrida en seis minutos fue de 48 metros, luego de 12 meses el cambio medio fue de 51 metros.

La mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada en todos los grupos. No se observaron cambios en los parámetros de laboratorio. En 42 pacientes se informaron 68 efectos adversos serios. Sin embargo, sólo 2 de ellos (disfunción del ventrículo izquierdo en un paciente que recibió 20 mg de sildenafil e hipotensión postural en otro que recibió una dosis inicial de 40 mg del fármaco) se consideraron relacionados con la medicación en estudio.

Ninguna de las muertes acaecidas fue considerada por los investigadores como causalmente

relacionada con el tratamiento.

Discusión

En este estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo el sildenafil mejoró en forma significativa la capacidad de ejercicio –evaluada mediante la prueba de la caminata de 6 minutos– de los pacientes con HTP incluidos en la investigación. Los resultados muestran que hubo un beneficio sintomático asociado con la inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5. El estudio no fue diseñado para evaluar la mortalidad.

La prueba de la caminata de 6 minutos es un predictor independiente de muerte en pacientes con HTP idiopática. El incremento relacionado con el tratamiento de 45 a 50 metros en la distancia recorrida que se observó en este estudio es similar al registrado con la utilización de epoprostenol, iloprost y bosentán, y mayor que el informado con treprostinil subcutáneo.

Se debe destacar que la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio representaba a una población menos grave (clase II o III) que la de otras investigaciones (clase III o IV).

En aquellos estudios los pacientes más enfermos tuvieron el mayor beneficio en la prueba de la caminata. El estudio extendido sugiere que el efecto de la monoterapia con sildenafil sobre la capacidad de esfuerzo se mantiene luego de 1 año de tratamiento.

El sildenafil también mejoró la hemodinamia cardiopulmonar a las 12 semanas, hecho reflejado por la reducción en la presión pulmonar y un aumento en el índice cardíaco. Las variables hemodinámicas se relacionan con la supervivencia en los pacientes con HTP idiopática.

La incidencia de deterioro clínico no resultó significativamente diferente entre los pacientes tratados con sildenafil y aquellos asignados a placebo.

Los efectos adversos con todas las dosis de sildenafil fueron de intensidad leve a moderada y no se observaron cambios significativos en las variables de laboratorio.

No se observó una relación dosis-respuesta asociada con el criterio principal de valoración (capacidad de esfuerzo) o con la tolerabilidad. La causa de este fenómeno no es clara y puede estar relacionada con una completa inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 con bajas dosis.

Conclusiones

Este estudio demuestra la eficacia y seguridad del sildenafil en el tratamiento de los pacientes con HTP sintomática. La valoración de la eficacia se limitó a las medidas de capacidad de esfuerzo y hemodinámicas, y el estudio no fue diseñado para la evaluar mortalidad.

ASPECTOS PROMETEDORES DEL TRATAMIENTO BASADO EN LA CRONOBIOLOGIA

Houston, EE.UU

La administración de la formulación de inicio controlado y liberación extendida de verapamilo en una sola toma al anochecer produce control efectivo de la presión arterial de 24 horas, incluida la atenuación de su rápido aumento en la mañana, sin inducción de hipotensión nocturna.

American Heart Journal 137(4 Pt. 2):14-24, Abr 1999

Autores:

Smolensky M, Portaluppi F

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

Chronopharmacology and Chronotherapy of Cardiovascular Medications: Relevance to Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease

Título en castellano:

Cronofarmacología y Cronoterapia de los Fármacos Cardiovasculares: Importancia para la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Coronaria

Los procesos y funciones biológicas, incluidos los cardiovasculares, muestran un significativo ritmo circadiano (24 horas) así como otros ritmos periódicos. El registro ambulatorio de la presión arterial indica un marcado ritmo circadiano en la presión tanto en personas normotensas como en hipertensas, en tanto que el monitoreo Holter muestra patrones día-noche en los eventos electrocardiográficos de los pacientes con cardiopatía isquémica. El concepto de homeostasis, o sea la estabilidad en el medio interno, que ha dominado la enseñanza, la investigación y la práctica de la medicina durante el siglo XX, está cambiando en la actualidad por conceptos emergentes de la cronobiología, la ciencia de los ritmos biológicos. Estudios epidemiológicos documentan la elevación matutina en el riesgo de angina, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. El ritmo circadiano en el tono y reactividad coronarios, el volumen plasmático, la presión arterial, frecuencia cardíaca, demanda miocárdica de oxígeno, coagulación y función neuroendocrina, más el patrón día-noche en la naturaleza y fuerza de los disparadores del medio ambiente, contribuyen en conjunto a esta vulnerabilidad matutina.

La farmacoterapia homeostáticamente diseñada, es decir, fármacos formulados para asegurar una casi constante concentración de droga, puede no ser óptima para controlar adecuadamente enfermedades que varían en riesgo y gravedad durante las 24 horas. Además, los ritmos circadianos en la fisiología del tracto gastrointestinal, los órganos vitales y los tejidos corporales pueden producir diferencias en la farmacocinética y el efecto del tratamiento según el momento de administración. De este modo, la misma droga ingerida en la misma dosis bajo idénticas condiciones, en la tarde y en la mañana, puede no exhibir una farmacodinámica y una farmacocinética comparables. La nueva tecnología hace posible la cronoterapia, que constituye un aumento en la eficacia y seguridad de los fármacos al proporcionar sus concentraciones durante las 24 horas en sincronía con los ritmos biológicos determinantes de la enfermedad. La cronoterapia de la enfermedad ulcerosa péptica lograda por la administración al atardecer de los antagonistas de los receptores H_2 , y del asma, tanto por la dosificación vespertina de formas especiales de liberación de teofilina y la administración matutina de metilprednisolona han probado ser beneficiosas. La formulación de inicio controlado y liberación extendida del verapamilo constituye la primera cronoterapia de la hipertensión esencial y la cardiopatía isquémica; la administración de una sola toma al anochecer produce una concentración elevada de la droga en la mañana y en la tarde, y una concentración reducida durante la noche. Los estudios demuestran un control efectivo de la presión arterial de 24 horas, incluida la atenuación de su rápido aumento en la mañana, sin la inducción de hipotensión nocturna. Además, esta formulación controla efectivamente la angina, en especial en la mañana cuando el riesgo de isquemia es mayor. Finalmente, para determinar el papel de la cronoterapia con verapamilo en la prevención primaria de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares se esperan los resultados del estudio CONVINCE, actualmente en curso.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué se busca con la administración nocturna de verapamilo, utilizando la formulación de inicio controlado y liberación extendida?

- A. Un mayor descenso nocturno de la presión arterial.**
- B. Evitar la hipotensión matutina.**
- C. Evitar o atenuar el rápido ascenso matutino de la presión arterial.**
- D. No se ha investigado la administración nocturna de verapamilo.**

[Respuesta Correcta](#)

● RELACION ENTRE BAJOS NIVELES DE HDL Y ELEVADO ESTRÉS OXIDATIVO

París, Francia

Nuevamente una investigación informa una relación inversa entre el riesgo cardiovascular y los niveles plasmáticos de colesterol asociado a las HDL, en especial con los niveles plasmáticos de HDL3.

Atherosclerosis 182(2):277-285, Oct 2005

Autores:

Kontush A, Cotta de Faria E, Chantepie S y Chapman MJ

Institución/es participante/s en la investigación:

Dyslipoproteinemia and Atherosclerosis Research Unit, National Institute for Health and Medical Research, Pavillon Benjamin Delessert, Hôpital de la Pitié, París, Francia; School of Medicine, Campinas University Hospital, Campinas, Brasil

Título original:

[A Normotriglyceridemic, low HDL-Cholesterol Phenotype Is Characterised by Elevated Oxidative Stress and HDL Particles with Attenuated Antioxidative Activity]

Título en castellano:

El Fenotipo Normotriglicéridémico con bajo HDLc se Caracteriza por Elevado Estrés Oxidativo y Partículas HDL con Actividad Antioxidante Atenuada

Introducción

Los niveles reducidos de lipoproteínas de alta densidad (HDL [*high-density lipoprotein*]) constituyen un factor de riesgo independiente para aterosclerosis prematura y enfermedad coronaria. El fenotipo de HDL bajo puede deberse a una deficiencia genética de apolipoproteína A-I (ApoA-I), a una actividad elevada en plasma de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP [*cholesterol ester transfer protein*]), a la lipasa hepática, a una actividad reducida de la lecitín colesterol aciltransferasa (LCAT) o de la lipoproteín lipasa.

El HDL tiene propiedades antiaterogénicas, antiinflamatorias y antioxidantes, que brindan protección a las lipoproteínas de baja densidad (LDL [*low-density lipoprotein*]) contra el estrés oxidativo. Las partículas HDL transportan enzimas con actividad antioxidante, incluidas la paroxonasa (PON), la enzima acetilhidrolasa del factor de activación plaquetario (PAF-AH) y LCAT, las cuales pueden inhibir la oxidación de las LDL. A su vez, la ApoA-I lo hace mediante la remoción de los lípidos oxidados.

La subfracción HDL3, pequeña y densa, tiene mayor capacidad para aceptar colesterol, inhibir la expresión de las moléculas de adhesión y proteger a las LDL de la oxidación de las HDL2, más grandes y de menor densidad.

Los autores evaluaron la relación entre el estrés oxidativo sistémico y la capacidad de las subfracciones de HDL para proteger a las LDL de la oxidación en personas con valores normales de triglicéridos (TG), colesterol total (CT) y glucemia, y bajos niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc).

Materiales y métodos

Se incluyeron 8 hombres con valores bajos de HDLc y 15 controles normolipémicos. El fenotipo de HDLc bajo se definió como un nivel plasmático inferior a 40 mg/dl. La edad de los participantes en el grupo de HDLc bajo varió entre los 21 y 72 años, y la del grupo control, entre 24 y 69 años.

Resultados

Los niveles de HDLc y ApoA-I fueron significativamente inferiores en el grupo HDL bajo. Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en los niveles de TG, CT, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y apoB100. La relación CT/HDLc fue significativamente mayor en el grupo HDLc bajo.

La actividad plasmática de la proteína transportadora de fosfolípidos se encontró elevada en el grupo HDLc bajo. No se hallaron diferencias entre los grupos en las actividades de CETP y lipasa hepática y en los niveles de inflamación (medidos por los valores plasmáticos de proteína C reactiva).

Los niveles del estrés oxidativo sistémico registrados mediante la medición del isoprostano-8 se encontraron significativamente elevados en el grupo HDLc bajo. Los niveles plasmáticos de isoprostano-8 se correlacionaron positivamente con la relación CT/HDLc.

Entre las 5 subfracciones mayores de HDL (HDL2b, 2a, 3a, 3b y 3c), las concentraciones molares de HDL2b y 2a fueron significativamente más bajas en el grupo HDLc bajo que en el control, lo que refleja un cambio en el perfil de la subfracción de HDL hacia unas HDL reducidas y densas. Por el contrario, los pesos moleculares de las subfracciones no difirieron entre los grupos. Cuando se expresó como porcentaje de la masa total, se observó un menor contenido porcentual de colesterol esterificado en las HDL2a y de colesterol libre en las HDL3a, e inversamente un mayor contenido porcentual de TG en las HDL2a en el grupo HDLc bajo comparado con el control. No se encontraron diferencias entre los grupos en las proporciones relativas de ApoA-I, ApoE y ApoC.

En ambos grupos, HDLc bajo y control normolipidémico, las subfracciones reducidas y densas de las HDL demoraron la oxidación de las LDL. Cuando se expresaron en base a la masa de las partículas, la actividad antioxidante específica (AAe) de las subfracciones de las HDL disminuyó en el grupo HDLc bajo. De este modo, las subfracciones HDL2b, 3b y 3c en este grupo mostraron menor AA por unidad de masa.

Cuando se calculó sobre la base del número de partículas, la AAe de las HDL3 nuevamente se encontró deteriorada en el grupo HDLc bajo. Las subfracciones densas de la HDL en este grupo fueron significativamente menos eficientes en demorar la oxidación de las LDL que aquellas del grupo control.

La protección oxidativa de las LDL mediada por las subfracciones de las HDL fue más marcada en las etapas tardías de la oxidación. No se observó inhibición significativa de la oxidación por ninguna subfracción de las HDL en las últimas fases.

Las subfracciones HDL2b, 2a, 3a y 3b de los individuos en el grupo HDLc bajo tuvieron menos actividad antioxidante total (AAt) –lo que refleja sus niveles plasmáticos– a la oxidación de las LDL. Sólo las subfracciones HDL2a, 3a y 3b en el grupo HDLc bajo disminuyeron significativamente la frecuencia de oxidación en la fase de propagación y sólo la HDL3b prolongó esta fase. En contraste, las 5 subfracciones provenientes del grupo control disminuyeron de manera sustancial la frecuencia de oxidación en la fase de propagación y prolongaron esta fase.

La AAe de las subfracciones de la HDL correlacionó negativamente con el estrés oxidativo sistémico, como se indica mediante la correlación de los niveles plasmáticos de 8-isoprostano con la duración de la fase de propagación de la LDL en presencia de HDL2a y 3a. En contraste, no se observó una correlación significativa entre el estrés oxidativo sistémico y la AAt de las subfracciones de HDL.

La resistencia oxidativa de las subfracciones de las HDL en orden decreciente fue HDL3c, seguida por la HDL3b y HDL3a, luego HDL2a y HDL2b.

No se observó diferencia entre los grupos en la actividad de PON; ésta disminuyó en el orden siguiente: HDL3c, HDL3b, HDL3a y HDL2a y HDL2b.

Asimismo, la actividad de LCAT y PAF-AH fueron mayores en la HDL3c, pero similar entre los grupos.

La actividad PON1 se relacionó en forma negativa con la frecuencia de oxidación de las LDL en la fase de propagación. En el mismo sentido, la actividad de la PAF-AH se correlacionó negativamente con la frecuencia de oxidación en la fase de propagación y en forma positiva con la duración de la

fase de propagación.

Discusión

Este estudio confirmó la hipótesis de los autores acerca de que el elevado estrés oxidativo se asocia con una atenuación de la actividad antioxidante de las subfracciones de la HDL en pacientes que presentan bajos niveles de HDLc. Además, la AA deficiente de las subfracciones de HDL en pacientes con un fenotipo de bajo HDL aumenta paralelamente el estrés oxidativo, como se demuestra por el aumento de 2.3 veces en los niveles de 8-isoprostanos. Un desequilibrio mayor entre los niveles circulantes de las lipoproteínas que contienen la partícula aterogénica ApoB y la antiaterogénica HDL a favor de la primera se puede relacionar a la expresión de estrés oxidativo en el fenotipo de bajo HDL, como sugiere la correlación positiva entre los niveles de 8-isoprostanos, y la relación CT/HDLc se encontró elevada en forma significativa en los sujetos con HDL bajo en relación con los controles. Los resultados sugieren que las partículas HDL pueden funcionar como un biosensor del estrés oxidativo, integrando varias señales prooxidantes, que se expresan como una actividad antioxidante atenuada de las HDL.

La capacidad antioxidante de las subfracciones de HDL en los sujetos con HDL bajo disminuyó significativamente tanto en su AAe (por masa de partícula o por número de partículas) como en su AAt (que refleja las concentraciones plasmáticas totales). Las diferencias entre los grupos fueron más marcadas para AAt que para AAe. La AAe en disminución (capacidad intrínseca) de las subfracciones de HDL para proteger a las LDL de la oxidación se amplificó por la disminución de sus niveles plasmáticos y, de este modo, la disminución del número de partículas.

No se encontró diferencia en las actividades de PON, PAF-AH o LCAT en las subfracciones de HDL entre los grupos, lo que indica que ninguna de esas enzimas contribuye en forma importante a la actividad antioxidante atenuada de las subfracciones de HDL en el fenotipo con HDL bajo.

No se hallaron discrepancias entre los grupos en el contenido de ApoA-I y ApoA-II de las subfracciones de HDL. Sin embargo, la HDL proveniente del grupo normotriglicéridémico con bajo HDL estaba enriquecida con TG y deplecionada en colesterol esterificado, una observación que puede relacionarse con el incremento en la actividad de la proteína transportadora de fosfolípidos en el grupo con bajo HDL, que pudo acelerar el pasaje mediado por CETP de TG hacia las HDL y de colesterol esterificado desde las HDL.

La PON, PAF-AH y LCAT pueden contribuir a la potente actividad antioxidante de las HDL3 comparadas con las HDL2. Estas enzimas hidrolizan los lípidos oxidados en las HDL y, en especial, en las subfracciones pequeñas y densas, luego de su transferencia desde las LDL; de este modo, pueden proteger no sólo a las LDL sino también a las HDL contra la oxidación. Estos datos sugieren que la acción antioxidante de las HDL involucra una inactivación sinérgica de los lípidos oxidados por acciones coordinadas: (1) proteínas específicas, tales como ApoA-I y ApoA-II, que ligan los lípidos oxidados; (2) enzimas específicas, como PON, PAF-AH y LCAT, que hidrolizan los lípidos oxidados; y (3) lípidos, como los fosfolípidos, que actúan como aceptores de los productos de la oxidación lipídica.

Conclusión

Según los expertos, esta investigación agrega nueva información para explicar la alteración en la función de las HDL en las personas con bajo nivel de HDLc. Estas conclusiones concuerdan con la correlación inversa ya establecida entre el riesgo cardiovascular y los niveles plasmáticos de HDLc, en especial con los niveles plasmáticos de HDL3 observados en el estudio VA-HIT. También concuerdan con la superioridad de la medición de la actividad inflamatoria/antiinflamatoria de la HDL sobre la cuantificación clásica. La inducción de un incremento selectivo en las concentraciones circulantes de las subfracciones antiaterogénicas de HDL (en especial de aquellas que poseen elevada actividad antioxidante, tales como las densas y reducidas HDL3) debería ser una nueva meta terapéutica para atenuar la aterosclerosis en sujetos de alto riesgo cardiovascular asociado con niveles bajos de HDLc.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles de las siguientes alteraciones se asocian con bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad?

- A. Deficiencia de apolipoproteína A-I.
- B. Actividad elevada de la proteína transportadora de ésteres de colesterol.
- C. Actividad elevada de la lipasa hepática.
- D. Todas son correctas.

Respuesta Correcta

● LA ASOCIACION ENTRE GRASAS ALIMENTARIAS Y CANCER COLORRECTAL O PROSTATICO NO ES CONCLUYENTE

París, Francia

Revisión de los estudios epidemiológicos que investigaron la asociación entre los ácidos grasos alimentarios, en particular de los poliinsaturados en n-6 o en n-3, con los riesgos de padecer cáncer colorrectal o de próstata.

Bulletin du Cancer 92(7-8):670-684, Jul 2005

Autores:

Astorg P

Institución/es participante/s en la investigación:

Epidémiologie Nutritionnelle, Institut Scientifique et Technique de l'Alimentation, Conservatoire National des Arts et Métiers, París, Francia

Título original:

[Acides Gras Alimentaires, Cancer Colorectal et Cancer de la Prostate : Études Épidémiologiques]

Título en castellano:

Acidos Grasos Alimentarios, Cáncer Colorrectal y Cáncer de Próstata: Estudios Epidemiológicos

Introducción

Como en otras neoplasias, el cáncer colorrectal y el de la próstata están influidos por los lípidos alimentarios. Los estudios epidemiológicos efectuados acerca de la relación entre los ácidos grasos de la alimentación y los riesgos de neoplasias, se basan ya sea en la determinación de la cantidad de ácidos grasos consumidos, o bien en la evaluación de los ácidos grasos plasmáticos o tisulares, marcadores del consumo de esos ácidos grasos. Los que resultan más interesantes, señala el autor, son los ensayos con casos y controles, los estudios de cohortes, o los de casos y controles anidados en cohortes, a los que se les pueden agregar algunos ensayos ecológicos de comparación de poblaciones.

Acidos grasos y cáncer colorrectal

Varios estudios de casos y controles demostraron asociación positiva entre el riesgo de cáncer colorrectal y el aporte de grasas totales, pero esa relación desaparece si se toma en cuenta el aporte energético, ya que los lípidos de la alimentación no se asociaron con el riesgo en forma independiente de su contribución al aporte energético colorrectal.

La influencia de este último no está aclarada, ya que se encuentran relacionados otros factores como la obesidad y el gasto en la actividad física. Esa falta de asociación significativa se pudo constatar también cuando se estudió la relación para los adenomas.

Los ácidos grasos *trans* se nombran en los estudios sin ninguna otra precisión, por lo que se supone que se trata de ácidos grasos *trans* totales o de ácidos grasos *trans* monoinsaturados.

Los ácidos grasos poliinsaturados de la alimentación están constituidos en su mayor parte, fundamentalmente en los países occidentales, por el ácido linoleico, aunque también incluyen el ácido alfa linolénico y los ácidos grasos poliinsaturados en n-3 y n-6 de cadena larga, aportados esencialmente por los productos de origen animal como la carne de vaca, la de aves y el pescado. Los ensayos existentes no muestran asociación entre los niveles de consumo de los ácidos linoleico y alfa linolénico con el riesgo de cáncer colorrectal.

El autor concluye que de acuerdo con los resultados de numerosos estudios de casos y controles y de cohortes basados en un cuestionario alimentario, no se puede demostrar que los ácidos grasos poliinsaturados o monoinsaturados, el ácido oleico, el ácido linoleico, el ácido linolénico o los ácidos grasos poliinsaturados en n-3 de cadena larga se asocien con el riesgo de padecer cáncer colorrectal, si no es debido al aumento del riesgo que produce su contribución al aporte energético. Desde ese punto de vista, esas clases de ácidos grasos no se distinguen de otros macronutrientes como los hidratos de carbono y las proteínas, si bien la pregunta queda sin respuesta en el caso de los adenomas rectales.

Los resultados de esos ensayos deberían ser confirmados por estudios prospectivos basados en biomarcadores, al igual que las evaluaciones que sugieren aumento del riesgo cancerígeno para los ácidos grasos *trans*; lo mismo se puede considerar con respecto a los ácidos grasos conjugados, para los que no se cuenta con resultados de ningún ensayo, señala el autor. De todas maneras, el análisis de las interacciones entre los aportes de ácidos grasos poliinsaturados y los de otros nutrientes como los carotenoides o la vitamina E sobre la incidencia de carcinoma colónico y rectal podría producir nuevas revelaciones.

Ácidos grasos y cáncer de próstata

Muchos estudios antiguos demostraban asociación positiva entre el consumo de lípidos y de ácidos grasos saturados con el riesgo de padecer cáncer de próstata. Pero la mayoría de esos ensayos no tomaban en cuenta el aporte energético, y esa asociación constatada se debía en gran parte al hecho de que los lípidos, y fundamentalmente los ácidos grasos saturados, se correlacionan en forma importante con ese aporte. La ingesta energética en exceso respecto del consumo de energía es factor de riesgo para el cáncer de próstata, y el ajuste de los datos respecto de los valores para la energía hace, en la mayoría de los casos, desaparecer esa asociación. Por otra parte, muy pocos ensayos han investigado la relación entre el consumo de ácidos grasos *trans* y el cáncer de próstata.

La asociación entre el riesgo de cáncer de próstata y el aporte de ácido alfa linolénico fue evaluada en los mismos estudios que investigaron el ácido linolénico; la mayoría de esos ensayos tanto de casos y controles como de cohortes, demostraron asociación positiva entre el consumo o el tenor de los lípidos en sangre o del tejido adiposo en ácido alfa linolénico, con el riesgo de sufrir cáncer de próstata. Esta relación se observó en poblaciones muy diversas respecto de sus hábitos alimentarios, y los estudios estuvieron basados en biomarcadores. Las grasas animales aportadas por la carne de vaca, de ave y los productos lácteos son, en efecto, fuentes importantes de ácido alfa linolénico, y es conocido que el consumo de carnes y derivados lácteos se asocia frecuentemente con aumento para el riesgo de padecer cáncer de próstata.

De todas maneras, esa asociación con el ácido alfa linolénico no se demuestra en los casos de carcinoma de próstata preclínico y, cuando existe, es más marcada con el cáncer prostático avanzado.

Los ácidos grasos poliinsaturados en n-3 de cadena larga se encuentran en la carne de vaca y de ave, pero los pescados y frutos del mar constituyen la principal fuente alimentaria, fundamentalmente para los más importantes, que son el ácido eicosapentanoico y el docosahexaenoico. En los estudios epidemiológicos, los aportes alimentarios de ácidos grasos están muy correlacionados con la ingesta de pescado y frutos del mar, por lo que resulta legítimo

tratarlos en forma conjunta. Además, debido a la débil conversión en el ser humano del ácido alfa linolénico en ácidos grasos poliinsaturados en n-3 de cadena larga, las concentraciones sanguíneas o tisulares de esos ácidos grasos están relacionadas directamente con el aporte alimentario, fundamentalmente en la forma de pescado, más que con los aportes de ácido alfa linolénico. El resumen de los estudios publicados, señala el autor, demuestra que el consumo de pescado y de ácidos grasos poliinsaturados en n-3 de cadena larga no se asocia, en la mayoría de los ensayos, con riesgo para el cáncer de próstata y algunos de esos estudios sugieren incluso un efecto protector. En particular, el consumo de pescado se relacionó, en ensayos de cohorte recientes, con reducción para el riesgo de padecer cáncer de próstata en los estadios más avanzados (metastásicos) y de mortalidad debido a esa neoplasia, si bien no resulta claro si esa disminución se debe a los ácidos grasos del pescado.

Al igual que los ácidos grasos saturados, los ácidos grasos monoinsaturados y el ácido oleico de la alimentación no muestran asociación específica con el riesgo de cáncer de próstata, si se tiene en cuenta el aporte energético. Se realizaron numerosos estudios, basados en un cuestionario alimentario o en biomarcadores, sobre ácidos grasos poliinsaturados particulares, fundamentalmente los ácidos linoleico, alfa linolénico y los ácidos grasos poliinsaturados en n-3 de cadena larga; no se encontró asociación entre el ácido linoleico y el riesgo de cáncer de próstata, por el contrario, el ácido linolénico se relacionó repetidamente con aumento para el riesgo de padecer cáncer prostático, independientemente de otros potenciales factores de confusión. Ese efecto no se constató con el pescado o con los ácidos grasos poliinsaturados en n-3 de cadena larga, los que contrariamente podrían estar asociados con disminución del riesgo para los estadios más avanzados de las neoplasias. Estos importantes resultados exigen confirmación y profundización acerca de sus mecanismos de acción, en particular en lo concerniente al ácido alfa linolénico.

El autor concluye que los datos epidemiológicos sobre los ácidos grasos *trans* o los ácidos grasos conjugados y el cáncer de próstata son escasos o inexistentes, por lo que se debería continuar con las investigaciones en ese tema.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes es la principal fuente alimentaria de ácidos grasos poliinsaturados en n-3?

- A. Carnes de aves.
- B. Legumbres.
- C. Frutos del mar.
- D. Frutas secas.

Respuesta Correcta