

## Resúmenes SIIC

### ● METODOS DIAGNOSTICOS PARA LA OSTEOMIELITIS EN EL PIE DIABETICO

Aydin, Turquía

El examen microbiológico del tejido óseo tiene tanta utilidad como otros procedimientos para el diagnóstico de osteomielitis en los pacientes con diabetes, pero es menos costoso y es el único método que puede guiar la elección del tratamiento antibiótico.

Diabetic Medicine 23(6): 649-653, Jun 2006

*Autores:*

Ertugrul M y colaboradores

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

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Adnan Menderes University Medical Faculty

*Título original:*

The Diagnosis of Osteomyelitis of the Foot in Diabetes: Microbiological Examination vs. Magnetic Resonance Imaging and Labelled Leucocyte Scanning

*Título en castellano:*

Diagnóstico de Osteomielitis del Pie en la Diabetes: Examen Microbiológico versus Resonancia Magnética y Gammagrafía con Glóbulos Blancos Marcados

#### Introducción

Las infecciones del pie y sus secuelas son unas de las complicaciones más graves y más frecuentes de la diabetes. Los pacientes diabéticos con infecciones del pie pueden presentar osteomielitis y terminar en una amputación. Diversos estudios demostraron que las infecciones del pie constituyen la causa más común de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores en las personas con diabetes. La neuropatía, la enfermedad vascular y las alteraciones en la inmunidad predisponen a las infecciones del pie en este tipo de pacientes. No hay un consenso establecido para el diagnóstico de osteomielitis del pie en la diabetes.

El diagnóstico de osteomielitis en estos pacientes es dificultoso. Los problemas principales comprenden la diferenciación de las infecciones de partes blandas de las infecciones óseas y los trastornos óseos infecciosos de los no infecciosos. Cuando las personas diabéticas presentan una infección del pie es difícil distinguir entre osteopatía crónica, infección superficial de partes blandas y osteomielitis. Para el diagnóstico de osteomielitis, el primer enfoque es el examen clínico. No todos los individuos con diabetes e infecciones del pie tienen fiebre y es difícil diferenciar si los signos de inflamación son debidos a celulitis u osteomielitis. El tamaño y profundidad de la úlcera cutánea y el aumento de la tasa de eritrosedimentación (ERS) demuestran ser factores predictivos de osteomielitis, aunque la ERS no es específica de la osteomielitis.

Con respecto a los estudios de diagnóstico por imágenes, las alteraciones compatibles con osteomielitis no son visibles en las radiografías simples hasta 10-20 días después de la infección. El diagnóstico precoz de la osteomielitis es crucial. Por ello, la mayoría de los investigadores recomiendan la gammagrafía ósea con radionucleidos en 4 fases junto con la gammagrafía con glóbulos blancos marcados y la resonancia magnética nuclear (RMN). La biopsia ósea constituye el método de referencia para el diagnóstico de osteomielitis, con el examen histopatológico y microbiológico.

El objetivo de este estudio fue determinar el valor de la gammagrafía con glóbulos blancos

marcados, la RMN y los procedimientos microbiológicos para el diagnóstico de osteomielitis del pie en los pacientes diabéticos.

## Métodos

Participaron en el estudio 31 pacientes diabéticos con lesiones en el pie. Los individuos presentaban lesiones clínicas del pie de grado 3 o más según la clasificación de Wagner. Se determinó el tamaño ( $2\text{ cm}^2$  o más) y la profundidad (2 cm o más) de la úlcera, los niveles de proteína C-reactiva (PCR), de ERS y el recuento de leucocitos. Como primera etapa de la investigación se realizó RMN (en 28 pacientes) y gammagrafía ósea con radionucleidos en 4 fases seguida por gammagrafía con glóbulos blancos marcados con  $\text{Tc}^{99\text{m}}$ , 24 horas después (26 pacientes).

Los procedimientos diagnósticos invasivos constituyeron la segunda fase de la investigación. El examen histopatológico de los especímenes óseos, obtenidos por procedimientos quirúrgicos durante el desbridamiento o la amputación, se efectuó independientemente de la presencia de osteomielitis según los resultados de la RMN y de la gammagrafía. Además, se realizó el análisis microbiológico de todos los especímenes óseos. La combinación de gammagrafía ósea con radionucleidos en 4 fases más gammagrafía con glóbulos blancos marcados se consideró positiva para osteomielitis si se encontró una acumulación anormal de leucocitos en una zona concordante con el área de captación en la gammagrafía ósea. En cambio, los métodos se consideraron negativos para el diagnóstico de osteomielitis cuando hubo acumulación anómala de leucocitos en una zona no concordante con el área de captación en la gammagrafía ósea (infección de partes blandas) o cuando no se observó acúmulo de leucocitos.

El diagnóstico microbiológico de osteomielitis se basó en la presencia de bacterias en los cultivos de tejido óseo. La sensibilidad antibiótica de los patógenos se determinó mediante la prueba de difusión en disco. El diagnóstico histopatológico de osteomielitis se basó en la presencia de osteonecrosis e infiltración con leucocitos o células inflamatorias tales como linfocitos o células plasmáticas.

En cuanto a la metodología estadística, las tasas de sensibilidad y especificidad de los análisis microbiológicos se determinaron en 31 pacientes, de la RMN en 28 y de la gammagrafía en 26. Los resultados positivos de los métodos de diagnóstico por imágenes o de los cultivos se clasificaron como verdaderos positivos (VP) o como falsos positivos (FP) para osteomielitis si los resultados de la biopsia fueron positivos o negativos, respectivamente; mientras que los resultados negativos de los métodos de diagnóstico por imágenes o de los cultivos se clasificaron como verdaderos negativos (VN) o falsos negativos (FN) si los resultados de la biopsia fueron negativos o positivos, respectivamente. Se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN).

## Resultados

Participaron del estudio 23 hombres (74%) y 8 mujeres (26%), con una edad de  $62 \pm 8.8$  años (40-77 años), una duración de la diabetes de  $16.8 \pm 8.9$  años (1-35 años), una duración de la infección del pie de  $3.6 \pm 3.1$  meses (0.5-12 meses), ERS de  $87 \pm 25$  mm/h (37-120 mm/h), PCR de  $7.17 \pm 5.66$  mg/dl (1-25.3 mg/dl), creatinina sérica de  $121 \pm 91.9$   $\mu\text{mol/l}$  (62-115  $\mu\text{mol/l}$ ) y un recuento de leucocitos de  $11\,022 \pm 5\,131/\text{mm}^3$  (5\,020-31\,880/ $\text{mm}^3$ ). De acuerdo con la clasificación de Wagner, 11 personas (36%) presentaron lesiones en el pie de grado 3, 15 (48%) de grado 4 y 55 (16%) de grado 5. Uno de los pacientes falleció debido a *shock* séptico durante el período de seguimiento.

El microorganismo aislado con más frecuencia de los cultivos de tejido óseo fue *Pseudomonas aeruginosa* (33%), seguido por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) (24%) y *Acinetobacter* spp. (12%). Entre los patógenos anaerobios sólo se aisló *Peptostreptococcus* spp (3%). En total, de los cultivos óseos se aislaron 47 microorganismos y se identificaron 1.06 patógenos por caso de osteomielitis en el 15% de los participantes.

En 24 pacientes se completó la realización de los siguientes estudios: gammagrafía con glóbulos blancos marcados, RMN y biopsia de tejido óseo. El análisis microbiológico presentó una sensibilidad del 92%, especificidad del 60%, VPP del 92% y VPN del 60%. La gammagrafía con glóbulos blancos marcados tuvo una sensibilidad del 91%, especificidad del 67%, VPP del 95% y VPN del 50%. Por último, la RMN mostró una sensibilidad del 78%, especificidad del 60%, VPP del 90% y VPN del 37.5%.

## Discusión y conclusión

Comentan los autores que en este estudio, el diagnóstico definitivo de osteomielitis se basó en el examen histopatológico de los especímenes óseos en todos los pacientes. Los resultados obtenidos demostraron que las sensibilidades y especificidades de la gammagrafía con glóbulos blancos marcados (sensibilidad 91% y especificidad 67%), de la RMN (sensibilidad 78% y especificidad 60%) y del análisis microbiológico (sensibilidad 92% y especificidad 60%) fueron similares. Las tasas de especificidad y sensibilidad de la gammagrafía con glóbulos blancos marcados fueron similares a las de un metaanálisis; mientras que las correspondientes a la RMN fueron menores. La principal limitación técnica de la RMN es la resolución relativamente mala de la corteza, que puede causar algunos resultados falsos negativos en los casos de infección cortical aislada.

En los estadios tempranos de la osteomielitis del pie en los pacientes diabéticos los principales agentes causales son *Staphylococcus* spp. y *Streptococcus* spp.; mientras que *P. aeruginosa* es un patógeno raro. Según los investigadores el predominio de *P. aeruginosa* en este ensayo probablemente se deba a la internación prolongada y a la infección podal de larga data de los participantes. La tasa relativamente baja de bacterias anaerobias fue llamativa, aunque probablemente se debió a la alta frecuencia de desbridamiento quirúrgico lo que evitó el crecimiento de estos patógenos. Por el contrario, el 15% de los participantes tuvo infecciones polimicrobianas (1.06 patógenos por cada caso de osteomielitis).

En general, el examen microbiológico es una herramienta útil para el diagnóstico de osteomielitis en el pie diabético. Sin embargo, el análisis microbiológico por sí solo no permite diferenciar entre infección de partes blandas y osteomielitis. Debido a que la biopsia a cielo abierto es una técnica invasiva, es crucial la selección adecuada de los pacientes para este procedimiento quirúrgico. La presentación clínica y la ERS pueden guiar la selección de los enfermos. Si se presume osteomielitis por los criterios clínicos, debe obtenerse tejido óseo mediante biopsia a cielo abierto y efectuar el examen microbiológico.

En este estudio, el examen microbiológico de los especímenes de tejido óseo fue efectivo y menos costoso que la RMN y la gammagrafía para el diagnóstico de osteomielitis, pero no constituye un proceso diagnóstico definitivo. El examen histopatológico del tejido óseo es el método de referencia para el diagnóstico de osteomielitis. La ventaja del examen microbiológico es que es el único método que puede orientar la elección de la terapia antibiótica.

En conclusión, el examen microbiológico del tejido óseo tiene tanta utilidad como la gammagrafía con glóbulos blancos marcados y la RMN para el diagnóstico de osteomielitis en los pacientes con diabetes, pero es menos costoso y es el único método que puede guiar la elección del tratamiento antibiótico.

## Autoevaluación de Lectura

---

**En pacientes diabéticos con lesiones de grado 3 o más en el pie según la clasificación de Wagner, ¿cuál parece ser el mejor método para el diagnóstico de osteomielitis, además del diagnóstico histopatológico?**

- A. La gammagrafía con glóbulos blancos marcados.**
- B. La resonancia magnética nuclear.**
- C. El examen microbiológico del tejido óseo.**
- D. La gammagrafía con glóbulos blancos marcados más la resonancia magnética nuclear.**

**[Respuesta Correcta](#)**

---

## **● ESTIMACION DEL ESPESOR DE LA PARED CAROTIDEA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2**

Los pacientes con diabetes tipo 2 presentan, en promedio, un espesor de la íntima y media (IMT) carotídeas 0.13 mm mayor en comparación a los controles sanos. Asimismo, los individuos con intolerancia a la glucosa tienen un IMT 0.04 mm superior, diferencia que es estadísticamente significativa.

Diabetic Medicine 23(6): 609-616, Jun 2006

*Autores:*

Brohall G

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

Institute of Internal Medicine and Wallenberg Laboratory for Cardiovascular Research, Sahlgrenska University Hospital, Goteborg University

*Título original:*

Carotid Artery Intima-Media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance: A Systematic Review

*Título en castellano:*

Espesor de la Intima y Media Carotídeas en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 e Intolerancia a la Glucosa: Revisión Sistemática

## Introducción

Distintos estudios demostraron que las enfermedades ateroscleróticas macrovasculares se encuentran entre las principales causas de muerte en la población de diabéticos. La diabetes tipo 2 trae aparejado un aumento del riesgo de estas patologías independientemente de los factores de riesgo cardiovasculares convencionales, riesgos que oscilan entre 2 puntos en los varones y 11 en las mujeres.

La aterosclerosis es un proceso insidioso que se caracteriza por una fase silente prolongada y muchos pacientes ya la padecen cuando se les realiza el diagnóstico de diabetes.

La intolerancia a la glucosa (ITG) se asocia con un aumento del riesgo de diabetes mellitus, si bien existe mucha variabilidad en las pruebas de tolerancia y los estudios mostraron resultados diversos.

La ecografía en modo B de alta resolución es un método que permite realizar estudios cualitativos y cuantitativos del proceso aterosclerótico, al evaluar parámetros como el grosor de la íntima y media (IMT) arteriales y la existencia de la placa aterosclerótica. Una ventaja del método es que no es invasivo y puede utilizarse en las arterias carótidas y femorales, en donde se desarrolla principalmente el proceso aterosclerótico. En los estudios cruzados, el IMT de las carótidas se asoció con enfermedad cardiovascular, aterosclerosis coronaria y factores de riesgo asociados y en estudios prospectivos predijo el curso de la enfermedad cardiovascular.

En este estudio, los autores realizaron una revisión sistemática de los estudios que emplearon el método ecográfico para evaluar las arterias carótidas y establecer si la diabetes mellitus tipo 2 y la IGT se asocian con un aumento del IMT carotídeo.

## Pacientes y métodos

Las principales fuentes de identificación de tales estudios fueron las bases de datos Medline, Embase y Cochrane y se identificaron estudios de los últimos 20 años.

Para cada estudio se calcularon las diferencias respecto del IMT carotídeo entre los pacientes con diabetes, con intolerancia a la glucosa y los controles, así como los intervalos de confianza del 95%. Para realizar el metaanálisis se empleó el modelo de efecto del azar, lo que resultó en un cálculo global de la diferencia del promedio (y el intervalo de confianza del 95%) del IMT entre los diabéticos y los controles y entre aquellos con intolerancia a la glucosa y los controles, respectivamente. La homogeneidad se estudió como el promedio ponderado ( $\mu$ ) de las diferencias delta, entre los grupos de diabéticos y los controles en  $n$  estudios. Para calcular la suma de cuadrados, se utilizó el error estándar ( $Ee_i$ ) de la diferencia dentro de cada grupo, el cual, con la hipótesis de la homogeneidad, posee una distribución chi cuadrado con  $n - 1$  grados de libertad. También se consideró el sesgo potencial al crear un gráfico de embudo con la diferencia en el IMT representada en función del número de individuos incluido en cada estudio.

## Resultados

En esta revisión se incluyeron 21 estudios, nueve de los cuales fueron realizados en individuos con intolerancia a la glucosa. En total, los artículos comprendieron 4 019 pacientes con diabetes (49%

mujeres), 1 110 con intolerancia a la glucosa (45% mujeres) y 18 982 controles sanos (56% mujeres). Todos menos dos evaluaron las carótidas bilateralmente. Casi todos los estudios emplearon mediciones de pared y, en veinte, los pacientes diabéticos presentaron un ITM carotídeo mayor que el de los grupos control, diferencias que, excepto en 4 estudios, fueron estadísticamente significativas. La diferencia de los promedios estimada para el IMT calculado para el modelo de efecto de azar fue de 0.13 mm (IC95%: 0.123-0.144).

Las diferencias entre los pacientes diabéticos y los controles fueron similares en ambos sexos [varones 0.07 mm (IC95%: 0.050-0.088), mujeres 0.05 mm (IC95%: 0.045-0.065), respectivamente].

En tres de nueve estudios se observó con significación estadística, que el IMT carotídeo fue más marcado en el grupo con intolerancia a la glucosa en comparación a los individuos controles. La heterogeneidad se demostró al rechazarse la hipótesis nula en la prueba de homogeneidad para los diabéticos y los controles ( $p < 0.001$ ).

El gráfico de embudo, en donde los estudios se ordenan según el número de pacientes incluidos, mostró una distribución sesgada con una mayoría de estudios pequeños con diferencias en el IMT más importantes para los pacientes diabéticos en comparación con los controles. De los 14 estudios que incluyeron menos de 500 pacientes, siete incorporaron solamente pacientes con diabetes bien establecida.

En este metaanálisis, solamente cinco estudios incluyeron (o comunicaron separadamente) pacientes con diagnóstico de diabetes reciente, en los que el IMT fue 0.11 mm mayor en comparación con los controles, con una diferencia de 0.13 mm en los 10 estudios que incluyeron pacientes con diabetes establecida.

En conjunto, los estudios que determinaron los IMT en el punto más denso mostraron valores mayores de dicho parámetro en los pacientes con diabetes que en los individuos de los grupos control.

## **Discusión**

Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática demuestran que los pacientes con diabetes tipo 2 presentaron, en promedio, un IMT carotídeo 0.13 mm mayor en comparación con los controles sanos. Asimismo, los individuos con intolerancia a la glucosa obtuvieron un IMT 0.04 mm superior, diferencia que fue estadísticamente significativa.

Los autores destacan que, en los estudios que incluyeron menos de 500 pacientes (en comparación con los de más de 500 pacientes), la mayoría mostró IMT más importantes en los pacientes diabéticos que en los grupos control. Si bien este hecho podría constituir un sesgo de publicación, un análisis más detallado reveló que los estudios más pequeños incluyeron frecuentemente más pacientes con diabetes establecida que los estudios epidemiológicos más grandes. La diabetes establecida implica una duración más prolongada de la enfermedad, lo que parece, a juicio de los autores, un factor que se asocia, aunque no en todos los casos, con un aumento del IMT. Esta idea también se sustenta en el hecho de que los pacientes incluidos con diabetes tipo 2 establecida mostraron IMT mayores que los controles, en comparación con los estudios que incorporaron pacientes con diabetes de diagnóstico reciente. Lamentablemente, en muchos estudios no se determinaron parámetros valiosos como la HbA<sub>1c</sub>.

Otra fuente de variabilidad fue el método ecográfico, ya que las determinaciones del IMT en los segmentos de la pared arterial con mayor grosor mostraron las mayores diferencias respecto de este parámetro entre los pacientes con diabetes y los controles.

Además, estas mediciones se llevaron a cabo más frecuentemente en estudios pequeños con una mayor proporción de pacientes con diabetes establecida.

Generalmente se considera la intolerancia a la glucosa como un estadio prediabético, condición congruente con los resultados de este metaanálisis, ya que el aumento promedio del IMT de 0.04 mm se correlaciona con el hecho de que la intolerancia comparte los mismos factores de riesgo que la diabetes tipo 2.

En conclusión, este metaanálisis de 21 estudios demuestra que la diabetes tipo 2 se asocia con un aumento del 13% en el grosor de la media e íntima de la arteria carótida en comparación con los grupos controles. Esta diferencia se corresponde con un aumento del 40% del riesgo cardiovascular.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuáles se consideran en la actualidad los marcadores sucedáneos de enfermedad aterosclerótica?

- A. La medición del espesor de la íntima.
- B. La medición del espesor de la íntima-media carotídea.
- C. Identificación de placas ateromatosas.
- D. La dilatación mediada por flujo de la arteria humeral.

[Respuesta Correcta](#)

---

## ● NIVELES BAJOS DE TESTOSTERONA SE ASOCIAN CON MAL PRONOSTICO EN EL CANCER DE PROSTATA

Porto Alegre, Brasil

Descripción de la asociación entre niveles de testosterona en suero de pacientes con cáncer de próstata y la gravedad de esta enfermedad.

Journal of Urology 174(6):2178-2180, Dic 2005

*Autores:*

Teloken C y colaboradores

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

Urology Department, Santa Casa Hospital

*Título original:*

Low Serum Testosterone Levels are Associated with Positive Surgical Margins in Radical Retropubic Prostatectomy: Hypogonadism Represents Bad Prognosis in Prostate Cancer

*Título en castellano:*

Los Niveles Séricos Bajos de Testosterona se Asocian con Márgenes Quirúrgicos Positivos en Prostatectomía Radical Retropúbica: El Hipogonadismo Representa Mal Pronóstico en Cáncer de Próstata

### Introducción

El cáncer de próstata (CP) es la neoplasia más frecuente en hombres. Si bien se ha observado que existe una asociación entre niveles bajos de testosterona en suero y mayor *score* en la clasificación de Gleason, estadio más avanzado y respuesta reducida al tratamiento, actualmente no existe ningún marcador sensible y confiable con el cual pueda predecirse la intensidad y la extensión extraprostática del tumor.

El objetivo de este estudio consistió en evaluar la asociación entre los niveles séricos totales de testosterona (TT) y los factores pronóstico en pacientes con CP a quienes se les efectuó prostatectomía radical (PR).

### Material y métodos

El estudio, de diseño transversal, evaluó 64 pacientes que consecutivamente fueron sometidos a PR por CP, diagnosticado mediante análisis de un mínimo de 12 fragmentos de tejido glandular obtenido por biopsia prostática guiada con ecografía transrectal. Ninguno había recibido terapia hormonal adyuvante.

Se tomaron muestras de sangre de una vena del antebrazo antes de la biopsia, para determinar la TT mediante quimioluminiscencia y antígeno prostático específico (PSA [*prostate-specific antigen*]) por electroquimioluminiscencia. Se estableció que 27 0 ng/dl de TT marcaban el límite entre niveles bajos y normales de la hormona.

Se evaluó el tejido glandular obtenido por biopsia y por PR y fue estadificado según el *score* de

Gleason; se clasificó a los individuos como portadores de un *score* bajo (2 a 6 puntos) o alto (7 a 10).

El estadio TNM, la perforación capsular, el compromiso de las vesículas seminales y los márgenes quirúrgicos se determinaron en todas las muestras obtenidas quirúrgicamente.

Se utilizaron las pruebas *t*, *chi* cuadrado y de Fisher y se asumieron como significativos valores de  $p < 0.05$ .

### Resultados

Los 64 pacientes incorporados tenían  $64.3 \pm 6.3$  años, niveles de PSA de  $8.55 \pm 6.2$  ng/dL y de TT de  $362 \pm 196.5$  ng/mL. No se observaron diferencias de edad o niveles de PSA entre los individuos con niveles normales o bajos de TT, pero casi el 36% de los pacientes presentaban niveles bajos de esta hormona.

Al agrupar a los individuos según niveles bajos o normales de TT, no se observaron diferencias en el *score* de Gleason de las muestras tomadas por biopsia ( $p = 0.56$ ; 56 individuos analizados) o de la PR ( $p = 0.88$ ), tampoco en el estadio patológico ( $p = 0.136$ ), la presencia de perforación capsular ( $p = 0.247$ ) o de compromiso de vesículas seminales ( $p = 0.844$ ); en tanto que la proporción de tejido prostático con márgenes posoperatorios negativos fue más frecuente en aquellos con niveles de TT normal es en comparación con quienes presentaban niveles bajos ( $p = 0.026$ ).

En pacientes con márgenes positivos, los niveles de TT (ng/dL) fueron de  $284.7 \pm 145.1$ ; en tanto que en aquellos con márgenes negativos fueron de  $385.7 \pm 205.2$ . En todos los casos, los ganglios regionales resultaron negativos para tejido tumoral.

### Discusión

En este estudio se demostró que los niveles preoperatorios bajos de TT indican márgenes positivos en piezas de PR de pacientes con CP. Debe destacarse que más del 48% de los pacientes incorporados en este análisis mostraban un estadio tumoral T3 o T4, en coincidencia con lo informado para la población de varones con CP provenientes de Brasil. Este estadio avanzado al momento del diagnóstico de la enfermedad en Brasil, país de filiación de la institución donde se efectuó el estudio, se debería a las dificultades individuales para acceder al sistema de salud o a factores genéticos no identificados totalmente.

Otros autores también comunicaron la asociación entre bajos niveles de TT en estadios pretratamiento y la presencia de extensión extraglandular de CP, hecho que no pudo demostrarse en este estudio quizá debido al bajo número de individuos estudiados.

También se demostró en diferentes investigaciones que los pacientes con niveles bajos de TT presentaban mayor extensión de la enfermedad, peor pronóstico inmediato, respuesta reducida al tratamiento y mayor tasa de recaídas; en tanto que otros expertos comunicaron que los hombres con CP y niveles preoperatorios altos de TT presentaron una mayor tasa de supervivencia.

La naturaleza de la asociación entre niveles bajos de TT y CP de alto riesgo es poco conocida, y si bien en este estudio no se observó correlación entre los niveles de TT y el *score* de Gleason, los primeros aumentaron luego de la PR realizada a los pacientes en estudio. Los autores aseguran que la asociación real entre niveles séricos bajos de TT y la evolución clínica reducida en pacientes con CP requieren de evaluación y validación a largo plazo.

## Autoevaluación de Lectura

---

La ocurrencia de bajos niveles de testosterona en pacientes con cáncer de próstata se asociaría con:

- A. Mejor pronóstico de la evolución de la enfermedad.
- B. Mejor respuesta al tratamiento.
- C. Peor pronóstico de la evolución de la enfermedad.
- D. Sobrevida prolongada.



## [Respuesta Correcta](#)

---

# ● ANALIZAN LA EFECTIVIDAD Y TOLERANCIA DE LA COMBINACION DE ROSIGLITAZONA Y METFORMINA

Munich, Alemania

En pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlado, la combinación de rosiglitazona y metformina reduce la hemoglobina glicosilada y la glucemia en ayunas y, por lo general, resulta bien tolerada.

International Journal of Clinical Practice 59(10): 1131-1136, Oct 2005

*Autores:*

Rosak C y colaboradores

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

Department of Diabetology and Metabolic Disorders

*Título original:*

Rosiglitazone plus Metformin is Effective and Well Tolerated in Clinical Practice: Results from Large Observational Studies in People with Type 2 Diabetes

*Título en castellano:*

La Combinación de Rosiglitazona con Metformina es Efectiva y Bien Tolerada en la Práctica Clínica: Resultados de Estudios Observacionales de Gran Envergadura en Personas con Diabetes tipo 2

## Introducción

Los beneficios de alcanzar objetivos de glucemia predefinidos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) están bien establecidos. El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) demostró que la reducción del 1% de la hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) disminuye en 21% el riesgo de cualquier evento adverso relacionado con la diabetes (DBT).

No obstante, la mayoría de los pacientes no alcanzan los objetivos de tratamiento; por ejemplo, los determinados por las asociaciones alemana (< 6.5%) y norteamericana (< 7%) de DBT. Esto obedece probablemente a la complejidad de la enfermedad que comprende defectos tanto en la función de las células beta como respecto de la insulinosensibilidad (IS).

Por ello, es probable que el tratamiento a largo plazo de la DBT2 requiera terapia combinada, preferentemente con agentes con mecanismos de acción complementarios.

El UKPDS mostró que aunque la metformina (MET) y las sulfonilureas (SU) proveen un control glucémico efectivo a corto plazo, luego de 3 años del diagnóstico, el 50% de los pacientes requieren terapia combinada para lograr los niveles deseables de HbA<sub>1c</sub>.

Las tiazolidinedionas (TZD) mejoran la IS en el hígado, músculo y tejido adiposo, y poseen mecanismos de acción complementarios con la MET. Esta última reduce la gluconeogénesis y la excreción hepática de glucosa.

Los resultados de varios estudios clínicos mostraron una mejoría significativa del control glucémico con TZD (en monoterapia o en combinación con MET y SU).

Además de los efectos beneficiosos sobre la glucemia, la rosiglitazona (RSG) parece mejorar los factores de riesgo cardiovascular, incluidos los niveles de proteína C-reactiva, la dislipidemia y la hipertensión.

Los autores realizaron 2 estudios observacionales de cohorte en sujetos con DBT2 mal controlada para evaluar la eficacia y tolerabilidad de la RSG durante la práctica clínica diaria en Alemania.

## Diseño del estudio y métodos

Los estudios realizados entre 2000 y 2002 incluyeron 28 923 pacientes tratados con RSG agregada a la terapia previa. Los datos presentados representan datos agrupados de 11 014 hombres y mujeres con DBT2 tratados con RSG agregada a MET.

La dosis inicial de RSG fue de 4 mg/d con titulación hasta 8 mg/d para lograr el control glucémico. Las dosis de MET oscilaron entre 500 mg/d (4.3% de los participantes) y 2 550 mg/d (12%) y



podían también ser modificadas con dicho objetivo. Además, los pacientes debían mantener un esquema apropiado de dieta y ejercicio.

El período de evaluación para cada individuo fue de 6 meses a partir del inicio de la RSG. Se valoraron la glucemia en ayunas (GA), la HbA<sub>1c</sub>, el peso corporal y la tensión arterial (TA).

## **Resultados**

Un total de 11 014 pacientes recibieron tratamiento con RSG agregada a MET, de los cuales 10 321 (93.7%) fueron evaluados respecto de las medidas de eficacia. El 4.7% del total de individuos observados abandonó la terapia con RSG, principalmente por insuficiente eficacia (2.3%), cambio por insulina (18%) y deseo del paciente (1.6%).

Los participantes presentaban sobrepeso (índice de masa corporal [IMC]:  $29.3 \pm 4.8$  kg/m<sup>2</sup>) e inadecuado control glucémico (HbA<sub>1c</sub> > 7%) con MET. Las dosis de MET más comunes eran: 850 mg/d (17.8%), 1 000 mg/d (10%), 1 700 mg/d (40.4%) y 2 550 mg/d (12%).

Al final del estudio, 71.7% de los pacientes mantenían la dosis inicial de RSG (4 mg/d), y 87.7%, la dosis inicial de MET. La adición de RSG a MET redujo, luego de 6 meses, y en forma significativa, la media de HbA<sub>1c</sub> un 1.3% ( $6.8\% \pm 1$  al inicio vs.  $8.1\% \pm 1.4$ ) y de GA en 47 mg/dl ( $124 \pm 31.6$  vs.  $171 \pm 47.9$  mg/dl). Estas reducciones se asociaron con un incremento de la proporción de sujetos que lograron los objetivos de HbA<sub>1c</sub> y con reducción > 0.7% en 76.6% de los pacientes. Las TA iniciales sistólica de  $144 \pm 15$  mm Hg y diastólica de  $85 \pm 9$  mm Hg disminuyeron a  $137 \pm 12$  mm Hg y  $82 \pm 7$  mm Hg, respectivamente (reducción de 7/3 mm Hg).

El peso corporal medio descendió 1.7 kg (desde 87.4 hasta 85.7 kg). El peso del 74.1% de los pacientes permaneció estable o se redujo durante los 6 meses; 46.2% de los participantes perdieron más de 2 kg y 15.9% más de 5 kg. Sólo 14.3% de los pacientes ganaron más de 2 kg, y 3%, más de 5 kg.

Se observó una relación positiva entre la modificación del peso y de la HbA<sub>1c</sub>: una reducción del 1% en la HbA<sub>1c</sub> se correlacionó con una pérdida de 0.62 kg de peso.

Los efectos adversos a causa de las TZD fueron ganancia de peso (0.16%) y edema (0.15%) y trastornos de la función hepática, anemia, insuficiencia cardíaca, dislipidemia e hipoglucemia (0.09%).

## **Discusión**

Los datos presentados provienen de una gran cohorte de pacientes tratados de acuerdo con el criterio del médico investigador, por lo que reflejan resultados que pueden ser logrados en la atención diaria.

Luego de 6 meses de tratamiento con RSG y MET, los pacientes con hiperglucemia mal controlada (HbA<sub>1c</sub> inicial: 8.1%) mostraron disminuciones significativas en la HbA<sub>1c</sub> (1.3%) y en la GA (47 mg/dl). Estas reducciones se lograron con una dosis de 4 mg/d de RSG en el 71.7% de los pacientes.

Un descenso de la HbA<sub>1c</sub> de la magnitud observada en este estudio tiene el potencial de reducir en forma significativa el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares asociadas con DBT2. El UKPDS demostró que 1% de reducción en la HbA<sub>1c</sub> disminuye el riesgo de cualquier desenlace relacionado con la DBT en 21%, incluidas las muertes relacionadas con la enfermedad (21%), el infarto de miocardio (14%) y las complicaciones microvasculares (37%).

Los resultados de este trabajo demuestran que la adición de RSG a MET puede aumentar la probabilidad de alcanzar los objetivos del tratamiento: 63.7% de los pacientes con control glucémico previo inadecuado lograron una HbA<sub>1c</sub> < 7%.

En este estudio, la mayoría de los pacientes tratados con RSG y MET no presentaron aumento de peso y, más aun, casi la mitad perdió > 2 kg. Esto contrasta con los resultados de ensayos previos y con la percepción de que el tratamiento con TZD se asocia con ganancia de peso. Cabe destacar, además, el esquema de dieta y ejercicio que siguieron los participantes.

Por otro lado, la terapia con RSG más MET redujo la TA, prácticamente sin modificación de la medicación antihipertensiva de los pacientes. Esto podría ser resultado, asimismo, de la reducción del peso corporal.

En conclusión, la adición de RSG a MET mejora el control glucémico en forma sustancial, con un incremento en la proporción de pacientes que alcanzan las metas del tratamiento. La RSG mostró además un perfil de tolerabilidad favorable.

Es importante destacar, señalan los autores, que la eficacia y tolerabilidad de la RSG fueron registradas en una cohorte observacional, lo que demuestra que los resultados obtenidos en estudios previos controlados pueden ser transferidos a la práctica clínica diaria.

## Autoevaluación de Lectura

---

Señale la opción correcta respecto del tratamiento combinado con rosiglitazona y metformina:

- A. Reduce la hemoglobina glicosilada.
- B. Reduce la glucemia en ayunas.
- C. Es bien tolerado.
- D. Se asocia con reducción de la tensión arterial.

Respuesta Correcta

---

## SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS E EN LA ENFERMEDAD HEPATICA CRONICA

Roma, Italia

Los pacientes con enfermedad hepática crónica presentan elevada seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis E y podría haber relación entre esta infección y la enfermedad hepática terminal.

Epidemiology and Infection 134(1):95-101, Feb 2006

*Autores:*

Kondili L y colaboradores

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

Department of Infectious, Parasitic and Immune-Mediated Disease, Istituto Superiore di Sanità

*Título original:*

Seroprevalence of Hepatitis E Virus (HEV) Antibody and the Possible Association with Chronic Liver Disease: A Case-Control Study in Albania

*Título en castellano:*

Seroprevalencia de Anticuerpos contra el Virus de la Hepatitis E (VHE) y la Posible Asociación con la Enfermedad Hepática Crónica: Estudio de Casos y Controles en Albania

### Introducción

La prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis E (VHE) se considera un indicador de la exposición al VHE, y estos anticuerpos se detectan en poblaciones de todas las áreas geográficas. En Asia, Africa y México existen áreas endémicas como epidémicas de infección por VHE. Sin embargo, la seroprevalencia en los países desarrollados de Europa es menor (entre 1% y 3%), aunque relativamente alta cuando se la compara con la baja tasa de enfermedad clínica por VHE en estas áreas.

Los habitantes de países no endémicos que viajan a áreas endémicas se encuentran en riesgo de infección por VHE. No obstante, varios estudios comunicaron casos no asociados con viajes a áreas endémicas, cuyas vías de transmisión no pudieron determinarse.

Algunos estudios informaron una elevada prevalencia de anticuerpos contra el VHE en pacientes con enfermedad hepática crónica y otros estudios sugieren que la superinfección con el VHE en pacientes con enfermedad hepática crónica subyacente puede provocar insuficiencia hepática grave, con incremento de la morbilidad y la mortalidad.

Los autores realizaron un estudio para evaluar la asociación entre infección por VHE y enfermedad

hepática crónica, para lo cual emplearon muestras de suero de pacientes con hepatopatías crónicas de un hospital de Albania.

### **Población de estudio y métodos**

El suero perteneciente a 299 pacientes incluidos en el presente estudio había sido analizado para la detección de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la hepatitis D (VHD) en un estudio previo de casos y controles cuyo objetivo era investigar las relaciones entre estas infecciones y el consumo de alcohol con la hepatitis crónica y la cirrosis. La población en estudio comprendió 109 pacientes con enfermedad hepática crónica internados en 1995 en la Unidad de Hepatología del Hospital Universitario de Tirana, que es el centro más importante para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hepáticas en Albania. Fueron excluidos los pacientes con cirrosis biliar primaria o secundaria y hepatopatías autoinmunes o metabólicas. De acuerdo con la clasificación de Child-Pugh, la presencia de hepatitis crónica o cirrosis hepática fue la siguiente: 43% de los pacientes presentaban diagnóstico de hepatitis crónica o cirrosis Child A por biopsia hepática y 57% de los pacientes tenían cirrosis hepática Child B o C por biopsia hepática o por hallazgos clínicos, de laboratorio o de estudios por imágenes. Estos últimos presentaban enfermedad hepática terminal.

El grupo control incluyó a 190 pacientes internados durante el mismo período por enfermedades no relacionadas con la función hepática.

Todos los participantes habían sido interrogados por el mismo médico mediante un cuestionario estándar respecto de datos como edad, sexo, nivel educativo y ocupación. En los pacientes con enfermedad hepática crónica también se recolectó información referente al número de internaciones y procedimientos endoscópicos y laparoscópicos como posibles puertas de entrada para la adquisición del VHE. La distribución por edades fue similar para los casos y los controles, mientras que los casos presentaban menor nivel de educación formal que los controles.

*Análisis de laboratorio.* Las muestras de suero, que habían sido conservadas a temperatura de  $-40^{\circ}\text{C}$ , fueron empleadas para determinar la presencia de anticuerpos de tipo IgG específicos contra el VHE mediante un ensayo de inmunoenzimología que emplea antígenos recombinantes de los marcos abiertos de lectura (ORF [*open reading frames*]) 2 y 3 del genoma del VHE. Fueron consideradas positivas aquellas muestras repetidamente reactivas con un valor umbral  $> 1.2$ . También se evaluó la presencia de anticuerpos contra el VHA en suero por análisis de inmunoenzimología por adsorción (ELISA). En el estudio previo, las muestras de suero habían sido estudiadas para detectar HBsAg y anticuerpos anti-HBc. La reactividad anti-VHC había sido evaluada mediante ELISA de tercer generación y confirmada por RIBA-3 de tercera generación.

*Análisis estadístico.* Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. El *odds ratio* (OR) para las asociaciones entre infección por VHE y características sociodemográficas fue evaluado mediante análisis univariado. El efecto independiente de las características sociodemográficas sobre la positividad anti-VHE fue validado por análisis de regresión logística mediante el empleo de la categoría con el nivel de exposición más favorable como referencia.

### **Resultados**

La prevalencia de anticuerpos anti-VHE entre los 299 casos y controles fue de 21.1% (63/299). Ninguno de los pacientes había viajado a áreas consideradas endémicas para la infección por el VHE.

En el análisis univariado, se halló relación entre la prevalencia de VHE y edad  $> 50$  años (OR 3.6, 95% IC 2-6.4),  $< 8$  años de educación formal (OR 1.8, 95% IC 1-3.2) y positividad para HBsAg (OR 2.4, 95% IC 1.3-4.5). No se hallaron asociaciones entre los habitantes del pueblo o aquellos con ocupaciones que involucraban el contacto cercano con animales y positividad anti-VHE.

En el análisis multivariado, persistieron las asociaciones significativas respecto de la edad  $> 50$  años (OR 3.4, 95% IC 1.8-6.6) y la positividad para HBsAg (OR 2.4, 95% IC 1.2-4.6).

La prevalencia de anticuerpos anti-VHE fue de 36.6% para los casos y de 12.1% para los controles ( $p < 0.05$ ). Entre los casos, la prevalencia de anticuerpos contra VHE aumentó significativamente con la edad, desde 11% en pacientes  $< 30$  años hasta 73% en aquellos  $> 60$  años. En el grupo control, la mayor prevalencia anti-VHE fue de 21%, hallada en pacientes  $> 60$  años. Entre los demás grupos de edad, la prevalencia fue similar. La prevalencia anti-VHA global fue de 100% tanto en casos como en controles.

Por otro lado, respecto de la prevalencia de anticuerpos anti-VHE en relación con características

específicas de los pacientes con enfermedad hepática crónica, en el análisis multivariado se observó asociación entre edad > 50 años (OR 6.4, 95% IC 2.7-15) y la presencia de enfermedad hepática avanzada (OR 6.5, 95% IC 2.5-16.7) con positividad anti-VHE. Estas asociaciones permanecieron significativas cuando cada variable fue ajustada para el factor de confusión de otras variables en el análisis de regresión logística: edad > 50 años (OR 4, 95% IC 1.4-11), enfermedad terminal (OR 4.3, 95% IC 1.4-12.8).

La densidad óptica media (DO) determinada por la prueba inmunoenzimática anti-VHE fue significativamente superior en pacientes con enfermedad hepática avanzada en comparación con otros pacientes: 0.370 en pacientes con enfermedad avanzada, 0.253 en los pacientes restantes con enfermedad hepática crónica (hepatitis crónica o cirrosis hepática Child A) y 0.173 en controles, con un valor límite de 0.310. No se observaron diferencias en los valores de DO determinada por la prueba inmunoenzimática anti-VHA en pacientes con enfermedad hepática avanzada, hepatitis crónica y controles.

No se observaron asociaciones significativas entre la prevalencia de anticuerpos anti-VHE, valores de DO media para anti-VHE y etiología de la enfermedad hepática crónica.

## **Discusión**

Albania es un país mediterráneo donde las infecciones por VHA y VHB son hiperendémicas y donde existe, aparentemente, una baja prevalencia de infección por VHC y VHD en pacientes con enfermedad hepática crónica en una variedad de grupos de la población (refugiados albaneses en Italia y Grecia). Los resultados de estudios realizados en refugiados albaneses muestran una prevalencia anti-VHE entre 2% y 4.8%.

En el presente estudio, la prevalencia de infección por VHE para toda la población estudiada, es decir tanto casos como controles, resultó bastante elevada (21.1%) y la prevalencia en los controles (12.1%) fue significativamente superior que la comunicada en los países no endémicos para VHE. Sin embargo, la prevalencia de anticuerpos anti-VHE informada en los estudios previos y en esta investigación no representa necesariamente la prevalencia real en la población general de Albania, ya que se estudiaron grupos selectos de individuos.

El factor de riesgo más común entre los casos clínicos de países no endémicos son los viajes a áreas geográficas endémicas para la infección por VHE. Las ocupaciones que incluyen el contacto directo con animales también constituyen uno de los posibles factores de riesgo más comunes para contraer la infección por este virus. Sin embargo, en la mayoría de los casos esporádicos de infección por VHE, la vía de transmisión resulta poco clara. Ninguno de los pacientes del presente estudio había viajado a áreas endémicas para la infección por VHE y no se halló relación con las ocupaciones con contacto directo con animales.

Si bien no hay pruebas concluyentes de que el VHE se transmita mediante transfusiones de sangre, se ha comunicado una aparente asociación entre la infección por VHE y VHC.

En el presente estudio, la prevalencia de infección por VHE se asoció en forma independiente con la positividad para HBsAg. Esto sugiere que estas infecciones podrían tener vías de transmisión comunes. No obstante, esto simplemente podría reflejar la prevalencia de anticuerpos anti-VHE significativamente superior en los pacientes con enfermedad hepática crónica secundaria a la infección por VHB. Sin embargo, al analizar sólo los casos, los autores observaron que el HBsAg no constituye un factor independientemente asociado con la positividad anti-VHE.

El VHA y el VHE presentan características en común: son transmitidos por vía fecal-oral y suelen causar enfermedad aguda autolimitada.

En este estudio, la prevalencia de anticuerpos anti-VHE en personas con enfermedad hepática crónica fue elevada (36.6%) y significativamente superior que la observada en personas sin enfermedad hepática aparente y en los casos de mayor edad. Estos resultados no pueden ser explicados por exposición a factores de riesgo como endoscopias e internaciones frecuentes en pacientes con enfermedad hepática crónica; en ellos, la enfermedad hepática avanzada y la edad > 50 años se asociaron en forma independiente con positividad anti-VHE. Esto podría explicarse por posible superinfección de pacientes con enfermedad hepática crónica, en particular en casos con valores de DO elevados.

Los autores señalan que, de acuerdo con los resultados del presente estudio, la prevalencia de anticuerpos anti-VHE es significativamente superior en pacientes albaneses con enfermedad hepática crónica en comparación con individuos de la misma área geográfica sin enfermedad hepática aparente y que esta seroprevalencia aumenta significativamente con la edad. Además, los datos parecen indicar que la presencia de anti-VHE se asocia con estadios avanzados de la enfermedad hepática crónica.

## Autoevaluación de Lectura

---

Señale en qué poblaciones se comprueba una elevada seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis E (VHE):

- A. Pacientes con enfermedad hepática crónica.
- B. Pacientes de mayor edad.
- C. Pacientes con enfermedad hepática en estadios avanzados.
- D. Todas son correctas.

[Respuesta Correcta](#)

---

## ● LA FUNCION DE LAS HDL ES UN ELEMENTO ESENCIAL EN LOS TRATAMIENTOS CARDIOPROTECTORES

Filadelfia, EE.UU.

Cada vez se reconoce más la importancia de la función de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y del transporte inverso de colesterol, independientemente de la concentración de lípidos en sangre, como elementos de protección cardiovascular. Por este motivo, las nuevas terapias prestan particular atención a corregir o modificar estos puntos.

Circulation 113(8):1140-1150, Feb 2006

*Autores:*

Duffy D

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

Institute for Translational Medicine and Therapeutics, Cardiovascular Institute, and Institute for Diabetes, Obesity and Metabolism, University of Pennsylvania School of Medicine

*Título original:*

Emerging Therapies Targeting High-Density Lipoprotein Metabolism and Reverse Cholesterol Transport

*Título en castellano:*

Nuevas Terapias Dirigidas a Modificar el Metabolismo de las Lipoproteínas de Alta Densidad y el Transporte Inverso de Colesterol

La concentración del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) se relaciona inversamente con la enfermedad coronaria, tal como se observó en diversos estudios prospectivos epidemiológicos. Por otra parte, se observó que el tratamiento de pacientes con baja concentración de HDLc con alguno de los fármacos disponibles en la actualidad reduce considerablemente el riesgo de eventos coronarios mayores.

Las recomendaciones del *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP III)* establecen que los niveles de HDLc por debajo de 40 mg/dl representan un factor independiente de riesgo coronario. Aun así, estas guías tienen como objetivo primordial el descenso de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), ya que numerosos estudios de prevención primaria y secundaria demostraron firmemente las ventajas de esta estrategia. Sin embargo, el riesgo de eventos coronarios no desaparece por completo, aun cuando se cumpla este objetivo. Un paso adicional en la terapia consiste en tratar de elevar los valores de HDLc o en mejorar la función de esta fracción de lípidos. En este contexto, señalan los autores, es importante recordar que el nivel de HDLc puede no relacionarse con la funcionalidad.

**Estrategias terapéuticas actuales en pacientes con concentración baja de HDLc**

En primer lugar se recomiendan los cambios en el estilo de vida, por ejemplo la interrupción del hábito de fumar y el aumento de la actividad física. Se observó que existe una fuerte correlación entre la adiposidad visceral y la baja concentración de HDLc, por mecanismos que no se comprenden por completo. La pérdida de peso puede acompañarse de una elevación de este parámetro pero la influencia de la composición de la dieta sobre el metabolismo de las HDL es compleja. La ingesta de dietas ricas en grasas saturadas se asocia con aumento del HDLc, mientras que las grasas monoinsaturadas no originan cambios importantes. El alcohol se acompaña de una elevación del HDLc. Las drogas hipolipemiantes disponibles en la actualidad tienen poco efecto sobre el HDLc; por ejemplo, las estatinas sólo ocasionan un aumento del 5% a 10%. Un metaanálisis reciente de 14 trabajos con estatinas tampoco reveló diferencias en el beneficio obtenido a partir del tratamiento según el subgrupo de HDLc.

En cambio, los fibratos –agonistas del receptor activado del proliferador de peroxisomas (PPAR) alfa– elevan el HDLc en un 5% a 20%, en relación con los niveles basales de triglicéridos. Por otra parte, en distintos trabajos de prevención primaria y secundaria, especialmente en pacientes con hipertrigliceridemia o resistencia a la insulina, los fibratos se asociaron con una reducción importante de eventos cardiovasculares. Sin embargo, el beneficio no fue homogéneo en todos los pacientes de riesgo elevado. La niacina (ácido nicotínico) es por el momento la droga más eficaz para elevar el HDLc; con ella se obtienen incrementos de un 15% a 35%. Las recomendaciones del ATP III establecen que los fibratos y la niacina podrían representar las mejores opciones para el tratamiento de pacientes de riesgo elevado con concentraciones bajas de HDLc.

Las tiazolidindionas, agonistas parciales del PPAR-gamma, se utilizan en pacientes con diabetes tipo 2; también aumentan los niveles de HDLc en un 5% a 15%. Sin embargo, a la fecha, los resultados de los estudios indican globalmente que ninguna de las alternativas disponibles es óptima y que es necesario desarrollar nuevas estrategias de tratamiento para estos pacientes.

### **Nuevas terapias dirigidas especialmente a modificar las HDL**

Las HDL se asocian con un efecto cardioprotector por múltiples mecanismos, muchos de los cuales se comprenden escasamente. Esta fracción de lípidos promueve y facilita el transporte inverso de colesterol (TIC), inhibe la oxidación de las LDL; suprime la inflamación endotelial; induce la producción de óxido nítrico en células endoteliales; incrementa la biodisponibilidad de prostaciclina e inhibe la agregación de plaquetas y la coagulación. Aunque la verdadera influencia de cada uno de estos mecanismos *in vivo* no se conoce con precisión, muy probablemente todos contribuyan de alguna forma a reducir el riesgo de aterosclerosis.

En los últimos años surgió cada vez más información que avala la importancia de la función del HDLc: su nivel no sería un parámetro suficiente ya que no necesariamente refleja el estado del TIC, un proceso dinámico que sólo puede conocerse a través de mediciones dinámicas de flujo de colesterol. Por este motivo, algunas de las opciones más nuevas de tratamiento están destinadas a incrementar este proceso, independientemente de la concentración de HDLc. No obstante, estas alternativas son complicadas, muchas de ellas requieren abordajes por vía parenteral y es por ello que serían esencialmente útiles en pacientes con episodios agudos y para tratamientos de corta duración. Algunas, en cambio, están pensadas para administración por vía oral y para terapias crónicas.

### **Tratamientos dirigidos contra la apolipoproteína A-I**

La apolipoproteína A-I (Apo A-I) es la principal proteína de las HDL. Se trata de un importante receptor del colesterol de macrófagos, un proceso en el cual interviene el transportador celular trifosfato de adenosina de la proteína de membrana A1 (ABCA1, por su sigla en inglés). La Apo A-I también participa en la función antioxidante y antiinflamatoria de las HDL y los niveles de Apo A-I representan un factor independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular, tal vez más importante que la concentración de HDLc. Diversas investigaciones mostraron que la expresión excesiva de Apo A-I por modificaciones genéticas, la transferencia somática de genes y la infusión intravenosa de Apo A-I se acompañan de disminución considerable del avance de las lesiones ateroscleróticas en modelos animales. De allí que, en la actualidad, uno de los objetivos principales del tratamiento es regular la expresión endógena de esta apolipoproteína.

En algunos trabajos se constató que la infusión en bolo de Apo A-I en el ser humano se asocia con un leve aumento de los niveles de HDLc pero con elevación sustancial de la concentración de Apo A-I y de fosfolípidos. Por su parte, un trabajo que abarcó 4 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota mostró que una única inyección de pro-Apo A-I inducía un aumento considerable en el TIC; en teoría, esta estrategia terapéutica podría ser de mucha utilidad para

revertir el proceso aterosclerótico o en el ser humano.

Los autores recuerdan que la Apo A-I Milano es una forma rara de apolipoproteína mutada naturalmente que se refleja con niveles bajos de HDLc pero sin elevación concomitante del riesgo cardiovascular. Además, algunos trabajos en animales sugirieron que esta proteína conferiría un cierto efecto protector en términos de enfermedad cardiovascular y de allí que la industria farmacéutica puso atención en su producción como agente terapéutico. Una investigación demostró que las infusiones semanales de Apo A-I Milano acoplada con fosfolípidos se acompañan de disminución del tamaño de la placa de ateroma en la ultrasonografía, sin que se produzcan cambios considerables en la concentración de HDLc. Los resultados sugieren que la Apo A-I Milano modificaría esencialmente el TIC o la función de las HDL. No obstante, sólo con estudios a mayor escala se podrá determinar el verdadero papel de esta opción de tratamiento.

Otra alternativa consiste en emplear la propia Apo A-I del paciente: las partículas Apo A-I escasas en lípidos promueven el flujo de colesterol a partir de los macrófagos mucho más eficazmente que las grandes partículas maduras de HDL. Por ello se intentó *ex vivo* generar cantidades sustanciales de Apo A-I con pocos lípidos que luego se vuelven a infundir en el paciente.

Se han producido péptidos pequeños, de 18 a 22 aminoácidos, con secuencia y propiedades semejantes a las de la Apo A-I; por ejemplo, con igual capacidad de activación de la lecitina-colesterol-aciltransferasa (LCAT). Estas partículas, tales como el ETC-6 42, por ser más pequeñas, son más económicas y más fáciles de elaborar que la Apo A-I.

Una de las principales limitaciones de este tipo de terapia tiene que ver con la necesidad de administración por vía intravenosa; por este motivo, su mayor aplicabilidad es en el contexto de episodios agudos para promover la rápida regresión o estabilización de la placa de ateroma en pacientes con síndromes coronarios agudos, que se asocian con un elevado índice de recurrencia. Sin embargo, la dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento son puntos que aún deben establecerse.

En teoría, el mayor logro sería poder modificar la expresión genética de manera tal de inducir un aumento farmacológico en la producción de Apo A-I. Afortunadamente, este efecto parece posible con los fibratos (agonistas PPAR-alfa), que elevan la expresión de Apo A-I en ratones transgénicos y que aumentan la producción de la apolipoproteína en el ser humano. El fenómeno parece más marcado aún con los agonistas PPAR-alfa más nuevos.

El péptido D-4F es similar a la Apo A-I, no es reconocido por las peptidasas intestinales, de manera tal que es biodisponible por vía oral. De hecho, los estudios en ratas mostraron que la ingesta de D-4F se acompaña de disminución sustancial de la aterosclerosis sin elevación de la concentración de HDLc. Probablemente, su eficacia obedece fundamentalmente al incremento de las propiedades antiinflamatorias de las HDL y a la inducción de TIC desde macrófagos. Así, se demuestra que al modificar la función de las HDL –sin que se eleve la concentración de HDLc– se puede obtener un beneficio considerable en términos de enfermedad cardiovascular.

### **Terapias dirigidas a promover la salida de colesterol de los macrófagos y el TIC**

Cada vez se tiene más en cuenta el potencial efecto beneficioso del TIC contra la aterogénesis, un proceso que parece estar favorecido por las Apo A-I. La mayor comprensión de los mecanismos moleculares que intervienen en el TIC permitió que se crearan nuevas propuestas de tratamiento con capacidad para modificar el movimiento de colesterol desde los macrófagos. En este sentido, el primer estadio de "célula espumosa" sería un blanco farmacológico particularmente interesante. La salida de colesterol de estas células involucra esencialmente el transporte del lípido mediado por ABCA1 a las Apo A-I reducidas en lípidos, un mecanismo que se comprendió con mayor precisión cuando se descubrió que ciertas mutaciones en el ABCA1 ocasionan la enfermedad de Tangier (caracterizada por concentraciones plasmáticas muy bajas de HDLc y de Apo A-I y por acumulación importante de colesterol en macrófagos). En ratones, la expresión excesiva de ABCA1 se asocia con incremento sustancial de la concentración de ambos factores y con reducción del área de aorta. Posteriormente se comprobó que el regulador principal de la expresión del gen ABCA1 es el receptor nuclear hepático del receptor X (LXR).

Los agonistas sintéticos LXR estimulan la expresión de ABCA1 y de ABCG1 en macrófagos y estimulan la salida de colesterol hacia Apo A-I reducidas en lípidos y a partículas maduras de HDL. Además, en virtud de que reducen la aterosclerosis en ratones son agentes potenciales para inducir el TIC. No obstante, señalan los autores, algunos agonistas no selectivos pueden promover la expresión de genes que intervienen en la síntesis de ácidos grasos, con lo cual se eleva la producción de triglicéridos, se genera esteatosis y hay hipertrigliceridemia. Por lo tanto, la selectividad parece un requisito fundamental para que estos fármacos puedan ser clínicamente



aplicables.

Los fibratos son agonistas del PPAR-alfa, elevan los niveles de HDLc y disminuyen la frecuencia de eventos cardiovasculares. La exposición *in vitro* de macrófagos a fibratos se asocia con mayor expresión de ABCA1 y con salida de colesterol, tal vez a partir de la regulación del propio LXR. La administración simultánea de un agonista LXR y de un agonista PPAR-alfa en ratones se acompaña de aumento sinérgico de la concentración de HDLc.

Estas células también expresan PPAR-gamma: las tiazolidindionas –agonistas de este receptor– también inducen salida de colesterol de los macrófagos, posiblemente a través de la estimulación de la expresión del LXR, ABCA1 y ABCG1. Se sabe que en los pacientes diabéticos, el tratamiento con tiazolidindionas se acompaña de elevación en los niveles de HDLc y con reducción de los eventos cardiovasculares.

Otra posible alternativa terapéutica sería el uso combinado de agonistas PPAR-alfa y PPAR-gamma o la creación de drogas con acción mixta, tales como el muraglitazar, que eleva moderadamente la concentración de HDLc. Sin embargo, a pesar del interés inicial por el fármaco, la investigación posterior más amplia encontró que en realidad se asocia con incremento de los eventos cardiovasculares. El tesaglitazar, otro agente con ambas propiedades, está actualmente en investigación. Los macrófagos también expresan el PPAR-beta-delta, cuya función se conoce poco. Sin embargo, parece inducir la salida de colesterol.

Finalmente, el TIC podría mejorarse mediante la infusión de amplios liposomas (LUV) que sólo contienen fosfolípidos. En animales, estas partículas parecen inducir la movilización de colesterol, por mecanismos que aún no se comprenden por completo. Probablemente en el ser humano puedan ser de utilidad para el tratamiento a corto plazo de síndromes coronarios agudos.

### **Terapias destinadas a modificar el metabolismo de HDL y de Apo A-I y a elevar sus niveles en plasma**

En el ser humano, el índice de catabolismo de las partículas HDL y de Apo A-I es uno de los factores más importantes en la variación de su concentración plasmática y de allí la posibilidad de intervenir farmacológicamente a este nivel, por ejemplo mediante la administración de niacina. Esta droga se utiliza hace años para descender la concentración de colesterol y hasta la fecha es una de las opciones más útiles para elevar los niveles de HDLc, aunque no se sabe exactamente cuál es su mecanismo de acción. No obstante, los estudios en el ser humano sugirieron que la niacina retrasa el índice de catabolismo de las Apo A-I y las investigaciones *in vitro* mostraron que la recaptación hepática de HDL Apo A-I disminuye luego del tratamiento. Recientemente se descubrió un receptor de niacina (el HM74A) que despertó gran interés por la posibilidad de crearse nuevos fármacos que actúen sobre esta estructura. El receptor se expresa fundamentalmente en células adiposas; al ser activado por niacina se inhibe la expresión de lipasa, se reduce la hidrólisis de triglicéridos y disminuye la salida de ácidos grasos libres desde el tejido graso al hígado, efectos que contribuirían con el descenso de la concentración de triglicéridos. Los macrófagos activados expresan el receptor de niacina y su exposición a niacina se asocia con mayor expresión de ABCA1.

La CETP es una glicoproteína del plasma que interviene en la transferencia de ésteres de colesterol desde HDL a lipoproteínas con Apo-B, en intercambio por triglicéridos. La observación de niveles muy altos de HDLc en pacientes con deficiencia de CETP confirmó su importancia en el metabolismo de HDL en el ser humano. En los últimos años se avanzó notablemente en el concepto de la inhibición farmacológica de la CETP, como un posible mecanismo para elevar los niveles de HDLc. El torcetrapib inhibe la actividad de CETP en el ser humano y se asocia con aumento de la concentración de HDLc, en relación dependiente de la dosis. También se lo utilizó en combinación con atorvastatina y se observaron elevaciones del HDLc del 52% a 65%.

El JTT-705 es otro inhibidor de la CETP; en pacientes con hiperlipidemia leve se asocia con una disminución de la actividad de CETP y con elevación de los niveles de HDLc. Otra alternativa es inmunizar con péptidos con la finalidad de que se generen anti cuerpos contra CETP.

Si bien cualquiera de las opciones comentadas asociadas al bloqueo de la CETP sin duda se relaciona con aumento de los niveles de HDLc en el ser humano, aún no se conoce si el beneficio se refleja en una reducción importante de los eventos cardiovasculares; una preocupación motivada esencialmente a partir de observaciones en pacientes con deficiencia de CETP y por la posibilidad de que la inhibición de la CETP comprometa el TIC.

En el catabolismo de las Apo A-I el riñón tiene una participación sustancial, tal vez luego de la filtración glomerular de las Apo A-I reducidas en lípidos y del catabolismo mediado por el receptor por parte de las células tubulares renales. Por ende, es razonable considerar que el

remodelamiento renal de las HDL podría representar otro objetivo terapéutico interesante. La CETP, la proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP) y las lipasas participan en este proceso. Se observó que la deficiencia genética de la lipasa hepática (LH) se acompaña de una elevación moderada de los niveles de HDLc; asimismo, la lipasa endotelial (LE), más específica que la LH para los fosfolípidos y para las HDL, representa un objetivo terapéutico interesante. De hecho, la expresión exagerada de la LE se acompaña de menor expresión de HDLc y de Apo A-I por mayor catabolismo. A la inversa, la pérdida de función de la enzima se asocia con aumento significativo de los niveles de HDLc. Por su parte, los estudios genéticos sugirieron una posible asociación entre variantes en el gen y los niveles séricos de HDLc. Tal vez la expresión de LE se correlacione en forma inversa con la concentración de HDLc y positivamente con la magnitud de la calcificación coronaria.

Otras fosfolipasas que influyen en el metabolismo del HDL son la fosfolipasa A2 del grupo IIA (sPLA2-IIA) cuya expresión se eleva en estados inflamatorios. Hidroliza los fosfolípidos de las HDL y aumenta su catabolismo. Esta fosfolipasa y otras enzimas de la misma familia sPLA2 constituyen otros posibles objetivos terapéuticos, ya que se podrían crear inhibidores para elevar los niveles de HDLc y reducir, de esta forma, el riesgo de aterosclerosis. Por último, señalan los autores, la administración *per se* de fosfolípidos podría modular el metabolismo de las HDL. Por ejemplo, el fosfatidilinositol cambia la carga de las partículas e influye en el metabolismo de las HDL. Se observó que el tratamiento con fosfatidilinositol por vía oral se asocia con aumento de la concentración de HDLc en un 13% a 18%. Además, los fosfolípidos son compuestos relativamente seguros.

### **Sinopsis**

No existen dudas de que la concentración baja de HDLc representa un factor independiente de riesgo cardiovascular, también en pacientes que reciben tratamiento agresivo destinado a corregir los niveles de LDLc. Algunas drogas utilizadas en la actualidad tienen la capacidad potencial de inducir leves incrementos en el HDLc, pero sin duda ninguna de estas opciones se asocia con los objetivos deseados, en términos de prevención cardiovascular primaria y secundaria.

El metabolismo de las partículas HDL es muy complejo y su papel protector se relaciona más con su función que con los niveles plasmáticos. De hecho, la consideración exclusiva de este marcador no se correlaciona exactamente con el riesgo cardiovascular ni con el beneficio obtenible a partir de la terapia. Así, algunos tratamientos muy útiles sólo se acompañan de una elevación leve del HDLc, mientras que otras terapias que inducen un aumento importante de esta fracción no se asocian con un beneficio clínico tan marcado. Numerosas estrategias destinadas a modificar el metabolismo de las HDL y del TIC se investigan ampliamente; quizá los primeros resultados en este sentido se obtengan con la inhibición de la CETP.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Qué drogas serían particularmente útiles para modificar la concentración del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc)?**

- A. Fibratos.**
- B. Niacina.**
- C. Tiazolidindionas.**
- D. Todas ellas.**

**[Respuesta Correcta](#)**

---

## **● EL SILDENAFIL NO MEJORA LA DISFUNCION ENDOTELIAL EN PACIENTES CON CARDIOPATIA ISQUEMICA**

Edimburgo, Reino Unido

El sildenafil no modifica la vasomotilidad dependiente del endotelio o la función fibrinolítica en pacientes con enfermedad coronaria. Según los autores de este estudio, los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 quizás no reviertan la disfunción vascular generalizada observada en estos pacientes.

Heart 92(2): 170-176, Feb 2006

*Autores:*

Robinson S

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

Centre for Cardiovascular Sciences, University of Edinburgh, Royal Infirmary of Edinburgh

*Título original:*

Phosphodiesterase Type 5 Inhibition does not Reverse Endothelial Dysfunction in Patients with Coronary Heart Disease

*Título en castellano:*

La Inhibición de la Fosfodiesterasa Tipo 5 no Revierte la Disfunción Endotelial en Pacientes con Enfermedad Coronaria

## Introducción

La enfermedad coronaria (EC) y sus factores de riesgo, como el hábito de fumar, la dislipidemia y la hipertensión se asocian con deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio y reducen la liberación endotelial del factor fibrinolítico endógeno activador tisular del plasminógeno (t-PA). El óxido nítrico (NO) es un factor fundamental relacionado con los efectos beneficiosos del endotelio y la disminución de su biodisponibilidad favorece la aterogénesis. El NO ejerce muchos de sus efectos biológicos a través de la generación de guanosin monofosfato cíclico (GMPc) por medio de la activación de la guanilato ciclasa soluble. La fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) inactiva al GMPc dentro del músculo liso vascular y de este modo regula en forma negativa las acciones celulares mediadas por el NO.

La hipótesis de trabajo de los autores señaló que el sildenafil podría modificar de manera favorable la función vasomotora dependiente del endotelio y la liberación aguda de t-PA en pacientes con EC estable. Si esto es así, los inhibidores de la PDE5 se pueden convertir en una alternativa terapéutica adyuvante útil y conferir beneficios secundarios preventivos en estos pacientes.

## Material y métodos

En este estudio participaron 16 hombres con EC estable y 8 controles sanos de la misma edad. La presencia de EC se confirmó por cinecoronariografía o por los antecedentes de infarto de miocardio (IAM). Los nitratos se suspendieron 48 horas antes de cada visita y el resto del tratamiento la mañana del estudio. Los criterios de exclusión fueron insuficiencia cardíaca grave, deterioro de la función renal, presión sistólica menor de 100 mm Hg o mayor de 190 mm Hg, y diabetes mellitus. Ningún participante había recibido sildenafil ni otro inhibidor de la PDE5 antes o durante la participación en este estudio.

El flujo sanguíneo del antebrazo (FSA) se evaluó en ambos miembros. Se midió la concentración de t-PA y del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) en condiciones basales y luego de la administración de sildenafil o de placebo.

Los participantes se abstuvieron de ingerir alcohol durante 24 horas y comida, bebidas con cafeína y tabaco por al menos 4 horas previas a cada estudio. Cada participante concurreó a las 9 de la mañana en 2 ocasiones separadas al menos 2 semanas y recibió placebo o sildenafil en un modelo cruzado, aleatorizado y a doble ciego. Mientras los participantes descansaban recostados, se insertó una cánula endovenosa en la vena antecubital de cada brazo y otra cánula en la vena dorsal del pie para la administración endovenosa de sildenafil o placebo. Se canuló la arteria braquial del brazo no dominante. Se infundió solución salina intraarterial por al menos 20 minutos para registrar el FSA en reposo; posteriormente se administró placebo o sildenafil endovenoso. Luego de 20 minutos de haber comenzado la infusión de sildenafil o placebo se midió el FSA, y luego se administró acetilcolina, sustancia P, nitroprusiato de sodio y verapamilo intraarterial durante 6 minutos.

## Resultados

La mayoría de los pacientes con EC tenían antecedentes de IAM, hipertensión y dislipidemia.

Debido al tratamiento, la frecuencia cardíaca en reposo y los niveles de colesterol fueron más bajos en los pacientes que en los controles.

Durante el estudio, el promedio de presión arterial fue más bajo durante la infusión de sildenafil que de placebo, tanto en los pacientes como en los controles. La FC aumentó luego del bolo de sildenafil en ambos grupos.

La acetilcolina produjo un aumento dependiente de la dosis del FSA en ambos grupos, aunque su aumento fue significativamente menor en los pacientes que en los controles. La respuesta del FSA no difirió entre los 2 grupos durante la infusión de nitroprusiato y verapamilo.

En comparación con el placebo, la administración de sildenafil no produjo diferencias significativas en el FSA administrado durante la infusión intraarterial de acetilcolina, sustancia P o verapamilo. Sin embargo, el sildenafil aumentó la vasodilatación al nitroprusiato de sodio tanto en pacientes como en controles.

El sildenafil no produjo cambios en las concentraciones de T-PA en ningún grupo. La sustancia P produjo un aumento en forma dependiente de la dosis de la concentración plasmática de t-PA en ambos grupos; este aumento no difirió durante la infusión de sildenafil respecto de la de placebo.

## **Discusión**

Los autores consideran demostrado que el sildenafil, un inhibidor selectivo de la PDE5, no modifica la vasodilatación dependiente del endotelio o la liberación aguda de t-PA en hombres con EC estable. Sin embargo, el sildenafil aumentó el efecto vaso dilatador del nitroprusiato de sodio, un dador exógeno de NO. De este modo, mientras este estudio confirma la interacción descrita del sildenafil con los dadores de NO, los autores no encontraron pruebas que sostengan el argumento de que los inhibidores de la PDE5 mejoran la vasodilatación dependiente del endotelio o la función fibrinolítica en pacientes con EC.

En comparación con los controles, los pacientes mostraron un deterioro de la respuesta del endotelio a la acetilcolina, mientras conservaron la respuesta vasodilatadora a los agonistas independientes del endotelio, como el nitroprusiato de sodio y el verapamilo. Este deterioro se observó en pacientes que recibían tratamiento estándar.

El sildenafil no tuvo efecto sobre la vasodilatación dependiente de flujo de la arteria braquial en pacientes con EC.

Los autores observaron una disminución en la presión arterial media en ambos grupos durante la administración de sildenafil que presumiblemente refleja un aumento de los efectos vasculares del NO vascular basal y podría ser mediada a través del aumento del GMPc.

Hay varias explicaciones potenciales para las diferencias observadas en el efecto del sildenafil sobre las respuestas a la acetilcolina y al nitroprusiato. La modesta disminución en la vasodilatación inducida por acetilcolina observada luego de la inhibición de la síntesis de NO sugiere que vías no dependientes del NO, como el factor hiperpolarizante derivado de endotelio (FHDE), pueden predominar particularmente en presencia de disfunción endotelial. Además, los efectos contrapuestos del sildenafil sobre la vasodilatación inducida por acetilcolina y nitroprusiato de sodio probablemente reflejen una mayor dependencia sobre las vías no mediadas por el NO, aumento del estrés oxidativo y disminución de la biodisponibilidad de NO asociada con la EC.

Aunque el mecanismo subyacente exacto de la liberación aguda de t-PA permanece desconocido, varias comunicaciones sugirieron la participación del NO y de los nucleótidos cíclicos regulada por la fosfodiesterasa. En el presente estudio, los autores informan aumento en las concentraciones plasmáticas del antígeno t-PA y de la liberación neta de t-PA con la infusión local intraarterial de sustancia P. Sin embargo, la infusión de sildenafil no cambió las concentraciones basales plasmáticas de t-PA o la liberación de t-PA inducida por la sustancia P. De este modo, el aumento del GMPc aparentemente no aumenta directamente la liberación endotelial de t-PA en humanos.

## **Conclusiones**

A pesar de ser sumamente efectivo para el tratamiento de la disfunción eréctil, el sildenafil no modifica la vasomotilidad dependiente del endotelio o la función fibrinolítica en pacientes con EC. Los inhibidores de la fosfodiesterasa se mostraron promisorios como un tratamiento novedoso para enfermedades como la insuficiencia cardíaca y la hipertensión pulmonar. Sin embargo, y sobre la base de los resultados de este estudio, los autores señalan que los inhibidores de la PDE5 probablemente no reviertan la disfunción vascular generalizada observada en pacientes con EC.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál es la acción del óxido nítrico respecto del guanosin monofosfato cíclico?

- A. Aumenta.
- B. Disminuye.
- C. No lo modifica.
- D. Depende de la concentración basal de guanosin monofosfato cíclico.

[Respuesta Correcta](#)

---

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