



Volumen 14, Número 2, Marzo 2007

## Resúmenes SIIC

### ● EVALUACION DE UN PROBIOTICO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON SINDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Tel-Aviv, Israel

No se encontró mejoría clínica en los pacientes con síndrome de intestino irritable tratados con *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730.

Clinical Nutrition 24(6):925-931, Dic 2005

*Autores:*

Niv E, Naftali T, Hallak R, Vaisman N

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

Tel - Aviv University

*Título original:*

The Efficacy of *Lactobacillus Reuteri* ATCC 55730 in the Treatment of Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Double Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study

*Título en castellano:*

La Eficacia de *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 en el Tratamiento de Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable. Estudio Aleatorizado, a Doble Ciego, Controlado con Placebo

#### Introducción

El síndrome del intestino irritable (SII) es una enfermedad de curso benigno que presenta recurrencias y recaídas a lo largo de la vida del paciente. Se estima que entre el 9% y 22% de la población general padece este síndrome; sin embargo, muy pocas personas consultan al médico por esta causa.

El tratamiento del SII es muy complicado porque a pesar de la gran cantidad de terapias disponibles, tanto farmacológicas como no farmacológicas, no existe un consenso en cuanto a su manejo adecuado. Entre los tratamientos utilizados se encuentran los probióticos, que producen mejorías en diferentes enfermedades del tracto gastrointestinal (GI), como la diarrea infecciosa en los niños y la diarrea recurrente provocada por *Clostridium difficile*. Los probióticos podrían resultar efectivos al generar un cambio en la microflora intestinal, o quizá mediante la producción de metabolitos antimicrobianos o por modulación de la respuesta inmune local a las bacterias entéricas. Varios investigadores informaron acerca de su efecto positivo en el SII; no obstante, se trató de estudios llevados a cabo en un reducido número de pacientes, no controlados con placebo y de corta duración (4 a 6 semanas).

*Lactobacillus reuteri* es un componente de la flora habitual del tracto intestinal, tanto de los seres humanos como de los animales, y produce una sustancia antimicrobiana de amplio espectro, denominada reuterina, en presencia de glicerol y en anaerobiosis. Disminuye el pH intestinal a valores que impiden el desarrollo de bacterias patógenas e *in vitro* inhibe el crecimiento de estos microorganismos sin interferir con otras especies residentes habituales del tracto GI, como es el caso de otros *Lactobacillus*.

En este estudio los autores evaluaron los efectos a corto y largo plazo de *L. reuteri* ATCC 55730 sobre los signos y síntomas clínicos del SII.

### **Pacientes y métodos**

Los investigadores llevaron a cabo un estudio prospectivo, a doble ciego y controlado con placebo en pacientes ambulatorios de 2 clínicas de Israel, en el cual incluyeron todos los tipos de SII con predominio de diarrea, constipación o mixtos.

Los criterios de inclusión fueron: 1) el cumplimiento de las pautas de Roma II para el diagnóstico de SII, 2) contar con algún estudio por imágenes del sistema GI realizado en los últimos 5 años, 3) edad entre 19 y 70 años, 4) un consentimiento informado por escrito y 5) el compromiso de disponibilidad durante el período que durara la investigación.

Los criterios de exclusión fueron pacientes con antecedente de cirugía mayor de abdomen, enfermedad activa del tracto GI, antecedentes psiquiátricos, otras enfermedades, sangrado activo o pérdida de peso, embarazo, historia familiar de cáncer colorrectal, estudios de laboratorio anormales, intolerancia a lactosa o gluten y viajes recientes a países con parasitosis endémica.

El estudio tuvo una extensión de 6 meses y estuvo precedido por una fase de prealeatorización al final de la cual se excluyeron los pacientes con puntajes < 75 según la escala de gravedad de SII de Francis, considerados en remisión. El resto de los participantes fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos (estudio y placebo). Los autores programaron 8 visitas de control debidamente establecidas.

Los casos y controles recibieron comprimidos con iguales características organolépticas, pero en el caso de los primeros éstos estaban compuestos por  $1 \times 10^8$  unidades formadoras de colonias de *L. reuteri* ATCC 55730. La dosificación fue de 4 comprimidos diarios durante los primeros 7 días y luego 2 comprimidos/día hasta finalizar el estudio.

Para evaluar la gravedad y la evolución clínica de los pacientes los autores utilizaron las escalas de Francis y de calidad de vida relacionada con el SII. La intensidad y frecuencia del dolor abdominal y los síntomas asociados se determinaron a partir de 5 preguntas con puntajes que variaban desde 0 hasta 100 (el más grave). La calidad de vida fue evaluada a través de 26 preguntas, agrupadas en 4 categorías –síntomas intestinales, fatiga, limitación de la actividad y funcionalidad emocional–, que se calificaron de 1 a 7 según la gravedad. Los síntomas intestinales incluían: dolor abdominal, diarrea, constipación, flatulencia, distensión y sensación de vaciamiento incompleto. Por su parte, los pacientes debían registrar todas las deposiciones diarias y la intensidad del dolor abdominal.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba exacta de Fisher, la no paramétrica de Mann-Whitney y el modelo ANOVA. En todos los casos se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

### **Resultados**

Luego del tamizaje, 54 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, el período de prealeatorización y fueron asignados al azar a 2 grupos de similar composición demográfica, lo cual permitió el estudio comparativo. Más de la mitad de los sujetos de cada grupo no pudieron señalar ningún desencadenante específico del SII. No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto de la gravedad clínica medida con las escalas de Francis y de calidad de vida.

Durante el estudio no se registraron eventos adversos graves, con excepción de 3 pacientes que abandonaron el estudio por empeoramiento de su sintomatología. Todos los participantes mejoraron sustancialmente todos sus síntomas a lo largo del estudio sin hallarse diferencias de significación entre los grupos, salvo una marginal en el caso de la constipación y flatulencia a favor de los tratados con el probiótico.

### **Discusión**

Los autores establecieron que la administración de *L. reuteri* ATCC 55730 no mejoró la sintomatología de los pacientes con SII, si bien tuvieron una mejoría no significativa en las principales molestias (constipación y flatulencias). El estudio fue prolongado (6 meses) y la población no uniforme. Esta última fue pequeña y se redujo aun más a causa de la falta de adhesión que, sin embargo, fue mayor en el grupo control. Los índices de abandono en los casos y en los controles fueron 7.4% y 18.5%, respectivamente, a los 2 meses. No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto de los efectos secundarios; por lo tanto, los autores presumen que el elevado índice de abandono se debió a la extensión del estudio.

Existen pocos estudios publicados, aunque de corta duración (< 6 semanas), referentes a la eficacia de los probióticos en pacientes con SII; éste podría ser el primero en evaluar sus efectos a largo plazo. Con anterioridad diversos trabajos habían informado mejoría de los síntomas intestinales en los pacientes con SII, pero cada uno de ellos utilizó distintas clases de probióticos, diferentes concentraciones bacterianas y tiempos de tratamiento. Nabaek y colaboradores informaron una disminución de la flatulencia y de los dolores abdominales en los sujetos tratados con *Lactobacillus plantarum* durante 4 semanas, en tanto que Niedzielin y colaboradores notificaron la desaparición del dolor abdominal en individuos que recibieron el mismo bacilo. Pero, por otro lado, Sen y colaboradores utilizaron la misma cepa y no encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos estudiados durante 4 semanas.

Recientemente Saggioro informó mejoría de las manifestaciones clínicas del SII en 50 pacientes tratados con una combinación de *L. plantarum* y *Bifidobacterium breve* por un período de 4 semanas. Halpern y colaboradores encontraron una mejoría significativa en la generalidad de las funciones intestinales cuando utilizaron *Lactobacillus acidophilus* durante 6 semanas. Por otro lado, Kin y colaboradores comunicaron una disminución solamente de la distensión abdominal en pacientes con SII con predominio diarreico luego de 8 semanas de tratamiento.

Por último, O'Sullivan y colaboradores utilizaron *Lactobacillus casei* en 24 pacientes con SII y no obtuvieron beneficios clínicos luego de 20 semanas de terapia. Se ha sugerido recientemente que *Bifidobacterium* atenuaría la producción de citoquinas proinflamatorias.

### Conclusiones

Los autores no encontraron mejoría de los síntomas abdominales de los pacientes con SII mediante el tratamiento probiótico. El efecto placebo y la falta de uniformidad en los grupos pudieron haber contribuido a la falta de diferencias significativas. Se requieren estudios con mayor número de pacientes y con mayor duración del tratamiento para poder evaluar y determinar la eficacia de los tratamientos probióticos en este síndrome.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál de las siguientes especies de *Lactobacillus* atenuaría la producción de citoquinas proinflamatorias?

- A. *Lactobacillus acidophilus*.
- B. *Lactobacillus casei*.
- C. *Lactobacillus plantarum*.
- D. *Bifidobacterium breve*.

[Respuesta Correcta](#)

---

## ● EL TRATAMIENTO CON INSULINA LISPRO ANTES DE CADA COMIDA SE ASOCIA CON MEJOR CONTROL DE LA HIPERGLUCEMIA POSPRANDIAL

Udine, Italia

El tratamiento con insulina lispro antes de las comidas más insulina NPH por la noche se asocia con mejor control de la glucemia posprandial y con modificaciones favorables sobre parámetros lipídicos y cardiovasculares de riesgo.

Journal of Diabetes and its Complications 21(1):20-27, Ene 2007

*Autores:*

Ceriello A, Del Prato S, Malone J

*Título original:*

Premeal Insulin Lispro plus Bedtime NPH or Twice-Daily NPH in Patients with Type 2 Diabetes: Acute Postprandial and Chronic Effects on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors

*Título en castellano:*

Insulina Lispro Antes de las Comidas más Insulina NPH por la Noche o Insulina NPH Dos Veces por Día en Pacientes con Diabetes Tipo 2: Efectos Agudos Posprandiales y Crónicos sobre el Control de la Glucemia y los Factores de Riesgo Cardiovascular

### Introducción

La morbilidad y la mortalidad entre los pacientes con diabetes tipo 2 son sustancialmente más elevadas que en la población general; se estima que alrededor del 80% de los enfermos con diabetes fallece por eventos cardíacos. La hiperglucemia y la hiperlipidemia posprandial parecen ser factores de importancia decisiva en la progresión de la aterosclerosis en estos enfermos. Dichos trastornos se asocian con mayor estrés oxidativo, daño endotelial progresivo y aterogénesis. Se vio que numerosas alteraciones en el perfil de lípidos, entre ellas, el aumento de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox), de ácidos grasos libres (AGL) y de triglicéridos (TG), se asocia con disfunción del endotelio. La elevación de los TG después de las comidas aumenta particularmente el riesgo cardiovascular. Por su parte, la hiperglucemia posprandial ocasiona daño del endotelio a través de la producción de radicales superóxido y participa en la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>), un marcador importante de riesgo de mortalidad cardiovascular. La insulina lispro es un análogo de insulina humana con acción más rápida que esta última. Diversos estudios clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 mostraron que la insulina lispro se asocia con niveles más bajos de glucemia 2 horas después de la ingesta sin un riesgo más alto de hipoglucemia.

Sin embargo, se conoce poco el efecto de este tipo de insulina sobre el perfil posprandial de lípidos en pacientes con diabetes tipo 2. Un trabajo con 12 pacientes que comparó la insulina aspártica con la insulina bifásica humana demostró una disminución importante en la concentración posprandial de TG. El estudio actual tiene por finalidad comparar los efectos posprandiales y crónicos sobre marcadores de estrés oxidativo, parámetros de la coagulación y marcadores de inflamación de dos esquemas de tratamiento con insulina: uno con insulina lispro antes de las comidas (tres veces por día) más insulina neutra protamina Hagedorn (NPH) por la noche (IL/NPH) y otro régimen que sólo incluye insulina basal (NPH dos veces por día, NPH). También se compara el efecto de ambos tratamientos en el control de la glucemia y en la incidencia de enfermedad cardiovascular en enfermos con diabetes tipo 2.

### Pacientes y métodos

Se estudiaron 30 pacientes de 61 años en promedio con diabetes tipo 2 de alrededor de 15 años de duración asistidos en cuatro centros de Italia, con control inadecuado de la glucemia y tratados con hipoglucemiantes orales (con excepción de tiazolidindionas) o con insulina (aisladamente o en combinación con agentes orales) durante los últimos 30 días antes del estudio. Se excluyeron

enfermos con un índice de masa corporal de más de 35 kg/m<sup>2</sup>; con TG por encima de los 400 mg/dl; con antecedente de hipoglucemia en los 6 meses previos a la investigación, con tratamiento crónico con corticoides o con antecedente de alcoholismo o adicción a las drogas. El estudio tuvo 24 semanas de duración y fue de diseño abierto, aleatorizado, multicéntrico y de grupos transversos.

Antes del comienzo de la investigación los enfermos completaron una fase de preinclusión de 8 semanas, período durante el cual recibieron tratamiento con NPH dos veces por día. En las dos semanas previas se efectuó un perfil de los valores de glucemia (antes de las comidas, 2 horas después de cada comida y a las 3 de la mañana) en 3 días separados. Después de estos 2 meses iniciales, los pacientes fueron aleatoriamente asignados a una de dos secuencias de terapia: un grupo recibió durante 12 semanas IL/NPH y en las 12 semanas siguientes, tratamiento con NPH; el otro grupo fue tratado con la secuencia inversa.

La insulina lispro se administró en el transcurso de los 5 minutos antes de cada comida principal (3 veces por día). La dosis de la insulina NPH se ajustó para lograr una concentración adecuada de glucemia en ayunas y antes de la cena de 6 mM o menos, mientras que la dosis de la insulina lispro se ajustó empíricamente para lograr una glucemia a las 2 horas de la ingesta de 8 mM o más baja, sin mayor riesgo de hipoglucemia. Al final de las 12 semanas, los participantes realizaron una prueba con una ingesta estándar (50% de carbohidratos, 40% de grasas y 10% de proteínas). Se tomaron muestras seriadas de sangre para conocer la concentración de glucosa y de insulina antes y después de la prueba y para determinar los niveles de AGL, lípidos, factor VII, protrombina (fragmentos 1 y 2), proteína C-reactiva (PCR), nitrotirosina y glucitol D antes y hasta 300 minutos después de la ingesta. Los parámetros clínicos se determinaron con técnicas convencionales de análisis.

## **Resultados**

En total, 25 de los 30 enfermos completaron las dos fases de la investigación. La glucemia basal (alrededor de 8.5 mM) se elevó gradualmente en todos los pacientes poco después de la ingesta pero fue discordante hacia los 30 minutos, según el grupo de tratamiento. En comparación con los enfermos tratados con NPH, la insulina lispro se asoció con glucemia posprandial inferior y con una concentración pico más rápida (10.2 mM a los 60 minutos en comparación con 13.1 mM a los 90 minutos); la vuelta a los valores basales también fue más rápida. Más aun, durante el tratamiento con NPH, la glucemia no volvió a las cifras basales en ningún momento durante la prueba de la ingesta. En conjunto, la insulina lispro se asoció con reducción sustancial de las oscilaciones de la glucemia luego a la ingesta.

Las fracciones de colesterol se modularon después de 12 semanas de tratamiento con insulina. En condiciones basales, el colesterol, el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y la relación entre el LDLc y el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) fueron aproximadamente 6%, 9% y 10% más bajos después del tratamiento con IL/NPH. Durante la prueba de la ingesta, este esquema se asoció con una elevación más rápida de estos parámetros 5 horas después, en comparación con el régimen con sólo insulina NPH. Sin embargo, la relación entre LDLc/HDLc a las 5 horas no difirió entre los tratamientos. No se registraron diferencias entre los grupos en relación con el tamaño de las partículas de LDL o las LDLox.

La administración de insulina lispro se asoció con reducción más rápida de los niveles de AGL; los niveles de TG fueron más planos en relación con el tratamiento con dicha insulina. No se observaron diferencias sustanciales en la concentración posprandial de nitrotirosina, glucitol D, PCR, factor VII y remanentes de quilomicrones.

A largo plazo, el tratamiento con IL/NPH se asoció con una reducción significativa de la concentración de HbA<sub>1c</sub> y de la glucemia posprandial. Los niveles de glucitol D, un marcador que se relaciona inversamente con las oscilaciones en la glucemia, se elevó significativamente después del tratamiento con insulina lispro. Esta forma de insulina también se asoció con niveles sustancialmente más bajos de colesterol en ayunas y de LDLox. El peso y la concentración de HDL y de AGL fueron semejantes en los dos grupos de tratamiento.

Tampoco se registraron diferencias entre los grupos en términos de efectos adversos e incidencia de hipoglucemia. Ningún paciente tuvo hipoglucemia grave. En conjunto, el efecto adverso más frecuente fueron las artralgias (en 5 enfermos del grupo IL/NPH y en 1 paciente tratado con NPH).

## Discusión

Cada vez hay más información que sugiere que la hiperglucemia y la hiperlipidemia posprandial representan factores importantes de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. Un estudio reciente mostró que la reducción de la hiperglucemia posprandial se asocia con regresión del espesor de la íntima y media de carótida. A su vez, la elevación posprandial anormal de glucosa y de lípidos se acompaña de un estado de estrés oxidativo que a su vez induce daño endotelial y mayor riesgo cardiovascular.

La dislipidemia de los enfermos con diabetes se caracteriza por elevación de los TG y de las LDLox. Este patrón es sumamente aterogénico. Estudios anteriores mostraron que la insulina lispro es eficaz en el período agudo posprandial y en el control de la glucemia a largo plazo. En este trabajo se constata que el esquema que incluye IL/NPH mejora significativamente los marcadores asociados con el control agudo y a largo plazo de la glucemia. La oscilación de la glucosa posprandial fue 22.7% más baja; el glucitol D fue 40.8% más alto y la concentración de HbA<sub>1c</sub> fue 7.1 inferior.

La nitrotirosina y las LDLox, marcadores del estrés oxidativo, tuvieron modificaciones distintas. De hecho, el nivel de nitrotirosina no fue distinto según el tratamiento, mientras que la administración de insulina lispro se acompañó de una disminución del 14% en la concentración de LDLox. Debido a que las LDLox parecen representar un factor independiente de riesgo de aterosclerosis, el tratamiento con insulina lispro podría tener consecuencias clínicas favorables a largo plazo.

En conclusión, la administración durante 12 semanas de IL/NPH se asoció con HbA<sub>1c</sub> sustancialmente más baja, sin mayor riesgo de hipoglucemia y sin necesidad de dosis más altas de insulina, en comparación con el esquema de insulina NPH. La insulina lispro también se acompañó de reducciones considerables en las fluctuaciones de la glucemia después de la ingesta, con una modulación favorable del perfil posprandial de lípidos y con niveles más bajos de LDLox.

Los efectos sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos podrían afectar positivamente el riesgo de eventos cardiovasculares, en pacientes con diabetes tipo 2, concluyen los autores.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Qué esquema de tratamiento se asocia con mejor control de la glucemia posprandial?

- A. Insulina lispro antes de las comidas más insulina NPH por la noche.**
- B. Insulina NPH tres veces por día.**
- C. Insulina NPH dos veces por día.**
- D. Todos tienen el mismo efecto sobre la glucemia posprandial.**

**Respuesta Correcta**

---

## ● EL DIAGNOSTICO DE FIBROMIALGIA ASOCIADA CON ENFERMEDAD DE GAUCHER EVITA TRATAMIENTOS COSTOSOS E INNECESARIOS

Jerusalén, Israel

La fibromialgia puede aparecer como un síndrome aislado o como una entidad asociada con otras enfermedades. En pacientes con enfermedad de Gaucher todavía no está claro si la frecuencia de fibromialgia es más elevada, pero su búsqueda parece completamente justificada dado que en los pacientes en los que se confirma el diagnóstico se evitarían tratamientos innecesarios y costosos.

QJM 99(2): 103-107, Feb 2006

*Autores:*

Brautbar A, Elstein D, Pines B

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

Gaucher Clinic, Shaare Zedek Medical Center

*Título original:*

Fibromyalgia and Goucher's Disease

*Título en castellano:*

Fibromialgia y Enfermedad de Gaucher

### Introducción

La enfermedad de Gaucher (EG), el trastorno por almacenamiento lisosomal más frecuente, se hereda en forma autosómica recesiva y es consecuencia de una deficiencia del gen de beta-glucocerebrosidasa. El glucocerebrósido se acumula fundamentalmente en las células del sistema reticuloendotelial –monocitos y macrófagos– y su consecuencia final es una amplia diversidad de signos y síntomas clínicos. Los tipos II y III de la enfermedad son formas neuropáticas; sin embargo, la forma no neuropática (tipo I) es la más frecuente. Se observa fundamentalmente en pacientes de origen judío Ashkenazi. Los pacientes pueden tener compromiso clínico grave con esplenomegalia, hiperesplenismo, infartos esplénicos, hepatomegalia, compromiso de la médula ósea, osteopenia, dolores óseos, fracturas patológicas y necrosis avascular de grandes articulaciones. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con expresión homocigota de la mutación N3705 (1226G) presenta enfermedad leve o asintomática. Los individuos que muestran manifestaciones clínicas suelen beneficiarse con tratamientos destinados a reducir la hepatoesplenomegalia y a normalizar los parámetros hematológicos. Aunque la calidad de vida también mejora, esta terapia suele ser muy costosa. Debido a que cada vez es mayor el número de pacientes con EG, en especial en centros de derivación, se reconocen con más frecuencia las manifestaciones clínicas menos habituales. Asimismo, se ha manifestado que estos pacientes están expuestos a presentar otras enfermedades, una situación que se torna particularmente importante cuando la respuesta al tratamiento de reemplazo enzimático no es la esperada. Una de las manifestaciones clínicas que motiva mayor atención médica en pacientes con EG es la sensación de malestar generalizado, con dolores musculoesqueléticos en todo el cuerpo. Es frecuente la fatiga, porque estos pacientes presentan anemia; también es habitual que refieran trastornos del sueño, parestesias y depresión, síntomas que no siempre responden al tratamiento enzimático. Considerados en conjunto, estos hallazgos pueden ser compatibles con el diagnóstico de síndrome de fibromialgia (SFM); en caso de que esta sea la verdadera etiología, el tratamiento obviamente debe ser diferente, señalan los autores.

El SFM se establece en función de la identificación de manifestaciones particulares, entre ellas, los puntos de dolor, su magnitud y el dolor musculoesquelético a la palpación. Sin embargo, es una enfermedad difícil de diagnosticar, que se caracteriza esencialmente por fatiga y malestar inespecífico, clasificado en forma diferente según el profesional que evalúa al paciente. No obstante, es bastante habitual que los pacientes presenten simultáneamente alguna otra enfermedad crónica que actúa como elemento desencadenante. Por ejemplo, la tiroiditis

autoinmune se ha asociado con SFM, un hallazgo que sugiere una cierta predisposición bioquímica en algunos pacientes. Por último, añaden los expertos, según estudios efectuados en animales, el SFM sería un síndrome de hiperactividad simpática que responde al bloqueo neurológico, un fenómeno que indica cierto compromiso del sistema nervioso autonómico.

Debido a que hay muchos pacientes con EG leve pero con síntomas compatibles con SFM, en esta oportunidad los autores determinaron la verdadera prevalencia de este síndrome en pacientes con EG, con la finalidad de identificar aquellos sujetos en los que la terapia específica para el SFM podría ser beneficiosa.

### Métodos

Se invitó a participar a pacientes con EG asistidos en un amplio centro de derivación. Se incluyó un grupo control, integrado por 108 individuos sanos de origen judío Ashkenazi. En todos los casos se tuvo en cuenta la edad, el sexo, los antecedentes familiares, los ingresos y las características educativas y demográficas. Todos completaron el *Fibromyalgia Impact Questionnaire* para establecer la presencia e intensidad de dolor, la ansiedad, depresión, fatiga, rigidez matutina y sensación de bienestar general. Asimismo, se contempló la influencia de la salud física y mental sobre el bienestar en la semana anterior y la existencia de parestesias, cefalea y trastornos del sueño. Por su parte, la ansiedad y depresión se valoraron específicamente con las escalas AIMS, el *Hopkins Symptom Checklist 90* para ansiedad (SCL 90-ANX) y el cuestionario de calidad de vida (SF-36). Se revisaron las historias clínicas y se calculó el *Severity Score Index* (SSI). El diagnóstico de SFM se basó en los criterios del *American College of Rheumatology* de 1990: los puntos de dolor y los puntos control se valoraron con aplicación manual de presión y con un dolorímetro.

### Resultados

Seis pacientes (5 mujeres) de 109 sujetos con EG presentaron manifestaciones compatibles con SFM, que no estuvieron presentes en ninguno de los controles. La edad en el momento del diagnóstico de la EG (por lo general, un indicador de gravedad) no fue distinta en pacientes con SFM (1 a 40 años) y en aquellos sin este síndrome (19 a 46 años). Sin embargo, los 6 participantes con SFM presentaron un puntaje sustancialmente más elevado en el SSI respecto de los pacientes restantes con EG (15.7 y 10.6, respectivamente). Asimismo, se observó que los sujetos con SFM tuvieron mayor número de enfermedades asociadas ( $p = 0.014$ ): 4 de ellos (67%) recibían terapia de reemplazo enzimático en comparación con el 33% del resto de la población de individuos con EG ( $p = 0.018$ ). Otros 4 pacientes con SFM mostraban grave compromiso óseo (necrosis avascular de grandes articulaciones o fracturas patológicas), un porcentaje considerablemente mayor respecto del resto de los pacientes con EG ( $p = 0.018$ ). No se registraron diferencias significativas entre pacientes con EG y controles en términos de puntos dolorosos específicos de SFM o puntos control; sin embargo, los sujetos con EG refirieron con más frecuencia rigidez matutina y dolor. No se observaron diferencias sustanciales en las escalas de depresión y ansiedad.

### Discusión

La EG tipo I, fundamentalmente en pacientes portadores de la mutación N3705 en un alelo, es una enfermedad crónica con expresión clínica muy variable. Si bien la mayoría de los pacientes tiene enfermedad leve, una minoría presenta características de moderada a grave intensidad que sólo responde a la terapia de reemplazo enzimático, de inicio precoz. En estos últimos casos es característico el compromiso óseo: artralgias inespecíficas, dolor óseo y crónico de huesos que evoluciona en el transcurso de décadas.

El dolor asociado con el SFM puede tratarse exitosamente con antagonistas de los receptores de serotonina (5-HT), como el tropisetron. En caso que el SFM que se observa en pacientes con EG no esté relacionado con la enfermedad metabólica, terapias similares podrían beneficiar a estos sujetos, señalan los autores. También se sugirió que el mecanismo subyacente en el SFM es un trastorno en el metabolismo del triptófano; de hecho, un trabajo de depleción de triptófano en 17 pacientes con SFM y 17 controles mostró una reacción semejante en ambos grupos en relación con todos los marcadores evaluados. Sin embargo, en los pacientes se constató una elevación significativa en los niveles de interleuquina (IL)-6. En opinión de los expertos, los hallazgos sugerirían una base bioquímica en la etiopatogenia del SFM, tal vez una alteración en el metabolismo del triptófano: su depleción activaría el metabolismo de 5-HT y la producción de IL-6,



un circuito que no aparecía en sujetos sanos. No obstante, en pacientes con EG, la concentración de IL-6 está sustancialmente elevada; además, uno de los polimorfismos del gen de IL-6 (genotipo C/C) podría estar asociado con una forma leve de EG.

En este trabajo, los pacientes con SFM tuvieron un elevado SSI y presentaron con más frecuencia enfermedad ósea; por lo tanto, 4 de ellos recibían tratamiento de reemplazo enzimático. Además, cada uno tenía otra enfermedad crónica grave. La aparición de puntos de SFM podría obedecer a cualquiera de estas etiologías, a su combinación o una predisposición particular. Debido al escaso número de pacientes en el presente estudio fue imposible analizar cada una de estas posibilidades. La identificación del SFM permite ofrecer al paciente opciones terapéuticas alternativas. Este aspecto también es importante desde el punto de vista sanitario, dado que el costo del tratamiento de la EG es sumamente elevado. De hecho, es posible que algunos pacientes con EG leve y síntomas compatibles con SFM se beneficien con una terapia sintomática específica y no requieran tratamiento enzimático. Por lo tanto, según los autores, en todos los pacientes con EG y en especial en aquellos con EG leve, deberían buscarse con particular atención los puntos dolorosos del SFM, además de las valoraciones convencionales.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuál es la principal ventaja de diagnosticar fibromialgia en pacientes con enfermedad de Gaucher?**

- A. Evitar tratamientos costosos e innecesarios (por ejemplo, la terapia de reemplazo enzimático).**
- B. No se asocia con ninguna ventaja particular.**
- C. Mejora sustancialmente la supervivencia de la enfermedad metabólica.**
- D. Reduce la frecuencia de complicaciones**

**Respuesta Correcta**

---

## ● UTILIDAD DE LA TESTOSTERONA PARA TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION ERECTIL EN EL HIPOGONADISMO

Norderstedt-Hamburg, Alemania

El presente trabajo realizado en una serie de pacientes con hipogonadismo y varias comorbilidades que presentaban disfunción eréctil refiere que el tratamiento con testosterona fue exitoso.

Journal of Sexual Medicine 3(4):727-735, Jul 2006

*Autores:*

Yassin AA, Saad F, Traish A

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

Segeberger Kliniken

*Título original:*

Testosterone Undecanoate Restores Erectile Function in a Subset of Patients with Venous Leakage: A Series of Case Reports

*Título en castellano:*

El Undecanoato de Testosterona Restaura la Función Eréctil en un Grupo de Pacientes con Fuga Venosa: Serie de Casos Informados

## **Introducción**

La capacidad para mantener y alcanzar erecciones penéneas depende de la presencia de un adecuado flujo arterial y de un mecanismo de venooclusión eficaz que permitan el llenado con sangre de los cuerpos cavernosos. Se requiere para esto que los sistemas nervioso, vascular y endocrino funcionen de manera coordinada y que las propiedades fibroelásticas de los cuerpos cavernosos no estén alteradas.

Diversos estudios en animales de experimentación revelaron que la deficiencia de andrógenos altera los mecanismos de venooclusión, el endotelio, el músculo liso y condiciona la aparición de fibrosis. La administración exógena de andrógenos revierte estas alteraciones y restaura la función eréctil. Los autores señalan que hasta el momento no hay trabajos en humanos que estudien la acción específica de estos fármacos sobre el proceso de venooclusión ni sobre su utilidad en pacientes con disfunción eréctil por fuga venosa asociada con hipogonadismo.

## **Reporte de casos**

Los autores analizaron 12 pacientes con hipogonadismo (testosterona en plasma menor de 2-3.4 ng/ml) que consultaron por disfunción eréctil moderada a severa sin responder al tratamiento previo con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5). La mayoría de los pacientes eran diabéticos (tipo 1 o 2) con síndrome metabólico. A todos se les realizó una farmacocavernosometría de infusión dinámica y una farmacocavernosografía. Se registraron los flujos necesarios para iniciar y mantener la erección. Flujos mayores de 100 ml/min para iniciarla y mayores de 15 ml/min para mantenerla fueron indicativos de disfunción venooclusiva severa. Por farmacovenosografía se visualizaron los canales venosos que drenaban la sangre del cuerpo cavernoso. En todos los pacientes se detectó fuga venosa de severidad variable.

Los participantes recibieron undecanoato de testosterona por un período de 6 meses: 1000 mg el primer día, otra dosis igual a las seis semanas y luego cada tres meses. Fueron controlados de acuerdo con un protocolo preestablecido. A los tres meses se repitieron las farmacocavernosografías y farmacocavernosometrías.

## **Resultados**

El 41.6% de los pacientes (5 de 12) percibieron una mejoría significativa en la función eréctil tras el tratamiento con testosterona. En las farmacocavernosografías y farmacocavernosometrías de control de los pacientes que mejoraron se observó una disminución en la fuga venosa de los cuerpos cavernosos. Estos pacientes presentaron además una mejoría en el deseo sexual y en la función eréctil.

## **Discusión**

Estudios preclínicos demostraron que los andrógenos afectan la respuesta del tejido nervioso y muscular de los cuerpos cavernosos, modifican sus propiedades fibroelásticas y regulan el metabolismo local del óxido nítrico y la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5).

Los autores mostraron en este trabajo que un grupo de pacientes con hipogonadismo y distintas comorbilidades (diabetes, síndrome metabólico) experimentó mejoría significativa en la función eréctil tras recibir tratamiento con testosterona. En estos pacientes los métodos diagnósticos revelaron que el mecanismo venooclusivo previamente alterado (a nivel de los cuerpos cavernosos) se había recuperado.

Para los autores el estudio representó una "prueba de concepto" para investigar la hipótesis de los beneficios del tratamiento con andrógenos sobre la función eréctil. Según su punto de vista estos fármacos ejercen numerosos efectos tanto a nivel celular como molecular que provocan el remodelado del tejido penéneo y la recuperación del mecanismo venooclusivo. Esto se confirma al observar en las imágenes de las cavernosografías la desaparición de las fugas venosas.

Los efectos adversos encontrados en los pacientes fueron escasos y de poca relevancia. Se observó un incremento del hematocrito y de la hemoglobina plasmática pero ningún caso de policitemia.

Tampoco se detectaron cambios en los niveles de antígeno prostático (libre y total) ni en las características macroscópicas de la próstata (medida por tacto y ecografía transrectal).

La mayoría de los pacientes que participaron del estudio padecía diabetes (9 de 12). Varios estudios previos relacionaron esta enfermedad con una mayor incidencia de disfunción eréctil.

Roden y col. encontraron que niveles bajos de testosterona libre se correlacionaban con la presencia de diabetes. Corona y col. sugirieron que los pacientes diabéticos tienen mayores

probabilidades de padecer hipogonadismo. Estudios in vitro mostraron que la testosterona estimula la liberación de insulina en forma dosis dependiente. Simopoulos y col hallaron disminución en el volumen vascular de los cuerpos cavernosos con estrechamiento en el diámetro de las arterias cavernosas en animales diabéticos mientras que otros estudios histopatológicos, también en animales de experimentación, informaron disminución en el músculo liso trabecular. Todas estas observaciones refuerzan la relación entre diabetes, testosterona y disfunción eréctil.

Se piensa que la mala respuesta de los pacientes diabéticos al tratamiento con inhibidores de la PDE5 se debe en parte a los cambios estructurales del tejido eréctil asociado con la enfermedad y a los niveles bajos de testosterona también relacionados con esta.

Kalinchenko y col. comunicaron que el tratamiento oral con testosterona revirtió la disfunción eréctil en diabéticos que no respondían al sildenafil.

En opinión de los autores se necesitan estudios de mayor envergadura, prospectivos, multicéntricos, aleatorizados y doble ciego para confirmar la eficacia del tratamiento con andrógenos en pacientes con disfunción estéril e hipogonadismo.

### **Conclusión**

Los resultados de esta limitada serie de casos sugieren que la testosterona mejora la disfunción eréctil en pacientes con hipogonadismo al restaurar los mecanismos venooclusivos a nivel de los cuerpos cavernosos.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**En relación con la utilidad de la testosterona para revertir la disfunción eréctil en pacientes con hipogonadismo y diversas comorbilidades (la más frecuente, diabetes), señale la respuesta correcta:**

- A. El estudio debió suspenderse por la alta incidencia de reacciones adversas.**
- B. En 5 pacientes se obtuvo mejoría significativa en la función eréctil.**
- C. En los 12 pacientes participantes se obtuvo mejoría significativa en la función eréctil.**
- D. La dosis de testosterona utilizada fue 1000 mg IM semanal durante siete meses.**

### **Respuesta Correcta**

---

## UNA ACTUALIZACIÓN SOBRE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Londres, Reino Unido

La insuficiencia renal aguda es un trastorno de incidencia creciente asociado con elevada morbimortalidad. Una vez instalada es necesario identificar y tratar la causa responsable, mantener un adecuado balance hidroelectrolítico, ofrecer apoyo nutricional y considerar la conveniencia de la terapia de reemplazo renal (diálisis).

BMJ 333(7572):786-790, Oct 2006

*Autores:*  
Hilton R

*Título original:*  
Acute Renal Failure  
*Título en castellano:*  
Insuficiencia Renal Aguda

### Introducción

La insuficiencia renal aguda (IRA) se caracteriza por descenso rápido del filtrado glomerular que condiciona la elevación brusca y sostenida de la urea y la creatinina plasmáticas. Puede asociarse con complicaciones potencialmente mortales como sobrecarga hídrica, hiperkalemia y acidosis metabólica. Es un trastorno común, de incidencia creciente, que se acompaña de morbimortalidad considerable. Dado que en la mayoría de los casos puede evitarse, es conveniente identificar los pacientes en riesgo e implementar las medidas preventivas pertinentes.

### Población en riesgo

La IRA es un trastorno frecuente, en particular en ancianos. En 1993, un estudio poblacional informó que la incidencia de IRA grave era de 172 casos por millón de adultos por año y que la mayoría de los afectados (70%) tenía más de 70 años. Varios estudios prospectivos recientes comunicaron una incidencia de casi 500 casos por millón por año y de 200 casos por millón por año para los pacientes que requieren diálisis. La IRA representa el 1% de todas las admisiones hospitalarias y suele presentarse como complicación en más del 7% de los pacientes internados sin enfermedad renal previa. La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes que requieren diálisis es de aproximadamente el 50% y puede ser superior al 75% en los pacientes graves con sepsis.

### Causas

Hay 3 grandes causas de IRA: lo más habitual (40-70%) es que sea consecuencia de una disminución del flujo circulatorio renal (causa prerrenal); le sigue en frecuencia (10-50%) la lesión directa del parénquima (causa renal intrínseca) y, por último, la obstrucción del flujo urinario (10%; causa posrenal u obstructiva).

#### *Insuficiencia renal prerrenal*

Cuando la presión arterial media se encuentra por debajo de 70 mm Hg se alteran los mecanismos de autorregulación y, en forma simultánea y proporcional, desciende el filtrado glomerular. La autorregulación depende de la vasodilatación arteriolar preglomerular (mediada por la acción de las prostaglandinas y el óxido nítrico) y de la vasoconstricción arteriolar posglomerular (en la que participa la angiotensina II). Los fármacos que interfieren con la actividad de estos mediadores – como los antiinflamatorios no esteroides (AINE), los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina– pueden provocar insuficiencia renal prerrenal. Los pacientes con mayor riesgo son los ancianos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, los pacientes con insuficiencia renal

crónica y aquellos que presentan trastornos que generan hipoperfusión renal. Las causas principales de insuficiencia renal prerrenal abarcan: *hipovolemia*, secundaria a hemorragia o depleción de volumen por vómitos, diarrea, quemaduras, etc.; *hipoperfusión renal*, secundaria al empleo de los fármacos mencionados, a la presencia de estenosis de la arteria renal o de un aneurisma de aorta abdominal, o en el contexto de síndrome hepatorenal; *hipotensión*, por *shock* cardiogénico, distributivo, etc.; y *estados edematosos*, como insuficiencia cardíaca, cirrosis o síndrome nefrótico.

#### *Insuficiencia renal intrínseca*

Los trastornos que afectan los glomérulos, los túbulos, el intersticio o la vasculatura renal pueden provocar la lesión directa del parénquima renal. En general, la insuficiencia renal intrínseca es multifactorial pero la causa más común es la necrosis tubular aguda, que es el resultado de la prolongación del estado de hipoperfusión que condujo previamente a la insuficiencia prerrenal. En los pacientes graves, la causa más frecuente de necrosis tubular es la sepsis asociada con disfunción multiorgánica. Hasta un 25% de los sujetos operados presenta necrosis tubular como consecuencia de causas prerrenales no corregidas. El tercer motivo más común de IRA es la nefropatía por contraste.

En resumen, las causas principales de insuficiencia renal intrínseca se distribuyen en 4 grupos:

- *enfermedad glomerular*. Entre las que cabe mencionar la glomerulonefritis posinfecciosa, la crioglobulinemia, la púrpura de Schonlein-Henoch, el lupus, la microangiopatía trombótica, la coagulación intravascular diseminada, etcétera.
- *nefritis intersticial*, provocada por fármacos (AINE, antibióticos), enfermedades infiltrativas (linfomas), granulomatosas (tuberculosis, sarcoidosis) o infecciosas (pielonefritis);
- *lesión tubular*. Puede ser inducida por isquemia secundaria a hipoperfusión prolongada, por fármacos (aminoglucósidos), contrastes, pigmentos o metales pesados. Además, existen causas metabólicas como hipercalcemia y la enfermedad por cadenas livianas de inmunoglobulina.
- *vasculares*. Entre estas causas se destacan la vasculitis, crioglobulinemia, poliarteritis nodosa, microangiopatía trombótica, émbolos de colesterol y trombosis de la arteria renal.

#### *Insuficiencia renal posrenal*

Es menos frecuente pero siempre requiere ser tomada en cuenta, dado que su rápido tratamiento puede restaurar en forma completa la función renal. Los pacientes en riesgo son los hombres ancianos con enfermedad prostática y los pacientes con neoplasias intraabdominales o pelvianas. Al resolver la obstrucción, en los pacientes se incrementa el volumen urinario, por lo que deben ser controlados de cerca y recibir hidratación en forma conveniente para evitar la depleción de volumen.

### **Estrategias preventivas**

Es fundamental identificar los individuos en riesgo: ancianos, pacientes diabéticos, con hipertensión y todos aquellos que presenten antecedentes de enfermedades renales. Las medidas básicas de prevención consisten en mantener el volumen intravascular adecuado, controlar la presión arterial y evitar los fármacos nefrotóxicos. En caso de tener que realizar estudios por contraste se sugiere evitar la depleción del volumen intravascular, dado que esta condición añade riesgo significativo. La información a favor del uso de *N*-acetilcisteína es discutible pero, en opinión de la autora, es un fármaco económico, sin efectos adversos significativos y de fácil administración, que parece una intervención apropiada en estos casos.

### **Evaluación de los pacientes con IRA**

Primero debe distinguirse si la insuficiencia es aguda o crónica. Algunos factores sugieren un trastorno crónico como síntomas prolongados, nocturia, ausencia de enfermedad aguda, anemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. Lo ideal es comparar con determinaciones previas de creatinina plasmática, aunque esto muchas veces no es posible. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, la ecografía renal suele informar reducción del tamaño de los riñones y del espesor cortical, pero se debe tener en cuenta que, en los sujetos diabéticos con insuficiencia renal crónica, el tamaño de los riñones habitualmente se encuentra preservado.

El segundo paso consiste en excluir la obstrucción de las vías urinarias. Se debe indagar sobre antecedentes de cálculos renales y reconocer los síntomas característicos de la litiasis renal. La

presencia de anuria sugiere obstrucción del tracto urinario. El método de elección para su diagnóstico es la ecografía que, en la mayoría de los casos, revela la presencia de dilatación de la vía excretora (pelvis, cálices, uréteres). Es importante recordar que, cuando la obstrucción es provocada por neoplasias, la dilatación de las vías urinarias puede no estar presente.

El tercer punto a considerar es si el volumen intravascular es el adecuado. Hay signos clínicos que orientan hacia un estado de hipovolemia (hipotensión ortostática, baja presión venosa) o de hipervolemia (crepitantes pulmonares, alta presión venosa). Los estados hipovolémicos se asocian con incremento en la secreción de la hormona antidiurética que induce reabsorción tubular de urea y agua, lo que eleva la relación urea/creatinina plasmática. Otras circunstancias que elevan esta relación abarcan el hipercatabolismo (sepsis, tratamiento con corticoides) o el aumento en la absorción de proteínas (hemorragia digestiva alta). A su vez, en situaciones de hipovolemia, la retención hidrosalina disminuye el sodio urinario, lo que puede ser una determinación diagnóstica de valor, excepto en los pacientes tratados con diuréticos. Si subsisten las dudas sobre la presencia de hipovolemia, la autora recomienda probar con la administración –bajo estricto control médico– de líquidos por vía endovenosa, teniendo en cuenta el riesgo de edema pulmonar, en particular en los pacientes oligoanúricos.

En cuarto lugar debe descartarse la presencia de otras causas de enfermedad renal intrínseca (además de la necrosis tubular aguda). Es importante indagar la presencia de signos y síntomas sistémicos como *rash* cutáneo, artralgias, mialgias e interrogar sobre el uso previo de fármacos, en particular AINE y antibióticos. Es fundamental el valor del examen microscópico de la orina. La aparición de glóbulos rojos dismórficos, proteínas y cilindros eritrocitarios sugiere el diagnóstico de glomerulonefritis, mientras que la presencia de eosinófilos señala nefritis intersticial. Estos hallazgos requieren la intervención del especialista.

Por último, se debe descartar la presencia de oclusión vascular. Mientras que la obstrucción aguda de una arteria renal normal genera hematuria y dolor, la obstrucción de una arteria renal previamente estenosada puede ser asintomática, lo que transforma al paciente afectado en monorreno funcional. Cuando se ocluye la arteria de este riñón remanente sobreviene la IRA, en general acompañada de anuria. Un indicio importante que orienta hacia el diagnóstico es la presencia de asimetría en el tamaño de los riñones, sobre todo si el paciente tiene antecedentes de enfermedad vascular en otros territorios. Entre los factores de riesgo se encuentran la instrumentación de la arteria renal o de la aorta, la presencia de hipotensión y el empleo de inhibidores de la enzima convertidora o diuréticos en pacientes con estenosis de la arteria renal. El embolismo de colesterol es otra causa vascular de IRA que debe tenerse en cuenta entre los pacientes de edad avanzada. Se instala luego de intervenciones de distinta naturaleza como angiografía, cirugía vascular, anticoagulación o trombólisis. Entre una y 4 semanas después, los pacientes presentan la triada clásica: livedo reticularis, eosinofilia e IRA. La morbimortalidad asociada al cuadro es alta.

### **Enfoque terapéutico**

La autora señala que el tratamiento de los pacientes con IRA comprende medidas generales y específicas. La causa más común de esta enfermedad es la necrosis tubular aguda, cuyo tratamiento es principalmente de sostén: mantener un balance hidroelectrolítico adecuado, ofrecer apoyo nutricional y prevenir o tratar complicaciones como las infecciones. Hasta el momento, ningún tratamiento farmacológico ha demostrado efectividad para detener la progresión de la insuficiencia renal o para acelerar la recuperación. Con respecto al empleo de la furosemida, un reciente metaanálisis de ensayos clínicos controlados demostró que el fármaco no es efectivo para prevenir y tratar la insuficiencia renal y que altas dosis pueden estar asociadas con ototoxicidad. En los casos de insuficiencia renal, la autora recomienda la interconsulta precoz con el especialista.

### **Conclusiones**

La IRA es un trastorno asociado con elevada morbimortalidad y con limitadas posibilidades terapéuticas. Una proporción considerable de pacientes progresan hacia la insuficiencia renal terminal y requieren diálisis en forma permanente. Es prioritario implementar medidas de prevención y reconocer el trastorno en forma precoz. Si éste ya está instalado se debe optimizar el balance de líquidos, identificar y tratar las causas subyacentes e iniciar –cuando esté indicado y en forma oportuna– la terapia de reemplazo renal (diálisis).

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál es la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda intrínseca?

- A. La glomerulonefritis.
- B. La necrosis tubular aguda.
- C. La nefritis intersticial.
- D. La nefropatía por contraste.

[Respuesta Correcta](#)

---

## ● EL DIVERTICULO DE MECKEL PUEDE CAUSAR HEMORRAGIA DIGESTIVA GRAVE

Londres, Reino Unido

El divertículo de Meckel es una malformación congénita del tracto digestivo carente de síntomas si no se complica. En este último caso puede dar lugar a oclusión, hemorragia, perforación o fístula. Se diagnostica a través de centellograma con tecnecio y laparoscopia. Se trata mediante resección quirúrgica.

Journal of the Royal Society of Medicine 99(10):501-505, Oct 2006

*Autores:*

Sagar J, Kumar V, Shah DK

*Título original:*

Meckel's Diverticulum: A Systematic Review

*Título en castellano:*

Divertículo de Meckel: Revisión Sistemática

### Introducción

El divertículo de Meckel es la malformación congénita más común del tracto gastrointestinal (presente en 2% a 4% de la población). Se debe a la persistencia del conducto congénito vitelo-intestinal. El sangrado del divertículo, proveniente de la mucosa gástrica ectópica que aloja, es la presentación clínica más común, especialmente en pacientes jóvenes, aunque poco frecuente en la población adulta. En esta última franja etaria, las complicaciones posibles son las siguientes: obstrucción, intususcepción, hemorragia y, raramente, fístulas vesico-diverticulares y tumores. Debido a la poca frecuencia con que se presenta esta enfermedad en personas adultas, suele ser motivo de errores de diagnóstico en el preoperatorio. Esto sucede a pesar de la difusión del empleo de la centellografía con tecnecio 99m y del abordaje laparoscópico. Sin embargo, se percibe que con el tiempo aumentaron las tasas de diagnóstico correcto, presumiblemente por recurrirse con más frecuencia a los métodos recién citados.

Los autores de este trabajo se propusieron efectuar una revisión de la literatura referida a esta condición, debido a que consideran que la diversidad clínica de su presentación, las dificultades diagnósticas que plantea y los debates existentes en relación con su manejo merecen una puesta al día.

## Metodología

Se realizó una búsqueda en PubMed y Medline para identificar los artículos que contuvieran los siguientes términos o frases: divertículo de Meckel, mucosa gástrica ectópica, centellograma con tecnecio, histopatología, tratamiento y complicaciones, durante el período comprendido entre 1995 y 2005. De la totalidad de los resúmenes encontrados en idioma inglés, se seleccionaron los más importantes para ser analizados en detalle, y en este sentido se estableció como pauta excluir las comunicaciones de casos aislados, excepto que estos últimos poseyeran excepcional valor.

## Discusión

La hemorragia gastrointestinal es una de las causas importantes que motivan las emergencias atendidas en hospitales de adultos. Cerca del 80% de la cuales se originan en el tramo proximal al ángulo de Treitz. La fuente productora más común de las hemorragias digestivas bajas es el colon, ya que el intestino delgado contribuye solamente con el 5% de los casos a la integración del grupo de pacientes que se presenta con ese tipo de sangrado. Las investigaciones empleadas habitualmente para los casos de hemorragias digestivas son la fibroendoscopia digestiva alta, la videocolonoscopia y los análisis de laboratorio bioquímico y hematológico. Las endoscopias pueden no ser de utilidad si existe mucha sangre en la luz del tubo digestivo. Los centellogramas con tecnecio y las angiografías pueden ser empleados para el diagnóstico de ocasionales sitios sangrantes, como el divertículo de Meckel.

Esta malformación congénita tiene una incidencia de entre 0.6% y 4% según lo sugiere la mayor parte de los estudios consultados. Es también la causa de sangrado más común en niños. Ello se debe a la persistencia de la parte proximal del conducto congénito vitelo-intestinal. Es un divertículo verdadero, en general localizado en el borde antimesentérico, que contiene las 3 capas de la pared intestinal con su aporte sanguíneo propio a partir de la arteria vitelina. La radicación mesentérica es rara aunque ha sido documentada y comunicada en la literatura. En algunos libros de texto el divertículo de Meckel es conocido por la regla del 2: está presente en el 2% de la población, se ubica a 2 pies de la unión ileocecal y tiene 2 centímetros de largo. No obstante, existen muchas variantes anatómicas que hacen esta regla inaplicable a pies juntillas.

### *Nomenclatura y embriología*

El divertículo de Meckel fue descrito por primera vez en un artículo publicado en 1809 por el anatomista alemán JF Meckel, un joven (1781-1833) que lo describió como un remanente del conducto onfalomesentérico, a pesar de que tal alteración había sido antes mencionada por Fabricius Hildanus en 1598 y en 1671 por Lavater, aunque este último autor no reconoció su origen embrionario. Sin embargo, recién 100 años más tarde aumentó el conocimiento sobre el divertículo de Meckel con el descubrimiento de la presencia de mucosa gástrica ectópica y de las ulceraciones ileales asociadas.

En la vida fetal, el conducto onfalomesentérico, que conecta el saco vitelino con el tracto intestinal, se oblitera luego del nacimiento entre la quinta y la séptima semana de vida. Si esta obliteración fracasa, se generan alteraciones congénitas, que producen adherencias fibrosas residuales, seno umbilical, fístula onfalomesentérica, quiste enterógeno y divertículo de Meckel.

### *Diversidad clínica*

El divertículo de Meckel está tapizado por mucosa ileal típica, al igual que el intestino delgado adyacente. Sin embargo, entre 20% y 57% de los casos presentan mucosa ectópica de tipo gástrica, duodenal, endometrial o colónica, así como tejidos pancreático y hepatobiliar. De acuerdo con el propio JF Meckel, la incidencia de complicaciones diverticulares es de 25%, pero en la literatura más reciente sólo alcanza a cifras que varían entre 4% y 16%. Se presenta por igual entre varones y mujeres, pero cuando hay complicaciones, éstas aparecen entre los primeros con una frecuencia 3 o 4 veces mayor. Tales complicaciones son obstrucción intestinal debida a intususcepción o banda adherencial (14-53%), ulceración (< 4%), diverticulitis y perforación. Esta última es la presentación más común en niños menores de 2 años. La gran proporción del resto de las complicaciones de los divertículos de Meckel se produce entre los 2 y los 8 años.

El sangrado a partir de la mucosa gástrica ectópica no es común en adultos mayores, a pesar de que existe un caso documentado que afectó a un paciente de 91 años. Entre las complicaciones raras se encuentran las siguientes: tumor carcinoide, sarcoma, tumor estromal, adenoma papilar mucinoso intraductal, fístula vesicodiverticular, inversión del divertículo, vólvulo ileal alrededor de



la malformación o de una adherencia, perforación espontánea o por cuerpo extraño –como una espina de pescado–, etc. El riesgo de complicaciones disminuye con la edad, pero no existen factores predictivos que permitan augurar que aquellas podrían presentarse alguna vez en el futuro. El principal mecanismo determinante del sangrado es la secreción ácida de la mucosa ectópica, que produce ulceraciones en la mucosa del íleon adyacente. Es posible que intususcepciones reiteradas produzcan traumatismos repetidos con la consiguiente inflamación y erosión del tapizado mucoso. La participación de *Helicobacter pylori* en la patogenia de la gastritis y el sangrado de la mucosa ectópica no está probada aún.

Por lo general, el sangrado genera anemia ferropénica, pero también puede haber anemia megaloblástica debida a la proliferación bacteriana y a la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> como resultado de la dilatación y la estasis del asa intestinal adyacente. La presencia de sangrado con hipoalbuminemia y niveles bajos de ferritina debidos a hemorragia lenta y oculta es motivo de diagnóstico erróneo de enfermedad inflamatoria intestinal. Se comunicaron casos de esta enfermedad en presencia de divertículos de Meckel. En la literatura inglesa, sobre 1 489 casos sólo el 0.27% experimentó sangrado.

#### *Dilemas diagnósticos*

De acuerdo con lo referido por el históricamente prestigioso cirujano norteamericano Charles Mayo, el divertículo de Meckel se sospecha con frecuencia, muchas veces se lo busca y pocas de ellas se lo encuentra. El diagnóstico preoperatorio de los casos sintomáticos es muy difícil, especialmente en quienes no sangran. En un estudio sobre 776 pacientes, el 88% de quienes se presentaron con hemorragia fueron diagnosticados correctamente antes de la operación. Esta cifra desciende a 11% cuando las manifestaciones clínicas habían sido de otro tipo.

El diagnóstico es un desafío mayúsculo. En casos dudosos, los autores sugieren recurrir a la laparoscopia, o bien, si se prefiere un procedimiento no invasivo, se puede optar por el centellograma con tecnecio, por la propiedad de este radiotrazador de concentrarse en la mucosa gástrica ectópica. En los niños tiene una sensibilidad de 80% a 90% y una especificidad del 95%, pero en adultos las cifras descienden a 62% y 9%, respectivamente. Se debe tener en cuenta que la captación se debe a la mucosa gástrica ectópica y que tal situación puede producirse en otras condiciones mórbidas tales como las duplicaciones intestinales quísticas. Los centellogramas falsos negativos se pueden producir por la rápida dilución del compuesto radiactivo debido al sangrado rápido, porque la mucosa ectópica es escasa o por poca irrigación de la zona. De acuerdo con la literatura, estos falsos negativos son más comunes en niños que en adultos.

Sería posible mejorar el rendimiento del centellograma con tecnecio 99 mediante los siguientes recursos: el empleo de pentagastrina o somatostatina, bloqueantes de receptores H<sub>2</sub>, aspiración nasogástrica, lavado de la vejiga con solución salina isotónica y repetición del centellograma. Otros procedimientos diagnósticos sugeridos son el enema baritado y la angiografía, aunque esta última es ineficaz a menos que el sangrado supere los 0.5 ml por minuto.

#### *Manejo*

El tratamiento de elección para el divertículo de Meckel sintomático es la resección quirúrgica. Se puede realizar tanto la diverticulectomía como la resección segmentaria del intestino delgado con la subsiguiente anastomosis para restituir el tránsito digestivo, especialmente en casos en que se palpe tejido ectópico en la unión entre el divertículo y el íleon, o bien se reconozca isquemia o perforación. Está en curso un debate sobre la mejor conducta a seguir cuando se encuentra un divertículo durante una laparotomía y no hubo síntomas atribuibles a él. En ese caso, no es posible saber por examen visual o palpatorio si existe mayor riesgo de sufrir complicaciones futuras.

Algunos autores propusieron que los varones menores de 40 años, cuyos divertículos tengan una longitud mayor de 2 cm y que contengan mucosa ectópica, sean considerados como de mayor riesgo y, en tal caso, sugieren efectuar diverticulectomía ante un hallazgo incidental. Se debería abstener de reseccionar aquel cirujano que encuentre un divertículo en el curso de una exploración debida a apendicitis gangrenosa. Las publicaciones provenientes de la Clínica Mayo favorecen la conducta reseccionista de divertículos asintomáticos hallados en una exploración abdominal por otros motivos.

#### **Conclusión**

El divertículo de Meckel es la anomalía congénita más común del tracto gastrointestinal. Las

manifestaciones clínicas surgen de las complicaciones de este divertículo verdadero y son más frecuentes en varones menores de 40-50 años cuyo divertículo tenga una longitud mayor de 2 cm. Debido a la rareza de la presentación en adultos, especialmente de los casos de sangrado, los errores de diagnóstico suelen producirse aun en los países desarrollados.

El diagnóstico preoperatorio de un divertículo complicado puede representar un gran desafío para el equipo de salud por la superposición de las características clínicas y radiológicas con las de otras comorbilidades de la patología quirúrgica aguda y las enfermedades inflamatorias del abdomen. Según los autores, el conocimiento acabado de las características embriológicas, clínicas, radiológicas e histopatológicas del divertículo de Meckel es de ayuda para el diagnóstico temprano y preciso de los casos complicados.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿En qué tramo del tracto digestivo radica el divertículo de Meckel?

- A. Duodeno.
- B. Yeyuno.
- C. Ileon.
- D. Colon.

[Respuesta Correcta](#)

---

## ● ACTUALIZACION SOBRE EL MANEJO DE LA ANGINA CRONICA ESTABLE

Ciudad del Cabo, Sudáfrica

Revisión de la información actualizada sobre angina crónica estable, actualización de los factores de riesgo, el tratamiento médico y la comparación entre éste, la angioplastia y la cirugía.

Lancet 367(9504):69-78, Ene 2006

*Autores:*

Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ

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

Hatter Institute for Heart Research, Cape Heart Centre

*Título original:*

Controversies in Stable Coronary Artery Disease

*Título en castellano:*

Controversias en Cardiopatía Isquémica Estable

### Introducción

La cardiopatía isquémica se inicia con la acción de múltiples factores de riesgo sobre el endotelio, y progresa a la formación de células espumosas subintimales, ateroma y enfermedad coronaria difusa. Los autores revisaron 3 aspectos fundamentales sobre la estrategia para la cardiopatía isquémica estable: la investigación de los factores de riesgo, el tratamiento farmacológico y las intervenciones médicas o quirúrgicas.

## **Factores de riesgo**

Los 7 factores de riesgo convencionales en el estudio Framingham son edad, sexo, presión arterial, niveles de colesterol total y de alta densidad, hábito de fumar, intolerancia a la glucosa e hipertrofia ventricular izquierda. Las guías europeas son aun más simples e incluyen sólo 5 factores: edad, sexo, presión arterial sistólica, colesterol total y tabaquismo. Para los pacientes con angina estable solamente el tratamiento de la hipertensión y de la dislipidemia recibe recomendación de nivel A por las autoridades de los EE.UU., mientras que las recomendaciones de las autoridades europeas se dirigen al estilo de vida y el uso de aspirina y estatinas.

En realidad, los estudios Framingham e INTERSALT demostraron que un número restringido de factores de riesgo fueron responsables de la gran mayoría de los infartos de miocardio (IAM), lo que relega a otros factores a un segundo plano. En el INTERSALT, 9 factores de riesgo fueron responsables del 90% o más del riesgo atribuible poblacional (RAP). Los siguientes 5 factores se relacionaron con el 80% del RAP: relación apolipoproteína B/A anormal (como estimación de la relación LDL/HDL), tabaquismo, diabetes, antecedentes de HTA y obesidad abdominal, medida como la relación cintura-cadera. Esta última relación mostró una asociación más estrecha con el IAM que el índice de masa corporal. En este estudio también se encontró que el estrés se relaciona con el IAM.

Los factores con propiedades protectoras fueron la ingesta de frutas y vegetales, la actividad física regular y el consumo moderado de alcohol. En la práctica habitual, existen pacientes con cardiopatía isquémica con pocos factores de riesgo conocidos, lo cual puede indicar cambios genéticos en las enzimas que regulan la inflamación y el estrés oxidativo.

El síndrome metabólico es una afección discutible, y se cuestiona su existencia en sociedades de diabetes de los EE.UU. y Europa. La American Heart Association (AHA) y la International Diabetes Federation (IDF) concuerdan en que para su diagnóstico se requieren 3 o más de los siguientes hallazgos: incremento del tamaño de la cintura abdominal, niveles bajos de colesterol HDL, HTA, aumento de los triglicéridos y glucemia en ayunas de 5.6 mmol/l o más. Este síndrome incrementa el riesgo cardiovascular en 1.5 a 3 veces y el riesgo de diabetes en 3 a 5 veces. En opinión de los autores, se debe considerar el diagnóstico del síndrome en todo paciente con angina de pecho.

Para el tratamiento, la pérdida de peso y el ejercicio son más efectivos que la metformina.

Actualmente se considera la diabetes tipo 2 como un equivalente de enfermedad cardiovascular. En el estudio DECODE la concentración de glucosa en plasma luego de 2 horas de sobrecarga se relacionó más claramente con la mortalidad cardiovascular que la glucemia en ayunas. La razón puede estar relacionada con la disfunción microvascular asociada con los niveles elevados de glucemia posprandial. Por lo tanto, en los individuos con diabetes, tanto la disfunción macrovascular como la microvascular pueden contribuir a la sintomatología anginosa. Por otro lado, el control de la glucemia debería mejorar la evolución cardiovascular en estos pacientes, como se comunicó respecto de la pioglitazona en pacientes que recibían metformina, sulfonilurea o ambas.

Con más frecuencia se concibe la enfermedad coronaria como un proceso inflamatorio. Se ha comunicado que la proteína C-reactiva (PCR), sobre todo la ultrasensible, es un marcador independiente de riesgo cardiovascular que predice eventos futuros. Otro marcador, el péptido natriurético cerebral (BNP) también es un predictor de mortalidad a los 5 años en la angina crónica estable (ACE), del 5% en el primer cuartilo al 33% en el cuartilo superior. La separación de la PCR ultrasensible de los factores de riesgo tradicionales puede ser difícil. Los pacientes con concentración de LDL relativamente normal y PCR ultrasensible elevada pueden requerir tratamiento con estatinas.

Respecto de los cambios en el estilo de vida, la dieta mediterránea, de acuerdo con sus componentes y propiedades, puede reducir la progresión de la enfermedad coronaria, si bien no se ha estudiado su efecto sobre la mejoría de la angina. En resumen, las dietas deben contener baja cantidad de sodio y de grasas, con altas cantidades de vegetales. El consumo moderado de alcohol produce una reducción estimada de la mortalidad cercana al 20%.

La mejoría del estrés, la meditación y la psicoterapia permanecen como métodos discutibles para el tratamiento de la enfermedad coronaria. En la actualidad y dado que el estrés psicosocial ha emergido como un factor de riesgo mayor para infarto de miocardio, se necesitan investigaciones más profundas.

Si bien el incremento de la actividad física permanece como una recomendación estándar para el tratamiento de la angina de esfuerzo, no se ha establecido ningún programa basado en la

evidencia para el entrenamiento físico. Tampoco se demostró que el suplemento con vitaminas o antioxidantes tenga efecto sobre la evolución, la prevención o el tratamiento de la cardiopatía isquémica estable.

El tabaquismo pasivo breve y repetido es perjudicial, con efectos tan intensos como el 80% a 90% de los observados en los fumadores crónicos activos.

### **Tratamiento médico**

Los pacientes con ACE deben ser tratados con estatinas. Los beneficios de estos fármacos son proporcionales a la reducción del colesterol LDL, especialmente en la prevención secundaria y en los pacientes con diabetes. Existen 3 estrategias posibles: (1) tratar para alcanzar una concentración objetiva de colesterol LDL, (2) dosis bajas estandarizadas, como en algunos estudios con atorvastatina, y (3) tratar para alcanzar una reducción del colesterol LDL a los 5 años de 1.0 a 1.5 mmol/l. La última estrategia puede reducir la incidencia de eventos mayores del 20% a 33%, independientemente de la concentración inicial de colesterol.

El ezetimibe es un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol que puede ayudar para alcanzar los objetivos de colesterol LDL.

La concentración baja de colesterol HDL es un factor de riesgo reconocido y una parte integral del síndrome metabólico. El ácido nicotínico y los fibratos incrementan el colesterol HDL en 16% y 10%, respectivamente. Las medidas en el estilo de vida que aumentan en forma modesta el colesterol HDL son el ejercicio, el consumo moderado de alcohol y las almendras. Se puede alcanzar un gran incremento del colesterol HDL, del 50% a 100%, con los nuevos inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), que se evalúan en combinación con estatinas.

Los autores opinan que se debe utilizar estatinas para el descenso de las LDL, lo que debe guiar el tratamiento. Si los recursos son escasos, cualquier reducción de las LDL es mejor que ninguna. Con respecto a los bajos niveles de colesterol HDL, en el síndrome metabólico se prefiere la utilización de fibratos.

Los beneficios de los IECA dependen del perfil de riesgo. La mayor protección fue dada por el ramipril en el estudio HOPE, en el cual más de la mitad de los participantes tenía angina estable. En opinión de los autores, en todos los pacientes se debe considerar la utilización de un IECA, los cuales tienen muchas indicaciones en la enfermedad coronaria y en las patologías asociadas, incluidas IAM previo, disfunción ventricular, neuropatía diabética y resistencia a la insulina. Los beta bloqueantes evitan la angina, pero no se informó que confieran protección contra las complicaciones potencialmente mortales, excepto luego de IAM y en la insuficiencia cardíaca. Es segura la utilización de beta bloqueantes y bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos para el tratamiento de la angina. En opinión de los autores, se prefiere bloqueantes cálcicos cuando el mantenimiento de la calidad de vida y la capacidad de ejercicio es el principal objetivo en pacientes con angina modesta. Los beta bloqueantes son esenciales en pacientes con IAM previo, fracción de eyección baja o enfermedad coronaria de múltiples vasos con riesgo de insuficiencia cardíaca. Al combinarse, esos fármacos brindan eficacia adicional.

### **Intervenciones coronarias**

La supervivencia anual luego de tratamiento médico, angioplastia o cirugía es similar, con una mayor incidencia de IAM tipo Q y necesidad de procedimientos adicionales para la angioplastia. El tratamiento médico consigue excelente supervivencia pero resulta en una mayor incidencia de angina residual que en los otros grupos. La cirugía es la mejor elección para la enfermedad de múltiples vasos. Sin embargo, tales comparaciones son imprecisas debido a la continua mejoría en los 3 tipos de tratamiento. Actualmente existe una tendencia a la mayor utilización de la angioplastia, aun en individuos asintomáticos o con síntomas leves. Un metaanálisis reciente no encontró beneficios del procedimiento sobre el tratamiento médico. Los eventos recurrentes casi siempre se deben a la progresión de la enfermedad más que a reestenosis. Los stents liberadores de drogas pueden ser efectivos si el costo no es importante o en grupos de alto riesgo.

Las lesiones del tronco arterial, debido a los resultados no satisfactorios de la angioplastia, son del dominio de la cirugía. Los autores opinan que para la ACE la angioplastia no está indicada como un procedimiento de urgencia, pero frecuentemente se indica si el paciente empeora su clase funcional o si la medicación antiisquémica produce efectos adversos. Con tratamiento médico intensivo la intervención se puede demorar con pocos efectos adversos. No existe evidencia que

apoye que todos los pacientes con ACE necesitan angioplastia, excepto para mejoría de los síntomas.

Tanto la cirugía como la angioplastia son muy efectivas para el alivio de los síntomas. Existe evidencia que apoya que la cirugía ofrece beneficios a largo plazo en la supervivencia, los cuales son mayores en pacientes con enfermedad grave. Comparada con la angioplastia, la cirugía se asoció con menor mortalidad a los 5 años, menos episodios de angina y necesidad de menor cantidad de procedimientos de revascularización. Los pacientes más beneficiados son los que tienen enfermedad de 2 o 3 vasos. Un factor importante asociado al puente cardiopulmonar es el relacionado con la pérdida cognitiva. A pesar de los riesgos potenciales de la bomba y del clampeo aórtico, no hay evidencia que apoye que la cirugía con circulación extracorpórea es mejor que la cirugía sin ella. La mayoría de los pacientes con enfermedad coronaria tienen enfermedad vascular difusa que influye en el pronóstico, independientemente de la estrategia de tratamiento elegida. En opinión de los autores y en vista de los beneficios de la cirugía en la supervivencia, la controversia real es por qué los pacientes con síntomas y anatomía con beneficios probados con cirugía todavía son derivados para angioplastia.

### **Conclusiones**

La angina crónica estable es una de las presentaciones más frecuentes de la cardiopatía isquémica. Las 3 controversias más importantes se refieren al tratamiento de los factores de riesgo, al tratamiento farmacológico y a la intervención. El concepto de que los beta bloqueantes son protectores de eventos futuros puede ser discutible. Respecto de las estatinas, el beneficio absoluto depende del riesgo absoluto de los pacientes. La angioplastia coronaria puede mejorar los síntomas sin ventajas sobre la supervivencia respecto del tratamiento médico. La información existente favorece a la cirugía para los individuos con lesiones de 2 o 3 vasos. De este modo, la angina de esfuerzo requiere una estrategia comprensiva, cambios en el estilo de vida y un tratamiento ajustado al paciente individual.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál de los siguientes factores de riesgo fue incluido en el estudio Framingham y no en las guías europeas sobre cardiopatía isquémica?**

- A. Edad.**
- B. Sexo.**
- C. Colesterol total.**
- D. Todos.**

**Respuesta Correcta**

---

## ● LOS FACTORES DE MAYOR RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 SON MUY VARIADOS Y COMPLEJOS

Pittsburgh, EE.UU.

En pacientes con diabetes tipo 1 existe un riesgo considerablemente más alto de enfermedad coronaria y de enfermedad cardiovascular general. Aunque se atribuyó a la hiperglucemia un papel fundamental en esta asociación, cada vez hay más indicios que avalan la participación de otros múltiples determinantes de riesgo. El abordaje terapéutico, por ende, debe ser integral.

Diabetes Care 29(11):2528-2538, Nov 2006

*Autores:*

Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW

*Título original:*

Type 1 Diabetes and Coronary Artery Disease

*Título en castellano:*

Diabetes Tipo 1 y Enfermedad Coronaria

### Introducción

Los pacientes con diabetes tipo 1 tienen más riesgo de enfermedad cardiovascular temprana por razones que todavía no se comprenden por completo. Aunque se le atribuyó a la hiperglucemia un papel patogénico esencial en dicha asociación, los mecanismos parecen ser más complejos y variados. El trabajo *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)* mostraron que la reducción de la hiperglucemia se acompaña de descenso de la incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV). Sin embargo, la información epidemiológica en conjunto sugiere que la asociación entre la hiperglucemia y la enfermedad coronaria (EC) no es tan fuerte. En este artículo, los autores analizan los motivos que podrían explicar esta aparente paradoja y establecen los elementos determinantes en la aparición de enfermedad coronaria (EC) en pacientes con diabetes tipo 1.

### La magnitud del problema

Desde la década del '70 se sabe que los pacientes con diabetes tipo 1 tienen mayor riesgo de EC y de muerte por eventos cardiovasculares. Un estudio de 1984 demostró un incremento del riesgo en 10 veces o más en la mortalidad cardíaca en comparación con la mortalidad esperable en la población general de los Estados Unidos. Se observó que hacia los 55 años, los enfermos con diabetes tipo 1 tenían un riesgo acumulado de muerte por EC 6 veces más alto, respecto de los datos observados en el estudio *Framingham*. Asimismo, el *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetes Retinopathy (WESDR)* encontró un índice de mortalidad normalizado (*standardized mortality ratio, SMR*) por enfermedad isquémica cardíaca de 9.1 en hombres y de 13.5 en mujeres con diagnóstico de diabetes tipo 1 antes de los 30 años de edad.

El *Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications (EDC)* y el *Eurodiab* confirmaron los resultados de estudios anteriores: la incidencia de eventos coronarios fue del 16% en el transcurso de 10 años y del 9% a los 7 años, respectivamente. En el EDC, la incidencia global de EC fue de más del 2% por año en los pacientes de 35 años o más. Por su parte, una investigación más reciente con 12 años de seguimiento refirió un índice anual de eventos mayores (infarto de miocardio [IAM], EC fatal o necesidad de revascularización) del 0.98% en enfermos con diabetes de 20 a 30 años de duración. La frecuencia fue semejante en pacientes de ambos sexos; se suprimió la "protección" que se constata en mujeres en términos de mortalidad por EC.

En el *Diabetes UK*, que abarcó 23 751 enfermos con diabetes insulino dependiente diagnosticada antes de los 30 años se observaron índices semejantes de mortalidad en hombres y mujeres. En

pacientes de 20 a 29 años, el SMR de mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica fue de 11.8 en hombres y de 44.8 en mujeres; en enfermos de 30 a 39 años, el SMR fue de 8.0 y de 41.6, respectivamente. También se observó un aumento en la frecuencia de otras formas de ECV tales como hipertensión, enfermedad valvular, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular. El EDC no encontró diferencias en la incidencia acumulada de EC según la duración de la diabetes; en cambio se constató una declinación importante en la mortalidad y en la frecuencia de insuficiencia renal. El mejor tratamiento de la diabetes, en cambio, no parece haber disminuido la mortalidad por EC.

Once años después de finalizado el DCCT se observó que los enfermos que habían sido sometidos a tratamiento intensivo de la hiperglucemia presentaron menor progresión del espesor de la íntima y media (EIM) a pesar de que el control metabólico había sido semejante en los dos grupos, después de la finalización del estudio. Los resultados de esta investigación generaron la propuesta de la teoría de la "impronta" del control de la glucemia: los cambios vasculares tempranos parecen inducir trastornos estructurales de larga duración.

La mayor calcificación de las coronarias (CC) en pacientes con diabetes tipo 1 en comparación con los sujetos no diabéticos avala la idea de que en los primeros hay aterosclerosis acelerada en estos vasos; sin embargo, es difícil precisar si la presencia de calcio en las arterias obedece a aterosclerosis o a calcificación de la pared (esclerosis de Mockenberg), un hallazgo frecuente en individuos con diabetes tipo 1. Empero, los resultados del EDC favorecen la hipótesis de que la CC es un reflejo de la aterosclerosis ya que se observó una fuerte correlación entre la EC, la enfermedad clínica y los factores de riesgo cardiovascular. Los estudios en conjunto sugieren que el riesgo de CC parece elevarse en aproximadamente un 50%.

Por último, mencionan los autores, diversos estudios angiográficos y *post mortem* sugirieron trastornos más importantes en los individuos con diabetes respecto de los no diabéticos. Por ejemplo, un trabajo de Noruega, con ultrasonografía vascular reveló que los 29 enfermos con diabetes tipo 1 tenían engrosamiento importante de la íntima de las coronarias. Los cambios estructurales y funcionales vasculares tienen lugar desde los primeros años de la enfermedad metabólica.

### **Factores de riesgo de EC en pacientes con diabetes tipo 1**

Cuando se evalúa este punto, existen tres interrogantes principales. En primer lugar es importante establecer la relevancia de los factores convencionales de riesgo en estos enfermos; en segundo lugar debe determinarse si existen factores de riesgo adicionales y, finalmente, cuál o cuáles son los factores que explican el exceso de mortalidad por EC.

En relación con el primer punto, los resultados del EDC indicaron que los lípidos (colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad [HDLc] y colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad [no HDL]), la hipertensión, el hábito de fumar y algún marcador de inflamación) predicen la frecuencia de eventos por EC, con algunas variaciones según el episodio vascular. Así, la depresión parece predecir más la aparición de angina mientras que la nefropatía y la sensibilidad a la insulina se relacionan más con eventos coronarios mayores. Asimismo, la nefropatía parece ser un fuerte factor predictivo de riesgo, especialmente en los varones, mientras que la relación entre la circunferencia de cintura y de cadera (CCC) y la hipertensión son factores predominantes en las mujeres. Llamativamente, la hiperglucemia no representó un elemento de riesgo de EC.

El *Eurodiab*, un estudio de 8 años de seguimiento, confirmó estos hallazgos, con algunas diferencias en relación con el sexo: mostró que la proteinuria es un factor predictivo independiente de EC en pacientes de ambos sexos y que la relación entre la CCC era predictiva en hombres. Nuevamente, la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) no anticipó eventos coronarios ni hipertrofia ventricular izquierda.

En relación con el segundo interrogante es importante recordar que los pacientes con diabetes presentan factores de riesgo particulares. Por ejemplo, la nefropatía es un fuerte parámetro predictivo de evolución. No obstante, incluso en pacientes sin nefropatía se registra mayor incidencia de EC. La neuropatía autonómica es otro factor a tener en cuenta. En pacientes con diabetes tipo 1 de larga data la respuesta del flujo del miocardio a la estimulación simpática en regiones con compromiso de la inervación simpática está comprometida; en estas zonas hay alteración de la vasodilatación de los vasos de resistencia. Asimismo, los trastornos vasculares autonómicos se asocian fuertemente con la aparición de nefropatía. Otros factores que parecen participar en individuos con diabetes incluyen la anormalidad en la capacidad vasomotora; los

cambios en la función sistólica y diastólica y las arritmias.

La concentración de HDLc se asocia inversamente con la mortalidad por EC en diabetes tipo 1; sin embargo, los niveles de HDLc son alrededor de 10 mg/dl más altos en los enfermos diabéticos respecto de los individuos de la población general, tal vez por mayor actividad de la lipoproteína lipasa y por menor función de la lipasa hepática. Aunque la hiperglucemia sólo parece asociarse levemente con el riesgo de eventos coronarios, representa un fuerte factor predictivo de enfermedad arterial periférica, amputación y accidente cerebrovascular. En opinión de los autores este fenómeno podría atribuirse a que si bien la hiperglucemia incrementa el riesgo de aterosclerosis en general, los pacientes con diabetes tienen, en proporción, menos placas vulnerables (la ruptura de estas placas es habitualmente el factor que motiva la aparición de IAM o la muerte). Por el contrario, la ruptura de estas placas tiene poca influencia en la enfermedad arterial periférica.

En el contexto de esta teoría de “estabilización por la glucosa”, la hiperglucemia estaría más relacionada con manifestaciones de enfermedad aterosclerótica crónica y estable (accidente cerebrovascular oclusivo y enfermedad de miembros inferiores) que con eventos coronarios agudos, tales como IAM y angina de pecho (en estas circunstancias, la ruptura de la placa es un hallazgo esencial). Más aun, varias complicaciones comunes de la diabetes –glomeruloesclerosis, enfermedad proliferativa del ojo y trastornos articulares y del tejido conectivo– obedecen a un proceso de engrosamiento o de esclerosis, probablemente asociado con la formación de productos avanzados de glucosilación. Además, en la diabetes hay enfermedad coronaria difusa que refleja una mayor cantidad de lesiones concéntricas que pueden inducir reducción de la luz del vaso; en cambio, la frecuencia de placas vulnerables excéntricas es menor. A diferencia de lo que ocurre en la población general, en la cual los síndromes coronarios agudos son desencadenados fundamentalmente por la ruptura de las placas, en pacientes con diabetes obedecerían fundamentalmente a la erosión. A pesar de estas diferencias, dos estudios recientes sugirieron que las placas de carótida y de coronarias de enfermos con diabetes tipo 2 tienen más hallazgos compatibles con inflamación, respecto de las lesiones en peronas no diabéticas.

Si bien la hiperglucemia no parece asociarse directamente con el riesgo, el seguimiento a 17 años del DCCT reveló que el control intensivo de la glucemia durante los 6 años de investigación se acompañó de una reducción considerable del riesgo de eventos coronarios en comparación con el grupo con tratamiento convencional.

### **Cómo interpretar los datos del DCCT/EDIC y las observaciones epidemiológicas anteriores (asociación débil entre la hiperglucemia y el riesgo coronario)**

En opinión de los autores, los estudios epidemiológicos pueden ser erróneos ya que sólo consideran una concentración aislada de HbA<sub>1c</sub>; este fenómeno en cambio no es aplicable al EDC, que utilizó una medición acumulada. Numerosos trabajos mostraron una asociación entre la glucemia y los indicadores de aterosclerosis (por ejemplo, EIM, producción de óxido nítrico) en vez de eventos clínicos y por lo tanto no serían tan “opuestos” a los resultados de estudios epidemiológicos más recientes. Asimismo, las poblaciones evaluadas en cada investigación no son homogéneas, especialmente en términos de duración de la diabetes y de la exclusión de sujetos con obesidad, hipertensión o hipercolesterolemia. Por ejemplo, en el DCCT/EDIC se incluyeron pacientes relativamente sanos con diabetes de reciente inicio y con bajo riesgo cardiovascular. Las diferencias también podrían explicarse por los valores de glucemia alcanzados con el tratamiento (HbA<sub>1c</sub> de 7.4% en el grupo de terapia agresiva, en comparación con el 9.1% en pacientes con tratamiento convencional); un fenómeno que parece indicar que los beneficios asociados con el descenso de la glucemia sólo se presentan cuando se logran valores muy bajos. La microalbuminuria podría ser otro factor responsable de las diferencias encontradas entre los estudios.

Así, en el EDC, el 71% de los pacientes con EC tenía microalbuminuria o una alteración mayor al inicio del estudio y un 11% adicional presentó la anormalidad durante del evento coronario o antes; por lo tanto, alrededor del 80% de los casos parece asociado con enfermedad renal. Debido a que la resistencia a la insulina es un fuerte factor predictivo de EC y de enfermedad renal, la resistencia a la insulina podría representar el mecanismo patogénico esencial en la mayoría de los enfermos. Un subgrupo de individuos con diabetes tipo 1 podría tener genes de diabetes tipo 2 o de resistencia a la insulina y por lo tanto, mayor riesgo coronario.



### Nuevos factores predictivos de riesgo

Cada vez hay más indicios de que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria. La oxidación de las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDLox) y la reacción inmune contra ellas serían elementos importantes en este sentido. De hecho, se observó una asociación entre los anticuerpos contra las LDLox y los eventos coronarios. Los complejos de anticuerpos y LDLox pueden inducir la formación de células espumosas y daño del endotelio con compromiso de la acción fisiológica del óxido nítrico y citotoxicidad celular vascular. Se vio que la concentración de selectina E es un fuerte factor predictivo independiente de enfermedad cardíaca en pacientes con diabetes tipo 1.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la interleuquina (IL) 6 y la IL-1 beta también regulan la expresión de las moléculas de adhesión. En el Eurodiab se observó una diferencia significativa entre los niveles de dichas citoquinas y de la proteína C-reactiva entre los enfermos con EC y sin EC, después del ajuste por sexo, edad, concentración de HbA<sub>1c</sub>, duración de la diabetes y presión arterial sistólica. Por su parte, el receptor soluble de la IL-2, un marcador de activación de células T, se asocia con la progresión de la CC en diabetes tipo 1; la mayor expresión del ligando de CD40 también participaría en la activación de las células endoteliales y en el reclutamiento de monocitos. La adiponectina, una citoquina producida por el tejido adiposo, recibió gran atención en los últimos años. Inhibe la adhesión celular inducida por el TNF-alfa; tiene acción antiinflamatoria y antiaterogénica. Los estudios que evaluaron los niveles de esta citoquina en pacientes con diabetes dieron resultados confusos; sin embargo, en general los niveles altos de adiponectina parecen asociarse con un riesgo sustancialmente más bajo de EC, después del ajuste según otros factores de riesgo.

### Estudios genéticos

El gen del receptor de los productos avanzados de glucosilación se ubica en el cromosoma 6p21.3 en la región III del sistema mayor de histocompatibilidad. Está involucrado en la patogenia de la enfermedad vascular durante la hiperglucemia crónica. El genotipo AA de la región promotora, en cambio, se asocia con menor riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 1.

El polimorfismo de inserción y delección (I/D) del gen de la enzima convertidora de angiotensina es responsable de un porcentaje sustancial de la variabilidad en los niveles plasmáticos y titulares de la enzima; según algunos estudios participaría en el riesgo de microalbuminuria persistente y de nefropatía grave en enfermos con diabetes tipo 1. Sin embargo, la relación entre este polimorfismo y la EC es mucho más compleja. De hecho, el alelo I se asocia con resistencia a la insulina mientras que el alelo D se relaciona con nefropatía.

El polimorfismo Leu7Pro del gen del neuropéptido Y, localizado en el cromosoma 7p15.1 podría contribuir en la susceptibilidad genética a EC en pacientes con diabetes tipo 1 tal vez mediante la regulación del control de la glucemia y del metabolismo de los lípidos.

El polimorfismo en el gen de la lipasa hepática (480C/T o 514C/T) es una variante que influye en la actividad de la enzima y se asoció con mayor frecuencia de CC, independientemente de los niveles de HDLc. La apolipoproteína A-IV es una glicoproteína estructural de los quilomicrones, de las partículas de alta densidad y de las moléculas de muy baja densidad; interviene en el transporte de colesterol desde los tejidos periféricos a las células hepáticas. Un polimorfismo común (histidina por glutamina en la posición 360) ocasiona dos isoformas, la ApoA-IV1 y la ApoA-IV2; esta última se asoció con un riesgo sustancialmente mayor de progresión de la EC subclínica en enfermos con diabetes tipo 1 y de IAM en pacientes con diabetes tipo 2. Finalmente, el polimorfismo del factor de Von Willebrand (Thr789Ala) se asocia con mayor riesgo de EC en enfermos con diabetes tipo 1 de larga duración. Por su parte, el factor, un portador del factor VIII de la coagulación, es un elemento de riesgo de IAM en la población general. Los estudios futuros deberán determinar la influencia de polimorfismos en otros genes involucrados en el metabolismo de la glucosa y en la aparición de resistencia a la insulina, por ejemplo, el gen de la adiponectina.

### Conclusiones y consecuencias clínicas

La relación entre la glucemia y la evolución clínica es muy compleja y todavía se requiere mayor investigación para establecer el nexo entre ambas. El *Heart Protection Study* sugirió que la simvastatina podría ser beneficiosa en enfermos con diabetes tipo 1 y las recomendaciones globales de la *American Diabetes Association* y de la *American Heart Association* hacen hincapié en la necesidad de lograr un control estricto de la glucemia, del LDLc (que debería ser inferior a los 160 mg/dl o por debajo de los 130 mg/dl cuando el perfil de riesgo cardiovascular es desfavorable)

y de la presión arterial (las cifras deberían estar por debajo de los 130/80 mm Hg). Asimismo, en el futuro debería establecerse con precisión la utilidad del rastreo con estudios de imágenes para evaluar el riesgo cardiovascular en la totalidad de los enfermos con diabetes tipo 1. Mientras tanto, en el ámbito clínico debe intentarse un control estricto de la glucemia, de la hiperlipidemia y de la hipertensión, concluyen los expertos.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Qué factor participa en el incremento del riesgo cardiovascular, en pacientes con diabetes tipo 1?**

- A. La hiperglucemia.**
- B. La dislipidemia.**
- C. La nefropatía y ciertos polimorfismos en genes que regulan el metabolismo de los hidratos de carbono.**
- D. Todas son correctas**

**[Respuesta Correcta](#)**

---

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