



Volumen 14, Número 5, Agosto 2007

---

## Resúmenes SIIC

---

### ● REVISIÓN SOBRE EL EMPLEO DE INSULINA LISPRO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES DIABÉTICOS

Auckland, Nueva Zelanda

La insulina lispro es el análogo de insulina recombinante humana que más semeja la respuesta fisiológica de la insulina endógena a la ingestión de comida.

Drugs 67(3): 407-434, 0 2007

*Autores:*

Simpson D, McCormack PL, Keating GM, Lyseng-Williamson KA

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

Wolters Kluwer Health

*Título original:*

Insulin Lispro: A Review of its Use in the Management of Diabetes Mellitus

*Título en castellano:*

Insulina Lispro: Revisión de su Uso en el Tratamiento de la Diabetes Mellitus

#### Introducción

La insulina lispro (IL) es uno de los tres análogos de insulina recombinante disponibles. Difiere de la insulina sólo en 2 aminoácidos y tiene igual potencia que la insulina humana regular (IHR) pero con inicio de acción más rápido y menor duración de la hipoglucemia. Por tanto, remeda más estrechamente la respuesta fisiológica de la insulina endógena a la ingestión de comida.

#### Farmacodinamia

Los aminoácidos prolina y lisina de las posiciones 28 y 29 de la cadena beta se encuentran invertidos respecto de la insulina humana. Esto conduce a que se encuentre en solución en forma monomérica lo que le otorga mayor velocidad de absorción y menor duración de acción que la IHR. A nivel celular, las acciones de la IL son esencialmente las mismas que las de la IHR. La IL tiene igual, o levemente menor, potencia que la IHR en la unión al receptor de insulina y es apenas más potente en la unión al receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1). La potencia mitogénica de IL es menor que la de la IHR, lo que señala baja propensión a la generación de tumores.

La actividad sobre la reducción de la glucemia de la IL tiene un inicio de acción más rápido (15 minutos), alcanza el pico más temprano y actúa menos tiempo que la IHR, lo que refleja la

absorción y eliminación más rápida. Tiene una duración de acción de 2 a 5 horas.

El momento óptimo para administrar la IL es desde 15 minutos hasta inmediatamente antes de la ingestión de una comida. No obstante, en pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1) con hiperglucemia preprandial es preferible suministrarla en forma más temprana: 15 a 30 minutos antes de la comida. Además, también confiere buen control glucémico en sujetos con DBT1 si se administra 15 a 20 minutos luego del inicio de la comida. Dada su corta duración de acción requiere la suplementación con una insulina de acción prolongada para un óptimo control glucémico. La administración de IL se asoció con significativamente menor glucemia posprandial (PP) que la IHR en pacientes con DBT1 tratados con insulina NPH (INPH) a la hora de acostarse. Los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) no difirieron entre los tratamientos.

Las formulaciones premezcladas que combinan insulinas de acción rápida y prolongada suelen emplearse debido a su conveniencia. Las mezclas de IL e INPH son estables cuando se mezclan en la jeringa pero resultan inestables durante el almacenamiento prolongado. Las propiedades farmacodinámicas de la IL no se modifican cuando se mezcla con insulina neutra protamina lispro (INPL), de mayor duración de acción.

La IL no pierde efectividad luego del empleo prolongado. No se observaron diferencias significativas entre IL e IHR en las respuestas de hormonas contrarreguladoras a la hipoglucemia aguda en pacientes con DBT1.

### **Farmacocinética**

Las propiedades farmacocinéticas de la IL subcutánea (SC) parecen ser similares en voluntarios sanos y en pacientes con DBT1 y DBT2. La concentración sérica máxima de insulina ( $C_{máx}$ ) luego de la administración SC de IL es significativamente mayor que la de la IHR y el tiempo hasta  $C_{máx}$  es sustancialmente más corto. Las concentraciones séricas de insulina vuelven al nivel basal más rápidamente con IL que con IHR.

El volumen de distribución y el metabolismo de la IL son idénticos a los de la IHR.

### **Eficacia terapéutica**

En los estudios clínicos con IL su administración intensiva antes de las comidas (2 o 3 veces/día) se acompañó del suministro basal de insulina. Las metas de glucemia de los estudios fueron < 7-8 mmol/l para la glucemia en ayunas (GA) preprandial y < 10 mmol/l para la glucemia PP (GPP).

#### *IL en pacientes con DBT1*

Los datos clínicos de IL en comparación con IHR como terapia intensiva antes de las comidas en DBT1 se basan en varios estudios multicéntricos aleatorizados de 3 a 12 meses de duración. En pacientes con DBT1 tratados con insulina, la administración intensiva de IL antes de las comidas redujo los niveles de GPP (2 horas) en relación con IHR, pero los niveles de GA y preprandiales fueron similares para ambas insulinas. El control glucémico a largo plazo fue semeja con las dos insulinas. El riesgo de hipoglucemia no fue mayor con IL que con IHR y fue significativamente inferior en algunos estudios.

#### *IL en pacientes con DBT2*

La IL también fue efectiva en individuos con DBT2. En pacientes con DBT2 temprana que no emplearon insulina previamente, la IL logró una reducción significativamente mayor en las oscilaciones de la GPP (2 horas) frente a glibenclamida. La adición de IL a un esquema con hipoglucemiante oral (HGO) o con INPH fue efectiva para el control glucémico (reducción de GPP y HbA<sub>1c</sub>) en pacientes con que habían fracasado con un HGO. Los pacientes con DBT2 que se encontraban recibiendo tratamiento con insulina presentaron GPP u oscilaciones de la glucemia con IL significativamente menores que con IHR. El control glucémico (HbA<sub>1c</sub>) y la incidencia de episodios de hipoglucemia no difirieron significativamente entre IL y otros tratamientos.

#### *IL premezclada*

En pacientes con DBT1 y DBT2, la IL premezclada logró un control glucémico similar al de la

mezcla de IL e INPH o IHR e INPH mezcladas o premezcladas, con un riesgo de hipoglucemia semejante.

En pacientes con DBT2, la IL Mix25 dos veces por día y la IL Mix50 tres veces por día mostraron mayor eficacia –es decir, niveles significativamente menores de HbA<sub>1c</sub> y de GPP– que la insulina glargina, una insulina de acción prolongada administrada antes de acostarse.

La IL Mix25 administrada 2 veces por día mostró similar eficacia que la insulina aspártica bifásica (IAB) suministrada 2 veces diarias. En pacientes con DBT2 con control previo inadecuado de la glucemia con una sulfonilurea, la IL Mix25 logró un control glucémico significativamente superior que la glibenclamida oral. No obstante, la tasa de episodios de hipoglucemia fue mayor en el grupo con insulina que en el tratado con glibenclamida.

#### *Infusión SC continua de IL*

La eficacia de la IL en infusión SC continua (ISC) mediante una bomba externa ha sido comparada con el esquema de inyecciones diarias múltiples (IL antes de las comidas e INPH basal) y con la ISC de IHR o insulina aspártica en estudios aleatorizados de pacientes con DBT1. En un estudio en sujetos con DBT2, la eficacia de la IL en ISC fue comparada con un esquema de inyecciones diarias múltiples.

Como resultado, la ISC de IL en pacientes con DBT1 mejoró el control glucémico a una dosis más baja de insulina y con menos episodios de hipoglucemia. En pacientes con DBT2 logró un control glucémico similar. Al comparar insulinas administradas mediante ISC, la IL logró un control glucémico similar o mejor que la IHR y un control glucémico semejante al de la insulina aspártica. La IL en ISC fue utilizada con resultados exitosos en niños.

#### *IL en diferentes poblaciones de pacientes*

*Niños y adolescentes.* La eficacia de la IL en niños prepúberes y en adolescentes con DBT1 tratados previamente con insulina fue examinada en estudios aleatorizados.

Los niños tratados con IL alcanzaron niveles de GPP similares o inferiores a los logrados con IHR, con similar control glucémico general y riesgo de hipoglucemia semejante.

Los adolescentes que recibieron IL presentaron niveles de GPP significativamente inferiores y menor tasa de hipoglucemia que los tratados con IHR, pero el control glucémico general fue similar en ambos grupos.

La IL SC es una opción terapéutica para niños y adolescentes con cetoacidosis diabética. En un estudio de 60 episodios en niños, se observó resolución con IL SC cada 2 horas o ISC de IHR, aunque la última se asoció con una recuperación más rápida que la IL (0 a 6 horas frente a 6 a 12 horas).

*Embarazo.* Los datos acerca del empleo de IL en mujeres embarazadas con DBT1, DBT2 o DBT gestacional provienen de pequeños estudios prospectivos y retrospectivos.

La eficacia de la IL para reducir la glucemia durante el embarazo parece ser al menos similar a la de IHR. Los resultados de los estudios mostraron que el control glucémico y la evolución materna y fetal con IL fueron similares a los observados con IHR.

#### **Calidad de vida relacionada con la salud**

En estudios cruzados de gran magnitud, los pacientes con DBT1 prefirieron la flexibilidad o conveniencia de IL en comparación con la IHR. Los trabajos realizados en sujetos con DBT2 no mostraron diferencias en la satisfacción con el tratamiento entre la IL y la IHR pero los pacientes prefirieron el empleo de mezclas de IL frente a glibenclamida.

#### **Tolerabilidad**

La tolerabilidad de las insulinas de acción rápida se relaciona esencialmente con los episodios de hipoglucemia. Los estudios más grandes realizados en pacientes adultos con DBT1 o DBT2 mostraron significativamente menor tasa de hipoglucemia –incluidos episodios nocturnos– en pacientes tratados con IL que en aquellos que recibieron IHR. En la mayoría de los estudios restantes, la incidencia de hipoglucemia en pacientes de todas las edades tratados con insulina fue

similar o inferior en comparación con IHR.

La frecuencia de eventos adversos en estudios clínicos fue similar para IL e IHR. Los efectos adversos potenciales asociados con el empleo de cualquier tipo de insulina son la lipodistrofia, hipopotasemia, hipersensibilidad local o alergia sistémica o prurito. Los datos de estudios en adultos con DBT1 y DBT2 no mostraron diferencias entre IL e IHR para eventos individuales. Los datos en un elevado número de embarazadas expuestas a IL no indican efectos adversos sobre la madre ni sobre el feto.

### Conclusiones

La IL está indicada para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes diabéticos de muchos países del mundo. Es un análogo de insulina humana recombinante, idéntica a la insulina humana endógena con excepción de 2 aminoácidos. La IL tiene un inicio de acción más rápido y menor duración de acción que la IHR y su perfil de acción temporal remeda la respuesta fisiológica de la insulina humana endógena a la ingesta de alimento. En pacientes diabéticos, incluidos niños y ancianos, se ha demostrado un control glucémico PP similar o superior con IL en comparación con IHR, sin riesgo incrementado de hipoglucemia. En algunos estudios, el riesgo de hipoglucemia – incluidos los episodios nocturnos– fue menor en los sujetos tratados con IL que en aquellos que recibieron IHR. La IL sola o premezclada puede administrarse inmediatamente antes o después de las comidas. Este esquema de administración conveniente y flexible permite a los pacientes, incluso a aquellos con hábitos alimentarios o de actividad física no predecibles, lograr un control glucémico estrecho –de forma tal de minimizar las complicaciones a largo plazo de la DBT– y satisfacción con el tratamiento.

## Autoevaluación de Lectura

---

Señale la opción correcta respecto de la insulina lispro en comparación con la insulina humana regular:

- A. Tiene inicio de acción más rápido.
- B. Tiene menor duración de acción.
- C. Tiene mayor velocidad de absorción.
- D. Todas son correctas.

[Respuesta Correcta](#)

---

**● LA ELECCION DEL MEJOR TRATAMIENTO DE FISTULAS Y  
ABSCESOS ANALES DEPENDE DE LA ETAPA EN QUE SE  
ENCUENTRA EL PROCESO FLOGOSICO**

Luján, Argentina

Es preferible drenaje y fistulotomía cuando los trayectos fistulosos son evidentes, de otro modo es mejor limitarse al drenaje solamente. En casos de fístulas, conviene realizar fistulotomía en lugar de fistulectomía. El sedal tiene utilidad para tratar fístulas complejas, a los efectos de prevenir la incontinencia.

Revista Argentina de Cirugía 92(3-4): 146-154, Mar 2007

*Autores:*

Astiz JM, Beraudo M, Kushinacayó M

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

Clínica Güemes

*Título original:*

Abscesos y Fístulas Anales

*Título en castellano:*

Abscesos y Fístulas Anales

## **Introducción**

Cuando se infectan las glándulas del ano se pueden producir abscesos y fístulas cuya gravedad reside en que es posible que tenga lugar compromiso del aparato esfinteriano por progresión del proceso flogósico. Debido a que los autores manifiestan que existen controversias con relación al tratamiento, se propusieron comunicar su experiencia y debatir sobre las conductas terapéuticas que pueden considerarse las más apropiadas en cada caso.

## **Metodología**

Adoptaron como premisas que todos los abscesos criptoglandulares se originan en una colección supurada interesfintérica, y que las colecciones secundarias son la intermuscular superior, la pelvirrectal, la isquiorrectal, la perianal y la posanal profunda ubicada entre ambos rafees. Se aplicó la clasificación de los trayectos fistulosos en interesfintéricos, transesfintéricos, supraesfintéricos y extraesfintéricos. A su vez, los transesfintéricos se dividieron en altos y bajos debido a que los respectivos tratamientos serían diferentes, según su criterio. Las incontinencias se categorizaron en leves (sólo de gases), medianas (de materias fecales líquidas) y graves (de materias fecales sólidas).

Desde enero de 1990 hasta mayo de 2005 se trataron 205 pacientes con abscesos y fístulas anales. Ciento cincuenta y cuatro eran varones. Las edades oscilaron entre 6 meses y 78 años, con una media de 42 años. Se trataron 100 abscesos de los cuales 47 fueron intermusculares, 47 perianales, 3 isquiorrectales y 3 en herradura. Además, se trataron 105 fístulas, de las cuales 53 fueron interesfinterianas, 28 transesfinterianas bajas y 24 transesfinterianas altas.

Los 100 abscesos fueron tratados mediante 42 drenajes simples, 48 drenajes y fistulotomías asociados y 10 drenajes y colocación de sedales. En etapas ulteriores a la primera intervención debieron realizarse 9 reintervenciones debido a que los sedales quedaron flojos. Las 105 fístulas se trataron mediante 54 fistulotomías, 27 fistulectomías, 20 sedales y 4 descensos de colgajos. En total se colocaron 30 sedales, 10 por abscesos y 20 por fístulas.

## **Resultados**

Se controló a 92 pacientes entre 10 y 144 meses luego del tratamiento, de los que 43 habían sido operados por abscesos y 49 por fístulas. Entre los del primer grupo, 26 habían sido drenados y de ellos 6 persistieron con trayectos fistulosos. No hubo recurrencias en un caso de sedal ni en otros 16 en que se habían realizado fistulectomías primarias además del drenaje de las colecciones. De los 49 que pudieron ser seguidos luego de que se les trataran fístulas anales, en 29 se lograron buenos resultados mediante fistulectomías, pero en 14 quedó incontinencia leve, en 2 incontinencia

mediana y en 1 se produjo recidiva de la colección infectada. En 7 casos tratados con sedal, quedó incontinencia mediana. Fueron más favorables los resultados de las fistulotomías que los de las fistulectomías.

### **Discusión**

Puede considerarse, sin temor a cometer una equivocación grosera, que abscesos y fistulas anales constituyen dos manifestaciones distintas de una misma enfermedad sorprendida en etapas sucesivas de la evolución: aguda los primeros y crónica las últimas. Son más frecuentes en varones que cursan la tercera década de la vida. El origen se encuentra especialmente en los abscesos interesfintéricos. Desde ese lugar, la infección se propaga hacia la piel si lo hace hacia abajo o hacia el recto si se dirige en sentido cefálico. La difusión transesfintérica atraviesa el esfínter externo. En el caso de la extensión supraesfintérica, la propagación atraviesa la fosa isquiorrectal hasta llegar al plano cutáneo. La fístula extraesfintérica se extiende desde el recto hacia la piel a través del piso pelviano. Una vez constituidos los abscesos, la apertura en los tegumentos en la mucosa rectal determina el establecimiento de una fístula. Los autores consideran que los abscesos se forman en cuatro sectores dentro del espacio intermuscular debido a que quedan delimitados por la capa longitudinal conjunta, por una parte, y el nivel criptoglandular, por la otra. De esta forma se constituyen los espacios superoexterno, superointerno, inferoexterno e inferointerno. El inferoexterno es causal de las fistulas transesfinterianas altas, y el inferointerno, de las transesfinterianas bajas.

En los abscesos, algunos cirujanos prefieren realizar un drenaje simple mientras que otros son partidarios de asociar el tratamiento de la fístula original mediante fistulectomía o instalación de un sedal. Quienes optan por la primera conducta opinan que es mejor diferir el tratamiento de la cripta donde tuvo origen la infección, a los efectos de mantener intacto el músculo del esfínter, el cual no sería necesario interesar en la mitad de los pacientes que padecen esta afección. Quienes comunicaron este trabajo adoptan una conducta ecléctica, es decir que si logran identificar el orificio interno y si la afección del músculo esfinteriano es escasa instalan un sedal, pero si, por el contrario, no logran precisar la mencionada cripta, entonces se limitan al drenaje del absceso. Otro punto de controversia es la elección entre fistulotomía y fistulectomía, sobre el que no hay completo acuerdo; sí en cambio cuando se está en presencia de fistulas altas y complejas, en cuyo caso el sedal es recomendable, especialmente cuando hay dudas sobre cuál es la magnitud del compromiso del aparato esfinteriano. También aquí tiene lugar la conducta ecléctica consistente en instalar primero un sedal y al cabo de un tiempo proceder a la fistulotomía, cureteo o simplemente proceder al retiro del sedal. Una terapéutica de uso ocasional, pero que los autores hallaron la oportunidad de practicar, es el empleo de adhesivos de fibrina para oclusión de trayectos fistulosos.

Asimismo comunican que entre los resultados globales de la experiencia que presentan, se destaca un 8% de incontinencia leve y moderada, cifra bastante parecida a la de series ajenas.

### **Conclusiones**

Se obtuvieron resultados que satisficieron a los autores cuando practicaron drenaje y fistulotomía en casos de trayectos evidentes, y drenaron solamente cuando carecían de la certeza del reconocimiento de los puntos de origen y terminación del proceso. Les resultó mejor practicar fistulotomías que fistulectomías. Si reconocieron la existencia de un gran compromiso del aparato esfinteriano, colocaron sedales, al igual que en fistulas complejas y en pacientes propensos a la incontinencia.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿En qué casos tiene aplicación el sedal para tratar una fístula perianal?

- A. Cuando existe importante compromiso esfinteriano, fístulas complejas y pacientes propensos a la incontinencia.
- B. En la bartholinitis supurada.
- C. En casos de hemorroides internas sangrantes, para que el sedal produzca compresión en la base del pedículo venoso.
- D. Cuando se produce infección de un quiste pilonidal.

[Respuesta Correcta](#)

---

## ● PUNTOS CLAVE EN EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS

Seattle, EE.UU.

La prevención de la enfermedad coronaria comprende la detección y el tratamiento de las dislipidemias mediante la modificación del estilo de vida y el empleo de drogas hipolipemiantes, en especial, estatinas.

Heart 92(10):1529-1534, Oct 2006

*Autores:*

Paramsothy P, Knopp R

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

*Título original:*

Management of Dyslipidaemias

*Título en castellano:*

Tratamiento de las Dislipidemias

### Introducción

La enfermedad aterosclerótica es la principal causa de muerte en hombres y mujeres a nivel mundial. La creciente epidemia de obesidad –principalmente abdominal– señala la necesidad de una adecuada detección y tratamiento de los individuos con riesgo elevado. El estudio *Interheart* de infarto agudo de miocardio realizado en 52 países demostró que más del 90% del riesgo deriva de los factores de riesgo coronarios tradicionales: alteraciones de los lípidos plasmáticos, tabaquismo, diabetes (DBT), hipertensión, obesidad abdominal, factores psicosociales, consumo bajo de frutas y vegetales y sedentarismo. Los principales factores de riesgo son el tabaquismo y la dislipidemia. En la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria (EC) es fundamental el manejo de esta última enfermedad.

### Detección de dislipidemias

En todos los adultos debe evaluarse el perfil lipídico a partir de los 20 años, que incluye colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja (LDLc [*low-density lipoprotein cholesterol*]) y alta densidad (HDLc [*high density lipoprotein cholesterol*]) y triglicéridos (TG). Estos parámetros deben evaluarse más tempranamente en caso de obesidad o de antecedentes familiares de enfermedad aterosclerótica prematura o alteraciones primarias de lipoproteínas. Los valores elevados de apolipoproteína (Apo) B aislados pueden ser un indicador más preciso del riesgo aterosclerótico que las LDL. No obstante, las guías actuales de tratamiento se basan en el LDLc. Algunos estudios recientes señalan el beneficio de un tratamiento hipolipemiante más intensivo, en especial en pacientes de riesgo muy elevado, como aquellos que presentan enfermedad aterosclerótica establecida o factores de riesgo no controlados como síndrome metabólico y DBT.

Los pacientes que obtienen mayor beneficio de las estrategias preventivas son los que presentan enfermedad aterosclerótica (EC, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular e ictus) o los sujetos asintomáticos con alto riesgo de enfermedad aterosclerótica (múltiples factores que determinan riesgo a 10 años de mortalidad coronaria > 5% por el modelo SCORE, gran aumento de un factor de riesgo como LDL > 240 mg/dl, presencia de DBT, considerada equivalente de EC). Un aspecto esencial del tratamiento en todos los pacientes, independientemente del riesgo, es la modificación del estilo de vida (hábitos alimentarios saludables, actividad física, abandono del cigarrillo). Sin embargo, estas medidas no suelen ser suficientes.

Las guías para determinar las metas de concentraciones de lípidos se basan en el riesgo subyacente. El objetivo principal es el descenso de LDL, dado que su aumento se correlaciona con incremento del riesgo de EC. A diferencia de la clasificación de riesgo Framingham de EE.UU., el sistema SCORE europeo evalúa el riesgo a 10 años de eventos vasculares totales incluyendo los eventos fatales y no sólo el riesgo de EC.

Las guías del *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III* identifican los siguientes grupos de alto riesgo: enfermedad aterosclerótica establecida (EC, enfermedad vascular periférica, enfermedad cardiovascular), DBT y aquellos con riesgo de eventos coronarios a 10 años > 20%. El riesgo se calcula con el puntaje Framingham que considera la edad, el colesterol total, el tabaquismo, las HDL y la presión sistólica. Las omisiones importantes en ambos puntajes son los antecedentes familiares de EC, la intolerancia a la glucosa o la hipertrigliceridemia (HTG).

La meta de LDL en individuos de alto riesgo es < 100 mg/dl, en los de riesgo moderado (riesgo a 10 años de eventos coronarios de 10% a 20%), < 130 mg/dl y en los de bajo riesgo (riesgo a 10 años < 10%), < 160 mg/dl. Los pacientes de muy alto riesgo, con enfermedad aterosclerótica establecida y DBT, factores de riesgo no controlados y angina inestable reciente pueden beneficiarse con niveles de LDL < 70 mg/dl.

Los pacientes con múltiples alteraciones como obesidad abdominal y valores > 75° percentilo de LDL, TG, presión arterial o circunferencia de la cintura mostrarán bajos puntajes de riesgo a 10 años por las clasificaciones de riesgo empleadas generalmente. Aunque no cumplan criterios para síndrome metabólico, si sus factores de riesgo no están controlados, evolucionarán a síndrome metabólico, DBT o enfermedad cardíaca en el futuro, por lo que no deben ser considerados de bajo riesgo y se les debe indicar modificación de su dieta mediante la disminución de las grasas saturadas, incremento de la ingesta de frutas y vegetales, pescados, la realización de actividad física y el abandono del cigarrillo.

### **Tratamiento hipolipemiante**

Varios estudios clínicos han demostrado disminución de infarto agudo de miocardio y muerte con el empleo de estatinas en pacientes con EC establecida o sin ella.

### **Disminución de LDL**

Las estatinas son inhibidores competitivos de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, la enzima limitante de la síntesis de colesterol. Disminuyen principalmente el LDLc por el aumento de la expresión de receptores hepáticos para las LDL y reducción de las LDL circulantes. Además, reducen las concentraciones de fibrinógeno y la viscosidad sanguínea, activan la óxido nítrico sintetasa, disminuyen la proteína C reactiva y reducen levemente el nivel de TG y aumentan las

## HDL.

Los pacientes que reciben estatinas deben ser educados respecto de posibles síntomas de toxicidad hepática (fatiga, anorexia, náuseas) y muscular (miositis). En caso de elevación de las transaminasas > 3 veces el límite superior normal debe disminuirse la dosis de estatinas o suspenderlas. Las drogas que inhiben el sistema enzimático citocromo P450 3A4 o 2C9 pueden aumentar las concentraciones de estatinas y, por ende, la toxicidad. Estas drogas incluyen ácido nicotínico, ciclosporina, antifúngicos azólicos, macrólidos, inhibidores de la proteasa, verapamilo, amiodarona y nefazadona, entre otros. El gemfibrozil aumenta las concentraciones de estatinas mediante la inhibición de la glucuronidación.

En presencia de síntomas de miositis deben medirse los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) y las estatinas tienen que interrumpirse en caso de elevación de este parámetro > 10 veces el límite superior normal o de persistencia de los síntomas a pesar de la disminución de la dosis en pacientes con menor elevación de CPK. Otros efectos adversos de las estatinas incluyen *rash*, neuropatía periférica, insomnio o dificultad para concentrarse. Su administración está contraindicada en el embarazo y en la lactancia.

Las drogas que pueden combinarse con las estatinas para potenciar la reducción del LDLc son las resinas de intercambio aniónico (colestiramina) que ligan ácidos biliares a nivel intestinal e interrumpen su circulación enterohepática, por lo que incrementan la conversión hepática de colesterol en ácidos biliares. Sin embargo, no constituyen una alternativa efectiva en pacientes con HTG, dado que aumentan la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad.

Otra droga que puede combinarse con las estatinas para incrementar la reducción de LDL es el ezetimibe, que parece inhibir la absorción intestinal de colesterol.

## HTG

Los valores de TG > 1 000 mg/dl requieren farmacoterapia para evitar la pancreatitis y también pueden precisar tratamiento, en especial en pacientes con hiperlipidemia combinada (asociados con elevaciones modestas de LDL pequeñas y densas y HDL bajas), que se relaciona con mayor riesgo de EC prematura. El tratamiento de la HTG con gemfibrozil redujo los eventos en hombres con EC y se han observado resultados similares con fenofibrato y bezafibrato. Sin embargo, los fibratos no han demostrado reducir la mortalidad por todas las causas. El tratamiento inicial de la HTG comprende la reducción del consumo de grasas y azúcares simples. En pacientes con DBT, el control de la glucemia puede reducir los TG. La indicación de fibratos debe realizarse ante la persistencia de la HTG; activan los factores de transcripción nucleares PPAR-alfa (*peroxisome proliferator-activated receptor alfa*), que conduce al aumento de expresión del receptor de LDL y de los genes de Apo A y a la reducción de la expresión del gen de Apo CII. Además, los fibratos incrementan la oxidación de ácidos grasos en el hígado y disminuyen la secreción de lipoproteínas ricas en TG. Los efectos adversos de estos agentes incluyen síntomas gastrointestinales, disfunción eréctil, miositis, hepatitis y litiasis biliar.

### *HDL bajas*

El ejercicio aeróbico regular, la pérdida de peso, el consumo moderado de alcohol y el abandono del cigarrillo tienen efectos modestos respecto de la mejoría de HDL. En promedio, las estatinas las elevan un 10% y la niacina hasta 20% a 35%. Esta última droga aumenta las HDL mediante la inhibición de la captación hepática de Apo A1. Además, se observó reducción significativa de la incidencia de episodios nuevos de infarto agudo de miocardio en hombres luego de 5 años de tratamiento con niacina y de muerte, después de 15 años de terapia. Los efectos colaterales de la niacina abarcan rubor cutáneo, dispepsia, aumento de la glucemia (modesto, puede emplearse en DBT) y del ácido úrico.

## Dieta

La dieta característica baja en grasas y rica en carbohidratos no puede mejorar el trastorno metabólico en pacientes con resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Esta población puede beneficiarse con una ingesta de grasas de hasta el 35% del valor calórico total, principalmente

poliinsaturadas y monoinsaturadas. Deben evitar el exceso de grasas saturadas, de grasas *trans* y de azúcares simples. Los pacientes con dislipidemia deben incrementar el consumo de fibra (> 30 g/d) y de vegetales; además, tienen que ingerir pescados grasos 2 veces por semana y, aquellos con EC documentada, 1 g/d de ácidos grasos omega 3.

## Autoevaluación de Lectura

---

Indique qué tipo de factores de transcripción nucleares PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) activan los fibratos:

- A. Alfa.
- B. Beta.
- C. Gamma.
- D. Delta.

[Respuesta Correcta](#)

---

## ● NUEVAS OPCIONES TERAPEUTICAS EN PACIENTES CON TUMORES NEUROENDOCRINOS METASTASICOS

Göteborg, Suecia

El presente trabajo analiza la experiencia de un centro de referencia sueco en el tratamiento con trasplante hepático ortotópico o trasplante de múltiples órganos en pacientes con tumores neuroendocrinos con metástasis hepáticas.

Liver Transplantation 13(3): 327-333, Mar 2007

*Autores:*

Olausson M, Friman S, Ahlman H

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

University of Göteborg

*Título original:*

Orthotopic Liver or Multivisceral Transplantation as Treatment of Metastatic Neuroendocrine Tumors

*Título en castellano:*

Trasplante Hepático Ortotópico o de Múltiples Organos como Tratamiento de Tumores Neuroendocrinos Metastásicos

## Introducción

En los pacientes afectados por tumores neuroendocrinos que presentan metástasis exclusivamente en el hígado se cree que el trasplante hepático puede ser beneficioso. Sin embargo, este procedimiento no muestra resultados homogéneos entre los distintos centros donde se lleva a cabo. Hay características biológicas que parecen asociarse con mejores resultados, como son: pacientes jóvenes, enfermedad estable, carcinomas bien diferenciados, bajo grado de proliferación celular y ausencia de compromiso de los ganglios linfáticos del hilio hepático.

El presente trabajo muestra la experiencia de un centro de derivación sueco en el tratamiento con trasplante hepático o de múltiples órganos de pacientes con tumores neuroendocrinos. Se trata de una serie consecutiva de 15 pacientes seguidos a lo largo de ocho años (de 1997 a 2005). Todos los procedimientos se efectuaron con fines curativos en pacientes con tumores bien diferenciados que tenían un índice Ki67 (índice de proliferación) menor del 10%.

### **Materiales y métodos**

Entre enero de 1997 y septiembre de 2005 se realizaron 10 trasplantes hepáticos ortotópicos y 5 trasplantes de múltiples órganos con fines curativos en 15 pacientes que presentaban tumores neuroendocrinos extendidos al hígado. A 9 de los 10 pacientes que se sometieron a trasplante hepático se les realizó previamente la remoción (o en su defecto la exploración) quirúrgica del tumor primario junto con la resección de las metástasis ganglionares regionales. El paciente restante recibió el trasplante ante la sospecha de carcinoma hepatocelular que luego resultó ser un tumor neuroendocrino. De los 9 pacientes, 4 presentaron tumores del páncreas endocrino, otros 4 presentaron tumores carcinoides (dos de localización intestinal, otro bronquial, el restante rectal) y 1 paciente presentó un tumor de sitio primario desconocido. A aquellos enfermos que tenían glucagonomas o gastrinomas se les administró octreotide con el objetivo de reducir los niveles hormonales y controlar la sintomatología asociada con exceso hormonal. Aquellos enfermos con tumores carcinoides muy sintomáticos recibieron octreotide, prednisona, antihistamínicos y, en ocasiones, interferón alfa. El paciente con tumor de sitio primario desconocido recibió tratamiento con quimioterapia luego de la cirugía inicial y antes del trasplante. En 7 de los 10 pacientes que se sometieron al trasplante el grado de compromiso metastásico excedía el 50% del volumen hepático.

En los 5 pacientes que se sometieron a trasplante de múltiples órganos, la remoción tumoral y ganglionar y el trasplante se realizaron en un solo tiempo quirúrgico. En los primeros dos pacientes se conservó el intestino delgado nativo y el trasplante de múltiples órganos comprendió hígado, páncreas, duodeno, estómago y el tercio superior del intestino delgado. En los tres pacientes restantes se removió el intestino delgado nativo y se trasplantó en bloque estómago, hígado, páncreas, duodeno e intestino delgado.

El tratamiento inmunosupresor en los pacientes que recibieron trasplante ortotópico hepático consistió básicamente en globulina antilinfocítica para la terapia de inducción y tacrolimus asociado con corticoides como mantenimiento. La inmunosupresión fue menos uniforme entre los que se sometieron a trasplante de múltiples órganos, empleándose esquemas variados que incluyeron tacrolimus, esteroides, mofetil micofenolato, daclizumab, rapamicina y globulina antilinfocítica. Antes del trasplante, a todos los pacientes con tumores del páncreas endocrino se les determinó – por radioinmunoensayo– los niveles plasmáticos de hormonas peptídicas, y a todos los pacientes con tumores carcinoides, los niveles urinarios de los metabolitos de histamina y serotonina. Se determinaron, además, los niveles de cromogranina A y B (marcadores de tumores neuroendocrinos) antes y después del trasplante. Cada 6 meses los pacientes fueron examinados mediante centellografía con octreotide y tomografía computarizada.

### **Resultados**

Tras un seguimiento promedio de  $53.8 \pm 9.5$  meses, 8 de los 10 pacientes que recibieron trasplante hepático ortotópico están vivos y llevan una vida activa. Fallecieron dos; el primero, que tenía diagnóstico de insulinoma, falleció por recidiva tumoral 7 meses después del trasplante, y el segundo, que tenía diagnóstico de gastrinoma y que requirió varias reintervenciones quirúrgicas por recidiva tumoral, falleció 74 meses después del trasplante debido a una neumonía. En su

autopsia no se encontró tumor residual. En un paciente con tumor del páncreas endocrino no funcional se observó, 31 meses después del trasplante, recidiva tumoral a nivel hepático y ganglionar que requirieron resolución quirúrgica. Cinco años después del trasplante presentó metástasis en ambos lóbulos hepáticos, que han sido tratadas en forma paliativa con repetidas embolizaciones y ablación por radiofrecuencia. Otro paciente con tumor del páncreas endocrino no funcional presentó recidiva ganglionar a nivel de la cabeza del páncreas y también requirió tratamiento quirúrgico. Tras 70 meses de observación este paciente permanece libre de enfermedad. La paciente con el tumor de sitio primario desconocido presentó recidiva a nivel del hígado trasplantado que fue recientemente resecada. No presenta nueva recurrencia tras 17 meses de seguimiento. De los pacientes con tumores carcinoides, 2 permanecen libres de enfermedad y otros 2 –aquellos en quienes el intervalo entre la resección del tumor primario y el trasplante fue mayor– presentaron recurrencias. Uno de ellos tuvo recidiva ganglionar diseminada y el segundo presentó recidiva a nivel del hígado y la pelvis. Estos pacientes recibieron tratamiento con octeotrato.

De los 5 pacientes que recibieron trasplante de múltiples órganos, 2 murieron por causas relacionadas con el trasplante dentro de los 4 meses de efectuado este procedimiento y 1 falleció por recidiva tumoral 27 meses después del trasplante. De los dos pacientes que permanecen con vida, uno de ellos –tras 66 meses de seguimiento– tiene recurrencia tumoral y deterioro de la función renal, lo que contraindica la quimioterapia. El otro paciente está libre de enfermedad tras un seguimiento de 12 meses.

No se observó que factores como la edad al momento del trasplante, el sexo, el índice de proliferación celular (índice Ki67), el tiempo del diagnóstico hasta el trasplante o el volumen de la masa tumoral influyeran sobre el riesgo de recidiva. El tiempo promedio estimado de recurrencia fue 1.9 años.

## **Discusión**

En el presente trabajo se presentó una serie de casos –15 en total– de pacientes con tumores neuroendocrinos (endocrinos de cabeza, cuerpo o cola de páncreas y carcinoides) que tenían características consideradas de alto riesgo, como volumen tumoral mayor del 50% del volumen hepático, índice Ki67 elevado y edad por encima de los 50 años.

Un análisis retrospectivo previo de 19 pacientes con tumores neuroendocrinos que se sometieron a trasplante hepático ortotópico mostró que la presencia de una tasa de proliferación celular baja (índice Ki67 menor de 5%) se asociaba con mejor pronóstico. Sin embargo, en el presente trabajo se obtuvieron similares resultados en términos de supervivencia a pesar de haber incluido pacientes con índices de proliferación elevados (Ki67 mayor de 10%). De las variables analizadas (edad, volumen tumoral, índice Ki67 y tiempo desde el diagnóstico hasta el trasplante) ninguna tuvo influencia significativa sobre la tasa de recidiva tumoral.

Según lo observado en el estudio, la probabilidad de escapar a una recidiva tumoral luego de un trasplante ortotópico hepático o de un trasplante de múltiples órganos fue menor de 0.2 a los cinco años. A pesar de ello, los resultados advertidos en los pacientes sometidos a trasplante hepático son prometedores (supervivencia global a cinco años del 90%) y confirman que el procedimiento se asocia con adecuado control sintomático y con largos períodos libres de enfermedad en la mayoría de los pacientes.

El tratamiento convencional de pacientes con tumores del páncreas endocrino que presentan metástasis hepáticas consiste en cirugía de resección paliativa o en otras intervenciones como embolización de la arteria hepática o la ablación por radiofrecuencia, que se siguen con tratamiento de quimioterapia. Este enfoque terapéutico suele asociarse con una supervivencia a 5 años menor de 20%. Los pacientes con tumores carcinoides que se incluyeron en el estudio presentaban, en general, menores tasas de proliferación celular, mayor tiempo de evolución de la enfermedad y síntomas hormonales graves. Se incluyó un paciente con un tumor carcinóide de localización rectal –ubicación que en muchos trabajos se excluye– que presentó una evolución clínica muy favorable con 43 meses libres de recurrencias. Los autores creen que en algunos pacientes seleccionados, como en aquellos con metástasis hepáticas secundarias a tumores carcinoides o a tumores del

páncreas endocrino, el trasplante hepático puede ser una excelente alternativa terapéutica.

### Conclusiones

Los resultados del estudio confirman que el trasplante hepático ortotópico es un recurso terapéutico valioso en pacientes con tumores neuroendocrinos que tienen metástasis hepáticas irresecables. La experiencia con el trasplante multivisceral es todavía muy limitada para elaborar una conclusión acerca de su utilidad.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál fue la supervivencia a 5 años de los pacientes que se sometieron a trasplante hepático ortotópico?

- A. 90%.
- B. 65%.
- C. 36%.
- D. Menos del 10%.

[Respuesta Correcta](#)

---

## ANALIZAN LAS MODIFICACIONES EN LA FUNCION CARDIACA LUEGO DE LA PARTICIPACION EN UN MARATON

Hartford, EE.UU.

Los marcadores séricos de origen cardíaco aumentan luego de participar en un maratón y más aun en sujetos sin entrenamiento; este incremento no se ha correlacionado con lesión miocárdica significativa.

Circulation 114(22):2306-2308, Nov 2006

*Autores:*

Thompson PD, Apple FS, Wu A

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

*Título original:*

Marathoner's Heart?

*Título en castellano:*

¿El Corazón de un Maratonista?

El análisis de los riesgos y beneficios del ejercicio físico, en especial de aquel de alta exigencia, es tan antiguo como la medicina científica misma. Hipócrates, el padre de la medicina científica, en su libro Regímenes de salud incluyó un capítulo sobre entrenamiento atlético, en el que sugería que el ejercicio físico debía ser sólo una parte del estilo de vida saludable. Este médico fue contemporáneo de Pheidippides, un ateniense que en el año 490 a. de C. murió luego de correr 40 kilómetros desde Maratón hasta Atenas, con el fin de anunciar una victoria ateniense. Es posible que esa historia sea cierta sólo en parte y que, en realidad, el corredor no se llamara Pheidippides y la distancia recorrida haya sido mayor, ya que habría incluido un trayecto hasta Esparta, para reclutar más soldados, luego a Atenas para avisar que los espartanos no vendrían y, por último, de vuelta a Maratón, lo que equivaldría a un total de 500 kilómetros. Herodotus, el historiador más famoso de la época, señaló en sus libros que el corredor sobrevivió a este acontecimiento; 50 años más tarde, Eucles murió luego de correr hasta Atenas y, de esta forma, demostró los riesgos del esfuerzo físico prolongado.

Los atletas competitivos prosperaron en la Inglaterra victoriana debido a que se creía que el buen estado físico reflejaba conceptos éticos y morales, y que el corazón de un atleta representaba un concepto moral más que fisiológico. Estas ideas posteriormente se reflejaron en la carrera de botes entre Cambridge y Oxford, el ciclismo competitivo y las carreras de larga distancia, eventos que comenzaron a asociarse con preocupaciones por el riesgo cardíaco del ejercicio prolongado. De hecho, se había sugerido que el ejercicio físico exigente, por ejemplo en el remo, era una de las causas de muerte por enfermedad cardíaca más frecuentes. Estas preocupaciones sobre los remeros, ciclistas y corredores siguieron vigentes hasta el siglo XX y sólo fueron disipadas en parte por la demostración de los beneficios de la actividad física regular. El reconocimiento de que el ejercicio intenso o prolongado puede aumentar el riesgo de muerte súbita en individuos con enfermedad cardíaca oculta, generar rhabdomiólisis o conducir a hiponatremias ha permanecido como un foco de interés para la medicina.

En este artículo se presentó información sobre el daño cardíaco que aparece durante un maratón; los autores midieron marcadores bioquímicos como la troponina T (cTnT), el péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP [N-terminal probrain natriuretic peptide]) y efectuaron mediciones ecocardiográficas de la función cardíaca en 60 corredores, antes y a los 20 minutos de finalizar los maratones de Boston de 2004 y 2005 (carreras de 42 kilómetros).

En ninguno de los corredores se observó aumento de la cTnT previo a la carrera, pero el 60% tenía concentración mayor al percentilo 99 (( 0.01 ng/ml) luego del maratón y el 40% mostró niveles superiores a aquellos con los que se diagnostica necrosis miocárdica (( 0.03 ng/ml). La media de la concentración de NT-proBNP al finalizar el evento aumentó bruscamente con respecto al comienzo (desde 106 pg/ml a 182 pg/ml). El tamaño del ventrículo izquierdo y la fracción de eyección no se modificó, pero la presión sistólica de la arteria pulmonar, el volumen de fin de diástole del ventrículo derecho y el porcentaje de variación del área del ventrículo derecho –que permite estimar su función sistólica– disminuyeron. Además, se observó la reducción del llenado diastólico temprano del ventrículo izquierdo y aumento del llenado tardío, lo que indica disminución de la distensibilidad del ventrículo. Los cambios en la cTnT y el NT-proBNP se correlacionaron con modificaciones en la función cardíaca y con la reducción de la función sistólica del ventrículo derecho, que se correlacionó con el incremento de la cTnT. La variación del rendimiento cardíaco y de los niveles plasmáticos de cTnT y NT-proBNP fueron más notorios en los participantes menos entrenados ( $p = 0.03$  para la diferencia en la media entre grupos). Los sujetos que corrían un promedio menor de 35 millas por semana mostraron un incremento más significativo de las concentraciones de cTnT y NT-proBNP y reducción de la contractilidad del ventrículo derecho más notoria. No se observaron cambios en la albúmina modificada por la isquemia, aunque ésta sólo se utiliza como marcador de isquemia miocárdica cuando los niveles de cTnT son normales; además, las concentraciones de lactato y la disminución de albúmina que se producen durante el maratón pueden causar falsos negativos en la albúmina modificada por la isquemia, por lo que esa variable debe ser analizada con precaución.

En estudios previos sobre las modificaciones producidas por el ejercicio prolongado, al menos 10

trabajos señalaron el incremento de la cTnT, 5 el aumento de la concentración plasmática de NT-proBNP y al menos 6 sugirieron la disminución en la función sistólica o diastólica. Aunque estos resultados deben ser tenidos en cuenta, aún no hay suficiente información para concluir que el ejercicio físico prolongado causa lesión miocárdica clínicamente significativa. En primer lugar, no se ha demostrado que los maratonistas tengan mayor incidencia de insuficiencia cardíaca aunque, de todas formas, no se han realizado estudios a largo plazo y, de hecho, la presencia de individuos no muy entrenados en las maratones es un fenómeno novedoso; además, prácticamente en todos los estudios epidemiológicos sobre el ejercicio físico se han mostrado datos del beneficio cardiovascular derivado de esta actividad. Por otro lado, aunque se asume que los marcadores séricos que aumentan son de origen cardíaco, se deben considerar estudios previos que analizaron los incrementos de la creatinquinasa MB (CK-MB) para determinar el daño miocárdico asociado con ejercicios físicos exigentes. En esos estudios se observó que la CK-MB también aumentaba en el músculo esquelético de los corredores de largas distancias y que el porcentaje de esta enzima en el músculo gastrocnemio se incrementaba con el entrenamiento. Además, la CK-MB es la precursora de la creatinquinasa y se expresa en los músculos embrionarios. En consecuencia, como el ejercicio físico puede dañar el músculo esquelético, el proceso de reparación podría incluir el reclutamiento de fibras de regeneración primitivas, que contengan mayor nivel de CK-MB, que es liberada cuando el músculo se daña.

La cTnT también se desarrolla tempranamente, es la forma precursora de la isoforma TnT y está presente en el músculo esquelético de regeneración. Por ejemplo, en un estudio se observó en muestras del músculo esquelético de 8 de 13 pacientes con polimiositis y en 6 de 16 con distrofia de Duchenne. De todas formas, ese estudio no evaluó la presencia de la isoforma embrionaria de cTnT ni su concentración en los músculos de los corredores. En consecuencia, es más probable que la cTnT analizada sea de origen cardíaco. En modelos de ratas sometidas a ejercicio de nado intenso durante 5 horas se verificó el aumento de los niveles de cTnT y se detectó daño miocárdico a las 24 y 48 horas de finalizado el esfuerzo. El entrenamiento, sólo durante los 8 días previos a la prueba de nado, redujo la evidencia histológica de daño cardíaco.

La ecocardiografía y otros métodos no invasivos de medición de la función miocárdica son sólo estimativos del rendimiento cardíaco. En la población de este estudio, los resultados ecocardiográficos pierden validez dado que, por ejemplo, al utilizar éste método para medir la presión arterial, siempre se considera la presión en la aurícula derecha de 10 mm Hg y, sin embargo, la reducción del volumen intravascular disminuiría este valor; en consecuencia, se sobreestimaría la presión de la arteria pulmonar. Por otro lado, los participantes de este estudio redujeron su peso, en promedio, 3 libras pero esta disminución no refleja las modificaciones de los fluidos en el músculo. Este es un fenómeno que los fisicoculturistas utilizan antes de las competiciones, para que sus músculos aparezcan más inflados. Los índices de la función diastólica del ventrículo izquierdo también se modifican por las alteraciones del volumen intravascular y dependen de la frecuencia cardíaca. El promedio de esta frecuencia fue de 40 latidos por minuto más veloz luego de la maratón, y el llenado sistólico se redujo tempranamente, mientras que se incrementó más tarde. Los cambios en el rendimiento cardíaco se correlacionaron en forma directa con las modificaciones de los marcadores séricos de lesión y de manera inversa con el entrenamiento.

No se ha demostrado si la troponina cardíaca puede ser liberada en la lesión miocárdica reversible. Se ha señalado que el incremento de los marcadores miocárdicos se asocia con cambios irreversibles, aunque quizá haya una continuidad desde el daño reversible al irreversible, por lo que el daño no podría predecirse a partir de los marcadores. Recientemente, Lakkireddy y colaboradores observaron el incremento transitorio de la troponina cardíaca y del péptido natriurético cerebral, junto con alteraciones ecocardiográficas, en un paciente con lesión miocárdica originada por el microorganismo causante de la difteria; esto indicaría que la troponina puede ser liberada luego del daño reversible. Por otro lado, no se ha podido determinar si el péptido natriurético tipo B y el NT-proBNP pueden ser liberados luego de la lesión reversible o si son sintetizados después de correr largas distancias. En una prueba de ejercicio físico con radionucleidos, los pacientes con isquemia miocárdica mostraron niveles de NT-proBNP 4 veces

más altos que aquellos sin isquemia. Ese estudio mostró la relación inversa entre la liberación de los marcadores miocárdicos con la ventilación con concentración de oxígeno máxima, las millas entrenadas en las 8 semanas previas a la carrera, el tiempo de finalización de la competencia y la alteración muscular.

Según los autores, los resultados expuestos deben ser tenidos en cuenta con precaución y ampliarse con investigaciones posteriores que utilicen otros marcadores de daño miocárdico, como el cTnI. Se deberán determinar las secuelas a largo plazo del ejercicio prolongado en maratonistas con poco entrenamiento. También es importante establecer si el músculo esquelético es una fuente posible de los marcadores utilizados. Si bien este hecho es poco probable, sólo podrá descartarse luego de la realización de estudios adicionales, debido a la experiencia previa con CK-MB. Los médicos deben comprender que los marcadores miocárdicos se incrementan luego del ejercicio físico prolongado y que ese aumento requiere la confirmación por otros métodos, antes de asumir que los atletas sufrieron una lesión miocárdica por isquemia. Por último, señalan los investigadores, los participantes de estas competencias deben entrenarse en forma adecuada, dado que todos los marcadores que se relacionan con una posible disfunción miocárdica se incrementaron en quienes se encontraban menos preparados físicamente.

La información brindada en este artículo resulta preocupante debido al interés creciente y el aumento de la participación en competencias de alta resistencia. De todas formas, hay información convincente sobre los beneficios cardiovasculares de la actividad física regular, por lo que se requiere cautela para la evaluación de las posibles consecuencias cardíacas deletéreas de correr un maratón.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál de las siguientes aseveraciones es correcta respecto de los marcadores séricos de origen miocárdico luego del ejercicio físico prolongado?

- A. La troponina T se incrementa en igual proporción en individuos con entrenamiento y sin él.*
- B. El aumento de la troponina T y el péptido natriurético cerebral N-terminal asegura la existencia de daño miocárdico irreversible.*
- C. La presencia de troponina T involucra alteraciones sólo del músculo cardíaco.*
- D. Los participantes menos entrenados muestran un incremento más significativo de la troponina T.*

### Respuesta Correcta

---

## ● LA HIPOSMIA Y LA RINORREA PURULENTO SON LOS SINTOMAS QUE MEJOR PREDICEN RINOSINUSITIS CRÓNICA

Ann Arbor, EE.UU.

La hiposmia, la secreción purulenta y los criterios mayores establecidos por el Task Force Rhinology son los elementos que mejor predicen la presencia de rinosinusitis crónica

American Journal of Rhinology 21(2):159-163, Mar 2007

*Autores:*

Pynnonen M, Fowler K, Terrell JE

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

University of Michigan Health System

*Título original:*

Clinical Predictors of Chronic Rhinosinusitis

*Título en castellano:*

Factores Predictivos de Rinosinusitis Crónica

## Introducción

La rinosinusitis es una de las enfermedades más comunes; sin embargo, a pesar de su prevalencia alta, la rinosinusitis crónica (RSC) no es fácil de diagnosticar porque no existen parámetros estándar para ello. La RSC suele definirse en presencia de dos elementos: síntomas sugestivos durante al menos 12 semanas y signos de inflamación en el examen nasal, en la endoscopia o en la tomografía computada (TC). Aún así, en la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha ha sido difícil establecer con precisión una correlación convincente entre los síntomas de la RSC y los parámetros objetivos. De hecho, tal como lo define el *Task Force in Rhinology* (TFR), los criterios clínicos son poco específicos y se superponen con los que aparecen en otras patologías, entre ellas, desviación del tabique, rinitis, cefalea y migraña y reflujo. Por tal motivo, la sintomatología -aisladamente- no es útil para detectar RSC. Entre los estudios diagnósticos, la TC es uno de los más que se utilizan para determinar la magnitud y la gravedad de la enfermedad; no obstante, tampoco existe una correlación exacta entre los hallazgos tomográficos y los síntomas. Por ejemplo en comparación con la TC, el valor predictivo positivo de los síntomas de sinusitis sólo es del 65%. Existen otras manifestaciones clínicas que podrían asociarse más con las anormalidades en la tomografía. Por ejemplo, en un estudio se constató que la gravedad de la sumatoria de 5 síntomas -secreción nasal, obstrucción nasal, hiposmia, fatiga y trastornos del sueño- se correlaciona bien con la gravedad de los hallazgos patológicos en la TC. Asimismo, se ha visto que los enfermos con puntaje sintomático más alto son los que con mayor frecuencia tienen anormalidades en la TC; aún así, la correlación no siempre es fácil de precisar. El examen físico puede ser útil en el diagnóstico. Por ejemplo, la endoscopia nasal y la rinoscopia anterior después de la aplicación de un descongestivo pueden mostrar pólipos, edema o secreción purulenta en el meato medio. Aunque la TC y la endoscopia suelen ser necesarias para establecer el diagnóstico definitivo, ninguno de los dos procedimientos se asocia con una relación favorable en términos de costo y eficacia. La TC, además, es poco específica: se encuentran alteraciones en el 42% de los sujetos asintomáticos. Por lo tanto, es de gran necesidad determinar qué elementos clínicos podrían acompañarse de un mayor valor predictivo en pacientes con RSC.

Diversos trabajos previos mostraron que para la sinusitis aguda, el dolor maxilar, la rinorrea purulenta y la escasa respuesta a los descongestivos -entre otros criterios- predicen la enfermedad. En la RSC, la obstrucción nasal se correlaciona con los trastornos en la TC, algo que no parece ocurrir con la cefalea y el dolor facial. Esta revisión retrospectiva tiene por finalidad identificar aquellos síntomas que se asocian con mayor valor predictivo de RSC. Todos los pacientes evaluados tenían diagnóstico clínico de la enfermedad.

## Métodos

Se incluyeron pacientes derivados para estudio entre 1998 y 2000; la muestra de análisis estuvo integrada por 187 enfermos; en todos se realizó examen físico, endoscopia nasal y TC de senos paranasales. Se tuvieron en cuenta los antecedentes del paciente y los tratamientos previos médicos y quirúrgicos como así también las patologías asociadas. Los enfermos identificaron los

síntomas presentes diaria o semanalmente (manifestaciones crónicas) y los que se presentan en el contexto de una exacerbación (síntomas agudos) La RSC se definió según los criterios del TFR de 1997 -síntomas continuos durante 12 semanas; rinosinusitis aguda recurrente (4 o más infecciones por año) y exacerbaciones agudas de la RSC. En todos los casos, el diagnóstico se confirmó con endoscopía o con TC. Los autores recuerdan que algunos hallazgos endoscópicos se consideran marcadores de RSC: poliposis nasal grave, pólipos en el meato medio y secreción purulenta del meato medio. En cambio, la hipertrofia de los cornetes inferiores, las costras nasales, el edema difuso de la mucosa y el drenaje no purulento no tienen el mismo valor. Los signos tomográficos indicadores de RSC incluyen los niveles hidroaéreos y el engrosamiento importante de la mucosa. Los quistes de retención, la obstrucción del complejo osteomeatal y el engrosamiento mínimo de la mucosa, por el contrario, no son indicadores de RSC.

### Resultados

Se estudiaron 74 hombres y 113 mujeres; en 112 se estableció el diagnóstico de RSC mientras que en el resto se diagnosticaron "otras patologías". Noventa y tres de los pacientes con RSC tenían síntomas persistentes de más de 12 semanas de duración; 19 refirieron infecciones agudas recurrentes.

Los síntomas más frecuentes fueron la obstrucción nasal (70%), el drenaje posnasal (56%), la fatiga (45%) y la congestión (45%). La rinorrea purulenta crónica (*odds ratio*, OR de 2.2) y la hiposmia (OR de 2.3) fueron los factores que, individualmente o en combinación (OR de 3.8), predijeron mejor la presencia de RSC.

Las manifestaciones más frecuentemente referidas en el contexto de las exacerbaciones agudas fueron la rinorrea purulenta (55%), el dolor facial (51%) y la cefalea (48%). Ninguno de los síntomas agudos predijo significativamente RSC. Nuevamente, la rinorrea purulenta fue un parámetro altamente predictivo (OR de 2.6) mientras que la hiposmia alcanzó un significado marginal (OR de 1.8)

Dos o más de los síntomas mayores establecidos por el TFR (dolor facial, congestión, obstrucción nasal, secreción nasal e hiposmia) predijeron RSC (OR de 1.9) Por el contrario, la combinación de factores, por ejemplo de un criterio mayor más dos o más criterios menores (cefalea, fiebre, halitosis, fatiga, dolor dentario, tos y dolor auricular) no predijo RSC. Asimismo, la combinación de dos o más parámetros mayores o de un criterio mayor más dos menores se asoció con un valor predictivo más bajo que los criterios mayores, aisladamente.

### Discusión

Este trabajo, realizado en una clínica de otorrinolaringología, indica que los criterios del TFR predicen RSC (OR de 1.6) Además, dos de los componentes mayores -rinorrea purulenta e hiposmia- no sólo predicen individualmente RSC sino que cuando se presentan en combinación se asocian con un mayor valor predictivo aún.

Coincidentemente, algunos trabajos anteriores mostraron que la rinorrea purulenta y la hiposmia se correlacionan con las anomalías en la tomografía. Por lo tanto, en opinión de los autores, estas dos manifestaciones clínicas deberían ser incluidas en los criterios diagnósticos. Asimismo, el trabajo actual indica que los parámetros menores, individualmente o en combinación, no predicen RSC (en ocasiones pueden reducir el valor predictivo) De hecho, la eliminación de los factores menores de los criterios diagnósticos propuestos por el TFR mejora el valor predictivo. Debido a que los enfermos con infecciones agudas recurrentes podrían referir más síntomas agudos y menos manifestaciones crónicas mientras que en los sujetos con RSC persistente podría ocurrir el patrón inverso, en los estudios futuros se deberán analizar estos subgrupos particulares de pacientes para determinar el valor predictivo de los diversos síntomas. En conclusión, afirman los expertos, la rinorrea purulenta y la hiposmia son elementos que, individualmente, predicen RSC; la presencia de dos o más criterios mayores del TFR tiene la misma utilidad. Por el contrario, los criterios menores no parecen tener un buen valor predictivo diagnóstico de RSC. La confirmación de estos hallazgos será de gran importancia clínica.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Qué síntomas predicen mejor la presencia de rinosinusitis crónica?

- A. La hiposmia y la rinorrea purulenta.
- B. El dolor facial.
- C. La fiebre.
- D. La cefalea.

**Respuesta Correcta**

---

## ● LA ACUPUNTURA COMO OPCION TERAPEUTICA PARA LOS SOFOCOS POSMENOPAUSICOS

San Francisco, EE.UU.

La terapia con acupuntura individualizada se asoció con una reducción significativamente mayor de la intensidad pero no de la frecuencia de los sofocos en mujeres posmenopáusicas en comparación con placebo.

Maturitas 56(4): 383-395, Abr 2007

*Autores:*

Nir Y, Huang MI, Manber R

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

Stanford University School of Medicine

*Título original:*

Acupuncture for Postmenopausal Hot Flashes

*Título en castellano:*

La Acupuntura para los Sofocos Posmenopáusicos

### Introducción

Las mujeres pueden vivir menopáusicas una tercera parte de su vida. Los síntomas más comunes de la menopausia son los sofocos, que afectan aproximadamente al 75% de las mujeres posmenopáusicas. Estos síntomas vasomotores suelen comenzar 1 a 2 años antes de la menopausia y pueden persistir desde 6 meses hasta 10 años. Si bien para algunas mujeres los sofocos constituyen una mínima molestia, para otras pueden resultar incapacitantes y desgastantes, con afección de la capacidad de trabajo, sus vidas sociales, patrones de sueño y percepción general de la salud.

El tratamiento más efectivo para el alivio de los sofocos es la terapia de reemplazo hormonal

(TRH). Este tratamiento no es aplicable en muchas mujeres por diversos motivos, desde contraindicación absoluta hasta quejas subjetivas en relación con el tratamiento. Los resultados del estudio *Women's Health Initiative* (WHI) señalan que la TRH prolongada no es recomendable para la mayoría de las mujeres. A pesar del creciente interés por los fitoestrógenos (derivados de la soja) para los sofocos posmenopáusicos, las investigaciones sobre su eficacia no son concluyentes. Los estudios preliminares con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) muestran resultados prometedores, pero los efectos no se extienden a otros síntomas menopáusicos.

Sólo unos pocos estudios evaluaron la acupuntura para los sofocos posmenopáusicos. Una revisión de estudios sobre acupuntura para los sofocos posmenopáusicos concluyó que la mayoría de los estudios no son controlados y los resultados no son concluyentes. Dos estudios aleatorizados controlados no mostraron tampoco resultados definitivos. En uno de los dos estudios controlados se realizaron 14 sesiones terapéuticas de electroacupuntura en 10 puntos prefijados. Los resultados mostraron que 12 semanas de electroacupuntura se asociaron con reducción significativa en el número de episodios de sofocos que no difirió significativamente que las reducciones observadas en dos grupos de comparación, inserción de agujas superficial (13 participantes) y 2 mg de 17 betaestradiol (15 participantes). El segundo estudio aleatorizado controlado, con 10 sesiones de acupuntura en 12 puntos a 51 participantes, mostró que 5 semanas de tratamiento no modificaron los puntajes de sofocos en comparación con la acupuntura simulada (n = 52).

Por ello, los autores realizaron un estudio aleatorizado controlado con placebo para determinar si la acupuntura individualizada es una buena opción terapéutica para aliviar la intensidad y frecuencia de los sofocos posmenopáusicos. Un objetivo secundario fue evaluar el impacto del tratamiento sobre la calidad de vida. El estudio combinó el rigor científico de la medicina occidental con las fortalezas de la medicina tradicional china (MTC) en que los tratamientos se ajustan a los signos y síntomas clínicos de cada individuo.

## Métodos

Las participantes fueron convocadas mediante anuncios publicitarios en clínicas comunitarias. Se incluyeron mujeres entre 45 y 65 años sin menstruación durante al menos 6 meses o que habían sido ovariectomizadas bilateralmente al menos 6 semanas atrás o que presentaban una concentración basal de estradiol < 50 pg/ml y un nivel normal de TSH. Las participantes debían tener un promedio de al menos 7 sofocos moderados a intensos (incluyendo sudoración nocturna) durante 24 horas, o un promedio de al menos 70 sofocos por semana durante la fase inicial. Fueron clasificados como leves los episodios de sensación cálida no asociada con sudoración o interrupción de las actividades; moderados, sensación cálida asociada con sudoración pero con capacidad para retomar las actividades, e intensos, la sensación de calor asociada con sudoración de tal intensidad que la mujer debía interrumpir las actividades habituales.

Los criterios de exclusión fueron: trastornos endocrinos, neoplasia dependiente de estrógenos, trastornos psiquiátricos, alteración del nivel de TSH, estrógenos basales > 50 pg/ml, tratamiento para los sofocos en los 6 meses previos al estudio, enfermedades médicas inestables, drogas que afectaran los síntomas vasomotores (clonidina, veraliprida, ISRS, etc.) y tratamiento de acupuntura en el pasado año.

Durante la fase inicial del estudio, se realizaron análisis de laboratorio (TSH, estradiol). Las mujeres debían emplear un diario para registrar la aparición e intensidad de cada episodio de sofoco. Las participantes informaron los resultados por teléfono o por correo electrónico diario. Cumplieron los criterios de inclusión 29 mujeres, que fueron asignadas al azar a acupuntura activa o acupuntura placebo por 5 acupunturistas autorizados. Los tratamientos comprendieron 9 sesiones, 2 veces por semana durante las primeras 2 semanas y una vez por semana durante las 5 semanas restantes.

Cada tratamiento activo comprendió 5 a 7 puntos terapéuticos activos; 3 de 6 puntos abordaron el patrón primario de sofocos definido por la MTC y 1 a 2 puntos, los patrones secundarios definidos por la MTC. Las agujas fueron colocadas en los puntos elegidos y estimularon en forma moderada

hasta alcanzar la sensación qi y se dejaron durante 20 minutos.

Para los tratamientos placebo, se eligieron 5 a 7 puntos simulados de 10 puntos no válidos localizados fuera de los canales de acupuntura y se colocaron agujas placebo que no penetraron la piel.

Para los grupos activo y placebo, los participantes clasificaron los síntomas de acuerdo con la evaluación de la MTC y el acupunturista describió los síntomas físicos basados en la MTC, incluyendo una descripción del pulso del paciente en varias posiciones y una descripción de la lengua. Se tomó una foto de la lengua antes de la primera sesión de tratamiento.

Durante la fase de tratamiento, las participantes continuaron registrando la gravedad y frecuencia de los sofocos. Los acupunturistas revisaron los diarios una vez por semana y evaluaron los efectos colaterales en cada sesión (dolor en la colocación de las agujas, irritación o picazón cutánea, edema, hemorragia, hematoma, sensación de debilidad o náuseas, etc.).

Respecto de la fase de seguimiento, una semana después de la última sesión terapéutica, las pacientes recibieron un tratamiento adicional (sesión 10) y se les informó qué tipo de terapia habían recibido. La semana posterior al décimo tratamiento no fue incluida en el análisis del resultado principal ya que las participantes conocían el tipo de tratamiento recibido.

Durante el mes siguiente, los participantes no recibieron el tratamiento activo y se les permitió elegir cualquier tratamiento para los sofocos.

El criterio de valoración primario fue un índice global de intensidad y frecuencia de los sofocos durante 24 hs obtenido de los diarios de las participantes. Para determinar la intensidad de los sofocos, los investigadores calcularon un puntaje mediante la división de la intensidad de los sofocos ( $1 \times n^\circ$  sofocos leves +  $2 \times n^\circ$  sofocos moderados +  $3 \times n^\circ$  sofocos intensos) por el número total de sofocos por un día particular. El puntaje de intensidad osciló entre 1 y 3. La calidad de vida se evaluó mediante un cuestionario específico que tiene cuatro subclases (vasomotor, psicosocial, físico y sexual).

Las agujas placebo eran retráctiles, conferían igual impacto psicológico que las agujas activas, pero eran colocadas en puntos de acupuntura simulados.

## Resultados

De 244 posibles participantes elegidas entre 2003 y 2004, fueron excluidas 215. Los análisis primarios (cambio porcentual en la intensidad y frecuencia de los sofocos y modelos de regresión aleatorizados) se basaron en la muestra con intención de tratar (ITT) (29 mujeres aleatorizadas). No se observaron diferencias significativas de base entre los grupos con tratamiento activo o placebo respecto de la intensidad y frecuencia de los sofocos, índice de masa corporal, edad de menopausia, años desde el último período menstrual y antecedente de TRH. No obstante, las mujeres del grupo con tratamiento activo tenían significativamente mayor edad que las del grupo placebo. Entre las que habían recibido TRH, el tiempo transcurrido desde la última terapia con TRH fue menor en el grupo activo, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa.

### *Intensidad de los sofocos*

Se observó una mayor reducción porcentual en la intensidad de los sofocos en las participantes que recibieron tratamiento activo (24.5%) en comparación con las que recibieron placebo (4.41%). En el análisis de varianza ANOVA mostró reducción significativa en la intensidad de los sofocos para el grupo activo pero no para el placebo.

### *Frecuencia de los sofocos*

La prueba de Mann-Whitney no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. Las mediciones repetidas de varianza (ANOVA) dentro de cada grupo de tratamiento mostraron una reducción significativa en la frecuencia de sofocos en ambos grupos ( $p < 0.001$ ).

### *Mediciones de calidad de vida*

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos entre el inicio y el final del tratamiento en ninguna de las cuatro subescalas aplicadas. Las mediciones repetidas

ANOVA dentro de cada grupo mostraron una reducción significativa en la subescala vasomotora de calidad de vida en ambos grupos ( $p < 0.001$ ).

### *Seguimiento*

Los investigadores obtuvieron datos de seguimiento en 22 participantes (6 abandonaron el tratamiento). Cuatro participantes de cada grupo iniciaron tratamientos de su elección para los sofocos (2 en cada grupo, eligieron acupuntura; 2 TRH, y 1, hierbas).

### **Discusión**

Los tratamientos activo y con placebo produjeron efectos significativamente diferentes sobre la intensidad de los sofocos (reducción de 24.5% frente a 4.41%), pero no sobre la frecuencia (reducción de 42.2% frente a 32%). Las participantes que recibieron acupuntura activa presentaron mejoría significativa en la intensidad y frecuencia de los sofocos mientras que las del grupo placebo experimentaron una reducción significativa en la frecuencia pero no en la intensidad de los sofocos.

Para la investigación sobre acupuntura, un desafío constante es hallar un placebo efectivo y realista. Los placebos en acupuntura toman tres formas: acupuntura no específica, acupuntura simulada y empleo de agujas placebo. La acupuntura no específica consiste en colocar agujas en puntos de acupuntura válidos que, de acuerdo con la MTC, no abordan los síntomas blanco. La acupuntura simulada consiste en colocar agujas fuera de los canales de acupuntura. Las agujas placebo simulan la sensación de la acupuntura sin penetrar la piel. Como estudios previos mostraron que 40% de los participantes pueden detectar la diferencia entre agujas activas y placebo en los puntos activos, el tratamiento con placebo del presente estudio combinó el empleo de agujas placebo con puntos simulados. Sin embargo, esto se asoció con diferentes expectativas del paciente respecto de los resultados.

Otro punto es la duración del tratamiento de acupuntura para los sofocos. Las participantes del grupo activo continuaron mejorando durante la última semana de tratamiento mientras que en el grupo placebo, las mujeres experimentaron una mejoría inicial en la intensidad de los sofocos, que luego se mantuvo.

Por tanto, la acupuntura individualizada es una terapia prometedora para los sofocos en mujeres posmenopáusicas. A pesar de la muestra relativamente pequeña y del tratamiento con acupuntura placebo no del todo óptimo, el presente estudio mostró una diferencia significativa respecto de la disminución de la intensidad de los sofocos en mujeres posmenopáusicas tratadas con acupuntura en comparación con las que recibieron placebo.

Los autores concluyen que se requieren estudios bien diseñados, a gran escala, de mayor duración para determinar la eficacia de la acupuntura para los sofocos posmenopáusicos.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

Señale cuál de los siguientes procedimientos corresponde a la acupuntura placebo:

- A. Colocar agujas en puntos de acupuntura válidos que, de acuerdo con la medicina tradicional china, no abordan los síntomas blanco.**
- B. Colocar agujas fuera de los canales de acupuntura.**
- C. Emplear agujas placebo, que simulan la sensación de la acupuntura sin penetrar la piel.**
- D. Todas son correctas.**

[Respuesta Correcta](#)

---

## **MÉTODOS PARA EVALUAR LA RELACION ENTRE REFLUJO GASTROESOFAGICO Y OTITIS MEDIA SECRETORA EN ADULTOS**

Nagoya, Japón

El reflujo gastroesofágico puede ser una causa de otitis media secretora; esta asociación puede estudiarse mediante la medición de pepsinógeno I en muestras de líquido del oído medio y el cuestionario sobre frecuencia de síntomas de reflujo gastroesofágico.

Acta Oto-Laryngologica 127(5): 470-473, 0 2007

*Autores:*

Sone M, Yamamuro Y, Nakashima T

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

Nagoya University Graduate School of Medicine

*Título original:*

Prediction of Gastroesophageal Reflux in Otitis Media with Effusion in Adults

*Título en castellano:*

Predicción del Reflujo Gastroesofágico en Otitis Media Secretora en Adultos

### **Introducción**

El reflujo gastroesofágico (RGE) provoca diversas manifestaciones de lesiones supraesofágicas, que afectan a la laringe, faringe, cavidad nasal y oído medio. Sin embargo, aún no resulta del todo clara la relación causal entre el RGE y los trastornos supraesofágicos. Un estudio realizado en animales sugirió que el RGE es responsable de varios trastornos de la laringe. Además, varios estudios clínicos han demostrado que la laringitis también podría atribuirse al RGE. Asimismo se ha investigado la posible participación del RGE en la sinusitis crónica resistente y la literatura médica respalda una asociación entre ambos.

Los trabajos que confirmaron la presencia de pepsina en el líquido (derrame o secreción) en el oído medio (LOM) de niños aportaron pruebas de la relación causal entre el RGE y la otitis media. El RGE pueden intervenir en la aparición de trastornos del tímpano, tanto en forma directa como indirecta.

Los estudios en animales han revelado que los agentes causales más probables son el pH ácido y la presencia de pepsina, que puede provocar complicaciones laringeas y disfunción de la trompa de Eustaquio debido a RGE.

Las células gástricas producen pepsinógeno, que es convertido a pepsina en presencia de ácido. El reflujo de ácido a zonas supraesofágicas ocurre en forma transitoria. Un método no invasivo sugerido para confirmar la presencia de RGE ha sido la detección de pepsina en la saliva. No obstante, ésta se detecta en la saliva sólo en forma ocasional.

La mayoría de los pacientes ambulatorios con otitis media secretora (OMS) no suelen consultar al médico y los estudios para detectar RGE son de difícil aplicación, incluida la endoscopia.

Recientemente se ha introducido un cuestionario para la evaluación objetiva de los síntomas en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). En adultos, a diferencia de lo que

ocurre en los niños, los estudios de OMS en relación con el RGE son limitados. Por ello, los autores realizaron un trabajo en 58 adultos para determinar la presencia de una relación causal entre RGE y OMS. Para ello, emplearon el cuestionario mencionado y midieron los niveles de pepsinógeno en el LOM como consecuencia de otitis media en adultos para determinar la existencia de RGE e investigaron la prevalencia de OMS en asociación con RGE.

### **Materiales y métodos**

En total fueron incluidos en el presente estudio 58 sujetos con OMS (26 hombres y 32 mujeres, con edades comprendidas entre 29 y 93 años; edad promedio, 64.5 años) que consultaron en forma ambulatoria en un centro de derivación y en un hospital universitario. Los pacientes fueron evaluados para determinar si presentaban alguno de los síntomas de RGE. También se investigaron las manifestaciones otorrinolaringológicas. Los participantes debieron responder un cuestionario de la escala de frecuencia de los síntomas de RGE (FSSG). El cuestionario FSSG –que fue introducido para la evaluación objetiva de síntomas en sujetos con ERGE– comprende 12 de 50 preguntas a las que estos pacientes responden frecuentemente en forma afirmativa. Las 12 preguntas indagan la presencia de: pirosis, distensión estomacal, sensación de estómago lleno luego de las comidas, malestar después de comer, pirosis después de comer, sensación quemante en la garganta, masaje inconsciente del pecho, sensación de plenitud luego de las comidas, dificultad al tragar, ascenso de líquido ácido hacia la garganta, eructos frecuentes o pirosis al agacharse. Se asignó puntaje a estas preguntas para indicar la frecuencia de los síntomas: 0 = nunca; 1 = ocasionalmente; 2 = algunas veces; 3 = frecuentemente,; y 4 = siempre. Esto ha demostrado buena correlación con los estudios endoscópicos. El diagnóstico de RGE puede realizarse con un puntaje del cuestionario FSSG de al menos 8 puntos.

Se obtuvo una muestra de LOM mediante aspiración con aguja fina. En caso de OMS bilateral, la muestra fue tomada del oído con mayor LOM. Las muestras fueron examinadas para determinar pepsinógeno I y II mediante inmunoensayo enzimático quimioluminiscente.

### **Resultados**

La mayoría de las muestras de LOM contenían pepsinógeno I en diversas concentraciones hasta 3 000 ng/ml. En contraste, las concentraciones de pepsinógeno II fueron bajas, sólo alcanzaron 13.2 ng/ml. En 8 de los casos las etiologías eran conocidas (3 luego de cirugías auditivas, 2 con posterioridad a viajes en avión y 3 casos de otitis media aguda). Las muestras de 7 de estos 8 pacientes tenían concentraciones de pepsinógeno < 12 ng/ml. Ninguno de ellos presentaba síntomas de RGE por lo que fueron excluidos de los estudios posteriores.

De los 50 sujetos restantes, 38.5% de aquellos con puntajes en el cuestionario FSSG de al menos 8 puntos presentaban concentraciones de pepsinógeno en el LOM > 500 ng/ml, mientras que ninguno de los 37 individuos con puntajes < 8 puntos mostraba tales niveles. De 8 pacientes con puntajes en el cuestionario FSSG de al menos 8 puntos, con concentraciones de pepsinógeno < 500 ng/ml, 2 ya habían recibido tratamiento para ERGE con inhibidores de la bomba de protones (IBP). La OMS fue detectada en ambos oídos en 10 de 13 pacientes (77%) con puntajes en el cuestionario FSSG de al menos 8 puntos y en 7 (18.9%) de aquellos con puntaje < 8 puntos. Más de la mitad de los pacientes que participaron en el estudio habían concurrido una vez al hospital. El tratamiento con IBP fue administrado debido a reflujo a sólo 4 sujetos con un puntaje elevado en el cuestionario FSSG. En estos pacientes también estuvo disponible la concentración sérica de pepsinógeno. Las concentraciones en el LOM de 3 de ellos fueron 17 a 83 veces superiores que en el suero. Luego del tratamiento, las concentraciones de pepsinógeno disminuyeron, así como el puntaje del cuestionario FSSG.

### **Discusión**

De las lesiones supraesofágicas que se cree están relacionadas con el RGE, se ha propuesto que varias manifestaciones ocurren en la laringe. La literatura médica apoya una potencial asociación causal entre el RGE y la sinusitis y la neoplasia laríngea. No obstante, no se describe diferencia en la incidencia de otitis media en lactantes o niños con antecedente de RGE en comparación con los

controles. Los hallazgos de una elevada concentración pepsina/pepsinógeno en LOM de niños podría atribuirse a que la regurgitación hacia la faringe es más frecuente en niños que en adultos. El cuestionario FSSG fue introducido para la evaluación objetiva de los síntomas en pacientes con ERGE y ha demostrado buena correlación con los estudios endoscópicos. Cuando el punto de corte fue ubicado en los 8 puntos mostró elevada sensibilidad. En los pacientes con puntajes de al menos 8 puntos se pudo realizar el diagnóstico de RGE.

El presente estudio demostró que el porcentaje de pacientes con concentraciones de pepsinógeno en el LOM > 500 ng/ml fue superior en aquellos con puntajes en el cuestionario FSSG de al menos 8 puntos (con síntomas de RGE) en comparación con aquellos con puntajes inferiores (sin síntomas de RGE). Más aun, se observó más alta frecuencia de OMS bilateral en un mayor porcentaje de pacientes con puntajes de 8 puntos o más. Esto parece sugerir que el RGE es una causa subyacente de OMS. Parece razonable asumir que la enfermedad sea bilateral si el RGE fuera un factor causal de OMS. Dos pacientes con puntajes en el cuestionario FSSG de al menos 8 puntos habían recibido tratamiento con IBP. Esto podría resultar en concentraciones de pepsinógeno inferiores a 500 ng/ml en el LOM.

Más de la mitad de los sujetos incluidos en el presente estudio habían consultado una vez en el hospital, pero no se aplicaron otros estudios que determinaran el RGE, como la endoscopia digestiva alta. Los estudios endoscópicos son invasivos y estresantes para los pacientes, especialmente si éstos sólo presentan síntomas en el oído. Más aun, los estudios han demostrado que el monitoreo de pH de 24 horas podría no ser el método de referencia ideal para el diagnóstico de RGE. Los autores comentan que el empleo del cuestionario FSSG podría permitir la evaluación objetiva del efecto terapéutico de los IBP, como se demuestra en este estudio.

El presente trabajo demostró que el LOM contenía mayores concentraciones de pepsinógeno en pacientes con síntomas de RGE que en aquellos asintomáticos. Si bien la etiología de la OMS es multifactorial, la medición de pepsinógeno en el LOM puede ser empleada para determinar la presencia de RGE. Los autores sugieren considerar el tratamiento para el RGE en pacientes con manifestaciones en el oído, especialmente en aquellos que presentan síntomas relacionados con el reflujo.

### **Conclusiones**

La medición de pepsinógeno I en muestras de líquido proveniente del oído medio de pacientes con otitis media secretora y el cuestionario de frecuencia de síntomas de reflujo gastroesofágico son herramientas útiles para evaluar la presencia de reflujo gastroesofágico.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**Señale cuáles de los siguientes son síntomas de reflujo gastroesofágico:**

**A. Pirosis.**

**B. Ascenso de líquido ácido hacia la garganta.**

**C. Eructos frecuentes y Sensación quemante en la garganta.**

**D. Todas son correctas.**

**Respuesta Correcta**