MENSAJE A LOS MIEMBROS DE NUESTRA SOCIEDAD

Héctor Marcano *

Estimados colegas internistas venezolanos:

Por todos es sabida la situación difícil que nuestra Sociedad ha tenido que sortear en el pasado reciente y que tantos sinsabores nos proporcionó. Sin embargo, al final privaron la sensatez y el sentimiento unitario que siempre han caracterizado a la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, y hoy nuestra organización resurge fuerte y comprometida con un futuro lleno de retos para nuestra especialidad, que requerirán de toda nuestra determinación e imaginación para enfrentarlos con éxito. Por ello considero importante transmitir a todos los internistas miembros de la SVMI un mensaje de con- fraternidad, unidad y trabajo conjuntos.

Es necesaria nuestra unión y trabajo, porque hoy en día la Medicina Interna, nos guste o no, querámoslo o no, enfrenta un proceso crítico cuyas raíces se remontan varias décadas en el pasado y que tiene que ver con nuestra identificación como especialistas de alto nivel por parte del público, de los organismos empleadores y hasta de los colegas de otras especialidades.

Tiene que ver también con el debilitamiento de las bases filosóficas de la Medicina Interna en muchos cursos de postgrado del país,lo que ha traído como consecuencia la producción de subespecialistas sin el sustento doctrinario tan característico del médico internista, y además con una autoestima disminuida, al sentirse, a veces, desprovisto de las herramientas

necesarias para hacerle frente de manera eficaz a la avalancha tecnológica que cada día pretende desdibujar la figura del médico humanitario y holístico representado claramente por el internista.

No menos cierto es que a esa menor autoestima puede contribuir la remuneración, muchas veces manera injusta con relación a colegas de otras especialidades.

Este crudo análisis no pretende ser en modo alguno pesimista. Precisamente, encarna el reto más importante que debemos encarar y que está representado por el mantenimiento de la vigencia del internista en un mundo médico altamente tecnificado, una medicina de alto costo económico y un ambiente deshumanizado en el ejercicio diario de nuestra profesión. Ello encarna una redimensión del papel del internista dentro del equipo de salud, un replanteamiento de su perfil y la modernización, actualmente en curso, de los planes curriculares de postgrado que adecúen al nuevo egresado a las actuales condiciones que rigen el desempeño profesional de la medicina interna.

Debemos dirigir nuestros esfuerzos hacia la construcción de un internista moderno, sólidamente formado, doctrinariamente inquebrantable, con amplio dominio de las herramientas que nos ofrece la medicina actual (Epidemiología Clínica, Medicina Basada en Evidencias y otras tantas) y que sea ante todo útil al paciente y al país. La Sociedad

^{*}Presidente de la Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, 2001-2003

Venezolana de Medicina Interna debe liderizar este proceso de cambios y debe realizar las propuestas necesarias en este sentido haciendo sentir su influencia de una manera sistemática y organizada en los diferentes cursos de postgrado.

Otro importante reto que se nos presenta es el referente a la proyección de nuestra especialidad: informar al público y a los organismos empleadores acerca de capacidades multifuncionales de un médico internista. ¿Quién de nosotros no se ha sentido incómodo cuando algún paciente nos pregunta qué es lo que hacemos como médicos? ¿O si somos lo mismo que un interno? O cuando nos dicen "sí ya sé, es usted el que me refiere al otro médico". Hasta se ha considerado el cambiar el nombre de la especialidad por el de "Médico de adultos". Sin embargo creo que responsabilidad nuestra como Sociedad Científica el resolver apropiadamente las confusiones; además de interrogantes y promover, ante la comunidad, utilidades y fortalezas, las cuales siguen siendo únicas en el quehacer médico.

Es por ello, que los médicos internistas debemos salir de nuestras oficinas, consultorios y proyectarnos hacia la población de nuestros diferentes estados. Es vital asumir compromiso auténtico con nuestros enfermos y nuestras comunidades y hago un llamado a todos las Juntas Directivas de los Capítulos y a los internistas no agrupados en los diversos estados que aún no cuentan con Capítulos formales, a organizar eventos de divulgación médica dirigido al público en general, en la seguridad de que contarán con toda la ayuda logística que la SVMI pueda proveer.

Siguiendo la idea anterior, mención especial deberá tener el apoyo a la creación de nuevos Capítulos, en procura de tener uno por cada entidad federal, viejo anhelo de nuestra Sociedad y ahora reforzado con la facilidad que

nos brindan los nuevos estatutos de la SVMI, los cuales contemplan la figura del Capítulo provisional. En tal sentido nos complace anunciar la fundación del Capítulo Neoespartano, presidido por el Dr. Félix Amarista Álvarez y al cual auguramos larga vida y deseamos el más rotundo de los éxitos, comenzando por las próximas Jornadas Orientales a celebrarse durante el segundo semestre de este año en la ciudad de Porlamar.

Con respecto a nuestro máximo evento, el Congreso Nacional, se llevará a cabo en Mayo del año 2003 y desde ya les invitamos a participar con entusiasmo y alegría en la gran fiesta de la Medicina Interna nacional.

Queridos colegas internistas: la dirección de la SVMI ha sido asumida por un equipo de internistas jóvenes comprometidos a fondo con nuestra organización y sus principios. La mayoría de ellos sin experiencia previa en la Junta Directiva Nacional, pero con los mayores deseos de hacer crecer a la Sociedad y luchar por el rescate de nuestra especialidad. Nos hemos juramentado ante las atentas miradas de nuestros ex-presidentes y de un grupo de colegas de la más alta jerarquía y formación humana y académica, y que representan la reserva moral y ética de nuestra Sociedad.

Se podrá sentir inquietud por el arribo de este grupo de "muchachos" a las posiciones directivas de la Sociedad Científica más fuerte del país. Pero, en nombre de todos nosotros, les digo que pueden estar tranquilos, puesto que las enseñanzas generosamente dadas, los consejos impartidos y las banderas que nos han transferido no quedarán en el olvido, sino que serán semillas en tierra fecunda para hacer cada vez mejor v más consistente ideológica v humanamente а la Socieda Científica Venezolana que agrupa en su seno (v discúlpenme la inmodestia) a la península de la inteligencia médica nacional.

SILICOSIS MODULAR COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE UN TUMOR DE MEDIASTINO

Fernando Guzmán Toro, Dimas Morales, Rolando Torres (h), Rolando Torres

RESUMEN

La silicosis es una enfermedad que depende de la inhalación de la sílice o mezclas con otros minerales y se ha observado en cortadores de granito, trabajadores de la fundición y de la industria de la construcción, presentándose como una enfermedad de comienzo agudo caracterizada por una neumonitis intersticial. Se presenta el caso de un paciente con antecedentes de trabajo en la industria del cemento quien consulta por disnea, tos y adenomegalias mediastinales en la radiografía y tomografía de tórax, que hacen sospechar un mediastino. tumor de Se realizó mediastinoscopia evidenciándose múltiples ganglios de color negro y el histopatológico reportó la presencia de nódulos hialinos dispuestos en capas y una fibrosis pleural con formación de nódulos en la biopsia de pulmón, Se inicia tratamiento médico y el paciente evolucionó satisfactoriamente.

Palabras claves: Silicosis, sílice, neumonitis, nódulos, pulmón.

ABSTRACT

Silicosis is due to silica inhalation or mixtures with other minerals and it has been observed in granite cutters, foundry construction workers, presenting like an illness of acute beginning characterized by an interstitial pneumonitis. The case of a cement industry worker who consulted with dyspora, cough and enlargement of mediastinal ganglia in the chest x-ray and

tomography that made us suspect a mediastinal tumor is reported. The mediastinoscopy showed multiple black ganglia and the histopathological study reported the presence of hyaline nodules in layers and a pleural fibrosis with nodules in the lung biopsy. Medical treatment was prescribed and the patient improved.

Key words: Silicosis, silica, pneumonitis, nodules, lung.

INTRODUCCIÓN

Las neumoconiosis y las enfermedades pulmonares profesionales son producidas por la inhalación de polvos, gases o humos. Se clasifican en las producidas por polvos inorgánicos como la sílice, carbón, metales; polvos biológicos u orgánicos como el bagazo de caña, malta, paja, algodón, y por productos químicos como amoníaco, cloro, mercurio y cadmio.

La silicosis depende de la inhalación de la sílice o mezclas con otros minerales y se ha observado en cortadores de granito, trabajadores de fundición v de la industria de la construcción. presentándose como enfermedad de comienzo agudo caracterizada por una neumonitis intersticial. Ng y Phoorn observaron en 219 trabajadores de la industria de granito, una incidencia de silicosis de 12.5% y reportan que una de las principales causas de muerte en pacientes con silicosis fueron las

^{*} Adjunto al Servicio de Cirugía de Tórax del Hospital Universitario de Maracaibo.

^{**} Jefe del Servido de Cirugía de Tórax del Hospital Universitario de Maracaibo.

^{***} Residente del Servido de Cirugía de Tórax del Hospital Universitario de Maracaibo.

^{*****} Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico de Maracaibo.

complicaciones respiratorias.² Bagchi ha obser vado que la incubación de macrófagos con partículas de sílice produce un aumento en la síntesis de colagenasa que es responsable de la toxicidad de los silicatos y de sus efectos en el parénquima pulmonar.³ Lesur y Cantin han observado que la sílice estimula la hipertrofia e hiperplasia de los neumocitos Tipo II que se acompañan de la acumulación de fosfolípidos en el pulmón.^{4,5} Craighead y Emerson describen en estudios anatomopatológicos de pacientes con silicosis, la presencia de fibrosis perivascular, peribronquial, intersticial, máculas y nódulos silicóticos.⁶

La silicosis en trabajadores de la industria del cemento es poco conocida. Tornling y Tollqvist consideran que existe una menor exposición a la sílice en estos trabajadores; sin embargo, se han reportado casos de silicosis.⁷

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente de 51 años de edad, trabajador de la industria de cemento 8 años antes de su ingreso, quien consultó por presentar cuadro clínico caracterizado por disnea a medianos esfuerzos y pérdida de 20 Kgr de peso. En la radiografía de tórax (Figura 1) se observó ensanchamiento del mediastino anterosuperior con calcificación de ganglios peribronquiales y en la tomografía de tórax (Figuras 2 y 3) se observó imagen densa en mediastino anterosuperior que sugiere un tumor de mediastino.

Laboratorio: Hb: 10.6 gr/dL, Hto: 32%, leucocitos: 4.730 cel/mm³, plaquetas: 218.000 cel/mm³, alicemia: 96.8 mgr/ dL. Se realizó mediastinoscopia que reportó la presencia de múltiples nódulos de color negro. El estudio histopatológico reveló la presencia hiperplasia de células reticulohistiocitarias v numerosos linfocitos cargados con pigmento antracótico, con proliferación de fibroblastos y presencia de tejido linfoide, con la presencia de células multinucleadas tipo cuerpo extraño, observándose en algunos fragmentos la presencia de nódulos hialinos, dispuestos en capas concéntricas tipo nódulo silicótico o silicoantracótico.

Se realizó biopsia pulmonar a cielo abierto y se observó la presencia de parénquima pulmonar con múltiples áreas o zonas de color negro con aspecto de antracosis.

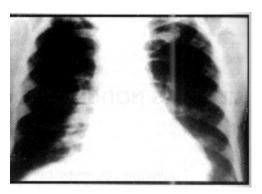


Figura 1. Radiografía de tórax en la cual se observa calcificación de ganglios peribronquiales.

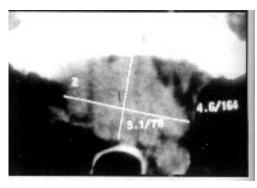


Figura 2. Tomografía de tórax en la cual se observa aumento del tamaño de los ganglios mediastinales.

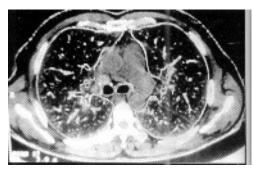


Figura 3. tomografia de tórax en la cual se observa las características del parénguima pulmonar.

El resultado histopatológico reportó la presencia de engrosamiento fibroso de la superficie pleural, en la que se observan pequeños nódulos constituidos por un tejido fibroblástico que rodea a histiocitos cargados de pigmento antracótico (Figura 4), con neoformación de capilares vasculares locales y acúmulos focales

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

de linfocitos. Se observa fibrosis peribronquial con grupos de histiocitos cargados de pigmento antracótico atrapados en tejido fibroconectivo. En algunos espacios alveolares se observan histiocitos cargados de hemosiderina, pigmento antracótico y áreas o zonas de enfisema pulmonar (Figura 5)

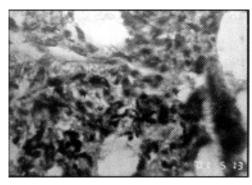


Figura 4. Anatomía patológica en la cual se obnserva la presencia de histiocitos con pigmento antracótico.

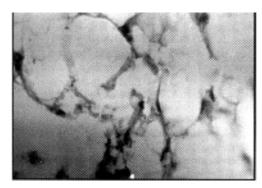


Figura 5. Anatomía patológica en la cual se observa la presencia de áreas o zonas de enfisema pulmonar.

Diagnóstico definitivo: 1. Ganglios linfáticos con cambios inducidos por silico-antracosis. 2. Fibrosis de superficie pleural con formación de nódulos libro-antracóticos.

El paciente evoluciona satisfactoriamente en el postoperatorio y se inicia tratamiento médico.

DISCUSIÓN

Las neumoconiosis y demás enfermedades pulmonares profesionales dependen de la inhalación de polvos orgánicos e inorgánicos, gases y humos.⁸

Una de las neumoconiosis que se acompañan de una alteración importante del funcionalismo pulmonar es la silicosis, la cual es producida por la inhalación de polvos orgánicos como la sílice y más frecuentemente mezclas de otros minerales.

El silicio es uno de los elementos químicos más frecuentes en la naturaleza y aparece combinado con oxígeno, en muchos tipos de silicatos. La sílice cristalina existe en la naturaleza en tres formas: cuarzo, cristobalita, tridimita y se produce cuando las rocas son taladradas y pulverizadas en canteras y minas. De igual manera están expuestos los trabajadores de la industria sidero-metalúrgica, cemento, vidrio y construcción.

La mayor parte de los materiales inorgánicos y orgánicos son eliminados eficazmente por los mecanismos de defensa pulmonar; sin embargo dependiendo de la cantidad inhalada, se acumula en macrófagos, pleura, tabiques interlobulillares, ganglios linfáticos, alvéolos y paredes alveolares. Los macrófagos cargados de sílice se depositan en ganglios hiliares, liberando citoquinas como interleuguina 1, factor activador de macrófagos, factores crecimiento e inmunoglobulinas.9 Yucesov v Vallyathan evaluaron a 325 mineros con silicosis moderada a severa y a 164 mineros sin enfermedad pulmonar, observando un aumento en las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa en los pacientes con silicosis severa. 10,11 En la silicosis se va a observar una proliferación intensa de tejido colágeno, que en algunos casos se distribuyen en espiral formando nódulos hialinos, cuya coalescencia da lugar a la formación de grandes cicatrices fibrosas de consistencia pétrea. Arcangelli considera que la sílice estimula los fibroblastos pulmonares, mediante un mecanismo directo por incremento de la proliferación celular e indirectamente por el aumento de las concentraciones de citoquinas. 12 Los nódulos y las cicatrices fibrosas aparecen ennegrecidas por la acumulación concomitante de polvo y carbón. El parénquima pulmonar, entre los nódulos de colágeno y las cicatrices fibrosas es comprimido y pueden presentarse cambios enfisematosos, desarrollándose un patrón en panal de miel que se acompaña de bulas subpleurales. En los casos tardíos se pueden observar nódulos de colágeno hialinizados, dispersos alrededor de los bronquios y mediastino. Baroni considera que la sílice actúa directamente sobre fibroblastos pulmonares modificando la síntesis de matriz extracelular por intermedio del factor de crecimiento B. Adamson observó que la administración intratraqueal de sílice en ratones produce fibrosis y agrandamiento de los nódulos linfáticos en 12 semanas. Todos estos cambios estructurales se acompañan de déficit fisiológico y alteraciones funcionales, que se relacionan con la pérdida de las fuerzas de retroceso elástico, fibrosis y van a ser responsables de un intercambio de gases anormal y alteraciones en la relación ventilación perfusión. Is

Se distinguen tres formas clínicas de silicosis: aguda, acelerada y crónica. La silicosis aguda se produce posterior a la exposición a cantidades masivas de sílice y se caracteriza por disnea, anorexia, astenia y en los casos más severos por insuficiencia respiratoria aguda. La silicosis crónica se relaciona con una exposición prolongada a bajas concentraciones de sílice y se distinguen dos formas radiológicas: la nodular simple y la conglomerada. El paciente con silicosis nodular simple, por lo general es asintomático y el diagnóstico se realiza posterior a una radiografía de tórax: el paciente con silicosis conglomerada presenta disnea severa con hipoxemia e hipercapnia puede complicarse ٧ con: infecciones respiratorias а repetición. neumotórax y cor pulmonar. Los signos clínicos росо valor diagnóstico inespecíficos; sin embargo cuando se observa la presencia de dedos en palillo de tambor, cianosis y manifestaciones de corazón pulmonar significan enfermedad pulmonar avanzada. Los hallazgos radiológicos más importantes en silicosis son la presencia de múltiples imágenes nodulares de 1 a 10 mm de diámetro, imágenes reticulares, adenopatías hiliares y mediastinales, calcificaciones y engrosamiento de la pleura.¹

Una de las complicaciones de la antracosilicosis es el aumento de tamaño de los nódulos linfáticos del mediastino y abdomen. Lawerenz observó en mineros fallecidos en el distrito de Ruhr en Alemania, nódulos linfáticos aumentados de tamaño con la presencia de granulomas y nódulos esclerohialinos. 7 Rogers describió un caso de compresión extrínseca del esófago producida por nódulos linfáticos aumentados de tamaño en un paciente con

silicosis, 18 y Cahill, el caso de un paciente con diagnóstico de silicosis quien presentó compresión de la vía aérea por la presencia de nódulos mediastinales aumentados de tamaño. 19

Se presenta el caso de un paciente trabajador de una fábrica de cemento quien ingresa con disnea, tos y aumento del tamaño de los ganglios mediastinales. Se plantea como diagnóstico de ingreso tumor de mediastino y se realiza mediastinoscopia, que reporta la presencia de ganglios linfáticos con nódulos hialinos dispuestos en capas concéntricas tipo silicótico o silicoantracótico. La biopsia pulmonar reportó una fibrosis pleural con nódulos fibroantracóticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Greham WG. Silicosis. Clin Chest Med 1992;13 (2):253-267.
- Ng TP; Chan SL; Lee J. Predictors of mortality in silicosis. Respir Med 1992; 86 (2): 115-119.
- 3. Bagchi N. What makes silica toxic? Br J Ind Med 1992; 49 (3): 163-166.
- Lesur O; Cantin A&I; Tanswell AK; Melloni B; Beaulieu JF; Begin R. Silica exposure induces cytotoxicity and proliferative activity of type 11 pneumocytes. Exp Lung Res 1992; 18 (2):173- 190.
- Ng TP; Phoon WH; Lee HS; Ng YL; Tan KT. An epidemiological survey of respiratory morbidity among granite quarry workers in Singapore: radiological abnormalities. Ami Acad Med Singapore 1992; 21 (3), 305-311.
- 6. Craighead JE; Emerson RJ; Stanley DE. Slateworker's pneumoconiosis. Hum Pathol 1992; 23 (10):1098-1105.
- Tornling G; Tollqvist J; Askergren A; Hallin N; Hogstedt C. Does long-term concrete work cause silicosis?. Scand J Work Environ Health 1992; 18 (2): 97-100
- 8. Rego G, Martínez C, Quero A, P Blanco T'M F Boiquea J. The effects of dust inhalation un slate industry workers. Med Clin 2001; 116(8):290-291.

- Huang SH, Hubbs AF, Stanley CF, Vallyathan V, Schnabel PC, Rojanasakul Y, Ma JK, Banks DE, Weissman DN. Immunoglobulin responses to experimental silicosis. Toxicol Sci 2001; 59(1):108-117.
- 10. Yucesoy B, Vallyathan V, Landsittel DP, Sharp DS, Wetson A, Burleson GR, Simeonova P, McKinstry M, Luster MI. Association of tumor necrosis factor - alpha and interleukin-1 gene polymorphisms with silicosis, Toxicol Appl Pharmacol 2001; 172(1): 75-82.
- 11. Shanklin DR, Smalley DL. The immunopathology of siliconosis. History, clinical presentation, and relation to silicosis and the chemistry of silicon and silicone. Inmunol Res 1998; 18(3): 125- 173.
- 12. Arcangelli G, Cupelli V, Giulano G. Effects of silica on human lung fibroblast in culture. Sci Total Envirom 2001; 270: 135- 139.
- 13. Baroni T, Bodo M, D Alessandro A, Conte C, Calvitti M, Muzi G, Lumarea A, Belloccghio S, Abbritti G. Silica and its antagonistic effects on transforming growth factor-beta in lung fibroblast extracellular matrix production. J Investig Med 2001; 49(2): 146-156.

- 14.Adamson IY, Prieditis H. Silica deposition in the lung during epithelial injury potentiates fibrosis and increase particle translocation to lymph nodes. Exp Lung Res 1998; 2J(3): 293- 306.
- 15.Rosenman KD, Relily MJ, Kalinowski DJ, Watt FC. Silicosis in 1990s. Chest 1997; 111 (3): 779-786.
- 16.Pham QT. Chest radiography in the diagnosis of pneumoconiosis. Int J Tuberc Dis 2001; 5(5): 478-482.
- 17.Lawerenz JU, Baur E, Fuss U, Muller KM: Antracosilicosis changes in abdominal lymph nodes in miners. Pneumologie 1990, 44: 254-255.
- 18.Rodgers RF, Applebaum MI, Heredia RM. Esophageal compression in association with silicosis and Mycobacterium intracellulare. Chest 1979; 76(6): 701-703.
- Cahill BC, Harmon KR, Shumway SJ, Mickman JK, Hertz MI. Tracheobronchial obstruction due to silicosis, Am Rev Respir Dis 1992; 145(3): 719-721.

PESQUISA GENETICA EN EL CANCER DE MAMA Y OVARIO. CONSECUENCIAS PRÁCTICAS

Aída Falcón de Vargas*

RESUMEN

En la actualidad, una tercera parte de la población desarrolla una enfermedad maligna al menos una vez durante su vida. Los tratamientos han mejorado y han permitido que el pronóstico sea mejor que 20 años atrás. Los métodos diagnósticos también han mejorado y permitido reducir la mortalidad en enfermedades como cáncer de mama y cuello uterino. Sin embargo, aún se realizan diagnósticos tardíos de neoplasias cuando el metastásico ha comenzado. proceso indicando mal pronóstico. En el presente trabajo se hace una revisión de diferentes aspectos clínicos en cáncer de mama y ovario así como de genética molecular y los avances ocurridos en métodos diagnósticos. marcadores tumorales, tratamiento y terapia genética en estas patologías malignas.

Palabras Clave: Cáncer de mama. Cáncer de ovario. Genética y Cáncer. Oncología Médica.

ABSTRACT

A third of all people develop a malignant disease at least once in their lifetime. Diagnosis and treatment has improved, and for many diseases the prognosis is much better today than it was 20 years ago. Screening for early diagnosis has also lead to lower mortality for diseases such as breast Many cancer and cervicalcancer. malignancies, however, are still diagnosed after the metastatic process has already started, indicating poor prognosis. In this paper, a review of clinical aspects in breast and ovarían carcinoma has been made as well as in recent advances in molecular genetics. diagnostic. tumor markers. therapeutic approach and gene therapy in these malignant diseases.

Keywords: Breast Cancer. Genetics and Cancer. Medical Oncology. Ovarían Cancer.

I. INTRODUCCIÓN

Desde los tiempos de la antigua Roma se habla de la aparición familiar del cáncer de mama, pero esto no es discutido seriamente sino hasta el siglo XIX, cuando el médico francés Paul Brocca y su contemporáneo el cirujano Inglés Sir Games Paget, realizan cada uno estudios en series de familias que presentaban la enferme- dad. Bocca en 1886, describe la familia de su esposa (Genealogía de

^{*} Médico Genetista Clínico, PhD, Hospital Vargas de Caracas. Hospital de Clínicas Caracas

Madame Z), en la que se presentaron casos de cáncer en cuatro generaciones. A pesar de que Gregor Mendel era otro contemporáneo, no se conocían los principios de la herencia y todos estos casos se describieron, pero no se consideró la posible etiolojía genética y transmisión hereditaria.

Diversos estudios sugieren que el cáncer de mama era mucho menos frecuente que en la actualida (1 en Francia e Inglaterra, y la expectativa de vida era muy corta, por lo que la descripción de estos grupos familiares con la enfermedad, particularmente cuando la aparición de ésta era muy temprana, pudo darle a estos casos una mayor importancia. Tampoco se conocía con exactitud la influencia de factores ambientales en la aparición de esta patología. Hasta las últimas décadas del siglo XX, el rol de factores hereditarios en cáncer de mama continuaba siendo un enigma, comenzando a pensarse en la etiología multifactorial y en el posible rol de factores ambientales que afectarían la expresión del carácter hereditario. El cáncer de ovario familiar, el cual se asocia con relativa frecuencia al cáncer de mama familiar, fue menos estudiado en el pasado aun cuando su ocurrencia fue reportada por Olhausen en 1877 en su tesis doctoral.

II PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

Cuando analizamos las posibilidades neoplasia, adquirir una antecedentes genéticos de ciertos tipos de cáncer son un factor de riesgo considerable para su aparición. neoplásicos Algunos síndromes hereditarios relacionados con defectos en genes supresores son el síndrome de Gardner y la poliposis múltiple de colon, caracterizados por la presencia de un gran número de pólipos en el colon. En el síndrome de Gardner existe además un alto riesgo de desarrollar otros tumores, como osteomas y fibromas, el cáncer de mama familiar de inicio precoz (relacionado con un gen situado en el brazo largo del cromosoma 17), la enfermedad de Von Hippel Lindau (vinculada con un gen situado en 3p25) y el melanoma familiar (relacionado con un gen situado en el brazo corto del cromosoma 9).

Riesgo empírico deducido de la historia familiar

En estudios realizados en series pacientes de diferentes poblaciones y grupos étnicos, las cuales incluven norteamericanos blancos, afroamericanos, suecos, islandios, franceses, ingleses, italianos y griegos, se ha demostrado que los familiares cercanos de pacientes con cáncer de mama tienen riesgo aumentado de presentar la enfermedad. Un estudio americano realizado por Bondy et al 1992, encontró evidencias que la heredabilidad del cáncer de mama era menor en mujeres de origen hispano, pero esto debe ser confirmado con otros estudios. La mayoría de los estudios sugieren que el riesgo es mayor en casos de aparición temprana, con una relación lineal entre edad de aparición en el paciente índice y el riesgo relativo en hermanas e hijas. Sin embargo; no está claro, si la edad de aparición en el paciente índice predice la edad de aparición en los familiares a riesgo. El riesgo aumenta con el número de familiares afectados y de acuerdo a la cercanía de la relación genética con los individuos afectados.

El riesgo es mayor, si el afectado tiene cáncer bilateral de mama ó cáncer de mama y cáncer de ovario. Sin embargo, a pesar del alto nivel de consistencia de los estudios epidemiológicos realizados: CASH (Cáncer and Steroid Hormones), Claus et al, 1990; Nurses Health Study, Colditz et al, 1993, la serie mayor prospectiva, ambos en U.S.A. y Houlston et al, 1992 en UK, no han contribuido a aclarar la etiología genética en el cáncer de mama, pero han demostrado, que una historia familiar positiva para la enfermedad, es un indicador predictivo de riesgo individual más fuerte que un

diagnóstico histopatológico de severa hiperplasia atípica del epitelio mamario. Estos estudios, no indican cuantos «genes del carcinoma mamario» pueden haber, ni definen modos de transmisión hereditaria.¹

III. ANÁLISIS DE SEGREGACIÓN

De los análisis de segregación poblacionales. desprende se información aportada por un número no conocido de genes predisponentes. Considerando el modo de transmisión hereditaria con una penetrancia de un 80%, la proporción de cáncer de mama en países occidentales desarrollados atribuible al efecto de un gen, se calcula entre 2.5% y 10%, ascendiendo 35% para casos diagnosticados por debajo de 30 años, cayendo a 1% para casos diagnosticados por encima de 80 años. La frecuencia de agregación puede ser tan alta como 0,013, pero la mayoría de las estimaciones son entre 0,006 y 0,003.

Todos los estudios realizados han puesto dle manifiesto la heterogeneidad genética del cáncer de mama y la agregación familiar de más de un tipo de cáncer. La asociación de cáncer de mama y de ovario familiar ha sido bien establecida, pero también existen estudios que mencionan un incremento en la frecuencia de cáncer colorrectal, prostático, endometrial en algunas familias con cáncer de mama y/o de ovario.¹⁻³

IV. CLASIFICACIÓN CLÍNICO-GENÉTICA DEL CÁNCER DE MAMA FAMILIAR

Desde el punto de vista clínicogenético, tres formas de cáncer de mama familiar han sido categorizadas: 1. cáncer de mama sitio específico con aparición temprana (menos de 45 años) y tardía (más de 45 años); 2. cáncer de mama-ovario; 3. multicáncer (síndrome de Lynch Tipo II). Un subtipo genético distinto sería el constituido por familias con cáncer de ovario y presencia de hombres afectos. 1-3

V. SÍNDROMES GENÉTICOS CON CÁNCER DE MAMA O DE OVARIO ASOCIADO

Algunos síndromes familiares, como el caso del síndrome de Li-Fraumeni son responsables de aproximadamente el 5% de todos los cáncer de mama hereditarios, en tanto que otros, como la enfermedad de Cowden, el síndrome de Gorlin, el síndrome de Muir-Torre, el síndrome de Reifenstein y el síndrome de Peutzz-Jegher, representan sólo el 1%.

VI. GENÉTICAMOLECULAR

vi,I. Protooncogenes, Oncogenes y Genes Tumorales

Las células que conforman un tejido normal responden a estímulos v señales tanto externas como internas que les indican si deben proliferar ó detener su división. Al perderse este control, se establece el cáncer debido a la expresión errónea de genes que codifican proteínas reguladoras de este proceso, ya sea por alteraciones genéticas ó epigenéticas. Al menos 90 genes han sido asociados con transformaciones malignas de células y se clasifican como oncogenes, protooncogenes y genes supresores de tumores. Estos genes, tienen denominador común la participación directa en la regulación del ciclo celular y por lo tanto, se encuentran involucrados en la proliferación celular.

vi.2. Oncogenes

Los oncogenes se identificaron originalmente en el genoma de retrovirus. Estos virus contienen RNA en sus viriones, los cuales se replican a través de un intermediario de DNA e inducen la formación de tumores en animales, además de modificar las características fenotípicas y el patrón de crecimiento cuando infectan células encarióticas en cultivo.

Las células al ser transformadas por retrovinis o adenovirus oncogénicos, muestran características en relación al crecimiento, superficie y cultivo, éstas son: Crecimiento: Las células en cultivo patrón de crecimiento un tienen continuo anárquico; secretan У mataloproteasas como característica invasiva; al inocularse en animales, las células transformadas. inducen la formación de tumores. Superficie: Modifican la expresión de moléculas de adhesión; expresan agentes antivirales. Cultivo: Pueden crecer en medios de cultivo menos suplementados: aumentan el consumo de nutrientes.

vi.3. Protooncogenes

Originalmente se describieron oncogenes procedentes de virus y se localizó su contraparte celular. En la actualidad, se han descrito oncogenes celulares relacionados con cánceres que no proceden de virus, sino de genes normales celulares que han sufrido alguna mutación, translocación ó amplificación. Así se usa el tér- mino protooncogén para describir genes normales celulares, conservados en la evolución de los seres vivos, que regulan la gran cantidad mecanismos que mantienen de manera normal el ciclo, la división y la diferenciación celulares. versiones alteradas de protooncogenes mutaciones. deleciones amplificaciones, se les denomina oncogenes. Un oncogén es el producto anormal de un protooncogén, el cual codifica proteínas que participan en las señales que estimulan la proliferación celular. Cuando en este protooncogén se produce una mutación, translocación o amplificación, se tiene un gen defectuoso que codificará un factor de crecimiento, un receptor, una proteína citoplásmica o un factor transcripcional que estimulará a la célula a proliferar de manera anormal.

vi.4. Función de los Oncogenes

Receptor del factor de crecimiento epidérmico (Epdermal Growth Factor, EGF)

Es una proteína transmembrana con la parte amino-terminal hacia la porción extracelular, a la cual se une el EGF. El oncogén viral verb codifica una forma truncada del receptor al EGF, el cual carece de la parte extracelular del receptor y por lo tanto no necesita el ligado para activar la función de cinasa de tirosina, manteniendo en forma anormal una actividad de cinasa de tirosina permanente.

Proteínas con actividad de GTPasa

- ◆ Familia de protooncogenes ras: está formada por c-H-ras, c-X-ras y N-ras, cuyos productos son proteínas de 21.000 Da, asociadas a la parte citoplásmica de la membrana celular, con actividad intrínseca de GTPasa. Las mutaciones puntuales específicas en estos genes se correlacionan con 40% de los cánceres de pulmón y cólon, y con más de 95% del cáncer de páncreas. Esto señala la crítica de ratas función como transmisor de señales en diferentes tipos celulares.
- Factores transcripcionales: la proteína myc actúa como factor transcripcional uniéndose en regiones reguladoras (promotores-inductores) de varios genes, entre ellos ciclinas: así, participa en la proliferación y diferenciación celulares. La alteración del oncogén myc encontrado en tumores sólidos es la amplificación, consiste en la producción de gran cantidad de copias del protooncogén en una división celular: se amplían de manera anormal segmentos de DNA de 200 a 2.000 kb (en donde se encuentra el gen myc), obteniéndose niveles de RNA mensajero y de proteínas por arriba de lo normal. La amplificación oncogénica se manifiesta al localizarse el oncogén con técnicas de hibridación in observándose myc en gran cantidad de copias en todo el cromosoma. N-myc fue

- el primer oncogén descrito en una alteración en el número de copias en neuroblastomas de seres humanos; se encontró en 40% de tales neoplasias. La amplificación del gen se correlaciona con las etapas más avanzadas de la enfermedad.
- Genes supresores de tumores: se han identificado más de una docena de genes supresores de tumores, y aunque no se conoce el mecanismo exacto de todos, la correlación con ciertos tipos de cáncer está bien documentada. Los genes supresores tumores tienen de carácter recesivo, por lo que deben alterarse ambos alelos del gen para inactivar su función, y ambos alelos se inactivan por: pérdida del primer alelo debido а una deleción cromosómica, o por inactivación por una mutación puntual. El segundo alelo, se inactiva de la misma forma por otros mecanismos más complejos como recombinación mitótica 0 conversión génica. Aunque usualmente se tienen dos alelos sin alteraciones, en algunos casos se hereda o muta al azar un gen modificado en uno de ellos (paterno o materno); sin embargo, el otro alelo puede reemplazar la pérdida de función del alelo dañado: basta un solo alelo funcional para inhibir la proliferación. Al perderse esta combinación por alguno de los mecanismos mencionados. pierde la heterocigocidad (Lost of Heterozygosity-LOH) de los alelos, de gran importancia en el estudio del cáncer a nivel molecular.

Los dos genes de tumores supresores más estudiados son: a) el del retinoblastoma (Rb) localizado en 13q14 y b) el gen p53 en 17p13.1. Existen otros genes supresores de tumores que se limitan a tipos muy específicos de cáncer, como por ejemplo el APC y el DCC, localizados

- en 5q22-23 y 18q23.3 cuya significancia clínica se ha limitado al cáncer de colon y los genes NF-1 y NF-2 localizados en 17qII.2 y 22qII.21-q13.1 en neurofibromatosis.
- Retinoblastoma: Es una patología que se manifiesta como una tumoración en la retina a edades muy tempranas. El cariotipo de niños con este tumor presenta una deleción en el cromosoma 13: mediante clonación, se ubicó en esta región al gen Rb. La enfermedad sólo se manifiesta cuando ambos alelos están dañados. En la forma hereditaria un alelo parental porta la deleción y cuando el otro alelo funcional muta en las células somáticas de la retina, se desarrolla el tumor. Esta pérdida de heterocigocidad (LOH) se da en 70% de los casos. Esporádicamente los dos alelos son normales; sin embargo, por mutaciones somáticas se puede presentar el tumor, aunque en la mayor parte de los casos el defecto se debe a una deleción congénita. La pérdida de heterocigocidad en Rb se encuentra tanto en el retinoblastoma como en los cánceres de pulmón, mama y vejiga, lo mismo que en el osteosarcoma y otros tumores.4
- Gen p53: codifica una proteína nuclear cuya función básica es detener la división celular cuando el DNA de la célula se daña por radiación ionizante (luz UV o partículas gamma). Al afectarse el DNA, el p53 bloquea la división celular en el punto de restricción en la fase GI, precisamente antes de entrar en la fase de síntesis para que no se duplique el material genético dañado. Si el deterioro al DNA no puede repararse, p53 activa mecanismos que conducen a la célula hacia apoptosis. Debido a que p53 es uno de los genes implicados en diversos tipos de cáncer, su detección se ha propuesto como un marcador temprano en la evolución de diferentes tipos de neoplasias.
- vi.5. Asociación en la función de oncogenes y genes supresores

Se ha cultivo probado en la participación de oncogenes y genes supresores de tumores para inducir un cambio radical en el fenotipo de una célula. Es posible, que en los cánceres de seres humanos se presente más de un oncogén vinculado con la pérdida de la función de los genes supresores de tumores. El cáncer de colon es un eiemplo del establecimiento progresión de un cáncer y la asociación entre eventos moleculares en los que se pierden genes supresores de tumores como WC, DCC y p53, además de originarse la forma mutante del ras.4-10

VII. MARCADORESTUMORALES Y MALIGNIDAD

El uso de pruebas diagnósticas para detectar en forma precoz algunas neoplasias como el cáncer de mama y el de cuello uterino, ha permitido disminuir la mortalidad por estas enfermedades, evitando realizar el diagnóstico después que el proceso metastásico haya comenzado. Los marcadores tumorales son usualmente proteínas asociadas a malignidad y pueden ser muy útiles en pacientes con cáncer.

Un marcador tumoral puede ser detectado en tumores sólidos, células tumorales circulantes en sangre periférica, en ganglios linfáticos, en médula ósea o en otros fluidos corporales (líquido ascítico, pleural, orina). El marcador tumoral puede ser utilizado para definir una enfermedad en particular, en cuyo caso puede ser usado para diagnóstico, estadio o estudios poblacionales. También pueden ser utilizados los marcadores para detectar la presencia metástasis, monitorear la respuesta al tratamiento o para detectar recurrencia de la enfermedad. Recientemente han sido utilizados como objetivo para intervenciones terapéuticas en ensayos clínicos.

Los marcadores tumorales específicos se expresan únicamente en células tumorales. marcador tumoral específico Un son proteínas fusionadas asociadas a un proceso maligno en el que un oncogen es translocado y fusionado a un promotor activo de otro gen; el resultado es la producción constante de la proteína fusionada lo cual conduce al desarrollo de un clon maligno. mecanismo frecuentemente ocurre enfermedad maligna hematológica, pero también se expresa en algunos tumores sólidos de origen mesodérmico.

Los marcadores no específicos relacionados con enfermedad maligna son también útiles. Los más comúnmente utilizados como los antígenos oncofetales se expresan en células embrionarias y en células cancerosas; el más conocido, el antígeno carcinoembrionario, se expresa en todos los tumores gastrointestinales así como en otros tumores. alfafetoproteína es utilizada diagnosticar cáncer hepatocelular pero se expresa también en cáncer testicular y en cáncer de ovario.

En cáncer de mama, un nuevo antígeno, el CA15.3 es utilizado para monitorear el tratamiento de pacientes con la enfermedad, como para detectar enfermedad recurrente: otro nuevo marcador, el CA27.29 se utiliza para precisar evolución y respuesta terapéutica de la enfermedad. El único marcador clínico utilizado de rutina es el receptor estrogénico y la situación de éste es conocerla antes importante de iniciar terapéutica hormonal advuvante. Sobreexpresión del HER-2/neu ha sido relacionada con pronóstico pobre en cáncer de mama.

En cáncer de ovario el marcador A125 es usado para seguimiento de la enfermedad, y un aumento del mismo puede predecir recurrencia de la enfermedad o adenocarcinoma seroso. El marcador CA19.9 (o CA72.4) ha sido utilizado

experimentalmente para el seguimiento de pacientes con adenocarcinoma mucinoso de ova-rio. Los métodos para estudiar estos marcadores inmunohistoquímica, citogenética incluvendo hibridación in situ fluorescente (FISH), transcriptasa reversa y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).¹⁰⁻¹³

VIII. GENÉTICA DEL CARCINOMA DE MAMA Y OVARIO

viii.l. Genes relacionados con el carcinoma de mama

El gen BRCAI se encuentra ubicado en el cromosoma 17q (CMMB6) y la mayoría de las familias con cáncer de mama y ovario y el 45% de las familias con cáncer de mama sin cáncer de ovario fueron ligadas a este gen. La mutación del BRCAI en portadores se asocia con riesgo de cáncer de mama y ovario, menor de 80% y riesgo de cáncer de colon y próstata, 3 a 5 veces más alto que el riesgo de población general. El cáncer de mama Tipo 1 (OMIM 113705), puede cursar con carcinoma de ovario. edad de comienzo temprana, frecuentemente bilateral, de aparición frecuente en hombres v transmisión hereditaria autosómica dominante (17q21).²

El gen BRCA2 se encuentra ubicado en el cromosoma 13q12-13 muy cercano al gen del retinoblastoma. La mutación del BRCA2 está implicada en la aparición de cáncer mamario no ligado al BRCA1 y sus portadoras tienen un alto riesgo de presentar la enfermedad, con una penetrancia de 87% a los 80 años, y con un riesgo apreciable pero menor de cáncer de ovario, además de cáncer de mama en hombres. Tumores de laringe y melanoma ocular se han observado ligados al BRCA2, pero no se sabe si en realidad son parte de él. El gen fue clonado en 1995, muy

parecido al BRCA1, y ya se han identificado sus mutaciones. Dos formas de carcinoma familiar mamario ductal han sido bilateral y identificadas. frecuentemente multifocal. con transmisión autosómica recesiva y con deleción en el segmento cromosómico 13q14.1 en el análisis citogenético de las células tumorales.2

Se ha propuesto un gen BRCA3, el cual incluye el gen de receptores estrogénicos (ER) en cromosoma 6p; las familias que han presentado mutaciones en este gen han presentado cáncer de mama de aparición tardía y otros tipos de cáncer. La información sobre mutación ER en familias con cáncer de mama aún es incompleta. Un pequeño número de familias han sido reportados con ligamiento positivo al 8p21-22 o a una región subtelomérica del cromosoma 16g, siendo posibles candidatos de genes susceptibles de cáncer de mama. Éste funciona como una proteína transmembrana de ligamiento en el epitelio mamario es modulada ٧ funcionalmente por el tamoxifeno. Mutaciones en el gen han sido observadas en carcinoma de endometrio esporádico y en dos casos de carcinoma lobular. El gen BCEI (cáncer mamario con secuencia estrogénica inducible OMIM 11 3710)², codifica para una proteína pequeña y se expresa sólo en carcinoma mamario humano; fue clonado y secuenciado en el cromosoma 2 lg22.3 (el seg mento crítico para síndrome de Down).

GEN p53: La pérdida de la función de p53, se vincula con más de 50 tipos de cáncer en seres humanos. El gen p53 se encuentra ubicado en 17p13.1. Debido a que p53 es uno de los genes implicados en diversos tipos de cáncer, su detección se ha propuesto como un marcador temprano en la evolución de diferentes tipos de neoplasias. De acuerdo al National Cancer Institute y el Centro Alemán de Investigaciones del Cáncer, la frecuencia de mutación en cáncer de ovario es de 44%.³

viii.2. Análisis de mutaciones

Anticuerpos policlonales monoclonales para el producto del BRCA1 podrán ser utilizados, pero no está clara su utilidad en la detección de la mutación. Si se logra demostrar en poblacionales estudios que determinada mutación heredada de BRCA1 es idéntica en determinado grupo poblacional, es seguro que podría introducirse una primera línea de estudio, por ej. Southern Blotting con uno o más oligonucleótidos alelo específicos. 0 PCR secuencia específica dirigida a las lesiones más comunes.

El antígeno tumoral ovárico CA125 (OMIM 166945)² se utiliza para monitorear el cáncer de ovario. 11-17

En el síndrome de Lynch, cáncer de colon no relacionado con poliposis (HNPCC), las personas asintomáticas desarrollan cáncer de colon o de endometrio a edad temprana. ordinario antes de los 50 años; en algunos casos. la enfermedad se presenta en familias con antecedentes de cáncer de colon, endometrio, mama neoplasias malignas temprana edad, y que se encuentran desarrolladas altamente con las alteraciones moleculares características. El síndrome se hereda de forma autosómica dominante igual que la poliposis adenomatosa familiar (PAF), pero a diferencia de ésta se relaciona con otras neoplasias como la de endometrio, estómago, ovario, vías urinarias superiores, intestino delgado, piel, mama, con una incidencia mayor a la que se presenta en el cáncer de colon esporádico. Esto im-plica que los portadores de este síndrome con alteraciones moleculares detectadas. deben ser sometidos a estudios de seguimiento para identificar algún cáncer en estadio temprano en varios órganos. Las mutaciones que caracterizan al síndrome dan principalmente en cuatro genes,

denominados hMSH2(2p), hMLHI(3p), hPMSI(2q y hPMS2(7q). 18-34

IX. IMPLICACIONES DEL CARCINOMA DE MAMA Y DE OVARIO EN LA PRÁCTICA MÉDICA

Cada día es mayor el número de mujeres preocupadas por su historia familiar que demandan ayuda especializada. En numerosos centros y departamentos de Genética se han establecido las llamadas «Clínicas de Cáncer Familiar». Pocos centros poseen suficiente experiencia en el área, para poder probar la eficacia de protocolos clínicos particulares. Los progresos en medicina molecular se mueven tan rápidamente que nuevos enfoques en la conducción de pacientes deberán ser incorporados.

La mayoría de las clínicas aceptan la historia familiar positiva de cáncer de mama para incluir a las pacientes en sus programas de pesquizas, por considerar que tienen más del doble de riesgo de la población. Esto implica examen regular médico, mamografía con y visión visión inicial posteriormente, comenzando a los 35 años ó 5 años antes de la edad de aparición de la enfermedad más temprana en la familia, v referencia para evaluaciones periódicas con especialistas si hay historia de cáncer de ovario. endometrio o colon. Cualquier hallazgo debe de ser evaluado con el procedimiento triple de palpación ecosonograma, mamografía y aspiración con aguja fina. Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ha sido considerada una posibilidad para la detección de lesiones pequeñas. En el despistaje de cáncer de ovario v en el monitoreo de la respuesta terapéutica, se utiliza la determinación del CA125, la cual se realiza en algunas clínicas anualmente si hav antecedentes de historia familiar. Igualmente se indica ultrasonido pelviano y transvaginal anual. 15-18

X. APLICACIÓN CLÍNICA DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO-MOLECULAR

En la actualidad es posible determinar las mutaciones responsables de la predisposición hereditaria del cáncer de mama y ovario en el 30-50% de los aféctados en familias largas, y en los próximos años podrá hacerse en el 100% de los casos. La mayoría de las fiimilias con historia familiar desean ser estudiadas. pero será necesario proveer a estas familias de un asesoramiento y de una atención adecuada, de los estudios moleculares así como de otras exploraciones necesarias y de la participación de compañías dispensadoras de salud y aseguradoras. Debe contarse con un trabajo de equipo en el que participen médicos internistas. genetistas. cirujanos, ginecólogos y psicólogos que participen en las etapas pre y post estudios. Todos los afectados v familiares deben de ser informados ampliamente de los estudios que se deben realizar v consentir a ellos. En el caso del estudio de la mutación BRCA1, se realiza en tres etapas: 1) estudio de la secuencia genómica com pleta ó de las regiones conocidas, en al menos un miembro afectado de la familia; 2) luego de conocida y confirmada la mutación, realizar la prueba en los miembros afectados y 3) realizar la prueba en todos los miembros de la familia a riesgo considerable que deseen la prueba. Un protocolo similar se realiza con la determinaión de la mutación familiar de p53.

La detección precoz de mutaciones crea ansiedad pero salva vidas, al tomar medidas preventivas, como es el caso del cáncer de mama. De no ser posible realizar ninguno de los procedimientos anteriores para determinar presencia de la las mutaciones, debe trabajarse basados en la determinación empírica de riesgo.3,11-15

Los marcadores tumorales son de un significado potencialmente muy importante en relación con la posibilidad de obtener información acerca de cánceres, causando mínima morbilidad, inconvenientes y costo. CA15-3 ha sido sugerido como un buen marcador de metástasis a distancia (M+enfermedad) en cáncer de mama. En pacientes estudiados con carcinoma de mama con la finalidad de determinar si este marcador podía ser usado en una Unidad de Oncología de un hospital general de distrito en Londres, 13 se encontró una correlación altamente significativa entre niveles de A15-3 elevados (>30 U/ml) y M+enfermedad. El ensayo de CA15-3 presentó sensibilidad de 70%, especificidad de 96% y un valor predictivo de 87%, concordando con estudios previos. Los pacientes con scanning óseo positivo con CA15-3 elevado fue comprobado que tenían metástasis óseas y no así los que tenían scanning óseo negativo y A15-3 normal. El CA15.3 también se eleva en pacientes con metástasis no óseas a distancia. Por tanto el CA15.3 puede ser utilizado para monitorear la aparición de metástasis en departamentos con acceso limitado al scanner óseo u otras facilidades de imágenes, sin reemplazarlo, así como el seguimiento de los pacientes.¹³

En el cáncer de ovario epitelial han sido estudiados e identificados algunos marcadores tumorales. El más ampliamente investigado es el CA125, una glicoproteína de función no conocida. Además han sido estudiados otros marcadores como el CA549, CASA (Cancer Associated Serum Antigen), CA19.9, 3IA, MOV, TAG72, TPS y CYFRA21-1.

El CA125 en cáncer de ovario, proporciona valor predictivo. Como marcador estudiado diagnóstico precoz ha sido extensamente pero no se ha llegado a conclusiones definitivas. Sin embargo. cuando se establece el diagnóstico de una aparente masa pélvica, un aumento del CA125, debe alertar al clínico de la posibilidad de neoplasia que posiblemente requerirá ser removida quirúrgicamente. 11,34

La expresión de los niveles de la familia de proteínas BL-2, BCL-2, BAX, BCLXI y BAK

ha sido estudiada en células de carcinoma de ovario humano. encontrándose un amplio rango de sensibilidad a cysplatin. Aun cuando BAX, BCLXI y BAK no correlacionan sensibilidad. con si hubo una correlación inversa significativa entre inhibición del crecimiento por cysplatin y niveles de BCL-2. Los resultados de varios estudios realizados han sugerido que en células de carcinoma de ovario. niveles altos de BCL-2 (ocurridos naturalmente 0 а través transfeccción génica), confiere a través de la sensibilidad, no resistencia a drogas de platino.31

El role predictivo de la rata de proliferación tumoral y la expresión de p53, BCL-2 y proteína BAX sola, o en asociación con el tamaño tumoral, compromiso ganglionar y receptores estrogénicos, han sido analizados por autores³² algunos en pacientes mayores de 70 años de edad con cáncer de mama y ganglios positivos, tratados con cirugía radical conservadora más radioterapia. seguidos con tratamiento con Tamoxifen por al menos 1 año. proliferación Oestrogen receptors, celular. acumulación de p53 expresión de BCL-2, fueron predictivos de sobrevida. En tumores ER positivos, proliferación celular, acumulación de p53, expresión BCL-2, compromiso ganglionar, proporcionaron información independiente significativa para recaída y permitió identificación de subgrupos de pacientes con probabilidad de recaída de un 20% (el grupo de menor riesgo presentaba sólo un factor desfavorable) a un 90% (grupo de alto riesgo con tres factores desfavorables). permiten estudios diseñar biológicamente esquemas terapéuticos a ser utilizados inclusive en pacientes ancianos, y resaltan la importancia de la caracterización patobiológica del cáncer de mama.

La idea de generar un marcador tumoral ideal, ha determinado la aparición de muchos otros marcadores tumorales va disponibles. En general los marcadores tumorales tienen al menos cinco usos potenciales en el manejo clínico del paciente, éstos pueden sur utilizados como pruebas diagnósticas (screening), para diagnóstico, establecer pronóstico, para el monitoreo del tratamiento v para detectar recaída. El valor clínico del marcador tumoral estará dado por su sensibilidad y por su especificidad. El valor del marcador en una malignidad específica, va a depender también de la eficacia del tratamiento para esa malignidad. Han sido utilizados para estudiar tumores ocultos. pero son más efectivos neoplasias selectivas. Sin embargo, debe tenerse en consideración algunas limitantes en su uso, y ellas son fiindamentalmente: 1) que algunos marcadores tumorales pueden elevarse en enfermedad benigna y 2) que pueden no elevarse en los estadios tempranos de la enfermedad maligna.

Elevaciones extremadamente elevadas de los marcadores tumorales usualmente se relacionan con agresividad y mal pronóstico y algunos casos indican una pobre respuesta terapéutica y la necesidad de cambiar el tratamiento a un esquema más agresivo. El uso más importante de los marcadores tumorales es en el monitoreo terapéutico en la neoplasia generalizada. Prácticamente todos los marcadores muestran una correlación con los estadios clínicos de la enfermedad y su curso, mostrando elevación en casi todos los estadios, pero generalmente menos en las etapas iniciales y declinando después de una intervención curativa. La enfermedad recurrente puede también acompañarse de elevación de marcadores, pero en muy baja proporción como ocurre en los estadios iniciales; los marcadores pueden detectar recidiva oculta de la enfermedad en sólo algunas neoplasias, y en esos proporcionan la posibilidad de un segundo intento de tratamiento.

XI. ASPECTOS TERAPÉUTICOS

La presencia de receptores hormonales en las células cancerosas se correlaciona con la posibilidad de obtener respuesta terapéutica а tratamientos hormonales en cáncer de mama y endometrio, especialmente en post-menopáusicas. pacientes ΕI tratamiento sólo podrá ser evaluado en las células aue son hormonodependientes: sólo los receptores intranucleares son relevantes: receptores intracitoplasmáticos generalmente no tienen significado.

La sensibilidad de las células tumorales a tratamientos no hormonales, puede ser evaluada a través de diferentes propiedades, dependiendo de las drogas en las que desea demostrarse la resistencia; así, la dihidrofolatoreductasa es amplificada en células tumorales resistentes al methotrexate.

La glycoproteína p170 ó proteína de permeabilidad, es codificada por el gen resistente multidroga -mgr-: si se amplifica este gen, la cantidad y función de esta proteína aumenta; cuando esto ocurre es probable que resistencia in vitro a exista la Colchicina. Doxorubicina ٧ Actinomycina D: la resistencia a una de estas drogas, sugiere la posibilidad de presentar resistencia a otras drogas del mismo grupo, la habilidad de extratir una de estas moléculas de las células madres, parece estar relacionada con mecanismos comunes, es probable que originalmente significaba mecanismo fisiológico detoxificante, no necesariamente conectado con carinogénesis ó tratamiento del cáncer.

En algunos casos, el aumento de la producción de la proteína p170 no se acompaña de amplificaciíin del gen mdr correspondiente, por lo que otros mecanismos diferentes a la amplificación génica pueden intervenir en este tipo de resistencia. 10,33

XII. TERAPIA GENÉTICA

Los científicos ya se han vuelto diestros en aislar determinados tipos útiles de ADN v uniendo vehículos ó vectores que puedan penetrar las células. En un programa llevado a cabo por el Dr. Denis Slamon, de la Universidad de California en los Angeles (UCLA), se sometió a prueba un anticuerpo llamado Hercaptin, que bloquea el receptor HER-2, y en algunos casos de cáncer de avanzado. con metástasis mama ganglionares y hepáticas, se obtuvo en algunos pacientes una reducción crecimiento tumoral de hasta un 25% por año, con sobrevida de hasta cinco años con un tratamiento continuo y reducción tumoral casi total, pero la mayoría sólo respondió durante menos de un año. Nuevos programas de investigación se adelantan en terapia génica, pero numerosas regulaciones han sido dictadas por el NIH (National Institute of Health), por la FDA (Food and Drug Administration), por el Centro de Investigación en Terapia Genética y por la Secretaría de Salud y Servicios Humanos (HHS). 10,30-33

Referencias Bibliográficas

- Marshall E: Biomedical Ethics. Penn Report, Agency Heads Home in Clinical Research. Science, 2000: 288(5471):1558-9
- Steel, CM: Cancer of the Breast and female reproductive tract, en: Rimoin DL, Counor JM, Pyeritz RE (eds): Emery and Rimein's Principies and Practice of Medical Genetics. Val. I, Chap.: 67, New York, N-Y-, U-S-A-, Churchill Livingstone. 1997, 3rd Edition, pp: 1501-23
- Mc Kusick VA: En: On Line Mendelian Inheritance on Man, OMIM, John Hopkins University, Baltimore, MD. World Wide Web URL: http:11 www.ncbi.mm.nih.gov/Omim

- 4. Ellisen W: Mechanisms of tumor suppressor genes. Science and Medicine 1998, July: 26-35
- 5. Lengauer Ch: Genetic unstabilities in human cancers. Nature 1998; 396:643-649
- 6. Lewin B: Genes V Oncogenes: gene expression and cancer. Chap.: 39. New York, N-Y-, U-S-A-Oxford University Press. 1994; 1181-1289
- 7. Marx J: Oncogenes reach a milestone. Science 1994; 266:1942-1945
- Stryer L: Virus y oncogenes. Bioquímica. 3a edición. Barcelona, España, Reverté. 1990; pp: 857-891
- Webster K: The genetic basis of cancer. Scientific American 1995; March: 50-57
- 10. Lindblom A; Liljegren A: Tumour markers in malignancies. BMJ 2000;320:424-28
- 11. Dates S: Clinical applications of Serum Tumor Markers. Ann Intern Med 1991;lis(8): 623-638
- Leake R: Can biological markers improve the management of breast cancer patients? B J Cancer 2000; 82(10)1625-1628
- 13. Tomlinson IPM; Whyman A; Barret JA; Kremer JK: Tumour marker CA15-3: Possible uses in the Routine Management of Breast Cancer. European J Cancer 1995 31A(6):899-902
- 14. Delgado R,V; Gurrola D,CM; Panduro A (ed); Armendáriz, BJ: Protooncogenes, Oncogenes y genes supresores de tumores, en:

- Panduro, A (ed): Biologia Molecular en la Clínica. Cap.: 9. México, D.F., México, Mc Graw Hill Interamericana. 2000, la Edición,pp:95-104
- Falcón de Vargas, A: El Genoma Humano. Sus implicaciones en el ejercicio de la Medicina. Arch Hosp Vargas 2000; 42(4): 285-89
- 16. Falcón de Vargas, A: Marcadores Genéticos, en: Chacin Alvarez L; Ogni Cechini M (eds): El Médico Internista es el Médico del Adulto. Publicación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Cap.: XXII, Caracas, Venezuela, Owelinh de Artes Gráficas. 2000;pp: 373-98
- 17. Shalata D: Biomedical Ethics.HHS Plans ta Overhoul Clinical Research Rules. Science 2000; 288(5470): 1315
- Panduro A; Garia VM; Garrola Díaz M: Biologia Molecular del Cáncer de Colon, en: Panduro A (ed): Biología Molecular en la Clínica. Cap. lo, México, D-F-, México, Mac Graw Hill Interamericana, México, 2000, la Edición, pp: 105-116
- Aaltonen L: Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the íeasibility of molecular screening íor the disease. NRJM 1998; 338(21): 1481-1487
- Ahnen DJ: K-ras mutation and p53 over expression predict the clinical behavior of colorectal cancer: a Southwest Oncology Group study. Cancer Res 1998; 58: I149-I158
- 21. Dashwood RH: High (requency of Betacatenin (Ctnnbl) mutations in the colon tumors induced by two heterocyclic amines in the F344 rat. Cancer Res 1998;58: 1127-1129
- 22. Finlay GJ: Genetics, molecular biology and colorectal cancer. Mutation Research 1993;290:3-12

- 23. Jager AC: Reduced írequency of extracolonic cancers in hereditary noupolyposis colorectal cancer in families with monoallelic hMLHI expression. Am J Hum Gen 1997; 61:129-138
- 24. Lynch HT, Lynch JF: Genetics of colonic cancer. Digestion 1998; 59:481-492
- 25. Midgley R, Kerr D: Colorectal cancer. Lancet 1999; 353(9150):391-399
- 26. Nagase H: Correlation between the location of germ-fine mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familiar adenomatous polyposis patients. Cancer Res 1992;52:4055-4057
- 27. Sparks AB: Mutational analysis of the APC/b-Catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. Cancer Res 1998.58: I130-I134
- 28. Tong-Chuan H: Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. Science 1998;281: 1509-1512
- 29. Vasen HF: Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutational analysis. Gastroenterology 1996;I10: 1020-1027
- 30. Roomey MT; Henry JB: I marcatori molecolari delle neoplasie maligue. Diagnosi clinica e sua gestione on metodi di laboratorio, en: Henry JB (ed): Clinical Diagnosis management by laboratory methods. Chap 14, Philadelphia, Penn., U-S-A-, Saunders WB.1996, pp: 285-30í
- 31. Beale PJ; Rogers P; Boxall F; Sharp SY; Kellaiid LR: BCL-2

- family protein expression and platinum drug resistance in ovarian carcinoma. BJ Cancer 2000; 82(10): 1625,26
- 32. Daidone MG; Luisi A; Martelli G; Benini E; Veueroni S; Tomasic G; De Palo G; Silvestrini R: Biomarkers and outcome after tamoxifen treatment in nodepositive brenst cancers from elderly woman. BJ Cancer 2000; 82(2): 270-277
- 33. Maxwell P: Carcinoembryonic antigen: cell adhesion molecule an useful diagnostic marker. B J Biomedical Science 1999; 56: 209-214
- 34. Meyer T; Rustin GJS: Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarían Cancer. B J Cancer 2000; 82(9): 1535-38

EJERCICIO DE LA MEDICINA INTERNA EN LATINOAMÉRICA VISIÓN DE UN MÉDICO INTERNISTA CHILENO

Nacor Varela Johnson*

1. ANTECEDENTES DEL EJERCICIO EN LOS ÚLTIMOS DECENIOS

Ha ocurrido en Latinoamérica, como antes había sucedido en USA, el extraordinario desarrollo de las Especialidades Médicas derivadas de la Medicina Interna tradicional.

Este progreso, fundamentado en un profundo conocimiento científico de la etiopatogenia de enfermedades, con aplicación tecnologías eficientes. diagnósticas terapéuticas, ejercidas por los propios subespecialistas, en un campo más restringido de acción, llevó a la fragmentación de la especialidad madre en varias disciplinas. Se dudó de la vigencia de la Medicina Interna general, sosteniéndose que el Internista debía reducir el ámbito de su competencia transformándose en un super especialista para ser útil a la sociedad y valorado por sus pares. El paso por el entrenamiento de Postgrado en Medicina Interna pasó a constituir sólo la base o plataforma para desde allí saltar a una subespecialidad cuyo ejercicio signifique su éxito profesional y económico.

Frente a esta realidad surgieron problemas de fondo:

 A. Deshumanización producto de la fragmentación que transforma al ser humano en un conjunto de aparatos o

- sistemas dispersos y de la tecnologización que basa el diagnóstico médico en un conjunto de exámenes dejando de lado la semiología tradicional.
- B. Encarecimiento de la atención al ser cubierta la demanda espontánea en un nivel terciario con utilización de múltiples exámenes de última generación.
- 2. REACCIÓN DE LOS ENTES INVOLUCRADOS
- A. Las Facultades de Medicina y la Sociedad de Medicina Interna señalan que el internista general no puede ni debe desaparecer por su rol integrador que considera al enfermo global y lo acompaña como médico tratante o consultor a lo largo de la vida de ambos.
- B. Las organizaciones prestadoras o financiadoras de salud, públicas o privadas han reconocido al internista general como eslabón importante en la cadena de atención del usuario revalorizando la jerarquización de los niveles primario, secundario y terciario. Con esto se logra cobertura adecuada de la demanda espontánea y planificada y una reducción sustancial de los costos.
- C. El paciente, objetivo final de la medicina, quien sufre por la pérdida del médico

E-mail: nacorvalera@hotmail.com

^{*} Profesor de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Valparaíso. Chile. Exposición presentada en la Ponencia Central del II Congreso SOLAMI.

clínico o de cabecera capaz de solucionar la mayor parte de los salud, problemas de conseiero v derivador oportuno. Se dice de un paciente de un país desarrollado y de alta tecnología la siguiente frase: «Si un médico escucha tranquilamente mis problemas de salud lo calificaré bien, además pero me examina si cuidadosamente antes de pedirme exámenes, no lo abandonaré jamás»,

3. EL MÉDICO INTERNISTA GENERAL CERTIFICADO Y SU EJERCICIO

En Chile, como en la mayor parte de los países latinoamericanos, hace años el internista queda preparado para su ejercicio después de un entrenamiento de Postgrado en que debe egresar con un perfil idóneo.

Definición del médico internista capaz de ejercer

Es aquel profesional que tras siete años de estudio en la Facultad de Medicina sigue un Post-grado de tres años en un centro docente asistencial con la certificación final de ASOFAMECH. Se puede llegar a esta condición, además, tras el egreso de la Escuela de Medicina mediante adiestramiento en práctica por un periodo de cinco años en un Servicio de Medicina Interna en un Hospital A, dando un examen de certificación en la Comisión Nacional de Certificación de Especialidades Médicas (CONACEM).

Este profesional al término de su formación debiera estar capacitado para tener las siguientes características:

- A. Conocimiento amplio de las enfermedades del adulto desde la adolescencia а la senectud. con referencia а la etiología, clínica, prevención y tratamiento.
- B. Utilización con criterio, de los exámenes complementarios y procedimientos que facilitan el diagnóstico con sus indicaciones, rendimiento y riesgos.

- Manejo de la terapéutica farmacológica y de las indicaciones quirúrgicas con sus riesgos e interacciones.
- D. Mantenimiento de la capacidad de estudio para renovar conocimiento en sistemas de educación continua.
- E. Saber desempeñarse en el Hospital Clínico en las salas de Medicina, Unidades de Cuidados Intensivos y Unidades de Emergencia, participando en reuniones clínicas.
- F. Saber desempeñarse en el control ambulatorio del paciente en el Consultorio Externo o en 1a consulta privada.
- G. Poder desempeñarse como docente idóneo en los cursos clínicos de pregrado con énfasis en la Semiología y en el Internado y el Post-grado de la especialización.
- H. Aplicar el método científico para realizar investigación clínica en su diario quehacer.

En los últimos años se han agregado otros requisitos

- Aplicar la Ética Médica que permite respetar los derechos de los pacientes y conocer las limitaciones de la terapéutica.
- J. Enfrentar el trabajo mediante la resolución por problemas y el conocimiento de la medicina basada en evidencias para resolver diagnósticos y tratamientos.
- K. Adquirir destreza en Informática Médica: búsqueda bibliográfica, base de datos, estadísticas.
- L. Capacitarse en Gestión Administrativa para obtener el máximo rendimiento al menor costo, trabajando en equipos de profesionales médicos, paramédicos y otros profesionales.

Número de internistas certificados

En Chile en los últimos 16 años (antigüedad de CONACEM) han cumplido con los requisitos 1.585 médicos de los que:

- ♦ 40% certificado como Médico Internista sin espe- cialidad derivada.
- ♦ 30% Internista y una sub-especialidad derivada.
- 30% inscrito sólo como sub-especialista.

Existe además un número indeterminado de internistas que ejerce sin certificación, la que no es obligatoria.

De estas cifras se desprende que el 60% de los internistas calificados eierce predominante exclusivamente 0 como especialista. En una encuesta hecha el año pasado a 19 médicos en especialización en uno de los centros formadores, 17 de ellos contestaron su deseo de continuar su capacitación en una especialidad derivada y sólo 2, ambas mujeres casadas con profesional, manifestaron su deseo mantenerse como internistas exclusivas.

Si el perfil del internista general formado parece en teoría tan atractivo, ¿por qué la gran mayoría de ellos opta por la sub-especialidad?

Causas de la sub-especialización de los internistas

- A. En el ejercicio público
- a. Servicios de Medicina Interna transformados en un conjunto de salas de sub-especialidad con pacientes de nivel terciario, ejemplo: insuficiente renal en diálisis. Desarrollo creciente de las UCIS con pacientes de gran complejidad y de Salas de Cuidados Intermedios con pacientes terminales o muy ancianos. Desaparición progresiva de la sala tradicional.
- Enorme cantidad de nuevos conocimientos teóricos de etiología y tratamiento de las enfermedades, con

- pérdida de prestigio como médico consultor de sus pares en la sala y reuniones clínicas.
- Falta del modelo antiguo a seguir del gran internista en las jefaturas de servicio.
- d. Bajas remuneraciones en la docencia universitaria.
- B. En el ejercicio privado
- a. Creciente prestigio de sub-especialistas reconocidos por los pacientes y por ende con éxito económico.
- Decisión del paciente privado de elegir al super especialista, aunque tenga que consultar varios.
- c. Creciente pérdida del ejercicio independiente por el control de la salud privada, por las entidades financiadoras o aseguradoras (ISAPRES, HMO, CLÍNICAS, etc).

CONSECUENCIA: Se opta por un nuevo período de adiestramiento de 2 años y se obtiene el título de especialista: nefrólogo, cardiólogo, gastroenterólogo, etc.

4. COBERTURA ACTUAL DE LA DEMANDA DE ATENCIÓN EN MEDICINA INTERNA

De los datos obtenidos por CONACEM en fuentes propias, del Colegio Médico y del Ministerio de Salud, el total de médicos que ejerce en Chile es cercano a los 18.000 (±17.600) para una población de poco más de 15 millones de habitantes.

DATOS DE CONACEM						
9.450 (54.2)	Especialistas Certificados					
3.770	No Especialistas					
	2.570	Atención Primaria				
	1.200	Programas de Especialización				

Hay aproximadamente un 25% de los médicos que ejercen en. Chile, cuya situación de trabajo es desconocida, entre ellos centenares que han inmigrado desde otros países de Latinoamérica.

En la cobertura de la demanda de atención en Medicina Interna en la población mayor de 15 años intervienen:

- a. En el ámbito público que alcanza un 75% de esta demanda, un alto porcentaje es cubierto por médicos de atención primaria de poca capacidad resolutiva y con alta derivación al nivel terciario del subespecialista.
- El ámbito privado que atiende al 25% de la población, con alto costo y tecnología para satisfacer al usuario exigente y autorregulado, es atendido mayoritariamente por el internista subespecializado.
- c. El internista general que efectúa la verdadera atención secundaria sólo cubriría el 30% de la demanda pública o privada. Su labor mal definida, poco reconocida y mal remunerada tanto en la práctica pública como privada.
- 5. PROPOSICIONES PARA MEJORAR EL ROL DELINTERNISTA EN LATINOAMÉRICA EN EL SIGLO XXI

Hemos recopilado una serie de ideas y propuestas recogidas especialmente en la literatura nacional y algo en la internacional, para dar soluciones en un mediano plazo a la crisis de la Medicina Interna, que a su vez influencia fuertemente en los sistemas de salud de los países que no satisfacen las expectativas de los usuarios.

- A. Nuevas tendencias en la educación universitaria de pre y post grado:
- Considerar la especialización como parte integral de la formación del médico.
- Énfasis en las especialidades de mayor manejo global del paciente: como es la medicina interna.
- Detección precoz en el curso de la carrera del alumno interesado.
- Internado de Medicina Interna diferenciado, 1 año de duración.

- Post-grado de 3 años con menos énfasis en las subespecialidades.
- Desplazamiento de la enseñanza desde las salas del hospital a los consultorios de atención ambulatoriao
- Formación de un equipo de docentes internistas para la enseñanza de pre y post grado.
- B. Nuevas tendencias en el rol del internista en el ámbito público (Servicios Nacionales de Salud).
- Creación de más centros de diagnóstico terapéutica adosados independientes de los hospitales A; en ellos el internista evalúa y resuelve en un equipo médico los pacientes enviados desde la atención primaria por médicos generales o familiares. En esta experiencia se efectúa la verdadera atención secundaria en forma expedita y oportuna, debiendo ser evaluada por su capacidad resolutiva y no por el número de pacientes que se atienda por hora. Se calcula que el 30% de los pacientes es devuelto a la atención primaria, el 25% se envía al subespecialista terciario, el 10% es hospitalizado directamente y el 35% restante es diagnosticado y tratado por los internistas en un lapso de pocos días. De este modo el paciente derivado ciento por ciento a la atención terciaria se reduce a un escaso 25%.
- En el ámbito hospitalario el rol del internista tendría su máxima expresión en los hospitales comarcales o distritales clasificados como tipo B o de complejidad intermedia.
- Reclutamiento de docentes en medicina ambulatoria para efectuarla en los consultorios municipalizados o de referencia.
- C. Nuevas tendencias en capacitación
- Papel primordial de la Sociedad de Medicina Interna para mantener

programas de educación continua en patologías prevalentes.

- Capacitación del médico de atención primaria para mejorar su capacidad resolutiva y hacer más expedita su relación con el nivel secundario.
- Promoción de la especialización de post grado del médico de familia, cuya labor se extiende al ámbito de medicina preventiva y educación en salud de la comunidad.
- Instauración de la recertificación médica con requisitos claros cada 10 años.
- D. Nuevas tendencias del internista en el ámbito privado
- Incentivar el papel de médico internista de los subespecialistas, especialmente aquellos que no desarrollan tecnologías limitantes. Reencantar a ese médico para abordar al paciente en forma global y no sólo desde el punto de vista de patología individual.
- Reponer al internista en un lugar digno en cuanto a consideración y remuneración dentro de los sistemas privados de salud. Evitar el riesgo de la pérdida de la libre elección en el paciente privado, en un afán por reducir los costos a expensas de la justa remuneración médica.
- E. Nuevas tendencias en el rol de la política de salud del país
- Legislación del reconocimiento de las Especialidades Médicas. Existe en este momento en el Parlamento Chileno un Proyecto de Ley sobre la Regulación y Fomento de las Especialidades Médicas y Odontológicas.
- El Ministerio de Salud en declaración reciente ha manifestado su voluntad de potenciar los recursos en la atención ambulatoria en los consultorios, con el objeto de mejorar la atención en salud.

CONCLUSIÓN FINAL

Hemos expuesto algunas de las razones y circunstancias que a fines del siglo pasado llevaron a la Medicina Interna a su crisis más profunda. Se ha intentado resumir las principales proposiciones vigentes hoy en nuestro país y Latinoamérica en general para reponer la especialidad en el sitial que hoy le corresponde.

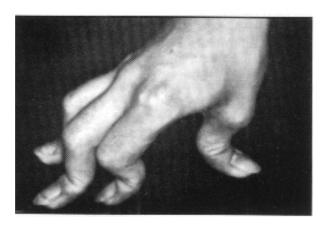
Referencias Bibliográficas

- Ruiz J. La especialidad de Medicina Interna y el Médico Especialista general. Rev. Med. Valparaíso 1987; 40: 51-56
- 2. Braunwald E. Sub specialists and Internal Medicine: a Perspective. Ann.Intern Med 1991; I14: 76-78
- 3. Seminario: La Medicina Interna en Chile: estado actual y perspectivas. 1992; 120: 501-538
- 4. Federated Council for Internal Medicine. Generating more generalists: An agenda of renewal for Internal Medicine (Position Paper). Ann Intern med 1993; I19: I125-I129
- 5. Valdivieso V. El Internista, hoy. Rev. Med Chile 1995;123:641- 645
- 6. Goic A. Formación del Médico Internista. Rev. Med. Chile 1996; 124: 740-746
- 7. Sabah D. La crisis de la Medicina Interna. Rev Med. Chile 1996; 124: 1524-1527
- Anales Tercer Congreso de Educación Médica. Rev Meil. Chile 1997 (suplemento); I25: 7-102
- Valdivieso V. La medicina basada en evidencias. Rev Med. Chile 1997; 125: I103-I109
- Duciós J. ¿Profesión? Médico.
 ¿Especialidad? Internista ¿Nada más? Nada más. Rev Med Chile 1999; 127: 481-484
- Rosselot E. Aseguramiento de la calidad profesional. Un nuevo marco ético para el ejercicio de la medicina. Rev Med Chile.1999; 127: 1375-1383

- Valdivieso V. La Reforma de Salud en Chile y el Rol de las Facultades de Medicina: Un intento de síntesis. Rev. Me(1. Chile 2000; 128: I161-I166
- Panel de Ética Médica. Es hora de pensar en los derechos de los pacientes. Rev Med. Chile 2000; 128: 1371-1388
- Proyecto de Ley sobre Regulación y Fomento de las Especialidades Médicas y Odontológicas. Propuesta firmada por diputados de la República. Boletín Soc. Med. de Stgo. 2000; 9: 3-7
- Valdivieso V CONACEM Cuenta del Presidente. Boletín Soc. Med.Stgo.2000; 9: 9-11

1) SÍNDROME DE EHLER DANLOS. MANO DE JOVEN MUJER CON LA CARACTERÍSTICA HIPERLAXITUD ARTICULAR

Dr. Juan José Daza R. *



2) ELEFANTIASIS. PIERNAS Y PIES DE MUJER AFECTADA DE FILARIASIS QUE DESARROLLA LA TÍPICA ELEFANTIASIS



MODIFICACIÓN DEL UMBRAL CONVULSIVO POR ETANOL EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE EPILEPSIA¹

Trabajo financiado por el Consejo de Desarrollo Científico, Tecnológico y Humanístico (CDCTH) de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA); Proyecto código 013-ME-2000

Nelly del Valle Lugo de Vallín, Carmine Pascuzzo-Lima, Idania Maradei de Irastotza, Otto Segundo Gil Coronel, Carlos Vallín Lugo

RESUMEN

En todo el mundo, más de 50 millones de personas sufren de epilepsia siendo muchas de ellas refractarias a las medidas estándar de tratamiento. Por esa razón, múltiples estudios se dirigen al descubrimiento de nuevas drogas antiepilépticas, especialmente entre aquellos compuestos con conocida actividad depresora del sistema nervioso central. Una de esas sustancias es el Etanol, para el cual, sin embargo, se ha reportado tanto efecto proconvulsivante anticonvulsivante. Para intentar solventar esa discrepancia, este estudio se diseñó para determinar el efecto del Etanol sobre el umbral convulsivo en un modelo convulsiones inducidas por Pentilenotetrazol. Se utilizaron ratones machos de la cepa NAIRI (20 - 30 g), divididos en grupos y tratados como sigue: primero administraba Etanol 0,5 g/Kg (experimental) o solución fisiológica (control) y media hora después, Pentilenotetrazol, hasta 50 mg/Kg.

Todas las administraciones fueron intraperitoneales. Los análisis se realizaron por medio de curvas dosis-respuesta. Para el grupo control se encontró una Dosis Convulsivante 50 de 7,1 mg/Kg; el Etanol significativamente aumentó el umbral convulsivo (Dosis Convulsivante 50 = 57,4 mg/Kg de peso; p<0,001). Se concluye que a la dosis probada, el Etanol muestra un efecto anticonvulsivante significativo.

Palabras Clave: Etanol, Modelo Experimental de Epilepsia, Pentilenotetrazol, Umbral Convulsivo.

ABSTRACT

More than 50 million persons worldwide suffer epilepsy, many of whom are refractory to treatment with standard treatment. For this reason, numerous studies are aimed to discover new antiepileptic drugs, specially among the compounds with known

¹ ler. Premio del II Congreso Latinoamericano de Medicina Interna realizado en Porlamar, Edo. Nueva Esparta del 29/5 al 2/6 2001

^{*} Médico Internista. Profesor Asociado

^{**} Médico Cirujano. Profesor Asistente

^{***} Médico Toxicólogo. Profesor Agregado

^{****} Técnico de Laboratorio. Sección de Farmacología. Departamento de Ciencias Funcionales. Unidad de Ensayos Clínicos. Decanato de Medicina"Dr. Pablo Acosta Ortiz". Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado"

^{*****} Estudiante de Ingeniería Electrónica. Universidad Experimental Politécnica"Antonio José de Sucre" (UNEXPO). Unidad de Ensayos Clínicos. Decanato de Medicina "Dr. Pablo Acosta Ortiz". Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado"

depressant activity. One of such molecules is Ethanol, for which both proconvulsant and anticonvulsant effect have been reported. In arder to sort out this divergence, we designed this study, aimed to determine the effect of Ethanol on the convulsive threshold in a pentylene-tetrazole-induced model seizures. Male NMRI mice (20 - 30 g) were divided into groups, and treated as follows: first, either Ethanol 0,5 g/Kg (experimental) or saline (control) were given; then, thirty minutes after, pentylenetetrazole was also administered, up to 50 mg/Kg. All drugs and agents were administered intraperitoneally. Analyses were performed through doseresponse curves. In analyzing data from control groups, a Convulsive Dose 50 of 7,1 mg/Kg to produce seizures was found; ethanol significantly elevated the seizure threshold (Convulsive Dose 50 = 57,4 mg/Kg; p<0,001). It is concluded that, at the tested doses. ethanol displays а significant anticonvulsant effect.

Key Words: Ethanol, Experimental Model of Epilepsy, Pentylenetetrazole, Convulsive Threshold.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad conocida desde la más remota antigüedad y uno de los trastornos neurológicos crónicos comunes en el hombre. En la mayor parte de los estudios epidemiológicos se reporta una incidencia de 20- 70/100.000 casos, lo que genera una prevalencia que oscila entre el 0,5 y 2%, con tasas especialmente altas en Latinoamérica y en algunos países de África.^{1,2} Por lo anterior, se puede estimar que no menos de 50 millones de personas en el mundo pueden tener esta afección, lo que representa un problema de salud que genera un alto costo desde el punto de vista económico y social.3

La epilepsia puede definirse como un grupo de trastornos del Sistema Nervioso Central (SNC) que tienen en común la repetición de episodios súbitos y transitorios de fenómenos anormales de origen motor sensorial, autónomo o psíquico. Estas crisis casi siempre se correlacionan con descargas

anormales y excesivas en el cerebro que pueden registrarse en un electroencefalograma. Dado que estas descargas acarrean gran deterioro neuronal,⁴ es esencial su control terapéutico.

Para este fin, se han utilizado diversas drogas, con diferentes mecanismos de acción y grados variables de éxito; entre los más conocidos están el Fenobarbital, la Fenitoína, el Diazepam, la Carbamacepina y el Valproato. En general, se acepta que la farmacoterapia antiepiléptica es clínicamente eficaz cuando se asocia con una disminución de al menos un 50 % en la frecuencia de las crisis, así como con una disminución de la severidad de las mismas; sin embargo, la terapia óptima debe tener como finalidad la total remisión de las crisis y el mantenimiento de una calidad de vida aceptable para el paciente.⁵

Por esa razón, aún se buscan alternativas para el tratamiento de las convulsiones y, ya que la hiperexcitabilidad parece ser un determinante fundamental, se estudia el efecto de depresores del SNC como la Clonidina, la Lamotrigina y la Gabapentina.

Entre los depresores del SNC más conocidos, no obstante, se encuentra el Etanol o Alcohol Etílico, que es consumido por gran parte de la población, siendo aceptado como droga social. Erróneamente considerado como estimulante por muchas personas, el Etanol es, ante todo, un depresor del SNC que afecta gran número de procesos moleculares por diferentes mecanismos, incluyendo la reducción de la excitabilidad neuronal.

En este sentido, y a pesar de que ciertos reportes indican un efecto proconvulsivante del Etanol, 6,7 diversos investigadores han trabajado sobre el posible efecto anticonvulsivante del mismo, en diferentes modelos. 8-13

Por lo anterior, este trabajo se dirigió a la comprobación del posible efecto anticonvulsivante del Etanol en un modelo farmacológico de convulsión en animales.

METODOLOGÍA

Estudio de tipo explicativo, experimental

- Material biológico: Ratones NMRI, machos, con un peso promedio de alrededor de 20 g.
- Método: Inducción de convulsiones por administración de pentilenotetrazol (hasta 50 mg/Kg peso).

♦ Grupos de Animales:

- Referencia: administración intraperitoneal (IP) de Etanol, por inyección del flanco derecho del animal con jeringas de tuberculina.
- Control: administración IP de Solución Fisiológica (en volúmenes equivalentes a aquellos utilizados para los respectivos grupos experimentales), y al cabo de 30 minutos pentilenotetrazol IP.
- Experimental: administración de Etanol IP y 30 minutos después, pentilenotetrazol.

Interpretación:

• Tanto para los grupos controles como para los experimentales, luego de la administración de la droga proconvulsivante, se realizó observación de los animales por espacio de una hora, con el fin de determinar si se manifestaba protección del pre tratamiento empleado. Se consideró como presencia de convulsión no sólo a aquellos casos en que las mismas (tónicas y/o clónicas) se presentaran de manera patente, sino también a aquellos casos en los que sobreviniera la muerte del animal.

♦ Análisis:

- El análisis inicial fue de tipo descriptivo, en particular respecto a la caracterización del efecto aislado del Etanol en los animales de experimentación.
- Las curvas de letalidad (incluyendo el cálculo de la Dosis Convulsivante 50-DC₅₀-) inducida por pentilenotetrazol, fueron trazadas mediante regresión no lineal y ajuste por suma de mínimos cuadrados, con el programa GraphPad Prism, versión 3.01. Se obtuvieron los respectivos Intervalos de Confianza de

95% (IC 95%) como medidas de la exactitud de cada determinación. Las DC₅₀ en presencia y ausencia de Etanol fueron contrastadas mediante el uso de la Prueba Parcial F (haciendo igual y fijando o no, en la curva experimental, el valor de la DC50 al valor obtenido para el grupo control) el valor de p de una tabla estadística del programa 3.01^{-14} GraphPad Prism. versión significancia estadística en las comparaciones de las curvas se aceptó cuando de los cálculos realizados se derivara un valor de p menor o igual a 0,05.

RESULTADOS

Elfecto del Etanol

A la observación de los animales del grupo de referencia (que recibieron sólo Etanol), pudo constatarse que, en un 100% de los casos, los mismos presentaron una ligera disminución inicial de la actividad, la cual comenzaba a recuperarse a los diez minutos de la administración. A los treinta minutos, la recuperación fue completa.

Efecto convulsivante del pentilenotetrazol

En el grupo que recibió pentilenotetrazol, luego de la administración de solución fisiológica se observó un importante efecto convulsivante, caracterizado por una DC_{50} igual a 7,1 mg/Kg de peso (Intervalo de Confianza de 95% igual a 3,8 - 13,1 mg/Kg).

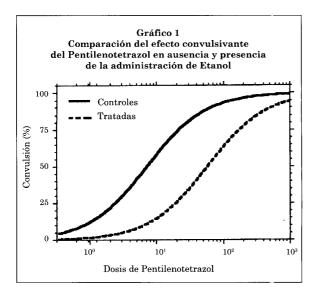
Efecto convulsivante del pentilenotetrazol ante administración de Etanol

En el grupo de animales que recibió pentilenotetrazol luego de la administración de Etanol pudo observarse una disminución del efecto convulsivante, lo que se caracterizó por una DC₅₀ igual a 57,4 mg/Kg de peso (Intervalo de Cofianza de 95% igual a 53,9 - 61,0 mg/Kg).

Comparación del Efecto convulsivante del pentilenotetrazol en ausencia y presencia de la administración de Etanol

Se pudo comprobar una diferencia estadísticamente significativa (p<0,001) entre

el perfil de convulsión inducida por pentilenotetrazol en ausencia y presencia de la administración de Etanol (Gráfico 1).



DISCUSIÓN

El desarrollo de nuevas técnicas de investigación ha llevado al conocimiento más completo del mecanismo de acción de drogas ya conocidas, así como de otras de reciente estudio. 15

En este trabajo, se comprobó el efecto anticonvulsivante del Etanol en un modelo animal, lo que concuerda con lo reportado por otros investigadores;8-13,16,17 destacar, sin embargo, en algunos casos que la administración de concentraciones bajas puede de Etanol. llegar ser proconvulsivante, lo que se atribuye a la depresión de mecanismos inhibidores cerebrales.6,7

Pese a la aceptación general de que el Etanol podría deber parte de su acción anticonvulsivante a su efecto depresor, se postula que podría presentar acciones específicas, 18 relacionadas con la transmisión GABAérgica, 12,19-22 modulación de receptores NMDA, 12,23,24 acción glicinérgica, 9 efecto opioide 10 y otras.

Por lo anterior, se pone de manifiesto que el estudio de esta droga como anticonvulsivante, pese a los ensayos realizados, es un campo por explorar, del que pueden derivarse importantes beneficios, ya que el Etanol o sustancias estructuralmente relacionadas con el mismo, podrían ser drogas con un uso potencial en el tratamiento de la epilepsia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Halatchev VN. Epidemiology of pileps recent achievements and future. Folia Med 2000; 42 (2): 17 22.
- 2. Shorvon SD. The epidemiology and treatment of hronic and refractory epilepsy. Epilepsia 1996; 37 (Suppl. 2): SI 3.
- 3. Argumosa A, Herranz JL. Aspectos económicos de la epilepsia. Rev Neurol 2000; 30 (supl 1): S4 60.
- 4. Saukkonen A, Kalviainen R, Partanen K, Vainio P, Reikkinen P, Pitkanen A. Do seizures cause neuronal damage?AMRI study in newly diagnosed and chronic epilepsy. Neuroreport 1994; 6 (1): 219 23.
- McNamara JO. Drugs Effective in the therapy of the Epilepsies. En: Hardman JG, Limbird LE, ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic. 2001, p. 521 - 547, 10th edition. McGraw -Hill. New York, USA.
- 6. Schreiber RA. Ethanol induces a transient susceptibility to andiogenic seizures in weanling C 57 Bl/6J mice. Subst Alcohol Actions Misuse 1982; 3 (3): 145 52.
- 7. Yanai J, Sze PY, Ginsburg BE. Effects of aminergic drugs and glutamic add on audiogenic seizures induced by early exposure to ethanol. Epilepsia 1975; 16 (1): 67 71.
- Crabbe JC, Belknap JK, Young ER. Sensitivity to the anticonvulsant effects of ethanol and pentobarbital in monse lines geneticalty selected for ethanol sensitivity. Alcohol Clin Exp Res 1989; 13 (2): 291 - 4.
- Deutsch SI, Norris DO, O'connor DA, Novitski MR, Lukacs LG, Mastropaolo I. Effects of muacemide on ethanol's antiseizure efficacy. Pharmacol Biochem Behav 1992; 41 (2): 263 - 6.

- Jackson HC, Nutt DJ.Investigation of the involvement of opioid receptors in the action of anticonvulsants. Psychoph:irmacology 1993; III (4): 486 - 90.
- Kim CK, Piriel JP, Roese NR. Bidirectional contingent cross-tolerance between the anticonvulsant effects of pentobarbital and ethanol. Pharmacol Biochem Behav 1992; 41 (1): 127 - 32.
- 12. Kulkami SK, Mehta AK, Ticku MK. Comparison of anticonvulsant effect of ethanol against NMDA Kainic acid . and picrotoxin induced convulsions in rats. Lite Sci 1990; 46 (7): 481 7.
- 13. Nutt DJ, Lister RG. Antagonizing the anticonvulsant effect of ethanol using drugs acting at the benzodiazepine/GAITA receptor complex. Pharmacol Biochem Behav 1998; 31 (3); 751 5.
- Motulsky H. Comparing dase response or kinetic curves with GraphPad Prism.
 BiomedNet Magazine 1998. (http:l/hmsbeagle.com/hmsbeagle/34/books oft/softsol,htm).
- 15. White HS. Clinical significance of animal seizure inodels and mechanism of action studies of potential anffepileptic drugs. Epilepsia 1997;38 Suppl 1:59 17.
- Fischer W, Kittner H. Influence of ethanol on the pentylenetetrazol-induced kindling in rats. J New-al Transm 1998; 105(10-12): 1129 - 42.
- 17. AlexandrovYI, Grinchenko W, Laukka S, Jarvitehto T, Maz VN. Acute effects of alcohol on unit activity in the montor cortex of freely moving rabbits: comparison with

- the Limbic cortex. Acta Physiol Scand 1991; 142 (3): 429 35.
- Mello LE, Masur J, Formigoni ML, Kireeff W, Cavalheiro EA. Amigdaloid Kindling and Kindled seizures in rats receivini chronic ethanol administration. Epilepsy Res 1990: 7 (2): 95 . 104.
- 19. Frye GD, Mathew J, Trzeciakowski JP. Effect of ethanol on. GABA antagonist-induced seizures and chloride uptake. Alcohol 1991; 8 (6): 453 9.
- Mhatre M, Mehta AK, Ticku MK. Chronic ethanol administration increases the binding of benzodiazepine inverse agonist and alcohol antagonist (3H) R015 4513 in rat brain. Eur J Pharmacol 1988; 153 (1): 141 5.
- Shen EH, Dorow I, Harland R, BurkHart -Kasch S, Phillips TJ. Seizure sensitivity and GABAergic modulation of ethanol sensitivity bred FAST and SLOW mouse fines. J Pharmacol Exj Thes 1998; 287 (2): 606 -15.
- 22. Ticku MK. Studies indicate a role for GABAergic trznsmissior in the actions ofethanol. Alcohol 1987; (Suppl 1): 657 62.
- 23. Grant KA, Valverius P, Hudspith M, Tabakoff B. Ethanol withdrawal seizures and NMDA receptor complex. Eur J Pharmacol 1990; 176: 289 296.
- 24. Sharma AC, Thorat SN, Nagar V Kulkami SK. Dizocilpine, Ketamine and ethanol reverse NMDA induced EEG changei and convulsions in rats and mice. Indian J Physiol l'harmacol 1991; 35 (2): Ill 6.

UNDECANOATO DE TESTOSTERONA EN EL SÍNDROME DE DEFICIENCIA PARCIAL DE ANDRÓGENOS EN EL HOMBRE QUE ENVEJECE (PADAM)

Anselmo Palacios*, Jesus A. Osuna**, Hugo Crespo***

RESUMEN

La andropausia implica grandes cambios hormonales y pérdida de la capacidad fértil, pero no existe evidencia de pausa verdadera de secreción hormonal masculina. Estudios recientes revelan que existe deficiencia androgénica en hombres que envejecen comparándolos con jóvenes, denominándose esto como PADAM (Deficiencia Androgénica Parcial en hombres que envejecen, por sus siglas en inglés).

Objetivo: Determinar la eficacia del Undecanoato de Testosterona (UT), en hombres que envejecen.

Métodos: Proyecto abierto multicéntrico, no comparativo. 32 pacientes (50-70 años) recibieron 120 mg de UT (Andriol®) diariamente por 8 semanas. Se evaluaron síntomas climatéricos del hombre que envejece de acuerdo a escala y niveles de FSH, LH, PRL, TL, TT y PSA.

Resultados: Se observó mejoría en síntomas PADAM (p < 0.0001),incremento en PRL (p = 0.022) y disminución en niveles de FSH (p = 0.013) postratamiento. La TL incrementó pero sin significancia estadística (p = 0.097). 17 pacientes incrementaron sus niveles de TL y 9 no, no hubo diferencia significativa entre grupos en relación a mejoría de los síntomas PADAM (p = 0.533). No hubo variación en niveles de LH y de PSA.

Conclusión: El medicamento es efectivo para el tratamiento de hombres con PADAM. El mejoramiento de los síntomas PADAM sin incremento de TL, puede explicarse por un aumento en la testosterona biodisponible.

Palabras clave: Undecanoato de Testosterona, testosterona, climaterio, andropausia, deficiencia androgénica.

ABSTRACT

Andropause implies great hormonal changes and loss of fertile capacity but there is no evidence of a real pause of hormone secretion in men. Recent studies reveal that there is a relative androgen deficiency in ageing men compared to young men. This is called PADAM (Partial Androgen Deficiency in Ageing Male).

Objective: To determine the efficacy of Testosterone Undecanoate (UT), in PADAM.

Methods: Open, non-comparative, multicentric study. 32 subjects (50-70 years oid) received UT 120 mg daily during 8 weeks. Symptoms according to rating scale for climacteric symptoms in ageing male and FSH, LH, PRL, FT, TT and PSA before and after treatment were assessed.

Results: Improvement in PADAM symptoms (P < 0.0001), increase in PRL (p = 0,022) and decrease in FSH levels (p = 0,013) after treatment were observed. FT increased but not statistically significant (p = 0,097), 17 patients increased their FT levels and 9 had no change but there was no statistical difference between both groups in relation to the improvement of PADAM symptoms (p = 0,533). There was no variation in LH (p=0,619) and PSA (p=0,377) levels.

Conclusion: UT is effective in treating men with PADAM. Improvement of PADAM symptoms in patients without increasing levels of FT could be explained by an increase of testosterone's bioavailability.

Key words: Testosterone Undecanoate, testosterone, climacteric, andropause, androgen deficiency.

^{*} Médico Endocrinólogo, Andrólogo, Clínica El Avila, Caracas

^{**} Médico Endocrinólogo, Andrólogo, Unidad de Endocrinología H-U-L-A- Mérida

^{***} Médico Cirujano Urólogo, Médicos Unidos Los Jabillos, Policlínica Méndez-Gimón

INTRODUCCIÓN

El testículo cumple un papel fundamental en la diferenciación sexual del individuo. La hormona antimülleriana, la testosterona y la dihidrotestosterona le confieren el fenotipo masculino definitivo al varón. A1 final de la vida intrauterina e inmediatamente después del nacimiento, la actividad secretora de las células de Leydig es importante para completar la diferenciación sexual masculina y la del sistema nervioso central. Con la activación del eje hipotálamo-hipófisis-testículo en la pubertad y por acción directa de la testosterona, se desarrollan los caracteres sexuales secundarios y ocurren cambios definitivos en la función reproductiva del varón.4

La testosterona es el producto de secreción más importante de las células de Leydig, junto con la 5-αdihi- drotestosterona (DTH), la androsterona, la andros- tenediona y otros esteroides cuya síntesis está regulada por la LH y por factores paracrinos locales.^{4,5} En el adulto joven los niveles plasmáticos de la testosterona varían entre 3 y 10 ng/ml (10 a 35 nmol/L). Más del 95% de los andrógenos del varón provienen del testículo, el cual sintetiza alrededor de 6 a 7 mg de testosterona por día. Los andrógenos restantes son de origen adrenal. La conversión de la testosterona por acción de la enzima 5-α-reductasa a nivel del retículo endoplásmico liso, genera un producto con extraordinaria actividad biológica, la 5- α -DHT.^{6,7} En hombres sanos, solamente 2% de la testosterona circula en forma libre, mientras que 44% está unida a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y 54% a la albúmina.8,9 La testosterona además de ser el soporte de los atributos físicos del varón. estimula espermatogénesis y mantiene la función sexual. A su vez, los estrógenos formados por aromatización de los andrógenos actúan sobre el sistema nervioso central y juegan un papel importante en la formación de tejido óseo.

Durante las diferentes etapas en el desarrollo del sistema endocrino-reproductor masculino pueden surgir problemas de la más variada etiología relacionados con la carencia 0 deficiencia androgénica, los cuales tienen expresiones clínicas diversas. El reciente reconocimiento del síndrome PADAM o andropausia en el hombre maduro y su potencial suplementación con andrógenos han llevado por ende a la búsqueda de medicamentos. En este estudio se presenta una experiencia con el uso del Undecanoato de Testosterona. UT. en hombres mayores de 50 años de edad con manifestaciones de carencia androgénica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, multicéntrico, abierto, no comparativo en el cual participaron 32 hombres (27 completaron) entre 48 y 70 años con edad promedio de 58, 2 ± 7,0 años; todos llenaron los criterios de inclusión y aceptaron voluntariamente participar en el estudio. Se excluyeron pacientes con cualquier tipo de patología prostática o que presentasen otras contraindicaciones para el uso de andrógenos. Se evaluó el índice de masa corporal (IMC), la frecuencia cardiaca y la tensión arterial, antes y después de finalizado el tratamiento. A todos los pacientes se les practicó un examen clínico integral v el diagnóstico se realizó mediante la aplicación de la encuesta PADAM, la cual comprende una escala de síntomas del climaterio masculino de las esferas física, vasomotora, psicológica y sexual, permitiendo una medida completa de las mismas de acuerdo con la evaluación realizada en la Unidad de Disfunción Sexual en el Departamento de Urología de la Facultad de Medicina de la Universidad Cerrahpasa. Estambul, Turquía (Tabla I). Cada síntoma es evaluado por el sujeto de acuerdo a su frecuencia. utilizando una escala de evaluación de cuatro puntos. Las puntuaciones se designan como: Nunca: 0; Algunas veces: 1; A menudo: 2; Siempre: 3. El cálculo de las puntuaciones de la escala es de 1 a 4 para la suma de síntomas en la escala física; de 5 a 7 para escala vasomotora; de 8 a 12 para la escala psicológica y de 13 a 17 para la sexual. Los puntos de corte recomendados para el diagnóstico de andropausia son: una suma de puntuación física y vasomotora de 3 ó más; una puntuación psicológica de 4 ó más v una puntuación sexual de 8 ó más. En este estudio la escala fue tomada en cuenta como quía además del criterio clínico de cada facultativo, lo que explica la diferencia en el punto de corte diagnóstico con el promedio observado en la muestra.

A cada paciente se le administraron 120 mg de Undecanoato de Testosterona vía oral por día, durante 8 semanas (2 cápsulas de 40 mg en la mañana y una cápsula de 40 mg por la noche). Se midieron la testosterona total TT, testosterona libre (TL), Prolactina (PRL), FSH, LH y el antígeno prostático específico (PSA por sus siglas en inglés), antes y al día siguiente de la última dosis. Las muestras fueron analizadas mediante radioinmuno-análisis con estuches adquiridos de la casa comercial Diagnostic Products Corporation DPC), California, USA. Cada parámetro fue evaluado aplicando una prueba estadística de t-student para los valores antes y después del tratamiento.

RESULTADOS

En la Tabla I se presenta la escala de PADAM utilizada durante este estudio para evaluar la esfera física, vasomotora, psicológica y sexual. En la Tabla

Il se presentan los parámetros clínicos evaluados antes y después del tratamiento. Ninguno de los parámetros, a excepción de la tensión arterial sistólica, se vieron modificados con el tratamiento.

	Siempre	A menudo	Algunas	Nunca
A. Problemas físicos			veces	
1. Sufro falta de energía física				
Surro farta de effergia fisica Duermo mal				
3. Mi apetito es malo				
Sufro dolores sin ninguna razón				
B. Problemas vasomotores	T.	1		
5. Sufro calorones				
6. Sufro transpiración				
7. Tengo palpitaciones				
C. Problemas psicológicos				
8. Mi memoria es mala				
9. Me concentro mal				
10. Estoy atemorizado sin ninguna razón				
11. Me siento irritable				
12. He perdido interés en las cosas				
D. Problemas sexuales	T			
13. He perdido el interés sexual				
14. No siento excitación ante objetos sexuales				
15. No experimento erecciones matinales				
16. No tengo éxito en mis actos sexuales				
17. Tengo problemas de erección durante el coito				

Tabla II. Parámetros clínicos antes y después del tratamiento									
	Edad	Peso	Tensión arterial sistólica	Tensión arterial diastólica	Frecuencia cardiaca	Índice de masa corporal			
Antes	58.2 ± 7.0	76.8 ± 8.7	135.0±5.6	83.0 ±5.6	81.7±10:1	25. 7 + 2.4			
	(23)	(15)	(15)	(15)	(15)	(15)			
Después		76.1 ± 6.6	131.3±11.4	80.7 ± 5.3	77.8 ± 5.6	25.5 ±1.7			
		(15)	(15)	(15)	(13)	(15)			
P		p > 0.05	p < 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05			

^{():} Número de sujetos evaluados

Universidad Cerrahpasa, Estambul, Turquía.

Se presenta el valor de la media \pm desviación estándar.

En la Figura 1 aparecen los resultados en cada una de las áreas investigadas de acuerdo con la encuesta PADAM. Es notable la mejoría en las escalas física, vasomotora, psicológica y sexual. En todas las variables se presentaron diferencias significativas, ratificándose este hecho en la diferencia estadísticamente significativa de la suma total de las esferas que comprenden la escala PADAM. El valor promedio de la escala total antes del tratamiento fue de 15.7 ± 8.1 y posterior al tratamiento el mismo bajó a un valor de 8.5 ± 3.9 . En la Figura 2 se presentan

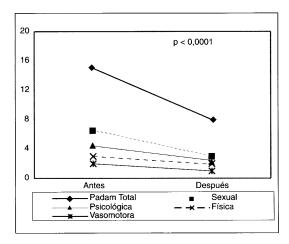


Fig. 1. Síntomas Climatéricos antes y después de 8 semanas de tratamiento con Undecanoato de Testosterona

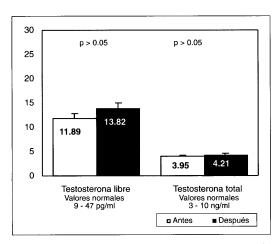


Fig. 2. Testosterona total y libre antes y después de $8\ {\rm semanas}\ {\rm de}$ tratamiento con Undecanoato de Testosterona

los valores de las diferentes determinaciones de la testosterona antes y después del tratamiento con UT. Ni la testosterona total (TT) ni la testosterona libre (TL) mostraron variaciones significativas aun cuando la libre presentó un ligero aumento. En la Figura 3 se observa una disminución significativa de la FSH en relación con su valor pretratamiento (p < 0.05). El tratamiento no provocó cambios significativos en la LH. Con respecto a la Prolactina, aumentó con un valor estadístico significativo y no se evidenciaron cambios en los niveles del antígeno prostático específico (PSA).

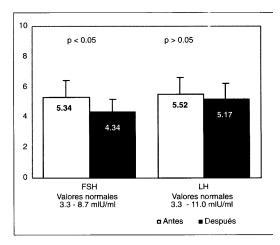


Fig. 3. FSH y LH antes y después de 8 semanas de tratamiento cor Undecanoato de Testosterona

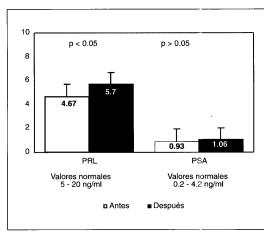


Fig. 4. PRL y PSA antes y después de 8 semanas de tratamiento con Undecanoato de Testosterona

DISCUSIÓN

La testosterona ha sido usada en la práctica clínica desde que fue aislada y sintetizada hace más de 60 años. Los principales beneficios de la terapia de reemplazo con testosterona son la mejoría de la función sexual y el aumento de la masa ósea muscular en hombres У hipogonadales. Igualmente los andrógrenos se utilizado experimentalmente anticonceptivos masculinos²⁶ en forma aislada o asociados a Medroxiprogesterona y a análogos GnRH.²⁷ Efectos importantes eritropoyesis han estimulado su uso en los estados anémicos.²⁸ Los riesgos mayores son próstata la sobre el У sistema cardiovascular. 10-14 **Efectos** colaterales importantes sobre el funcionamiento prostático han justificado el tener cautela con el uso indiscriminado de andrógenos. FΙ área cardiovascular también ha suscitado controversia con relación a riesgo. 24,25

Se ha comprobado que los niveles séricos de testosterona disminuyen con el envejecimiento. En la declinación de la función gonadal con la edad hay una doble participación, tanto a nivel central (SNC Hipotálamo), como a nivel de la gónada. ^{12,13} El estado de salud del individuo y las variaciones en los niveles de la testosterona durante el día, pueden explicar las discrepancias en relación con los valores reportados para los niveles de la testosterona a medida que el hombre envejece. Sin embargo en diferentes estudios se ha comprobado la disminución lenta y progresiva de los andrógenos después de los 30 años. ¹⁵⁻¹⁶

El impacto fisiológico y clínico de la declinación de los niveles de testosterona con envejecimiento en hombres sanos continúa siendo objeto de estudio. Las observaciones en hombres mayores de 55 años, con niveles séricos de testosterona cercanos al límite inferior normal o por debajo de él, sugieren que es el grupo en quienes el tratamiento con andrógenos podría beneficiar la función psico-sexual y al tejido óseo y muscular. 12,13 Recientemente se ha cuestionado el paralelismo que se ha tratado de establecer entre la mujer menopáusica y la carencia de andrógenos en el hombre que envejece, puesto que en este último los cambios no se establecen de manera abrupta. La nueva denominación que se ha adoptado refleja esa característica: deficiencia parcial de andrógenos en el hombre que envejece, con las siglas PADAM (Partial Androgen Deficiency of the Ageing Male). 17

Los estados hipogonadales son la indicación más importante y precisa para el uso de la testosterona. Sin embargo existen otras entidades clínicas en las cuales los andrógenos tienen aplicación, como en el retraso puberal, en la anemia aplástica y en el envejeciiniento. Hay diferentes alternativas para la terapia reemplazo con andrógenos. Se dispone de preparados parenterales: ésteres de testosterona (Cipionato, Propionato y Enantato), de uso común y que requieren inyecciones intramusculares semanales o mensuales y esta dosificación produce inconvenientes picos de testosterona así como las molestias propias de la inyección.29 Entre los preparados orales se incluyen la Metiltestosterona. la Fluoximesterona. Mesterolona, la Testosterona incorporada a Ciclodextrinas y el Undecanoato de Testosterona. De estos preparados, la Metiltestosterona y la Fluoximesterona tiene potencial hepatotóxico y la Mesterolona tiene débil actividad androgénica.²³ El Undecanoato de Testosterona se absorbe por vía linfática, evitando el paso hepático inicial lo cual no tiene los efectos tóxicos de otras moléculas es fácilmente convertible (aromatizable) a Estradiol. Se considera que es el medicamento ideal para los pacientes que poseen capacidad residual para secretar testosterona. 18,19 La vía transdérmica ha sido recientemente utilizada mediante la aplicación de parches de testosterona con buena absorción y estabilidad de la testosterona sérica, pero con el inconveniente que requiere su aplicación dos veces por semana y el alto costo.30

En este estudio que realizamos en hombres que presentaban manifestaciones de carencia parcial de andrógenos, tratados con Undecanoato de Testosterona, pudimos observar cambios positivos en la esfera vaso motora, sexual, física y psicológica de acuerdo con los criterios de la evaluación PADAM, tal como aparecen en la Figura 1. Otros investigadores han demostrado que el Undecanoato de Testosterona mejora la función sexual en un importante número de sujetos hipogonadales, 20,21 surgiendo este medicamento como una alternativa para tratamiento de la disfunción sexual eréctil en tales casos. En relación con los cambios en los valores hormonales lo más significativo en nuestro estudio fue la disminución de los niveles séricos de la FSH y el modesto aumento aunque significativo, de los niveles de PRL. Estos cambios son esperados debido a la aromatización de testoterona a estradiol con supresión sobre las células gonadotróficas, efecto que no se observa en las células productoras de LH, lo cual es frecuentemente evidenciado. El leve incremento de la PRL obviamente se debe al estímulo del estradiol a nivel de las células lactotróficas.

Morales y col²⁰ observaron incremento tanto de la testosterona total como de la testosterona libre. sin cambios en los niveles de las gonadotrofinas LH y FSH. Como en otros estudios, en el presente se observó un incremento tanto en la TT como en la TL aunque sin significancia estadística. 17 pacientes incrementaron sus niveles de TL y 9 no, pero no hubo diferencia significativa entre estos grupos en relación a la mejoría en los síntomas PADAM, lo que pudiera explicarse por un incremento biodisponibilidad de la testosterona entendiéndose como testosterona biodisponible aquella fracción ligada a la albúmina más la fracción libre. Dado esto, se hace necesario en futuros estudios medir este importante parámetro. En la muestra estudiada no ocurrieron cambios significativos en los niveles del antígeno prostático específico, tal como ha sido reportado en otros estudios.²²

En trabajos recientes, además de la testosterona total (T), la testosterona libre (TL) y la SHBG, se ha medido la testosterona biodisponible (BT o TB) como indicador de mayor precisión para diagnóstico de establecer el carencia androgénica.31 Se ha reconocido su importancia pero a su vez se ha evidenciado la necesidad de llevar a cabo un mayor número de estudios al respecto. Por lo tanto, siquen teniendo validez la T, la TL y la SHBG y la medida de SHBG y la relación TB/SHBG se revelan como parámetros importancia para explicar gran discrepancias que se observan entre T y TB.

En general las experiencias obtenidas con nuestro trabajo están en concordancia con lo presentado en diversos estudios con respecto a la terapia de reeinplazo con andrógenos en hombres mayores (adultos mayores) o en la vejez, donde se ha demostrado mejoría de la capacidad física, del estado de ánimo, de la líbido y de la función sexual, es decir que se evidencia mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Además, se han registrado igualmente los efectos sobre la distribución de la grasa corporal, sobre el tejido óseo y sobre el sistema cardiovascular. Sin embargo, se reconoce la necesidad de llevar a cabo estudios controlados para comprobar los

efectos beneficiosos y los indeseados en hombres sanos, particularmente a nivel del sistema cardiovascular.

Como en el caso de la terapia hormonal de reemplazo para la mujer en la postmenopausia, tampoco existe el fármaco ideal para el hombre que sufre una carencia androgénica. Sin embargo, se ha comprobado que como tratamiento de reemplazo, no conllevan riesgo. El uso de andrógenos en otras situaciones que afectan la salud del hombre y en particular en la carencia parcial de andrógenos en el hombre que envejece, debe evaluarse rigurosamente la relación entre beneficios y riesgos para el mejor manejo terapéutico de dichos problemas.

En nuestra experiencia el UT ha demostrado efectividad como tratamiento suplementario en el hombre con Deficiencia Parcial Androgénica. Este trabajo fue presentado en el II Congreso Mundial Sobre Envejecimiento en el Hombre (The II World Congress on the Agein Male) celebrado en Ginebra en Febrero de 2000.

Referencias Bibliográficas

- Siiteri PK, and Wilson JD. Testosterone Foimation ant Metabolism During Male Sexual Differentiation in the Huma Embryo. J Clin Endocrinol Metab. 1974; 38: 113.
- Gorski IIA. Androgens and Sexual Differentiation of the Braii En S, Bhasin et al (Eds): Pharmacology, Biology, and Clinici Applications ofAndrogens. Proceedings 2nd bit. Androgei Workshop. Long Beach CA, 1995. Wiley-Liss Pub, N-Y, 1991 pp 159-168.
- 3. Forest MG, de Peretti E, and Bertrand J. Hypothalamic- pituitary-gonadal relationships in man from birth ta puberty. Clin. Endocrinol. 1976;5:551.
- Veldhuis J. Mate Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis. En Lipshult LI, y Howards SS (Eds): Infertility in the Male. Mosby- Year Bock, Inc. St Louis, 1997, pp 23-58.
- Saez JM. Leydig cells: endocrine, paracrine, and autocrine regulation. Endocr. Rev. 1994;5:574-611.
- Hall PF. Testicular steroid synthesis: organisation and regulation. En: Knobil E, Neil JD (Eds) The Physiology of Reproduction. Raven Press, New York 1994, pp 1334-1362.

- Griffin HG, Wilson DJ. Disoráers oí tire testes aná mate reproductive tract. En: Wilson JD, Foster DW (Eds): Textbook of Endocrinology. WB Saunders, Philadelphia 1994, pp 799-852.
- Rosner W. Plasma Steroid-Binding Proteins. Endocrinol Metab Clin North Am 1991;20:697-720.
- WHO. Guidelines forthe use ofandrogensin men. Geneva 1992.
- Bardin CW, Swerdlof RS, and Santen RJ. Androgens: Risk and Benefits. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:4-7
- 12. Velazquez ME, BellabarbaArata G. Testosterone Replacement Therapy. Archives ofAndrology 1998;41:79-90.
- 13. Tenover U. Mate Hormone Replacement Therapy Including "Ardropausd'. Endocrinol Metab Clin North Am 1998;27:969-987.
- 14. Henry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Edwin LL. The development of benign prostatic hyperplasia with age. J Ural 1984;132:474-479.
- Vermeulen A. A clinical review: Androgen and the ageing male. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:221-224.
- Morley JE, Kaise FE, Perry HM et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in healthy older men. Metabolism 1997;46:410-415.
- Goren L. Endocrine aspects of ageing in the mate. MOI Cel Endocrinol 1998;145:153-159.
- 18. Garren L. A Ten-Year Safety Study of the Oral Androgen lestcsterone Undecanoate. J Androl 1994;15:212-215.
- Nieschlag E, Behre HM. Testosterone Therapy. En Nieschlag E y Behre HM (Eds): Andrology. Mate Reproduction Health and Dysfunction. Springer, Berlín 1997. pp 297-312.
- Morales A, Johnston B, Heaton JPE, Lundie M. Testosteione Supplementation For Hypogonadal Impotence: Assessmeiit of Biochemical Measures And Therapeutic Outcomes. J IJrol 1997;157:849-854.
- Papadimas J, Bili E, Papadopoulou F, et al. Testosteione Undecanoate versus Mesterolone in Hypogonadal Male Patiints. Rev Clin Pharmacokinet Int Ed 1996;10:3-8.

- Holmang S, Mann P, Lindstetd G. and Hedelin H. Effect ofLong- Term Oral Testosterone Undecanoate Treatment on Prostate Volume and Serum Prostate-Specific Antigen Concentration in Eugonadal Middle-Aged Men. The Prostate 1993;23:99-106.
- 23. Mooradian, A-D- Morley, J-E-, Korenman, S-G-Biological actions of anárogens. Endoc. Rev. 1987,8:1-28.
- Sorva R. Kuusi. T. Taskinen M-R-, Perheentupa, J. Nikkila E.A. Testosterone substitution increases the activity of lipoprotein lipase and hepatic lipase in hypogonadal males. Arheroscleiosis 1988,69:191-97.
- 25. Friedl, K.E., Hannan, C.J., Jr Jones R.E., Plymate S.R. lligh density lipoprotein is not decreased if an aromatizable androgen is administered. Metabolism 1990,39:69-74.
- Palacios A. Mcclure, RD., Campfield L.A. Swerdloff, R-S- Chronic Administration of Testosterone to normal men. Clin. Resarch 1978,26:108.
- Frick, J. Danner, C. Kunit, G. Joos, H. Kohke. R. Spermatogenesis in men treated with injections of medroxiprogesterone acetate combined with testosteione enanthate. Int JAndrol. 1982,9:246-50.
- 28. Palacios A. Campfield, L.A. Mcclare, R.D., Steiner B.S., Swerdloff, R-S- Effect of testosterone enanthate on hematopoiesis in normal men. Fert. Steril. 1983,40:100-4.
- 29. Behre, HM, Nieschlag, E. Comparative pharmacokinetii:s of testosterone esters. In: Testosterone Action, deficiency, Substitution. Nieschlag, E. and Behre H.M. (eds). 2nd Ed. Springer. 1998. Pp: 329-348.
- 30. Behre H.M., Eckardstein S von, Kliesch,S. Nieschlag,E. Long- term substitution therapy ofhypogonadal men with transciotal testosterone over 7-10 years. Clin.Endocrin. 1999,50:629-35.
- 31. Winters SJ, Kelley, DE, Goodpaster, B. The analog free testosterone assay: are the results in men clinically useful? 1998;44:2178-82.

DETERMINACIÓN DE AGENTES ANTIOXIDANTES SÉRICOS EN DIABÉTICOS TIPO 21

Renny I. Núñez Cayama, *** Emma L. Socarras Busot, * Zuly González Alvarado, *** Jenifier Chávez Joa, *** Climaco Cano Ponce, ** Anilsa Amell González, ** Gustavo Suárez Lugo ****

RESUMEN

Para determinar la relación de los sistemas oxidación / antioxidación, a través de la determinación de glutation, óxido nítrico, vitamina C y malondialdehido, se realizó un análisis prospectivo en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2. Los 38 pacientes estudiados fueron clasificados en tres grupos: Un primer grupo de voluntarios normales (n = 13; 7 mujeres / 6 hombres) con edad promedio 23,62 ± 6,01 años (Rango 18 - 38 años); un segundo grupo de diabéticos Tipo 2, con control de glicemia basal (n = 9; 2 mujeres / 7 hombres) con edad promedio 49,22 ± 8,54 años (rango 39 - 68 años) y un tercer grupo de pacientes diabéticos Tipo 2, sin control de la glicemia basal (n = 16; 7 mujeres / 9 hombres) con edad promedio 54.94 ± 7.61 años (rango 36 - 68 años). Los pacientes diabéticos Tipo 2 sin control de la glicemia basal mostraron valores de glicemia significativamente más elevados (p < 0.001), triacilglicéridos (p < 0,01) y de la relación Colesterol Total / HDL - Colesterol (p < 0.05) cuando se compararon con el grupo de pacientes diabéticos con control de la glicemia basal y sujetos normales. Ambos grupos de pacientes diabéticos mostraron valores significativamente bajos de glutation (212,78 \pm 35,01) (p < 0.001), al compararlos con los sujetos normales. Los diabéticos Tipo 2 con control de la glicemia basal mostraron valores de Óxido Nítrico significativamente más elevados (57,00 \pm 12,00) (p < 0,02), y cifras de vitamina C oxidada significativamente menor (0.69 ± 0.23) (p <

0,0001) cuando se compararon con sujetos diabéticos sin control de la glicemia basal y sujetos normales. Los sujetos diabéticos mostraron cambios significativos en la generación de Malondialdehido, indicador de peroxidación lipídica.

Se concluye que la determinación sérica de: glutation, óxido, nítrico, vitamina C y malondialdehido, en forma rutinaria en pacientes diabéticos Tipo 2, sirve como indicador temprano de desbalance de los sistemas oxidación / antioxidación.

Palabras Claves: Diabetes Mellitus Tipo 2, Glutation, Óxido Nítrico, Vitamina C.

ABSTRACT

In order to find a probable relationship betweeii the tionlantioxidation system through determination of glutation, nitric oxide (NO) vitamin C and malondialdehide, 38 patients with Type 2 Diabetes Mellitus (NIDDM), ages 11 to 68 years were studied at the "Dr. Félix Gómez" Center foi Endocrine and Metabolic Diseases of the Faculty of Medi- cine, University of Zulia, Maracaibo oTenezuel;i) and cori. pared with a normal control group, in a prospective study. They were divided in 3 groups. Group A (Control, apparentlj healty, n = 13; 7 women and 6 men aged 23.62 ±: 6.01 year ranged from 18 to 38). Group B (NIDDM with basal fasting controlled glucose levels, n = 9; 2 women and 7 men aged 49.22 ± 8.54 years ranged 39 to 68), and Group C (NIDDM) without

¹ 2do. Premio del II Congreso Latinoamericano de Medicina Interna realizado en Porlamar, Edo. Nueva Esparta, del 29/5 al 2/6 de 2001

^{*} Cátedra de Fisiologia

^{**} Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas «Dr. Felix Gómez»

^{**} Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas «Dr. Felix Gómez»

^{****} Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Hospital General del Sur, Maracaibo, Venezuela

controlled basal fasting glucose levels, n = 16; 7 women and 9 men aged 54.94 ± 7.61 years of age ranged 36 to 68) Those of Group C showed greater glucose levels (p < 0.001), triglycerides (p < 0.001) and Total Cholesterol/HDL-Cholesterol relationship (p < 0,05) as ompared to both A and B groups. However, both Diabetic groups showed significant lower values of glutation (p < 0.001) than the control, and NO was greater in Group B (p < 0.02) and lower oxidized Vitamin C (p < 0.0001) than the other 2 groups. Neither Diabetic group showed any change in the generation of malondialdehide (the marker of lipid peroxidation). It is concluded that routine seric determination of the aforementioned chemical products in NIDDM may be useful as an early indicator of an imbalance of the oxidation/antioxidation system.

Key words: Diabetes Mellitus, Glutation, Nitric Oxide, Vitamin C.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) juega un papel crucial en la patogénesis de la aterosclerosis, incrementando en forma marcada el riesgo de muerte e incapacidad por enfermedad cardiovascular. Se afirma que el 75 al 80 % de los pacientes diabéticos mueren por enfermedad coronaria, cerebrovascular o vascular periférica.¹⁻⁴ Se han tratado de definir diversos parámetros bioquímicos como predictores tempranos de complicaciones cardiovasculares en el diabético. En la década de los 80, se hablaba del papel de la hiperglicemia en la etiopatogenia de las complicaciones de la DM^{5,6,4} y con el advenimiento de nuevos parámetros, tales como la hemoglobina glicosilada (HbA1C),^{7,3,8,9} la microalbuminuria¹⁰ glicemia postprandial, etc, fue (HbA1C), 7,3,8,9 confirmada la relación de causalidad entre el estado hiperglicémico y la aparición de complicaciones cardiovasculares y otras complicaciones crónicas.

Se postulan diversos mecanismos por medio de los cuales la hiperglicemia acelera la aterosclerosis y condiciona la aparición temprana de complicaciones cardiovasculares en la DM. Uno de ellos se fundamenta en el hecho de que la glucosa en solución acuosa es capaz de autexidarse a enedioles en presencia de metales de transición como el Fe⁺³ reduciéndolo a Fe⁺², por la denominada reacción de Fenton, descompone H₂O₂ generando el radical hidróxilo (OH) con alto poder oxidante. Por otro lado, los productos finales de la glicosilación (PFG) alteran signos clínicos y bioquímicos fácilmente identificables tales como: las citokinas y hormonas; también generan radicales libres

de oxígeno (RLO),^{5,12,13} éstos con su elevado poder oxidante afectan membranas celulares y lipoproteínas (LDL oxidada), las cuales contienen productos de peroxidación altamente citotóxicos, así mismo, generan compuestos aldehídicos, malondialdehido (MDA), que juegan un rol central en la patogénesis de la lesión aterosclerótica. ^{14,15} El MDA en el suero puede ser cuantificado dándonos así una idea del grado de oxidación tisular.

Por otro lado, los PFG y la autoxidación de la glucosa aumentan el stress oxidativo, afectando funciones biológicas de importancia para mantener la integridad del tejido vascular. ¹⁶ Una de las funciones comprometidas es la producción del factor relajante derivado del endotelio y antiproliferativo, el óxido nítrico (NO), la cual resulta disminuida, ^{5,17} así como uno de los más reconocidos agentes antioxidantes como es el glutation-ácido ascórbico del cual se conoce su potente efecto protector contra las especies reactivas de oxígeno. ¹⁸ En animales de experimentación diabéticos, se aprecian defectos en la respuesta vasodilatadora al NO y se correlaciona con el nivel de acumulación de PFG; este efecto puede ser prevenido con la inhibición de la formación de PFG. ¹⁸

Estudios experimentales, demuestran una disminución en la biosíntesis de NO en condiciones de isquemia tisular (miocárdica), ^{19,8,20,21} y su aumento durante la reperfusión. Este NO generado durante la reperfusión, ²² debido a su alta reactividad química que le confiere su naturaleza de radical libre, reacciona con gran avidez con otro radical libre, el superóxido (O₂°-), generando el radical peroxinitrito que puede a su vez protonizarse y producir ácido peróxido nítrico, ¹³ que en su forma trans es altamente susceptible a ser atacado por metales de transición, generando OH que puede oxidar membranas biológicas y generar MDA. Como apreciamos MDA, es un producto de stress oxidativo generado por la autoxidación de la glucosa y los PFG, así como el exceso de NO producto de la reperfusión en el tejido isquémico.

Es posible que cambios en la concentración sérica de MDA y NO - glutation reducido - ácido ascórbico, sean indicadores tempranos de alteración de la relación oxidación / antioxidación tisular y juegan un rol protagónico en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular en el paciente diabético; 23,12 la intervención terapéutica aumentando las defensas antioxidantes del organismo reduciría el riesgo de complicaciones. El propósito del presente estudio es determinar en el paciente diabético tipo 2 la relación oxidación / antioxidación, a través de la determinación de MDA, NO - glutation reducido - ácido ascórbico

como indicadores del grado de oxidación / antioxidación al que están sometidos los sistemas celulares en este tipo de paciente y que serán evaluados en la consulta del Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólica "Dr. Félix Gómez", de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia.

MÉTODOS

En un estudio prospectivo y longitudinal, se analizaron 25 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2,²⁴ que acudieron a la consulta del Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela en el lapso octubre de 1998 a octubre de 1999. La selección de los pacientes fue realizada en forma aleatoria, se incluyeron pacientes de uno y otro sexo con edad comprendida entre 18 y 68 años. Para el estudio fue seleccionado un primer grupo de sujetos voluntarios (n = 13) normales, sin historia de Diabetes Mellitus, el cual fue considerado como grupo control.

Así mismo, fueron seleccionados 25 pacientes diabéticos tipo 2, los cuales fueron divididos en dos grupos; de acuerdo con los valores de glicemia basal, considerando como diabéticos tipo 2 controlados, a los pacientes que presentaron glicemia basal menor o igual a 120 mg/dl y diabéticos tipo 2 no controlados, a los que presentaron glicemia basal mayor a 120 mg/dl.

Los pacientes seleccionados fueron clasificados además en tres categorías:

- Un primer grupo o grupo control constituido por 13 individuos normales (7 mujeres, 6 hombres, con edad promedio 23,62 ± 6,01 años (rango de 18 - 38 años).
- El segundo grupo de pacientes (n = 9) con diagnótico de Diabetes Mellitus tipo 2, con control de glicemia basal, de los cuales 2 Mujeres. 7 hombre con edad promedio de 49,22 + 8,54 años (rango 31 68 años).
- 3. El tercer grupo de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2, (n = 16) correspondieron 7 mujeres, 9 hombres con edad promedio 54,94 ± 7,61 años (rango 36 68 años).

A cada paciente se le practicó una evaluación clínica con énfasis en los indicadores antropométricos: peso (Kg), talla (mts), índice de masa corporal (peso / (talla²) y fondo de ojo, presión arterial (mmHg). A los pacientes seleccionados se les realizó una estimación

del consumo de alimentos, mediante una revisión de 24 horas. Se determinó un promedio de consumo calórico que fu similar para los tres grupos estudiados. Para los de sexo femenino, se planificó un consumo diario 2.100 cal /día y para los de sexo masculino un consumo diario de 2.480 cal. Cada uno de los pacientes incluidos en el estudio autorizó por escrito su conformidad de participar en el mismo.

A los pacientes seleccionados de cada uno de los grupos a estudiar con ayuno de 12 horas, se les determinó en sangre venosa, los siguientes parámetros bioquímicos: lípidos séricos, glucosa, malondialdehido, óxido nítrico, glutation reducido y vitamina C.

Determinación de Lípidos Séricos

El perfil lipídico se cuantificó por deterininaciones enzimáticas; el mismo incluye: colesterol total (mg/dl) colesterol - LDL (mg/dl), colesterol - HDL (mg/dl), colesterol - VLDL triglicéridos (mg/dl); relación colesterol total / colesterol HDL, relación colesterol-LDL / colesterol HDL.

Determinación de glucosa

La determinación de glucosa fue realizada en condiciones basales, para lo cual se empleó un método glucosa oxidasa, que cataliza la oxidación de glucosa a peróxido de hidrógeno y ácido glucurónico y una modificación de la reacción de color trinder, catalizada por la enzima peroxidasa. En presencia de peroxidasa, la 4-amino- antiquirina e hidroxibenzoato es oxidado por el peróxido de hidrógeno para dar una coloración roja quinoneimina. La intensidad del color de la reacción es proporcional a la concentración de la glucosa en la sangre.

Determinación de malondialdehido

La determinación de MDA se realizó cuantificando la formación de derivados del acido tiobarbitúrico, median- te los siguientes pasos:

- Precipitación de proteínas séricas.
- Liberación de MDA unido a proteínas.
- Reacción con el ácido tiobarbitúrico.
- Determinación espectrofotométrica de los complejos MDA - Acido tiobarbitúrico.

 Eliminación de interferencia de otros aldehídos tales como Furfuraldehidos para cálculos finales.14

Determinación del Óxido Nítrico (ON)

La determinación del ON fue realizado, a través de sus productos de degradación, los nitritos, mediante diazotización. ²⁵ El suero fue homogeneizado con HCL 2N. Luego centrifugado a 6.000 g durante 10 minutos. El sobrenadante fue incubado durante 10 min con ácido sulfanílico, para luego añadir N- nattil-etilendiamina e incubarlo durante 30 min más. La absorbancia fue medida a 548 nm en un espectrofotómetro Beckman, contra estándar. Los resultados fueron expresados en (μM)

Determinación del Glutation Reducido (GSH)

Para la determinación de GSH se utilizó sangre completa con heparina (0,2 mg de heparina por ml de sangre); siguiendo el procedimiento experimental de Bentler, se toma una alícuota de sangre (0,2 ml), se le agrega 1,8 ml de agua destilada fría, al hemolizado se le agregan 3,0 ml de solución precipitante, se mezcla, se deja reposar por 3 minutos y luego se centrífuga, se toman 2 ml del sobrenadante claro y se le agregan 8,0 ml de solución fosfato y 1 ml de ácido 5, 5' ditiobis-2-nitrobenzoico (DTNB). A los cinco minutos se lee en el fotocolorímetro a 410 nm contra el blanco y se utiliza una curva de calibración del estándar de GSH preparado.³

Determinación de Vitamina C

Se baso en el uso de un oxidante, el 2,6 diclorofenolindofenol y dinitrofenilhidrazina. El empleo de la tiourea evita la oxidación del ácido ascórbico en uno de los tubos y permite la determinación simultánea de las formas oxidada reducida. Se procede desproteinizando 0,1 ml de suero con 9,9 ml de ácido metafosfórico. Luego se preparan tres tubos correspondientes al ácido dehidroascórbico (N° 1), ácido ascórbico (N° 2) y blanco (N° 3). A los mismos, se le añade una gota de 2,6- diclorofenolindofenol, 2 ml del desproteinizado, 2 ml de ácido tiourea, 1 ml de 2,4 dinitrofenil y 5 ml de mezcla ácida. Se lee en un fotocolorímetro a una longitud de onda de 520 nm intervalos de referencia en plasma de 0,8 a 1,4 mg/100 ml como ácido ascórbico.26

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos fueron expresados como Medias y Desviación Estándar, cuando fue aplicable. Para determinar la significancia estadística se utilizó el test de ANOVA siendo considerados como estadísticamente significativos los valores de p< 0,05. Así mismo, se utilizó el test de Barlett para unificación de varianza cuando fue necesario.

RESULTADOS

En un estudio prospectivo se analizaron 25 sujetos diabéticos Tipo 2 y se compararon con 13 sujetos normales, a fin de evaluar la relación glicemia, perfil lipídico y sistemas oxidantes / antioxidantes séricos. El cuadro 1, muestra la distribución de los grupos de pacientes seleccionados por edad y sexo. Los treinta y ocho pacientes seleccionados fueron clasificados en tres grupos. Se aprecia que el sexo predominante en todos los grupos fue el sexo masculino. Hubo diferencia significativa en la edad entre los sujetos controles y los diabéticos Tipo 2 (p< 0,0001.)

En estado de ayuno los niveles de glicemia,triglicéridos y la relación Colesterol total/HDL fueron significativamente mayor en diabéticos sin control de su glicemia basal al compararlos con sujetos sanos y diabéticos controlados. No fueron observadas diferencias significativas en lo referente a los valores de LDL-Colesterol entre los sujetos sometidos a estudio, ver cuadro 1.

El cuadro 2, muestra lo resultados obtenidos en los niveles plasmáticos de oxidantes y antioxidantes séricos en los pacientes sometidos a estudio; fue observada diferencia significativa en los valores séricos de glutation (p < 0,001) entre los individuos diabéticos (controlados y no controlados) y el grupo de sujetos control. Asimismo, en lo referente a óxido nítrico, aprecianios que el grupo de pacientes diabéticos controlados, mostró niveles mayores y estadísticamente significativos (p < 0.02) de óxido nítrico al compararlo con sujetos diabéticos no controlados y controles sanos.

En cuanto a los determinantes oxidativos, como apreciamos en tabla anexa, no fueron observadas diferencias significativas en los niveles plasmáticos de MDA cuando se analizaron los grupos. No obstante, la generación de vitamina C oxidada, mostró valores significativamente más bajos en el grupo de pacientes diabéticos tipo 2 con control de la glicemia, al compararlo con el resto de los grupos. No fueron observadas diferencias significativas en cuanto a los valores de vitamina C reducida.

Cuadro 1
Características clínicas-bioquímicas de los sujetos, controles y diabéticos Tipo 2

	Sanos	Diabétic	os Tipo 2
	Controles	Controlados	No Controlados
N	13	9	16
Sexo M/H	7/6	2/7	7/9
Edad (años)	23,62 ± 6,01	49,22 ± 8,54	54,94 ± 7,61
Glicemia Basal (mg/dl)	79,69 ± 7,08 *	105,67 ± 12,18	190,94 ± 46,61*
Colesteroltotal (mg/dl)	204,69 ± 33,65	211,56 ± 17,38	205,06 ± 35,45
Triglicéridos mg/dl)	$84,53 \pm 29,19$	204,67 ± 130,95	243,31 ± 179,31**
ColesterolLDL (mg/dl)	140,46 ± 37,67	133,44 ± 23,79	I19,281 ± 40,01
Colesterol HDL (mg/dl)	47,30 ± 10,29	39,00 ± 11,02	37,12 ± 17,74
Colesterol / HDL-C	4,5 ±1,20	$5,7 \pm 1,50$	$6.3 \pm 2.20^{\circ}$

^{*} p < de 0,001 cuando se compararon diebéticos controlados con no Controlados

Sexo: M: mujeres / H: hombres

Cuadro 2
Oxidantes / antioxidantes séricos en sujetos sanos y diabéticos Tipo 2

	Sanos	Sanos Diabéticos Tipo 2	
	controles	controlados	No controlados
Nítrico (μM)	40,76 ± 26,82	57,00 ± 12,00*	50,00 ± 14,85
Glutation	267,15 ± 53,71	212,78 ± 35,01**	213,69 ± 23,23**
Vitamina c Oxidada (mg)	1,08 ± 0,55	0,69 ± 0,23°°	1,03 ± 1,24
Vitamina c Reducida (mg)	0.83 ± 0.48	0,71 ±0,38	$1,04 \pm 0,71$
MDA	1,38 ± 1,11	1,72 ± 0,77	$1,68 \pm 0,98$

^{**}p < de 0,001 cuando sé estableció la asociación entre diabéticos controlados y no controlados con los sujetos sanos.

DISCUSIÓN

El propósito del presente estudio fue determinar el estado de los sistemas oxidante/antioxidantes séricos en pacientes diabéticos tipo 2 y compararlos con el grupo de pacientes considerados normales, los cuales fueron definidos como grupo control.

Bien conocido es que para definir el estado del control metabólico de los pacientes diabéticos se pueden considerar varios determinantes bioquímicos, uno de ellos es la glicemia basal y postprandial, ²⁷ otro

el valor de hemoglobina glicosilada (HbAlc),^{8,9} la microalbuminuria¹⁰ y el que actualmente se está sometiendo a estudio, es un parámetro sérico que se ve afectado directa y precozmente por las cifras de glicemia elevadas, como lo es el nivel de oxidantes y antioxidantes séricos.

Es preciso aclarar que a pesar de ser la HbAlc, el mejor parámetro bioquímico para considerar el control metabólico adecuado en el paciente diabético, ⁹ éste no pudo ser determinado en los pacientes diabéticos, por razones técnicas.

^{**} p < de 0,01 cuando se compararon diebéticos no controlados con sujetos Sanos

p < de 0,05 cuando se compararon diabéticos no controlados con sujetos Sanos.

^{. *}p 0,02 cuando se aplicó el Test de Barlett.

^{°°}p<0,0001 cuando se aplicó Test de Barlett.

Es de todos conocido el efecto que la hiperglicemia tiene sobre el estado oxidativo en los pacientes diabéticos. Varios estudios revelan el impacto que la hiperglicemia tiene sobre el equilibrio de los sistemas oxidativo / antioxidativo favoreciendo el estado prooxidante; ²⁸ tal hecho ha sido demostrado cuando las proteínas modificadas por los productos de glicosilación avanzada, al unirse a sus receptores en el endotelio promueven el estado pro-oxidante en estos pacientes. ⁵

¿Cómo la hiperglicemia puede favorecer el estado pro- oxidante en los pacientes diabéticos?

Múltiples son los mecanismos que pueden explicar esta condición, ^{5,29,15,30,26,31,32} puesto que el inadecuado control de la glicemia en pacientes diabéticos, puede acelerar la aparición del desbalance de los mecanismos oxidativo / antioxidativos y la posterior presencia de daño vascular.

Dentro de los mecanismos involucrados, mencionan que la hiperglicemia está relacionada con anormalidades en la composición de las lipoproteína de baja densidad (LDL-C),6 de las cuales son conocidas sus propiedades aterogénicas. hiperglicemia, condiciona el incremento de la glicosilación no enzimática de las lipoproteínas de baia densidad.⁵ determinando una disminución de la captación de LDL-C por sus receptores y una reducción de su catabolismo. Las lipoproteínas de baja densidad de los diabéticos, han mostrado ser más glicosiladas y más susceptibles a glicosilación que la de los no diabéticos. Esto trae como resultado, que la hiperglicemia condiciona una susceptibilidad incrementada a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (lipoxidación)^{6,15,30,28} y la posterior generación de indicadores de oxidación tisular a nivel sérico.

La oxidación lipídica, es una reacción en caidena conducida por radicales libres. Un prerrequisito para la generación de LDL-C modificada o peroxidada, es la descomposición de los peróxidos lipídicos en aldehídos, dentro de los que se mencionan: malondialdehido (MDA), 4 Hidroxinanenol, 14,15 etc. El MDA puede ser empleado como indicador de peroxidación y determinado a nivel plasmático. Como se aprecia en el cuadro 2, en el grupo de pacientes estudiados, no se apreciaron diferencias significativas en los niveles séricos de MDA, cuando se compararon ambos grupos de pacientes diabéticos y al establecer relación entre éstos y los individuos sanos. Estos resultados son opuestos a los reportados en estudios previos, 31 donde los niveles de MDA en

plasma de sujetos diabéticos son altos al compararlos con individuos no diabéticos. Una probable explicación sería la existencia de mecanismos antioxidantes efectivos que frenan y/o neutralizan la generación de radicales libres, como lo afirman estudios previos,³¹ donde la ausencia de cambios en el valor de MDA en diabéticos tipo 2, puede estar incluso asociado a la existencia de antioxidantes aún no identificados.

Con relación a los niveles de vitamina C oxidada, la cual puede ser considerada un indicador de oxidación tisular, apreciamos que existen valores significativamente bajos (p < 0,0001) cuando comparamos el grupo de pacientes diabéticos controlados con los diabéticos sin control y los sujetos normales.

Fueron observadas diferencias significativas, (cuadro 1) en los niveles de glicemia, triglicéridos y relación Colesterol Total/ HDL-Colesterol, al establecer comparación entre los sujetos diabéticos con glicemia basal elevada, y los diabéticos con glicemia basal dentro de lo normal. Dichos valores teóricamente predisponen a mayor riesgo oxidativo en los individuos diabéticos con inadecuado control.

No fueron observadas diferencias significativas en los valores de LDL-Colesterol entre los sujetos del estudio. No obstante, el incremento de los valores de LDL- Colesterol no refleja necesariamente un incremento del riesgo oxidativo. La susceptibilidad de un sistema para ser afectado por el estrés oxidativo depende del equilibrio o balance entre los factores oxidantes / antioxidantes. De allí que el daño oxidativo puede ser el resultado de una elevación en la producción de radicales libres y/o insuficiencia de los sistemas antioxidantes o de ambos, estado éste que puede ser observado en pacientes diabéticos.

Otro de los mecanismos descritos a través del cual la hiperglicemia condiciona la generación de radicales libres es la autoxidación de la Glucosa con la posterior reducción de oxígeno molecular y generar especies reactivas de oxígeno, entre las que se mencionan: anión superóxido (O2-),radical superóxido (•HO) y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂). Todas ellas pueden oxidar lípidos, proteínas, y también son capaces de acelerar la formación de productos tempranos y avanzados de glicosilación, que a su vez generan más radicales libres; a este proceso se denomina glicosilación autoxidativa o glicoxidación.5,26,8

Asimismo, la hiperglicemia, per se, puede causar un incremento en los niveles intracelulares del sorbitol y fructosa, a través, del incremento en la actividad de aldosa reductasa y sorbitol deshidrogenasa, ²⁶ que a su determinan una reducción NADPH/NAO+(14). La depleción de NADPH, puede inhibir otras enzimas que utilizan el NADPH como cofactor, entre las que se encuentran, las enzimas responsables de la generación de glutation, elemento fundamental de los sistemas antioxidantes. 1,18 La disminución de los niveles de glutation reducido. incrementa la susceptibilidad al daño oxidativo ocasionado por peróxido de hidrógeno (H₂O₂). Como apreciamos la hiperglicemia puede deprimir las defensas antioxidantes. Estos datos son soportados por los resultados obtenidos en el presente estudio apreciándose en el cuadro 2, que en el grupo de pacientes diabéticos tipo 2 (con control y sin control de la glicemia basal) fueron observados valores significativamente reducidos de glutation plasmático al compararlos con el grupo de sujetos control; esto apoya el hecho teórico que nos habla de la condición pro-oxidativa del paciente diabético, la cual es favorecida por la extensa formación de especies reactivas de oxígeno que ocurren normalmente y para el cual se opone el glutation. Así mismo, como lo apreciamos en los resultados obtenidos; esta condición hace pensar que no hubo relación entre el control de la glicemia y la actividad antioxidante generadora de glutation.

Todo lo expuesto traduce el compromiso del sistema antioxidante (glutation) en los pacientes diabéticos. Algunos estudios, revelan que los niveles séricos de sistemas antioxidantes son altamente susceptibles de cambio y los mismos pueden estar disminuidos, aumentados e incluso no relacionados. ¹⁸

Otro de los sistemas antioxidantes, que participa en los mecanismos de defensa contra la agresión del estrés oxidativo, es él óxido nítrico o factor relajante del endotelio, importante y versátil mensajero en los sistemas biológicos. El endotelio juega un rol importante en la relajación arterial debido a que estas células producen óxido nítrico, el cual es un nitrovasodilatador endógeno y modula el tono vascular, y por lo tanto regula la presión arterial, efecto éste que está ausente en pacientei con falla cardiaca. El óxido nítrico contribuye al control de la agregación plaquetaria, a la regulación de la actividad cardiaca y actúa como neurotransmisor, en las reacciones inmunológicas y tiene piopiedades citotóxicas. 19,17

Hay una estrecha asociación, entre la hiperglicemia y la reducción en la respuesta vasodilatadora, situación ésta que precede a la arteriosclerosis; a este fenómeno se le llama disfunción endotelial (DE). 31,16 La DE está asociada específicamente a la condición de hiperglicemia, característica metabólica particular del sujeto diabético, y por ende el paciente diabético presenta defectos en la generación de óxido nítrico.

¿De qué forma la DE ocasiona imbalance del sistema oxidación / antioxidación?

La DE también está asociada a un incremento del estrés oxidativo y generación de radical superóxido. El anión superóxido está implicado en la inactivación del óxido nítrico; esta reacción conduce a la producción de peroxinitrito (-00N0), 13 el cual por si mismo es altamente oxidante. Se ha demostrado que la remoción de anión superóxido, por medio de catalasa, superóxido dismutasa, glutation peroxidasa, vitamina C, etc, potencia la eficacia del óxido nítrico, del cual es conocido su efecto contrarregulador, al efecto negativo de la hiperglicemia sobre la función endotelial.

Particular importancia tienen los resultados observados en el presente estudio con relación a los niveles plasmáticos de óxido nítrico (cuadro 2) al establecer la asociación entre el grupo de pacientes diabéticos, con control de su glicemia, con los diabéticos no controlados; se aprecia un incremento discreto de los niveles séricos de óxido nítrico (p < 0,02) en el primero de ellos. Lo contrario se observa en el grupo de pacientes; dicho incremento puede ser explicado como sugestivo de integridad del endotelio y/o respuesta del daño isquémico crónico observado en este tipo de paciente.

Se han tratado de explicar otros mecanismos a través de los cuales, la hiperglicemia, puede indirectamente bloquear la generación de óxido nítrico; uno de los mecanismos señalados es la generación de radicales libres, a través de la vía de los polioles, con la generación de productos de glicosilación tempranos (fructosalisina), productos de glicosilación tardía, y productos del metabolismo eicosanoides.

Se menciona además que reducción de la producción del óxido nítrico por el endotelio, puede ser el producto de la inhibición de la enzima óxido nítrico sintetasa ejercida por la hiperglicemia; dicha enzima es la responsable de la generación del óxido nítrico y pertenece a la llamada vía metabólica1-arginina - óxido nítrico.

Es necesario resaltar que no todos los efectos del óxido nítrico son beneficiosos; estudios

experimentales¹⁷ demuestran que la excesiva disponibilidad de aminoácidos excitatorios, está convulsión y neurotoxicidad. estimulación de receptores por aminoácidos de este tipo y la activación de la enzima óxido nítrico sintetasa, ocasiona sobreproducción de óxido nítrico que puede estar involucrado en condiciones de isquemia, convulsiones, daño tisular y enfermedad autoinmune. 1,22,20,17,21,23,12 Las bases bioquímicas de la citotoxicidad inducida por óxido nítrico, depende de la combinación del óxido nítrico con el hierro de las enzimas de la cadena respiratoria y de la síntesis del DNA en tejidos blanco, lo que determina el efecto negativo sobre la función de la célula y/o tejido. Es probable que debido a la naturaleza dual del óxido nítrico al expresar sus efectos vasodilatador y por otro lado citotóxico, ejerce de alguna forma su efecto protector. De ello pudiera expresar, que el óxido nítrico es un importante mediador de los procesos homeostáticos y de los mecanismos de defensa del huésped.

Observando los resultados obtenidos pudiéramos concluir, que los sujetos diabéticos muestran cambios importantes, en los indicadores de oxidación / antioxidación, presentados por cambios significativos en las defensas antioxidantes, caracterizados por descenso de los niveles plasmáticos de glutation, factor fundamental en las defensas antioxidantes, que utiliza el paciente diabético para contrarrestar la continua generación de radicales libres. La notable eficiencia de estos sistemas de defensa, frena el aporte de especies reactivas de oxígeno y por ello bloquea la peroxidación lipídica, que explicaría los hallazgos encontrados en el estudio, al no conseguir diferencias significativas en la generación de MDA y de vitamina C oxidada. Así mismo, se aprecia que el paciente diabético con buen control de su glicemia basal, es capaz de mantener un flujo adecuado de óxido nítrico, factor protector, y mecanismo antioxidante fundamental en el paciente diabético.

Asimismo, pudiéramos concluir que la determinación rutinaria de indicadores de oxidación / antioxidación tisular, a través de la cuantificación del nivel sérico de: Glutation, Vitamina C reducida, Vitamina C Oxidada, Óxido Nítrico, MDA, son indicadores tempranos de alteración en los mecanismos de defensa del individuo diabético.

De los resultados obtenidos se puede recomendar, que basados en la Hipótesis Antioxidante de la Aterogénesis y la posibilidad teórica que la administración de antioxidantes Glutation, 18 vitamina C, 18 Arginina, vitamina E, etc, en todo paciente

riesgo enfermedad diabético con para cardiovascular, actuaría como medida preventiva par evitar v/o retardar la aparición de desbalance de los mecanismos de defensa antioxidante y por ende eliminar los factores precipitantes para la oxidación lípida y todos los eventos que con ella se inician. La base teórica de esta recomendación, es mantener niveles séricos adecuados de antioxidantes y de esa forma reducir el estrés oxidativo en este tipo de pacientes, a través de mecanismos orientados a meiorar el contenido de antioxidantes disponibles. bien sea en forma endógena a través de un buen control metabólico, o bien suministrando los antioxidantes, cuando podemos corroborar la presencia de niveles de antioxidante reducidos en los pacientes afectados.

CONCLUSIONES

- Los pacientes diabéticos mostraron cambios importantes en los indicadores de oxidación/antioxidación.
- Los cambios observados en los indicadores de antioxidación, se caracterizaron por descenso de los niveles séricos de glutation, principal mecanismo de defensa antioxidante.
- 3. Los pacientes diabéticos de ambos grupos (con y sin control de glicemia basal) no mostraron cambios en los niveles séricos de malondialdehido, principal indicador de peroxidación lípida.
- Los sujetos diabétos mostraron valores relativamente bajos de vitamina C oxidada, esto habla en fevor de la efectividad de los mecanismos de defensa antioxidante. No mostraron cambios en los niveles de vitamina C reducida.
- 5. El control de la glicemia basal en los pacientes diabéticos se relacionó con niveles aumentados de óxido nítrico, mecanismo de defensa antioxidante de estos pacientes.
- 6. La determinación de los indicadores de oxidación/antioxidación en el suero de los pacientes diabéticos Tipo 2, permite en forma precoz, evaluar el estado de los mecanismos de defensa antioxidante.

RECOMENDACIONES

- Continuar la actual línea de investigación, profundisando en los mecanismos de defensa antioxidante que el paciente diabético tiene, para contrarrestar la continua generación de radicales libres.
- Determinar los indicadores de oxidación/ antioxidación en forma rutinaria la cual permite evaluar en forma precoz la integridad de estos sistemas.
- Conociendo la relación oxidación/antioxidación se recomienda actuar preventivamente estableciendo las medidas orientadas a corregir anormalidades, y de esta forma evitar y retardar la aparición de desbalance de los mecanismos de defensa antioxidante y el deterioro metabólico de estos pacientes.
- 4. Intervenir a través de medidas orientadas a mantener niveles séricos adecuados de antioxidantes en los pacientes diabéticos, bien sea, por acción farmacológica o bien a través del control metabólico adecuado para reducir el estrés oxidativo y de esa forma bloquear el mecanismo básico de agresión tisular.

Referencias Bibliogáficas

- Ba-so glu M, Yildirgan I, Ak, cay F, Kiziltun CA, Kavak I, Oren D. Glutinate an nitric oxide concentrations in glutamine-infused rabbits whit intestinal ischaemia / reperfusion. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1997; 35 (Suppl. 6): 415-419.
- 2. Consensus Statement. Detection and Magnagement of Lipid Disorders in Diabetes. Diabetes Care. 1995; 18 (Suppl.1): 86-93.
- 3. Hanseen K. Blood glucose control and micro vascular an macro vascular compleations in diabetes. 19997;46 (Suppl. 2): S101 S103.
- Santiago JV. Overview of de complications of diabetes. Clin Chem, 1986; 32 (Suppl. 10): B48-B53.
- 5. Brownlle M. Glycation an Diabetic Complications. Diabetes. 1994; 43: 836-841.

- Chait A, Brazg R, Tribble D. Susceptibility of Small, Dense, Low Density Lipoproteins to Oxidative Modification in Subjetcs with the atherogenic Lipoprotein Phenotype, Pattern B. The Am. J. of Med. 1993; 94: 350-356.
- 7. Hansen B. Obesity, diabetes, and insulin resistance: implications from molecular biology, epidemiology, and experimental studies in humans and animals. Synopsis of the American Diabetes Association's 29th Research Symposium and Satellite Conference of the 7th Internatinal Congress on Obesity, Boston, Massachusetts. Diabetes Care. 1995; 18 (Suppl. 6): A2-A9.
- 8. Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Fujimoto K, Nakao K, Yoshimura M, Motoyama T, Inobe Y, Kawano H. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. Circulation, 1996; 94 (Suppl. 3): 266-271.
- 9. Schwartz Joyce. The role of glycohemoglobin and other proteins in diabetes management. Diabetes Review. 1995; 3: 269-287.
- Mongensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, Steffes M, Striker GE, Viberti GC. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminaria. Lancet. 1995; 346: 1080-1084.
- 11. Thomas M. The role of free radicals and antioxidants: How do we know that they are working? Critical Review ion food science and nutrition, 1995, 35 (Suppl. 1&2): 21-39.
- 12. Shimabukuro M, Zhou Y, Levi M, Unger R. Fatty accid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity an diabetes. Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95 (Suppl. 5): 2498-2502.
- 13. Squadrito G. Prior W. The formation of peroxynitrite in vivo from nitric oxide and superoxide. Chem Biol Interact 1995; 96 (Suppl. 2): 203-206.
- Draper H, Squires E, Mah H, Wu J, Agarwal S, Hadley M.A. Comparative evaluation of thiobarbituric acid methods for the determination of malondialdehyde in biological materials. Free radicals. Biology & Medicine. 1993; 14: 353-363.

- 15. Esterbauer H, Wag G, Puhl H. Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis. British Medical Bulletin. 1993; 49: 566-576.
- Tesfamariam B, Cohen R, Free Radicals mediate endothelial cell dysfuntion caused by elevated glucose. Am J. Physiol. 1992; 32: H321-H326.
- 17. Moncada S, Higgs A. The L-Arginine Nitric Oxide Pathway. N. Eng. J. Med 1993; 329: 2002-2012.
- Meister A. Glutation-Ascorbic Acid Antioxidant System in Animals. The Journal of Biological Chemestry. 1994; 269: 9397-9400.
- 19. Katayama Y. Nitric oxide: Mysterious Messenger. Dojindo Newsletter. 1995; 1: 1-28.
- Mohri M, Egashira K, Togowa T, Kuga T, Tagawa H, Harasawa Y, Shimokawa H, Takeshita A. Basal release of nitric oxide is decreased in the coronary circulation in patients with heart failure. Hypertension. 1997; 30 (1Pt 1): 50-56.
- Node K, Kitakaze M, Kosaka H, Komamura K, Minamino T, Tada M, Inocue M, Hori M, Kamada T. Roles of alpha 1-adrenoreceptor activity in the release of nitric oxide during ischemia of the canine heart, Biochem Biophys Res Commun. 1995; 212 (Suppl. 3): 1133-1138.
- 22. Dusting GJ. Nitric oxide in coronary artery disease: roles in atherosclerosis mycardial reperfusion and Herat failure. EXS 1996; 76: 33-55.
- 23. Shimabukuro M, Ohneda M, Lee Y, Unger R. Role of nitric oxide in obesity-induced beta cell disease. J Clin Invest. 1997; 100 (Suppl. 2): 290-295.

- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1998; 21 (Suppl. 1): 1-
- 25. Archer S. Measurement of Nitric Oxide in biological models. The Faseb Journal. 1993; 349-360.
- 26. Friedman E. Advancede Glycosylated End Products and Hyperglycemia in the patogénesis of Diabetic Complications. Diabetes Care. 1999; 22: B65-B71.
- 27. Rakel R. Diabetes Mellitus in Adults. Conn's Current Therapy: W.B. Sanders Company Editors (Philadelphia). 1998. 50th. 7. pp 545-552.
- 28. Witztum J. Role of Modified Lipoproteins in Diabetic Macroangiopathy. Diabetes. 1997; 46 (Suppl. 2): S112-S114.
- 29. Cefalu W, Werbwl S, Bell-Fsarrow A, Terry J, Wang Z, Opara EC, Morgan T, Hinson WH, Crouse JR 3rd Insuline resistance an fat patterning with aging: relatinship to metabolic risk factors for cardiovascular disease. Metabolism. 1998;47 (Suppl. 4): 401-408.
- 30. Felber J. From obesity to diabetes. Pathophysiological considerations. International Journal of Obesity. 1992; 16: 937-952.
- 31. Giuglino D, Ceriello A. Oxidative Stree and Diabetesw Vascular complications. Diabetes Care. 1996; 19: 257-266.
- 32. Haffner S. Epidemiological Studie on the Effects of Hyperglycemia and Improvement of Glycemic Control om Macrovascular Events in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 1999; 22 (Sppl. 3): C54-C56.

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA VARIABLES CLÍNICAS CON VALOR PRONÓSTICO

Julian Perez, Mei Chu, Marcos Troccoli*

RESUMEN

El poder predecir la evolución desfavorable de pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico tiene gran valor socioecopómico, terapéutico y ético. Nuestro objetivo fue identificar las variables que pueden predecir la evolución de estos pacientes. Se realizó un estudio prospectivo en el Hospital "Dr. Domingo Luciani" de Marzo a Octubre del 2000, donde se analizaron 78 variables en un total de 62 pacientes con hemorragia intracerebral espontánea. El análisis estadístico fue realizado por método univariado para establecer la asociación preliminar entre estas variables y la evolución de los pacientes, seguido por un análisis de regresión logística multivariado para determinar los predictores de dependencia funcional y mortalidad.

Se observó que 39.09% de los pacientes quedaron independientes, 32.25% quedaron dependientes y 30.64% fallecieron. Las variables que demostraron significancia estadística a través de la regresión logística multivariada asociadas a una evolución insatisfactoria fueron: estado de conciencia (Glasgow < 9), retinopatía hipertensiva (grado 3 ó 4), ausencia de la deglución, Babinski, hemiplejia y el volumen del hematoma (> 17 ml).

Palabras claves: Accidente cerebrovascular, hemorragia intracerebral espontánea, indicadores pronósticos, evolución, significancia estadística.

ABSTRACT

Being able to predict the unfavorable evolution of pattients who have had an haemorrhagic cerebrovascular accident, has great socioeconomic, therapeutic and ethical value. Our objective was to identify the variables which can make possibli, to predict the outcome ofthese patients. A prospective study ,vas carried out in the "Dr. Domingo Luciani" Hospital, from March to october of the year 2000, in which 78 variables of a total of 62 patients, with hemorrhage. spontaneous intracerebral analyzed. A statistical analysis was made by an unvaried method to establish the preliminary association among these variables and the outcome of the patients, followed by an analysis multivaried of logistic regression, so as to determine predictors of functional dependence and mortality.

It was observed that 39.09% of the patients remained inpendent, 32.25% remained dependent and 30.64 %<, died. variables showing a statistic significance through a varied logistic regression associated to an unsatisfactory outcome were: conscious state (Glasgow 9 points or niinus), pertensive retinopathy (grade 3 or 4), difficulty of swallowing, Babinski sign, severe hemiparesis and the volume of the hematoma (> 17 ml).

Key words: Cerebrovascular accident, spontanteous intracerebral hemorrhage, prognostic indicators, outcome, statistic significance.

^{*} Departamento de Medicina Interna, Hospital «Dr. Domingo Luciani». El Llanito. Trabajo premiado con Mención Honorífica en las XVIII Jornadas de Egresandos de Postgrado de Medicina Interna. Noviembre 2000.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define al accidente cerebrovascular, apoplejía o ictus como un disturbio de la función cerebral de desarrollo rápido con signos clínicos focales o globales de una duración igual o mayor de 24 horas o que conducen a la muerte sin otra causa aparente que la de origen vascular.¹

Los ACV puede ser isquémicos o hemorrágicos, estos últimos se clasifican en intraparenquimatosos y subaracnoideos. Según datos estimados el 70% a 80% son isquémicos y 20% a 30% hemorrágicos, de éstos el 50% son intraperenquimatosos y 50% subaracnoideos.

La tasa de mortalidad del ictus hemorrágico oscila entre 35% y 48% a los 30 días, ^{5,6,7,8} es por eso que considerable atención se ha focalizado en la prevención primaria de la hemorragia intracerebral y una vez ocurrido el evento, es importante conocer los factores pronósticos que determinarán la evolución del paciente. ^{9,17,19-2,25-26}

El propósito de la realización del presente estudio es la identificación de las características clínicas y paraclínicas que nos permitan predecir la evolución de los pacientes posterior a un evento hemorrágico intracerebral espontáneo.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio prospectivo en el que se evaluaron todos los pacientes que ingresaron al Hospital "Dr. Domingo Luciani" con el diagnóstico de ACV hemorrágico intracerebral espontáneo durante los periodos de Marzo hasta Octubre del año 2000.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 12 años que ingresaron al Hospital "Dr. Domingo Luciani" con el diagnóstico clínico y tomográfico de ACV hemorrágico espontáneo en el período comprendido entre Marzo a Octubre del 2000.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea primaria.
- Pacientes con diagnóstico de ACV hemorrágico secundario a traumatismo craneoencefálico o tumor.

Posterior a la admisión, los pacientes y sus familiares fueron entrevistados, se les explicó el motivo del presente trabajo y se obtuvo autorización por escrito para que sea incluido en el presente estudio. Posteriormente se le llenó un formulario en el cual se incluyen preguntas como el exacto momento del inicio de la enfermedad (fecha, hora v actividad que realizaba), talla y peso del paciente, enfermedades previas, datos socioeconómicos, hospitalizaciones previas, uso de medicamentos que incluye drogas antitrombóticas, antinflamatorios no esteroideos (AINES), hábitos psicobiológicos y antecedentes familiares pertinentes. La información solicitada se obtuvo directamente del paciente, y si éste no se encontraba en condiciones de responder las preguntas solicitadas, se entrevistó a un familiar o conocido cercano.

Durante la admisión se obtuvo una muestra de sangre venosa v una arterial para la realización de los estudios paraclínicos requeridos (hematología completa, perfil lipídico, tiempo de coagulación, gasometría arterial, electrolitos, creatinina, glicemia y CPK). Se realizó una evaluación clínica del paciente que consistió en la toma de los signos vitales, evaluación cardiovascular y examen neurológico. El estado de conciencia del paciente fue determinado según la escala de coma de Glasgow. Si el paciente no estaba inconsciente, pero presentaba afasia debida a la localización del hematoma o se encontraba intubado, el paciente recibió una puntuación en la respuesta verbal media a aquellos pacientes que tienen similar respuesta motora y ocular pero sin afasia. Se evaluó la presencia o no de dilatación pupilar, reflejo fotomotor, desviación de la mirada, Babinski, paresia, lenguaje, deglución y parálisis facial. Se identificó el tipo de respiración y se cuantificó la fuerza muscular.

realizó también una tomografía axial computarizada (TAC) cerebral en el momento del ingreso del paciente para corroborar el diagnóstico y luego determinar las características del hematoma (ubicación, volumen, drenaje ventricular, agrandamiento ventricular, edema cerebral y efecto de masa). El volumen del hematoma fue calculado utilizando las imágenes tomográficas y aplicando la fórmula de la elipsoide: $4/3\pi xyz$, donde xyzrepresentan los radios respectivos en 3 dimensiones, utilizando uno de los radios más largos del área intraparenquimatosa del hematoma y midiendo los otros dos radios perpendicularmente al diámetro mayor^{11,12,14} (Fig, I).

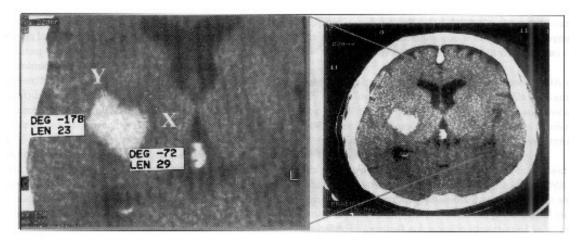


Fig. 1. Cálculo del volumen del hematoma según la fórmula del elipsoide $4/3\pi xyz$

Este rápido y sencillo método de medida de hemorragia intracerebral se correlaciona altamente con otros métodos de medición de volumen como fue utilizado por Broderick y colaboradores publicado en el año 1993. Para la clasificación del drenaje intraventricular se utilizó la siguiente escala: grado 0: ausencia de sangre intraventricular, grado 1: pequeña cantidad de sangre en los cuernos occipitales o en el tercero o cuarto ventrículo, grado 2: la sangre ocupa gran parte del ventrículo lateral con o sin evidencia de sangre en el tercero o cuarto ventrículo y grado 3: la sangre ocupa todos los ventrículos con distensión del mismo. 18

Se precisó el tipo de tratamiento recibido por el paciente mientras permaneció hospitalizado,

específicamente relacionado con el uso de manitol y diuréticos, nimodipina, el requerimiento o no de la ventilación mecánica y la realización o no de drenaje quirúrgico del hematoma para relacionarlo con la evolución y pronóstico del paciente.

Para la evolución clínica del paciente, se utilizará la escala de handicap de Oxford para definir 2 grupos de variables: las funcionalmente independientes determinado por los grados de 0-2 (evolución satisfactoria) y las funcionalmente dependientes determinado por los grados del 3-5 asociando a este grupo los fallecidos (evolución insatisfactoria).³² (Tabla 1).

	Tabla 1							
	Escala de Handicap de Oxford							
Grado	Descripción							
0	Sin síntomas							
1	Síntomas menores	Funcionalmente						
2	Alguna limitación al estilo de vida, pero independiente	Independiente						
3	Limitación importante en el estilo de vida o necesidad de alguna ayuda	Funcionalmente						
4	Dependiente, pero no requiere de atención constante	dependiente						
5	Dependencia completa necesita atención día y noche							

Las variables discretas se expresaron con su frecuencia y su porcentaje, las variables continuas se expresaron con su media aritmética y desviación típica o estándar. Previo al análisis univariado se establecieron dos grupos para establecer las comparaciones: evolución satisfactoria y evolución insatisfactoria. Las asociaciones de las variables discretas se realizaron usando la prueba del chicuadrado. En aquellos casos donde el valor de la observación era menor de 5 se aplicó la prueba de chi- cuadrado con la corrección de Yates y en caso de que la observación tuviese frecuencia de cero se usó el test exacto de Fisher. Las tablas se reagruparon en tablas dicotómicas de 2 x 2 en aquellos casos de 3 x 2 o más y se identificó a las variables que presentaron significancia. En cuanto a las variables continuas se procedió a verificar si estas presentaban o no una distribución normal. Para ello se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnoff. En casos donde la variable tenía una distri-bución normal se aplicó la prueba "t" de Student, en caso contrario la prueba de Mannwhitney. Se consideró un valor estadísticamente significativo si p < 0,05 y altamente significativo si p < 0,01, con un nivel de confianza en todas las pruebas de 95% con error alfa 0.05. Posterior al análisis univariado se determinaron aquellas variables con asociación estadística. Se determinó con el uso del programa Epidat 2.0 la asociación preliminar entre los predictores (variables independientes), todas como variables discretas dicotómicas y la evolución delos pacientes (dependencia v/o mortalidad) probabilidad determinar la razón de (OR) manteniendo un valor estadísticamente significativo si p < 0.05 y altamente significativo si p < 0.01 con un nivel de confianza en todas las pruebas de 95% con error alfa de 0,05. El análisis univariado fue seguido de un análisis de regresión logística multivariado y la variable predictiva se identificó como evolución no satisfactoria. Se estimó con el antilogaritmo del coeficiente de la regresión y las aproximaciones de los intervalos de confianza (IC) se realizó con la aproximación numérica de Newton. Los datos fueron procesados con el programa de computación MAPLE 6.0 y SPSS 9.0 para Windows.

El manejo de los datos de los pacientes que conforman la muestra incluidos en el estudio se hizo con discrecionalidad y confidencialidad.

RESULTADOS

Los 62 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión completaron el protocolo de estudio en el cual se analizaron 78 variables. Se puede apreciar en la tabla 2 las variables analizadas y su significación astadística.

El promedio de hospitalización de los pacientes fue de 11.57 días (DS 10.21), con un mínimo de 1 día y un máximo de 54 días. Al final de la hospitiilización, 23 pacientes (37.10%) quedaron independientes, 20 pacientes (32. 25%) quedaron dependientes en sus actividades diarias según la escala de Oxford y 19 pacientes (30. 65%) fallecieron (Fig. 2). Se observó que el 63% de los pacientes que fallecieron, la muerte ocurrió en los primeros 4 días de hospitalización.

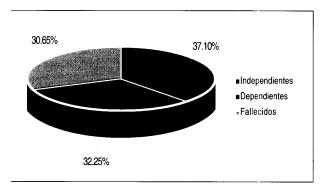


Fig. 2 Distribución según la evolución de los pacientes con HIE.

La edad promedio de los pacientes fue de 60 años (DS 12.68) con una edad mínima de 30 y máxima de 84 años. En la distribución por género se observó un predominio de los hombres 42 (67. 7%) sobre las mujeres 20 (32. 3%) (Fig. 3).

Treinta y dos pacientes (51.6%) referían hábito tabáquico y 37 pacientes (59. 7%) hábito alcohólico. En cuanto a la variable de drogas ilícitas, el 100% de los pacientes o sus familiares negaron su consumo. En vista de que no se podía realizar en nuestro centro la determinación de la presencia de estas sustancias en sangre y orina, se decidió descartar la variable en nuestro estudio. Diez pacientes (16.1%) referían el consumo de 100 mg de aspirina diaria. En cuanto a la hora del día en que ocurrió el evento hemorrágico se observó 2 picos: uno entre las 4:00 -8:00 con 18 casos (29.0%) y el otro entre las 14:00 -20:00 con 25 casos (40.40%) (Fig. 4). La presentación más frecuente fue el día viernes con 14 casos (22.61%) seguido por el día lunes con 10 casos (16.2%), (Fig. 5) ocurriendo la gran mayoría de los eventos durante alguna actividad física: 37 pacientes (59.6%).

En cuanto al tiempo que demoraron los pacientes en acudir al Hospital desde el inicio de los síntomas, tenemos que el 50% de los pacientes acudieron antes de las primeras 5 horas (Fig. 6).

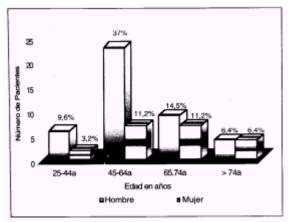


Fig. 3 Distribución por edad y género.

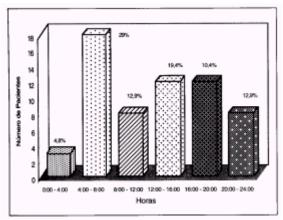


Fig. 4 Distribución de los casos según hora de inicio de los síntomas.

Tabla 2 Variables relacionadas con la evolución insatisfactoria de los pacientes con Hemorragia Intracerebral Espontánea (HIE)

VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS:	(P)	VARIABLES TOMOGRÁFICAS:	(P)
Edad	0.185	Ubicación	0.468
Género	0.814	Localización derecha o izquierda	0.104
Lugar de nacimiento	0.476	Volumen	0.000
Procedencia	0.168	Efecto de masa	0.000
Estado civil	0.586	Edema cerebral	0.000
Ocupación	0.625	Drenaje ventricular	0.013
Hora de presentación	0.899	Agrandamiento ventricular	0.000
Día de la semana	0.636		
Tiempo en consultar	0.377	VARIABLES ELECTROCARDIOGRÁFICAS:	
Actividad	0.155	Alguna anormalidad	0.040
Graffar	0.590	Arritmia	0.168
Antecedente de hipertensión arterial	0.744	Trastorno de conducción	0.457
Antecedente de diebetes mellitus	0.244	Hipertrofia ventricular	0.899
Antecedente de cerdiopatía isquémica	0.269	Anormalidad auricular	0.453
Antecediente de insuficiencia renal	0.890	QT_C	0.337
Antecedente de accidente cardiovascular	0.550	Elevación del ST	0.185
Uso de Aspirina	0.356		
Familiar con accidente cerebrovascular	0.160	VARIABLES DE LABORATORIO:	
Hábito tabáquico	0.473	Hemoglobina	0.864
Habito alcohólico	0.060	Hematocrito	0.900
Consumo de drogas ilícitas*		Volumen corpuscular	0.074
		Glóbulos blancos	0.001

VARIABLES CLÍNICAS:		Plaquetas	0.508
Glasgow	0.000	Tiempo de protrombina (PT)	0.687
Frecuencia cardiaca	0.171	Tiempo parcial de tromboplastina (PTT)	0.942
Tensión arterial sistólica	0.512	Glicemia	0.388
Tensión arterial diastólica	0.642	Creatinina fosfocinasa (CPK)	0.065
Tensión arterial media	0.393	Creatinina	0.753
Índice de masa corporal	0.408	Sodio	0.920
Fondo del ojo	0.000	Potasio	0.282
Alteración pupilar	0.053	Ph	0.845
Pupilas	0.048	Presión parcial del oxígeno (PO ₂)	0.537
Desviación de la mirada	0.123	Presión parcial del carbono (PCO ₂)	0.881
Fuerza muscular	0.017	Bicarbonato (HCO ₃)	0.994
Paresia	0.105	Saturación del O ₂	0.173
Babinski	0.000	Colesterol	0.763
Disfasia	0.018	Triglicérido	0.024
Paralisis facial	0.744	Lipoproteína de alta densidad (HDL)	0.095
Deglución	0.000		
Fiebre	0.048	TRATAMIENTOS RECIBIDO:	
Respiración	0.000	Manitol	0.152
		Diurético	0.092
		Nimodipina	0.103
		Ventilación mecánica	0.002
		Cirugía	0 073

^{*} Variable no evaluable por falta de facilidades de laboratorio

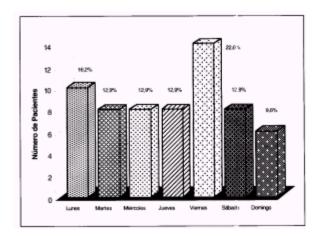


Fig. 5 Distribución de los casos según día de la semana en que se iniciaron los síntomas.

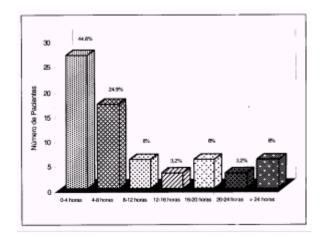


Fig. 6 Distribución de los pacientes según el tiempo (en horas) que tardaron en acudir al hospital, posterior al inicio del evento

Ninguna de las variables epidemiológicas estudiadas demostraron relación estadística significativa como predictores de la dependencia funcional en los pacientes con HIE.

Respecto a las variables clínicas, el promedio de tensión arterial sistólica fue de 191.94 mmHg (DS 39.97) observándose que el 87% de los casos presentaban cifras > 140 mmHg al momento de ingreso. El promedio de tensión arterial diastólica fue de 110.5 mmHg (DS 23.18) observándose que el 62% de los casos presentaban cifras > 100 mmHg. El promedio de la tensión arterial media fue de 137.7 mmHg (DS 27.18). La frecuencia cardiaca osciló entre 56 a 170 lpm con un promedio de 80.8 lpm (DS 21.7). La asociación de esta variable con la evolución insatisfactoria presentó significancia estadística en aquellos que tenían un Glasgow de 9 puntos o menos.

El promedio del índice de masa corporal fue 25.46 kg/ mts² (DS 4.5). En el fondo del ojo 25 pacientes (41%) presentaron una retinopatía hipertensiva grado III y IV. 10 pacientes (16.1%) presentaron alteración pupilar, 6 de ellos (9.7%) tenían pupilas anisocóricas. 8 pacientes (12.9%) presentaron desviación de la mirada conjugada, 37 pacientes (59.6%) presentaron hemiparesia y 21 pacientes (33.9%) tenían hemiplejía, 42 pacientes (67.7%) tenían parálisis facial, 30 (48.4%) trastorno para la deglución y 50 pacientes (80.6%) presentaron disartria, 37 pacientes (59.7%) presentaron el signo de Babinski, 39 pacientes (62.90%) anormalidades en la respiración y 6 pacientes (9.7%) presentaron fiebre (Fig. 7).

Las variables clínicas en este estudio de pacientes con HIE que demostraron significancia estadística en el análisis univarido fueron: bajo nivel de conciencia medido por la escala de Glasgow, retinopatía hipertensiva grado 3 ó 4, anisocoria, déficit motor, la presencia de Babinski, disfagia, fiebre y respiración anormal (Tabla 3).

Con respecto al electrocardiograma (EKG), 49 pacientes (79%) presentaron alguna alteración. Se presentó arritmias en 14 pacientes (22.6%), trastorno de conducción en 11 (17.7%), hipertrofia ventricular en 29 (46.8%), anormalidad auricular en 14 (22.6%),

elevación del segmento ST en 7 (11.3%) y QT_C prolongado en 15 pacientes (24,2%) (Fig. 8).

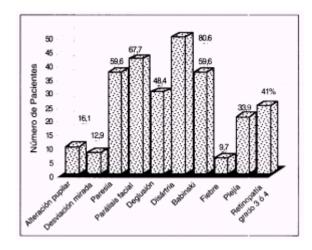


Fig. 7 Signos clinicos que presentaron los pacientes con HIE para el memnto del ingreso.

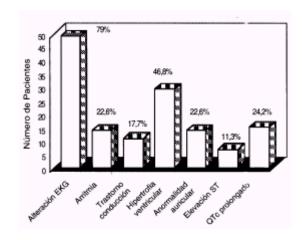


Fig. 8 Alteraciones Electrocardiográficas de los pacientes con HIE.

La variable electrocardiográfica que demostró significancia estadística en el análisis univariado para predecir la dependecia funcional fue la presencia de una o más de las siguientes anormalidades: trastorno de conducción, trastorno del ritmo, prologación del QT o elevanción del segmento ST en las precordiales (Tabla 4)

Tabla 3 Asociación de las variables clínicas con la evolución de los pacientes con HIE Variable Evolución % (n) satisfactoria Evolución % (n) Test Ρ insatisfactoria Glasgow X^{2*} 4.3 (1) 71.8 (28) 0.000 [9 >9 95.7(22) 28.2 (11) Retinopatía X^{2*} 0.000 0-2 91.3 (21) 39.5 (15) 3-4 8.7 (2) 60.5 (23) **Pupilas** X^{2*} Isocórica 100.0 (23) 84.6 (33) 0.048 Anisocórica 15.4 (6) Fuerza Muscular 0-1 21.7 (5) 59.0 (23) X^2 2-3 52.2 (12) 28.2 (11) 0.017 4-5 26.1 (6) 12.8 (5) Babinski X^2 Si 39.1 (9) 73.7 (28) 0.000 No 60.9 (14) 26.3 (lo) Disfasia X^{2*} Si 65.2 (15) 89.7 (35) 0.018 No 34.8 (8) 10.3 (4) Deglución X^{2*} Si 0.000 91.3 (21) 28.2 (11) No 8.7 (2) 71.8 (28) Fiebre X^{2*} Si 15.4 (ó) 0.048 No 100.0 (23) 84.6 (33) Respiración

95.7 (22)

4.3 (1)

Normal

Anormal

Asociación de l		Гаbla 4 ráficas con la evolución de lo	s pacientes co	on HIE
Variable	Evolución % (n) satiafactoria	Evolución % (n) insatisfactoria	Test	Р
Electrocardiograma				
Normal	34.8 (8)	12.8 (5)	X^2	0.040
Anormal	65.2 (15)	87.2 (34)		

43.6 (17)

68.4 (13)

 X^{2*}

0.000

^{*} Se verificó la significancia con el test exacto de Fisher o corrección de Yates según el caso.

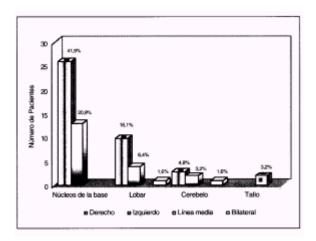


Fig. 9 Distribucuion de los pacientes según ubicación tomogarfica del hematoma.

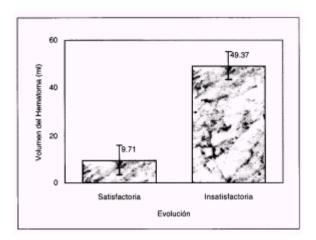


Fig. 10 Distribucuion de los pacientes según el volumen del hematoma y la evolucuin. Se observan los promedios (en ml) de ambos grupos señalados por el circulo con sus respectivos intervalos de confianza 95% en negro.

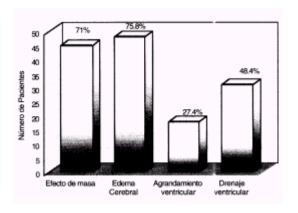


Fig. 11 Distribucuion de los pacientes según ubicación tomogarfica del hematoma.

En cuanto a las características tomográficas, la ubicación más frecuente fue en núcleos de la base, tándose en 39 pacientes (62.9%) y la mayoría se sentó en el hemisferio derecho (39 pacientes ó (Fig. 9).

El volumen promedio del hematoma fue de 34.50 (Fig. 10). En 44 pacientes (71%) se presentaron con efecto de masa, 47 (75.8%) con edema cerebral, 17 (27%) presentaron agrandamiento ventricular y 30 pacientes (48.4%) con drenaje ventricular (Fig. 11).

Al asociar los hallazgos encontrados en la tomografía axial computarizada realizada en las primeras 24 horas del ingreso de los pacientes con la evolución, se evidenció que las variables predictoras con significancia estadística en el análisis univariado fueron: volumen del hematoma intraparenquimatoso, efecto de masa, edema cerebral, drenaje ventricular y agrandamiento ventricular (Tablas 5 y 6).

		Tabla 5		_		
Asociac	ión de las variables tomográfic	cas con la evolución de los pa	icientes con Hi	<u>E</u>		
Variable Evolución X (DS) Evolución X (DS) Test satiafactoria insatisfactoria						
Volumen (ml)	9.71 (9.38)	49.37 (39.79)	T-test	0.000		

X media aritmética – Ds desviación estándar

Tabla 6
Asociación de las variables tomográficas con la evolución de los pacientes con HIE

Variable	Evolución % (n) satiafactoria	Evolución % (n) insatisfactoria	Test	Р
Efecto de masa				
Si	43.5 (lo)	87.2 (34)	X^2	0.000
No	53.5 (13)	12.8 (5)		
Edema Cerebral				
Si	47.8 (11)	92.3 (36)	X ² *	0.000
No	52.2 (12)	7.7 (3)		
Denaje Ventricular				
No	78.3 (18)	35.9 (14)		
I	8.7 (2)	15.4 (6)		
II	8.7 (2)	30.8 (12)	X ² *	0.013
III	1.6 (1)	11.3 (7)		
Agrandamiento ventricular				
Si	8.7 (2)	38.5 (15)	X^{2*}	0.011
No	91.3 (21)	61.5 (24)		

Se verificó la significancia con el test exacto de Fisher o corrección de Yates según el caso.

En cuanto a las variables de laboratorio, los que resultaron estadísticamente significativo fueron:triglicéridos con un promedio de 100.31 (DS: 48.27) y contaje de leucocitos en sangre periférica que se observó un promedio de 12.945 (DE: 6963.78). 38 pacientes (61.3%) presentaron valores por encima de 10000, resultando estos como parámetros predictores de evolución poco satisfactoria (Tabla 7).

Respecto al tratamiento recibido, se usó manitol en 11 pacientes (17.7%) 43 pacientes (69.4%) recibieron diuréticos, 12 pacientes (14.4%) recibieron nimudipina, 13 pacientes (21%) requirieron ventilación mecánica y 5 pacientes (8.1%) fueron intervenidos quirúrgicamente para el drenaje del hematoma intracerebral.

Las características clínicas, tomográficas y evolución de estos pacientes intervenidos se puede apreciar en la Tabla 8.

El predictor de dependencia o mal pronóstico según el tratamiento efectuado que demostró significancia estadística en el análisis univariado fue la ventilación mecánica (Tabla 9).

De las 18 variables con significancia estadística, se realizó un nuevo análisis univariado usando Epidat 2.0 corroborando la significancia estadística de estas variables con la estimación de su razón de probabilidad (OR) y de los intervalos de confianza del 95% (IC-95%) (Tabla 10). Se realizó la regresión logística multivariada delas 18 variables con método de eliminación retrógrada, encontrándose 6 variables con significancia estadística para predecir la evolución de los pacientes (Tabla 11).

Tabla 7 Asociación de las variables de laboratorio con la evolución de los pacientes con HIE						
Variable	Evolución X (DS) satiafactoria	Evolución X (DS) insatisfactoria	Test	Р		
GB *	9.373.91 (2.915.00)	15.051.28 (7.788.08)	T- test	0.001		
TAG+	117.80 (54.86)	86 15 (37 07)	T- test	0.024		

^{*} GB: Glóbulos blancos. + TAG: Triglicéridos. X media aritmética. DS desviación estándar

Tabla 8 Características clínicas, tomográñcas y evolución de los pacientes intervenidos quirúrgicamente						
Casos	Edad	Género	Ubicación	Glasgow	Volumen	Evolución
1	67	Femenino	Fosa posterior	12	41.89 ml	4*
2	50	Masculino	Lobar derecho	13	65.88 ml	4*
3	52	Masculino	NB + izquierdo	6	141.37 ml	4*
4	78	Masculino	Cerebelo bilateral	15	56.54 ml	muerte
5	69	Masculino	Tallo	3	323.50 ml	muerte

^{*} Valor según la escala de Oxford. Evolución no satisfactoria + Núcleos de la Base.

Tabla 9 Asociación de las variables de laboratorio con la evolución de los pacientes con HIE Variable Evolución n (%) Ρ Evolución n (%) Test satiafactoria insatisfactoria Ventilación mecánica X^{2*} Si 0.00 33.3 (13) 2 100.0 (23) 66.7 (26)

Tabla 10 Análisis univariado de las variables estadísticamente significativas Variable OR IC-95% 56.00 8.92 - 154.91 0.000 Glasgow (≤ 9) Fondo del ojo (grado 3 y 4) 16.80 4.21 - 43.88 0.000 Pupilas (anisocoria) 9.11 5.30 - 15.67 0.048 7.21 Fuerza muscular (<2) 2.13 - 20.81 0.000 Plejía 9.98 2.59 - 28.75 0.001 Disfasia 4.66 1.39 - 13.94 0.018 Ausencia de la deglución 26.72 6.40 - 70.96 0.000 Fiebre 9.11 5.30 - 15.67 0.048 Respiración anormal 28.47 4.97 - 74.75 0.000 Alteración electrocardigráfica 3.62 1.20 - 9.830.040 15.58 4.26 - 45.14 0.000 Volumen del hematoma (≤ 17 ml)+ 8.84 2.62 - 24.80 0.000 Efecto de masa Edema cerebral 13,09 3.47 - 36.960.000 Drenaje ventricular (> 2grado) 6.33 1.90 - 16.99 0.000 Agrandamiento ventricular 6.56 1.81 - 16.33 0.011 9.58 2.67 - 25.96 Leucocitosis (> 13.000) 0.000 Triglicéridos (> 100 mg/dl) 4.07 1.26 - 11.59 0.024 Ventilación mecánica 23.94 13.21 - 43.04 0.002

^{*} Se verificó la significancia con el test exacto de Fisher.

^{*} Variable positivo para mortalidad

⁺ Se determinó el volumen de 17 ml mediante la curva ROC con una sensibilidad del 95% para los cálculos estadísticos.

Tabla 11 Regresión logística multivariada de las variables estadísticamente significativas					
Variable	OR	IC-95%	Р		
Ausencia de la deglución	10.11	3.32 - 29.86	0.000		
Retinopatía hipertensiva (grado 3 ó 4)	8.41	2.22 - 24.86	0.003		
Glasgow (≤ 9)	7.42	2.01 - 19.43	0.003		
Volumen del hematoma ⟨ 17 ml	7.33	2.44 - 24.06	0.005		
Plejía	7.07	3.06 - 34.60	0.02		
Babinski	5.17	2.86 - 11.99	0.04		

Las variables que fueron predictores independientes con significación estadística para la evolución insatisfactoria de los pacientes que ingresan con HIE son:

- Ausencia de la deglución. La presencia de esta variable aumenta 10 veces la probabilidad de tener una evolución desfavorable.
- Retinopatía hipertensiva grado 3 ó 4. La presencia de esta variable aumenta 8 veces la probabilidad de tener una evolución desfavorable.
- 3) El estado de la conciencia valorado con la escala de Glasgow ≤ 9 puntos. La presencia de esta variable aumenta 7 veces la probabilidad de tener una evolución insatisfactoria.
- 4) Volumen del hematoma ≤ 17 ml (3.2 cm). La presencia de esta variable aumenta 7 veces la probabilidad de tener una evolución no satisfactoria.
- 5) El déficit muscular severo en el hemicuerpo afectado o hemiplejia. La presencia de esta variable aumenta 7 veces la posibilidad de tener una evolución desfavorable.
- Signo de Babinski. La presencia de esta variable aumenta 5 veces la posibilidad de tener una evolución no satisfactoria.

DISCUSIÓN

La consecuencia de los pacientes con HIE en el presente estudio fue 37.10% independiente, 32.25% dependiente y 30.65% fallecidos.

Uno de los factores predictivos más estudiados de mortalidad y dependencia de los pacientes con

hemorragia intracerebral es el estado de conciencia, medido por la escala de Glasgow. 10,13,18,24,29,35 La relación del deterioro de la conciencia con la pobre evolución de los pacientes fue estadísticamente significativa en nuestro estudio. El nivel de conciencia según la escala de Glasgow como factor pronóstico varía en los diferentes estudios entre 6 a 12 puntos. En nuestro estudio el estado de la conciencia fue significativo con una gran correlación con la evolución. Es interesante observar la gran correlación de esta variable ya que un puntaje en la escala de coma de Glasgow (9 es predictivo para la evolución.

En cuanto a las pupilas, en nuestro estudio evaluamos la simetría y la alteración de reflejo fotomotor y la evidencia de miosis o midriasis para el momento de la evaluación. Obtuvimos como resultados que la anisocoria es un factor predictivo de dependencia con significancia estadística. La ausencia de reflejo fotomotor es un factor predictivo de mortalidad. Este hallazgo se evidencia en la literatura internacional. ^{18,35,37}

La presencia de disfagia en los pacientes con ACV se ha asociado con un aumento en la mortalidad debido a las complicaciones respiratorias por broncoaspiración; además, de la dificultad en la nutrición. En nuestro estudio evaluamos la ausencia de deglución en los pacientes con hemorragias intracerebrales. La ausencia de deglución en las primeras 24 horas del ingreso es un factor predictivo de dependencia y mortalidad con significancia estadística tanto en el análisis univariado como en la regresión logística multivariada.

La fundoscopia es un examen al que se le ha atribuido una gran importancia en el enjuiciamiento de la extensión y severidad del daño vascular en el paciente hipertenso, más aún que el registro de la tensión arterial. La clasificación propuesta por Keith, Wagener y Barker en 1939 en cuatro grupos de acuerdo a la severidad de los cambios retinianos, demostraron el significado pronóstico de los hallazgos oftalmológicos en los pacientes hipertensos. En nuestro estudio evidenciamos que

lesiones retinianas de alta severidad, grupos 3 y 4 de retinopatía hipertensiva realizada por oftalmoscopía predictores de dependencia y indirecta son mortalidad en los pacientes con HIE. La evidencia de hemorragia superficial retiniana. manchas algodonosas, exudados y el edema de papila sugieren la etiología hipertensiva y el aumento de presión intracraneana, factores que también se han pronóstico а mal de hemorrágicos. 3,16,18,40 Aunque la hipertensión arterial demostró una tendencia de mal pronóstico en los pacientes con hemorragia intracerebral, tendencia no fue estadísticamente significativa en nuestro estudio.

La fiebre en pacientes con ACV predice peor pronóstico, tendencia que observamos en nuestra investigación. Esto probablemente se debe al aumento de la concentración de neurotransmisores excitotóxicos. 41 Según Reith, con cada aumento de 1 °C de temperatura corporal se eleva el riesgo relativo a 2.2 para la evolución insatisfactoria. 27,28

El efecto de masa se observó tomográficamente en el 70,97% de los pacientes, siendo en nuestro estudio un factor predictivo estadísticamente significativo para dependencia y mortalidad de los pacientes con HIE.

En cuanto al drenaje ventricular del hematoma intracerebral, se demostró cómo a medida que este aumenta, se presenta mayor compromiso ventricular hasta llegar la distensión del mismo y a una peor evolución. En nuestro estudio fue estadísticamente significativo la magnitud del drenaje ventricular con la dependencia funcional de los pacientes.

El agrandamiento o distensión de los ventrículos por obstrucción o por efecto del drenaje ventricular del hematoma es un factor predictivo de mal pronóstico y mortalidad en los pacientes con ACV hemorrágico. Esta tendencia observada en nuestro estudio fue estadísticamente significativa para dependencia y mortalidad en el análisis univariado.

La primera vez que describieron la relación entre ACVy cambios electrocardiográficos fue realizado en el año de 1947, se observó que la depresión del segmento ST y la prolongación del intervalo QT era 7 veces más frecuente en estos pacientes, la inversión de la onda T y los latidos ventriculares prematuros eran 4 veces más frecuente y la cardiopatía isquémica era 3 veces más frecuente aún en ausencia de enfermedad arterial coronaria."

Los cambios electrocardiográficos observados se deben a cambios en la despolarización ventricular probable- mente por elincremento del tono simpáticoadrenal que presentan estos pacientes provocando daño miocárdico. En las hemorragias intracerebrales, la incidencia de arritmias ventriculares era de 10%, donde la fibrilación auricular (21%) y las arritmias ventriculares (13%) eran los mas frecuentes. En nuestro trabajo las alteraciones electrocardiográficas se presentaron en el 79% los pacientes siendo las más frecuentes las de hipertrofia ventricular.

Los cambios electrocardiográficos inducidos por el ACV también modifican el pronóstico de estos pacientes. En el estudio de Goldstein, 36 reportó una mortalidad de 80% en aquellos pacientes donde se evidenciaron ventriculares malignas (taquicardia, fibrilación, asistolia) en comparación con el 23% de los pacientes que no se observaron esos cambios. Levy⁴⁴ encontró mortalidad de 69% en pacientes con ACV con cambios en el segmento ST, ondas T o arritmias durante su misión, en comparación con la ausencia de mortalidad en aquellos pacientes que no lo presentaron. En nuestro trabajo observamos que la presencia de cualquier alteración electrocardiográfica (arritmia. trastorno de evaluada conducción. hipertrofia ventricular, anormalidad auricular, QT_C prolongado o elevación del segmento ST) es un factor pronóstico que afecta la evolución del paciente con ictus hemorrágico, independientemente de la localización del hematoma.

La elevación de la CPK se puede presentar en el 29% de los pacientes, su presencia aumenta la incidencia de inversión de la onda T, depresión del segmento ST y defecto de conducción, por lo que también aumenta la mortalidad;⁴³ sin embargo, en nuestro trabajo esta variable no resultó ser estadísticamente significativo, aunque la tendencia fue de peor evolución en aquellos que presentaron una CPK elevada.

La asociación entre el contaje de leucocitos y el pronóstico en los pacientes con ACV hemorrágico ha sido poco descrito. En un trabajo realizado por Bestue-Cardiel en el año de 1999 reportó la asociación entre el tamaño del hematoma con la leucocitosis, dando resultados positivos respecto a la mortalidad y la evolución de estos pacientes, resultado que también fue corroborado por nuestro estudio sin presentar ninguna asociación de este hallazgo con procesos infecciosos. Se evaluó un paciente con leucocitosis marcada > 50.000 quien también tenía el diagnóstico de leucemia y cuya evolución fue fatal; probablemente la causa de este

desenlace sea por complicación de su patología de base por lo que fue considerado como factor de confusión estadístico, decidiéndose su eliminación para el cálculo de pronostico y mortalidad. Los resultados obtenidos permanecieron estadísticamente significativo por lo que consideramos que esta variable debe ser tomada como parámetro para la evaluación de los pacientes que ingresan con HIE.

Varios estudios sustentan el efecto protector del colesterol, planteando que las células bajo el estrés isquémico generan radicales libres, por lo que el colesterol al igual que otros componentes se encuentra expuesto al estrés oxidativo. La oxidación del colesterol produce oxiesteroles que son menos periudiciales que los radicales libres iniciales. De esta manera. el colesterol podría actuar neutralizador de radicales libres, limitando las lesiones y aumentando la capacidad de recuperación celular. Aunque no se puede proponer un mecanismo definitivo es evidente la relación entre hipercolesterolemia y el mejor pronóstico de los pacientes con HIE.

En nuestro estudio se observaron niveles de colesterol más elevados en el grupo de evolución satisfactoria sin que fueran estadísticamente significativos y niveles de triglicéridos más bajos en el evolución tórpida con de estadísticamente significativa. Los niveles bajos de triglicéridos son predictores de dependencia funcional y mal pronóstico en los pacientes con apoplejía hemorrágica. Se podría explicar este resultado correlacionándolo con un pobre estado nutricional en este grupo basándonos en el promedio de índice de masa corporal de ambos grupos. Se evidenció un índice de masa corporal superior en el grupo de evolución satisfactoria respecto a los pacientes con peor evolución.33,3

En nuestro estudio el porcentaje de pacientes que requirieron ventilación mecánica fue de 20.97%, mientras que en otros estudios el promedio oscila en 30% para los pacientes con HIE. El mayor porcentaje de intubación en los estudios reportados en la literatura nos hace pensar que se realizaron intubaciones en pacientes con lesiones menos severas que en el nuestro, y aunque la tasa de mortalidad fue similar (al rededor del 60%) el grado de dependencia de los sobrevivientes fue mejor en los estudios internacionales con un promedio de 3 en la escala de Oxford versus 4 en nuestro estudio.

En nuestro trabajo la intervención quirúrgica no fue estadísticamente significativa debido probablemente

a la poca cantidad de pacientes intervenidos (8.1 %), aunque se observó que la tendencia fue una evolución menos satisfactoria en aquellos pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico, tendencia que se observa en otros trabajos.

En conclusión, las variables independientes estadísticamente significativas, que permiten predecir la evolución insatisfactoria de los pacientes que ingresan con HIE, según nuestro estudio, aparecen la Tabla 11.

Referencias Bibliográficas

- Whisnant J, Basford J, Bernstein E, et al. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke. 1990, 21:637-676
- 2. Rashmi K, Richard P, Atkinsor J, Furlan A. Acute stroke. American Hear Association. 1998
- 3. Broderick J, Phillips S, Whisnant J, et al. Incidencerates of stroke in the eighties: the decline in stroke. Stroke. 1989,20:577,582
- Nephon Poungvarin. Stroke in the developing World. Stroke. 1998;29:68
- Anuarios de epidemiología y estadística vital.
 Venezuela desde 1990 a 1998
- Thompson D, Furlan A. Clinical epidemiology of stroke. Neurologic Clinics. 1996,14:309-315
- Qureshi A, Suri MA, Safdar K, Ottenlips JR, Janssen RS. Intracerebral hemorrhage in blacks: risk factors, subtypes and outcomes. Stroke 1997;28:961-964
- Qureshi Al, Safdar K, Patel M, Janssen RS. Stroke in young black patients: risk factors, subtypes and prognosis. Stroke 1995; 26: 1995-1998
- Hill MD, Silver FL, Austín PC. Rate of stroke recurrence in patients with primary intracerebral hemorrhage. Stroke 2000; 31:123-7
- Daverat P, Castel JP, Dartigues JF. Death and functional outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage; a prospective study of 166 cases using multivariate analysis. Stroke 1991; 22:1-6

- 11. Broderik JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy to use predictor of 30 days mortality. Stroke 1993;24:987-93
- Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki, Minakawa T, Tanaka R. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke 1998;29: I160-6
- Juvela S, Heiskanen O, PoranenA. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: a prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. J. Neurosurg 1989;70:755-758
- Tuhrim S, Dambrosia JM, Price TR. Intracerebral hemorrhage: external validation and extension of a model for prediction of 30 days survival. Ann Neurol. 1991;29:658-663
- AR Gujjar, E. Deibert, EM Manno, S Duff, MN Diriger. Mechanical ventilation for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. Indications, timing and outcome Neurology 1998;51:447-451
- 16. Leppala JM, Virtame J, Fogelholm R. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol and antioxidants. Stroke 1999;30:2535-40
- 17. Ben Shlome Y, Markowe H, Shupley Malnot. Stroke risk from alcohol consumption using different control groups. Stroke 1992;23:1093-8
- 18. Seppo Juwela. Risk factor for impaired outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. Arch Neurol, 1995;52:l193-1200
- Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ. Heavy drinking, but not moderate or intermediate drinking increases the risk of intracerebral hemorrhage. Epidemiology 1999;10:307-12
- Fogelholm R, Eskola K, Kiminkinen T. Anticoagulant treatment as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage. J Neurol Neurosurgery Psychiatry 1992;55:l121-l124
- Antiplatelet Trials collaboration. Collaborate overview of randomized trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction and strock by prolonged antiplatelet

- therapy in various categories of patients. BMJ 1994;308:81-106
- 22. Amanda G Thrift, John J McNeil, Andrew Forbes, Geoffrey A Connan. Risk of primary intracerebral hemorrhage associated with Aspirin and non-steroidal antiinflammatory drugs: case control study. BMJ 1999;318:759-764
- 23. Bogousslavsky J, Pierre P Ischemic stroke in patients under age 45. Neurologic Clinics. 1992,10:113-124
- 24. Wong KS. Risk factors for early death in acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: a prospective hospital based study in Asia. Stroke 1999;30:2326-30
- 25. Kim JS, Choi-Kwon S. Risk factors for stroke in different levels ofcerebral arterial desease. Eur Neurol 1999;42:150-6
- Adnan I. Qureshi, Wayne H. Giles, Janet B. Croft. Racial differences in the incidence of intracerebral hemorrhage. Effects of blood pressure and education. Neurology May 1999;52:1617-1621
- 27. Wang Y, Lin LL, Lewis C, Heller RF, Fisher J. Influence of admission body temperature on stroke mortality. Stroke 2000;31:404-409
- 28. Reith J, Joeguisen HS, Pederson PM, Nakagana H, Raaskhou HO, Jeppesen LL, Olsen TS. Body temperature in acute stroke: relation to stroke, severity, infarct size, mortality and outcome. Lancet 1996;347:422-425
- 29. Bestrue-Cardiel M, Martin-Manting J, Hurniaga-Heres C, Ana Callizo JR, Oliveros-Juskel. Leukocytes and primary intracerebral hemorrhage. Rev Neurl 1999;29:968-971
- 30. Lcngo-Mbenza B, Phanzu-Mbete LB, M'Buyamba-Kabange JR. Hematocrit and stroke in black Africans under tropical climate and meteological. Ann Med Intern 1999,150:171 –7
- 31. Stephen M. Oppenheimer, The cardiac consequences of stroke. Neurologic Clinics. 1992;10:167-176
- 32. Castillo Sanchez J., Alvarez Sabin J., Marti-Vilalta J.L. Manual de enfermedades vasculares cerebral. J.R. Prous Editores. España 1995 Pg. 53

- 33. Haskell WL, Brachfeldn, Bruce RA et al. J Am Coll Cardiol. 1989; 14:1025-1034.
- 34. Castellano H. Estradificación Social Método Graffar modificado. Arch Venez Puer Ped 1986;49:93- 104
- 35. CD Brushnell, BG Phillipsbute, DT Laskowitz. Survival and outcome after endotracheal intubation for acute stroke. Neurology 1999:52:1374-1381
- 36. Golstein DS. The electrocardiogram in stroke: Relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracings. Stroke 1978;10: 253-259.
- 37. Portenoy RK, Lipton RB, Berger AR. Intracerebral hemorrhage: a model for the prediction of outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987;50:976-979
- 38. Smithard DT, O'Neill PA, Park, et al. Complications and outcome after acute stroke, Does dysphagia mater? Stroke 1996: 27; 1200. 1204
- Batjer HH, Reisch JS, Alíen BC. Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage: a prospective randomized trial. Arch Neurol 1990;47:1103-1106
- 40. Allan H. Ropper, MD Randell B King. Intracranial Neurl. 1984:44:725-728
- 41. Castillo J, Davalos A, Noya M. Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related

- to an excitotoxic mechanism. Cerebrovasc Dis 9:22,1999
- 42. Neil-Dwyer G, Walter P, Cruickshank JM. Effect of propranolol and phentolamine on myocardial necrosis after subarachnoid hemorrhage. BMJ 1978;1:900-992
- 43. Diamont J, Grob D: Electrocardiographic changes and myocardial damage in patients with acute cerebrovascular accident. 1977;8:448-455
- 44. Lavy S, Yaar I, Melamed G: The effect of acute functions as observed in an intensive stroke care unit. 1974;5:775-780.
- 45. Kaufman HH. Treatment of deep spontaneous intracerebral hematoma: a review. Stroke 1993;24:1101-1106
- 46. Hankey GJ. Surgery for primary intracerebral hemorrhage: is it safe and effective? Stroke 1997;28:2126-2132
- 47. Mc Kissack W, Richardson A, Taylor J. Primaty intracerebral hemorrhage conservative treatment in 180 un selected cases. Lancet 1961;2:221-226
- Auer LM, Deinsberger W, Neiderkorn K. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. J. Neurosurg 1989;70:530-535
- 49. Pierre B Fayed, Issam A Awad. Surgery for intracerebral hemorrhage. Neurology 1998, 51: 3