

SAM · MEDICINA INTERNA

9

Metabolismo

7 artículos

I HIPOGLUCEMIA

DR. DAVID M. NATHAN

El sistema nervioso central y un número limitado de otros tejidos y células, incluyendo la médula renal y los eritrocitos, dependen de la glucosa como su principal (y en algunas ocasiones su única) fuente de energía. Existen mecanismos fisiológicos normales redundantes que mantienen los niveles séricos de glucosa por arriba de 36 a 54 mg/dl (2 a 3 mmol/L), nivel necesario para una función normal del SNC.¹⁻³ Cuando la producción de glucosa (sobre todo hepática y en menor grado renal) es inadecuada o la captación de glucosa es excesiva, se presentan concentraciones inferiores a las normales que pueden manifestarse como hipoglucemia clínica.

Es difícil definir qué valor específico de glucosa causa hipoglucemia clínica por dos motivos. Primero, los signos o síntomas de hipoglucemia ocurren en diferentes grados en los diferentes individuos. Segundo, después de un ayuno prolongado, la concentración de glucosa puede ser muy baja (v.gr., < 36 mg/dl), en especial en las mujeres, sin ocasionar síntomas o signos. Por último, el nivel de glucosa al que ocurren las manifestaciones clínicas puede variar dependiendo de la ocurrencia de episodios previos de hipoglucemia, el nivel crónico de glucemia en la diabetes mellitus de tipo 1 (dependiente de insulina) y otros factores.⁴⁻⁶

Dependiendo del nivel mínimo de glucosa, la velocidad de reducción en la concentración sanguínea y otros factores, la hipoglucemia clínica puede manifestarse por síntomas mediados por el sistema nervioso simpático, síntomas o signos de disfunción cerebral (v.gr., neuroglucopenia) o ambos. El umbral de glucosa en el que aumenta la actividad simpática (60 a 70 mg/dl, o 3.33 a 3.89 mmol/L) suele ser mayor que el nivel en que aparecen las primeras manifestaciones cerebrales de hipoglucemia (< 50 mg/dl o < 2.8 mmol/L).⁷ Entre los signos y síntomas de alarma que son mediados por el sistema nervioso central se incluyen ansiedad, diaforesis, taquicardia y palpitaciones, temblor y hambre. Es típico que estas manifestaciones precedan al deterioro de la conciencia. La confusión, irritabilidad, cefalea, amnesia retrógrada, crisis convulsivas y estado de coma son las manifestaciones cerebrales de la hipoglucemia.

Puede desarrollarse disfunción cerebral en las siguientes circunstancias: (1) si no se liberan catecolaminas, por lo que no ocurren síntomas de alarma, (2) si se presentan estos síntomas pero el paciente no responde ingiriendo alimento (y aliviando así la hipoglucemia), o (3) si el paciente ingiere alimento pero esta acción no normaliza la concentración de glucosa. El deterioro cognoscitivo puede ser permanente si la hipoglucemia es muy prolongada, grave o recurrente. En casos raros el paciente puede incluso fallecer.

Se ha discutido sobre la capacidad de la hipoglucemia severa o recurrente para causar deficiencias neurocognitivas permanentes en los pacientes con diabetes mellitus de tipo I. Aunque el coma hipoglucémico prolongado puede causar deterioro cognoscitivo grave e incluso la muerte, es probable que los episodios repetidos leves de hipoglucemia no empeoren la función cognitiva. Ni el Estudio de Diabetes de Estocolmo ni el Estudio sobre Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT) demostraron ninguna diferencia en la función neurocognitiva entre pacientes con diabetes tipo 1 asignados en forma aleatoria para recibir tratamiento intensivo o convencional, a pesar de que los pacientes que fueron tratados en forma intensiva tuvieron un aumento del triple en la incidencia de hipoglucemia.¹⁰ En forma semejante, no existió diferencia en la función cognitiva en los pacientes que sufrieron 8 o más episodios de hipoglucemia severa durante el DCCT y los que no tuvieron estos episodios.¹¹

Clasificación

Se han reconocido tres categorías tradicionales de hipoglucemia clínica: (1) de ayuno, (2) reactiva o posprandial y (3) iatrogénica, o relacionada a fármacos. La clasificación de la hipoglucemia en de ayuno o reactiva no es excluyente, esto significa que pacientes con hipoglucemia por ayuno pueden también presentar el patrón reactivo.

HIPOGLUCEMIA DE AYUNO

La hipoglucemia de ayuno se caracteriza por la incapacidad de mantener concentraciones de glucosa en sangre normales en el estado posabsorción o de ayuno. Se han identificado varias causas de este tipo de hipoglucemia, incluyendo insulinoma (un tumor de los islotes pancreáticos), insuficiencia suprarrenal, alteraciones de almacenamiento de glucógeno y algunos tumores mesenquimatosos que sintetizan hormonas parecidas a la insulina.

HIPOGLUCEMIA REACTIVA (POSPRANDIAL)

En la hipoglucemia reactiva las manifestaciones clínicas se presentan en respuesta a un estímulo nutricional. Se distinguen tres formas de hipoglucemia reactiva: (1) alimentaria, (2) asociada con diabetes mellitus tipo 2 (no insulino dependiente) y (3) idiopática. La hipoglucemia alimentaria es una secuela poco frecuente de la cirugía gástrica o gastrointestinal de otro tipo, que altera la velocidad a la que los nutrientes llegan al intestino delgado, causando una liberación excesiva y en poco tiempo de insulina. En ocasiones se observa en pacientes sin antecedente de cirugía gastrointestinal. La hipoglucemia reactiva por alimentos suele ocurrir después de 30 a 90 minutos de una comida. La hipoglucemia reactiva asociada con diabetes mellitus tipo 2 ocurre en pacientes con diabetes leve y puede relacionarse con la segunda fase, tardía y prolongada, de secreción de insulina característica de esta enfermedad. Este tipo de hipoglucemia ocurre 3 a 5 horas después de la ingesta de alimento. Considerando la gran prevalencia de diabetes tipo 2, la hipoglucemia reactiva en este grupo de pacientes es bastante rara.

La hipoglucemia reactiva idiopática ha sido culpada por el vulgo de síntomas inespecíficos como depresión, variaciones del ánimo y otras alteraciones emocionales. Aunque ocurren diversos síntomas posprandiales en un grupo de población mal definido, rara vez satisfacen la triada de Whipple [*ver adelante*, Diagnóstico], por lo que no puede culparse a la hipoglucemia de los trastornos.¹²

HIPOGLUCEMIA RELACIONADA A FÁRMACOS

La hipoglucemia iatrogénica, o relacionada a fármacos, es secundaria a medicamentos hipoglucemiantes u otros agentes que interfieren con los mecanismos homeostáticos que mantienen la glucemia normal.

Incidencia y etiología

La causa más frecuente de hipoglucemia clínica es el exceso relativo de insulina, comparado con los requerimientos, en los pacientes diabéticos tratados con insulina. La frecuencia de hipoglucemia clínica grave (i.e., hipoglucemia que requiere tratamiento médico y que puede causar coma o crisis convulsivas) en pacientes con diabetes tipo 1 que no son tratados con el objeto de lograr una normoglucemia es de alrededor de 0.2 episodios por paciente por año.¹⁰ El tratamiento intensivo de la diabetes, que tiene como objetivo lograr concentraciones de glucosa lo más cercanas posibles a las normales, aumenta la incidencia de episodios de hipoglucemia tanto leve como grave al triple.¹⁰ A diferencia de la frecuencia relativamente alta de hipoglucemias severas asociadas al tratamiento intensivo de la diabetes tipo 1, rara vez ocurre hipoglucemia severa durante el tratamiento de la diabetes tipo 2, a pesar de que se tenga como objetivo lograr la

normoglucemia.¹³ Los medicamentos orales usados para tratar la diabetes tipo 2 causan episodios severos de hipoglucemia con menos frecuencia que la insulina.¹⁴

La vida media tan larga de algunas sulfonilureas contribuye a causar hipoglucemias severas y prolongadas, aunque no frecuentes, que tienen un alto porcentaje de mortalidad.¹⁵ Los cuidadores de la salud pueden no detectar esta hipoglucemia tan pronto como la mediada por la administración exógena de insulina. El repaglinide, un medicamento semejante a las sulfonilureas con vida media más corta, se ha sugerido como una alternativa a las sulfonilureas por su menor riesgo de hipoglucemia. Sin embargo, no se ha demostrado en forma concluyente que este medicamento sea un agente más seguro. La biguanida metformin, una acarbosa inhibidora de la glucosilasa y el tiazolidinedione troglitazona no causan hipoglucemia cuando se usan como agentes aislados, pero sí puede ocurrir hipoglucemia cuando se combinan con una sulfonilurea o insulina.¹⁴

Otros fármacos diferentes a la insulina o las sulfonilureas pueden causar o aumentar la hipoglucemia clínica, en especial en enfermos desnutridos o con daño renal o hepático. La sobredosis de aspirina y el abuso de alcohol son causas relativamente frecuentes de hipoglucemia clínica; los bloqueadores adrenérgicos beta, la pentamidina, la disopiramida y el envenenamiento con el raticida Vacor contribuyen con menor frecuencia.¹⁵⁻¹⁸ En Jamaica, la ingestión de la fruta "akcee" inmadura se ha asociado con hipoglucemia, al parecer causada por la presencia de hipoglicina A, una toxina hepática que inhibe la gluconeogénesis.¹⁹ Además, un gran número de medicamentos, incluyendo la fenilbutazona y las sulfonamidas, pueden potenciar los efectos de los hipoglucemiantes orales. Dependiendo de la población y de la prevalencia de enfermedades subyacentes, como el alcoholismo o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), predominan diferentes causas de hipoglucemia.

Los diferentes padecimientos identificados como causas de hipoglucemia por ayuno son muy poco frecuentes. Por ejemplo, los insulinomas son raros (cuatro casos por un millón de pacientes/año).²⁰ El hipopituitarismo y otras causas de insuficiencia suprarrenal tampoco son frecuentes, lo mismo que las enfermedades de almacenamiento de glucógeno y los tumores mesenquimatosos.

También son raras las tres formas de hipoglucemia reactiva. Aunque antes se pensaba que la prevalencia de la hipoglucemia reactiva idiopática era alta, estudios más estrictos han demostrado que los datos encontrados en la mayoría de los pacientes con sospecha de hipoglucemia reactiva no satisfacen los criterios de diagnóstico de hipoglucemia.¹²

Fisiopatología

En condiciones normales la glucosa provee el 98 a 100 por ciento de las necesidades energéticas del cerebro. Aunque los cuerpos cetónicos (ácido acetoacético y betahidroxibutírico) pueden también ser una fuente de energía, lo son en forma significativa sólo cuando existen en sangre en altas concentraciones (v.gr., durante el ayuno prolongado). Las concentraciones altas e inapropiadas de insulina en casos de hipoglucemia, como ocurre en la administración exógena de insulina o en casos de insulinoma, suprimen la cetogénesis, quitando al cerebro esta forma alternativa de energía.

Se desconoce la concentración mínima de glucosa necesaria para mantener su transporte a través de la barrera hematoencefálica y dentro de las células nerviosas. Los neonatos pueden tolerar niveles más bajos de glucemia que los adultos,²¹ y los resultados de estudios realizados en animales sugieren que la hipoglucemia crónica puede asociarse con mayor extracción de glucosa por el SNC.²² Por el contrario, en pacientes diabéticos con hipoglucemia crónica el umbral de glucosa en sangre al que ocurre activación simpática puede ser mayor que en no diabéticos o en diabéticos bien controlados, aunque es posible que el umbral para disfunción del SNC no se modifique.^{4,23} El mecanismo que establece el umbral para que ocurra activación simpática puede incluir la velocidad de transporte de glucosa hacia el SNC, que es función de los niveles previos de glucosa.²⁴

El aumento en la glucemia y el incremento paralelo en la insulina que sigue a la ingestión de una comida o de una carga de glucosa [ver figura 1] inicia el almacenamiento de glucógeno en el hígado y músculo, así como la síntesis de grasa en el tejido adiposo y el hígado. Al disminuir los niveles de glucosa e insulina después de que se ha digerido el alimento, el glucógeno hepático se convierte en la principal fuente de glucosa. Después de 10 a 12 horas de ayuno, la gluconeogénesis hepática reemplaza la glucogenolisis como principal fuente de la glucosa circulante. Los aminoácidos, en especial la alanina, sirven como principal sustrato de la gluconeogénesis. La baja excreción de insulina que caracteriza el estado de ayuno facilita tanto la glucogenolisis como la gluconeogénesis. Los niveles en reducción de la glucosa promueven la secreción de glucagon por las células alfa de los islotes de Langerhans, estimulando también la glucogenolisis y la gluconeogénesis. Con ayunos aún más prolongados la producción de cetonas a partir de la lipólisis se vuelve la mayor fuente de energía, aunque el SNC y varios otros tejidos y células dependen aún de la glucosa. Al disminuir los niveles de glucosa durante el ayuno y depletarse las reservas de glucógeno se generan señales de hambre y se altera el comportamiento. Los mecanismos que explican este proceso aún son motivo de controversia.

Figura 1
Metabolismo normal de la glucosa

Durante el ayuno, los niveles de glucosa e insulina muestran una correlación lineal. A menor nivel de glucosa menor producción de insulina por las células beta del páncreas.

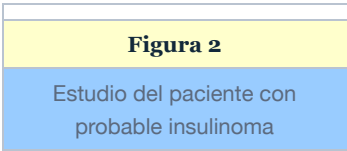
En condiciones normales, cuando la glucosa es de 40 mg/dl, no se libera insulina. Sin embargo, en los pacientes que tienen un insulinoma se rompe esta relación, de modo que ocurre secreción esporádica de insulina aún en presencia de una glucemia baja. La falla de las células beta del insulinoma para suprimir la secreción de insulina cuando los niveles de glucosa son bajos puede deberse a la presencia de transportadores de glucosa de alta afinidad GLUT-1, a diferencia de los transportadores de glucosa de baja afinidad GLUT-2 que suelen existir en las células beta normales.²⁵ Por lo tanto, el transporte continuo de glucosa con concentraciones relativamente bajas puede estimular la secreción de insulina, provocando hipoglucemia.

La disminución aguda de los niveles de glucosa induce la secreción de hormonas contrarreguladoras (glucagon, epinefrina, norepinefrina, cortisol y hormona del crecimiento) que actúan en forma colectiva para restaurar la normoglucemia.² Datos recientes sugieren que el glucagon y la epinefrina tienen una función primordial en la contrarregulación aguda de la hipoglucemia mediante la aceleración de la glucogenolisis y la gluconeogénesis; el cortisol, la hormona del crecimiento y la norepinefrina desempeñan funciones menores o facilitadoras, cuando mucho. Los diabéticos tipo 1 pueden tener defectos en los mecanismos contrarreguladores, por lo que son más vulnerables a la hipoglucemia. La respuesta adecuada de glucagon ante la hipoglucemia se pierde con frecuencia durante los primeros 5 a 10 años de evolución de la diabetes tipo 1.^{26,27} Si la respuesta de catecolaminas falla (o es bloqueada con fármacos), es más posible que ocurra hipoglucemia prolongada. Los esquemas de inyecciones intensivas de insulina diseñados para normalizar los niveles de glucosa en la diabetes tipo 1 alteran el umbral de la activación simpática (i.e., se requiere una glucemia menor para desencadenar una respuesta simpatoadrenal), lo que reduce en forma significativa el margen entre los signos de alarma por hipoglucemia y la neuroglucopenia.^{4,23} El mecanismo responsable de este cambio puede depender de la captación normalizada de glucosa por el cerebro en los pacientes con diabetes tipo 1 con glucemia crónicamente baja (comparado con los pacientes con glucemia elevada que tienen menor captación), lo que causa un aporte de glucosa al SNC relativamente normal en caso de hipoglucemia sistémica y bloqueo de la activación del sistema contrarregulador.²⁴

La falta de alerta ante la hipoglucemia, que predispone a que los pacientes con diabetes tipo 1 tengan hipoglucemias más severas y frecuentes por ausencia de síntomas tempranos, puede ser secundaria en parte a los episodios previos de hipoglucemia.⁴⁻⁶ Un solo episodio de hipoglucemia severa o nocturna disminuye el umbral de glucemia al que los pacientes no diabéticos y diabéticos tipo 1 experimentan síntomas y la respuesta contrarreguladora a episodios subsecuentes de hipoglucemia. Por el contrario, el umbral de glucosa al que ocurre disfunción cognitiva no varía a un nivel más bajo cuando existe el antecedente de hipoglucemia,⁶ lo que crea una situación en la que los pacientes tienen menos o ningún síntoma de alarma antes de desarrollar niveles de glucemia que alteran la función del SNC. La menor contrarregulación es temporal y puede regresar a niveles basales en 2 a 5 días.²⁸ Además, la prevención asidua de los episodios de hipoglucemia restablece el umbral al que los pacientes sufren síntomas, aunque no es claro si también se repara la respuesta contrarreguladora.²⁹ Por lo tanto, un episodio de hipoglucemia severa predispone a la recurrencia de la misma y, por el contrario, el evitar la hipoglucemia ayuda a prevenir episodios futuros.³⁰

Diagnóstico

El diagnóstico de hipoglucemia clínica requiere la demostración de la triada de Whipple, una forma semejante a los postulados de Koch para hipoglucemia [ver figura 2].³¹ La triada de Whipple incluye los siguientes elementos: (1) síntomas y signos consistentes con hipoglucemia, (2) presencia de estas manifestaciones aunadas a una baja concentración de glucosa en sangre, y (3) mejoría de los síntomas por medidas que aumenten la concentración de glucosa. Sin embargo, en la práctica rara vez se realiza o se requiere demostrar de modo formal la hipoglucemia en pacientes tratados con insulina. La presencia de síntomas adrenérgicos típicos en el caso de una glucemia por tira reactiva baja (por lo general < 60 mg/dl) o los síntomas aliviados por la ingestión de carbohidratos son suficientes para establecer que la hipoglucemia es la causa.



HIPOGLUCEMIA DEL AYUNO

En condiciones normales, el ayuno provoca que disminuyan los niveles de insulina, con la consecuente movilización de energéticos almacenados y del estímulo de la gluconeogénesis, que sirven para conservar los niveles de glucosa. Por lo tanto, una falla en la disminución de los niveles de insulina cuando se reducen los de glucosa indica secreción inapropiada de insulina. Varios hallazgos sugieren que la secreción inadecuada de insulina por un insulinoma es la causa de la hipoglucemia por ayuno. La presencia de la triada de Whipple después de una noche de ayuno, asociada a una concentración más alta de lo esperado de insulina (no suprimida) es virtualmente diagnóstica de un insulinoma [ver tabla 1].³² Los síntomas suelen deberse a neuroglucopenia, y el ejercicio puede precipitar la hipoglucemia durante el ayuno.

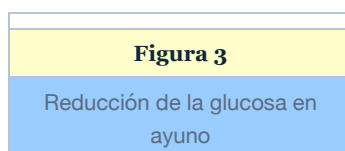
Tabla 1 Niveles de hormonas y glucosa en ayuno para determinar la causa de la hipoglucemia

	Glucosa	Insulina	Péptido-C	Proinsulina	Sulfonilurea
Insulinoma	£45 mg/dl				Ausente
Hipoglucemia ficticia					
Por insulina			Bajo	Baja	Ausente
Por sulfonilurea	£45 mg/dl £45 mg/dl				Presente
FCSI-II	£45 mg/dl	Baja	Bajo	Baja	Ausente

Nota: FCSI-II factor de crecimiento semejante a insulina II, que suele asociarse con hipoglucemia por tumores no de células beta. Los mecanismos incluyen un efecto semejanteal de la insulina y supresión de la hormona del crecimiento. Los tumores suelen ser grandes, de origen mesenquimatoso y no clínicamente ocultos.

Más del 90 por ciento de los insulinomas son tumores únicos benignos de menos de 2 cm de diámetro. Se distribuyen de modo relativamente uniforme en el páncreas. Una pequeña fracción son multicéntricos, casi siempre en casos de neoplasia endócrina múltiple de tipo I, y algunos metastatizan, por lo general al hígado. En los niños la hipoglucemia debida a secreción inapropiada de insulina se asocia con nesidioblastosis (una alteración pancreática difusa en la que los islotes productores de insulina crecen en forma directa de las paredes de los ductos, recuperando la ontogenia de los islotes). Se ha demostrado que un subtipo de casos de nesidioblastosis familiar es secundario a una mutación en el gen del receptor de la sulfonilurea (SUR₁), lo que causa pérdida de la actividad del canal KATP, despolarización de la célula beta y secreción no controlada de insulina.³³

Alrededor del 65 por ciento de los pacientes que tienen un insulinoma deben estar en ayuno por más de 12 horas para presentar la triada de Whipple. Después de un periodo de ayuno de 24 horas, el 71 por ciento de los pacientes presenta los síntomas, después de 48 horas, el 92 por ciento, y después de 72 horas de ayuno, el 98 por ciento [ver tabla 1 y figura 2].³² La prueba de ayuno debe realizarse con el paciente hospitalizado, y debido a que el ayuno normal se asocia con niveles de glucosa en sangre menores de 50 mg/dl [ver figura 3], la prueba no debe darse por concluida solamente por la existencia de hipoglucemia. La prueba debe continuarse hasta que ocurra la triada de Whipple o pasen 72 horas.



Otros recursos diagnósticos más complejos, incluyendo la administración de insulina, pueden utilizarse para evaluar a los pacientes con sospecha de un insulinoma. La ausencia de reducción en los niveles de proinsulina o péptido C ante la administración exógena de insulina, con la hipoglucemia consecuente, es un indicio de la presencia de un tumor de este tipo. La mayor parte de los insulinomas liberan grandes cantidades de insulina después de la administración intravenosa de 1 g de tolbutamida. Se presenta entonces un aumento marcado y prolongado en la concentración de insulina, con

hipoglucemia prolongada. Es más fácil distinguir entre los pacientes con insulinomas y los pacientes sanos por la respuesta a los 120 a 180 minutos después de la administración de tolbutamida.³² Esta prueba puede causar hipoglucemia grave y prolongada, por lo que debe emplearse sólo cuando el diagnóstico de insulinoma esté en duda o cuando sea difícil de realizar. También se han empleado otros estimulantes que actúan en forma semejante, como la leucina o el glucagon. El diagnóstico etiológico de la hipoglucemia en pacientes obesos representa un problema porque la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad causa niveles plasmáticos de insulina más altos y puede alterar el cálculo de la relación insulina inmunorreactiva-glucosa (IIR-GLU). Sin embargo, seguir los lineamientos permitirá establecer o descartar el diagnóstico de insulinoma en la mayoría de los pacientes [*ver tabla 1*].

Algunos tumores grandes, por lo general de origen mesodérmico como fibrosarcomas o mesoteliomas, pueden ser los responsables de la hipoglucemia en ayuno, en especial en individuos de edad media o avanzada. Los mecanismos por los que estos tumores causan hipoglucemia tienden a ser heterogéneos, y en la mayor parte de los casos no están bien definidos. Estos pacientes tienen niveles bajos adecuados o no detectables de insulina, y por lo general presentan síntomas atribuibles a la existencia de una gran masa tumoral, como pérdida de peso, fiebre y otros signos de enfermedad catabólica. Algunos tienen concentraciones elevadas en sangre de factores de crecimiento semejantes a la insulina (FCSI) [*ver tabla 1*]. Los niveles elevados de FCSI-II pueden causar hipoglucemia inducida por el tumor al unirse y activar el receptor de insulina y suprimir la hormona del crecimiento.³⁴ Otros tumores mesenquimatosos de gran tamaño pueden causar hipoglucemia, en parte por metabolizar ésta a gran velocidad.

También puede ocurrir hipoglucemia en ayuno en pacientes con insuficiencia hepática grave, insuficiencia cardíaca, sepsis, paludismo falciparum, carcinomatosis diseminada o leucemia en fase activa. En estos casos el trastorno primario suele ser muy aparente. Los pacientes con insuficiencia renal crónica son susceptibles a sufrir hipoglucemia en ayuno, quizá a consecuencia de una gluconeogénesis defectuosa. El consumo de alcohol por individuos en ayuno también puede provocar hipoglucemia. El metabolismo del etanol en el hígado bloquea la gluconeogénesis al alterar la relación entre las formas reducida y oxidada del dinucleótido adenina nicotinamida (i.e., NADH:NAD⁺), lo que causa disminución gradual de la glucemia hasta rangos que provocan síntomas. Los pacientes alcohólicos con desnutrición crónica tienen especial riesgo de sufrir hipoglucemia. Es raro que la hipoglucemia sea un síntoma inicial en el hipoadrenalismo o hipopituitarismo y, en realidad, la hipoglucemia en ayuno es rara en los adultos con estas alteraciones.

La presencia de títulos altos de anticuerpos espontáneos contra la insulina caracteriza una forma de hipoglucemia que ocurre en el ayuno o durante el estado posprandial. Estos anticuerpos se originan sin una inmunización previa a la insulina exógena. Aunque la mayor parte de los casos se han notificado en individuos japoneses, también se han demostrado algunos en personas de otras nacionalidades.³⁵ Es frecuente que se altere la tolerancia a la glucosa. Es probable que la hipoglucemia intermitente que se observa en estos pacientes se deba a la existencia de insulina libre en exceso causada por la disociación periódica de los complejos insulina-anticuerpo. Los autoanticuerpos contra receptores de insulina pueden también ocasionar hipoglucemia al simular el efecto de la hormona.³⁶

Por último, existen diversos padecimientos metabólicos, incluyendo las alteraciones de almacenamiento de glucógeno, la intolerancia hereditaria a la fructosa y la galactosemia, que pueden provocar hipoglucemia, pero estas condiciones son evidentes desde la infancia temprana.

HIPOGLUCEMIA REACTIVA

Después de la ingestión de un alimento, y especialmente después de una carga de glucosa, los individuos normales experimentan una liberación brusca de insulina seguida por disminución en los niveles de esta hormona a medida que los de glucosa bajan a sus niveles basales. Frecuentemente los niveles de glucosa se reducen por abajo de los valores basales y se han observado valores hasta de 40 mg/dl aún en personas normales [*ver figura 1*]. Generalmente no se

producen síntomas por esta hipoglucemia posprandial pasajera.

En los pacientes con hipoglucemia reactiva, los menores niveles de glucosa posprandial se acompañan de síntomas de origen simpatoadrenal, y se ha notificado de pacientes con hipoglucemia alimentaria que sufren crisis convulsivas. Los enfermos con hipoglucemia reactiva desarrollan signos y síntomas orgánicos después de las comidas como resultado de una producción excesiva de insulina. La prueba de tolerancia a la glucosa con 100 g por vía oral se usó en el pasado para distinguir entre estos pacientes y la gran cantidad de individuos que tienen síntomas inespecíficos no asociados con hipoglucemia. Sin embargo, estas pruebas no fisiológicas de estrés pancreático pueden dar resultados diferentes (i.e., más falsos positivos) que las de alimentos mixtos, que se aproximan más a condiciones fisiológicas normales.³⁷ Por lo tanto, no se recomienda ya la prueba de tolerancia a la glucosa. La mayoría de los clínicos sugiere el uso de equipos de autovigilancia para medir la glucemia durante los episodios sintomáticos. Si la concentración de glucosa es relativamente normal (i.e., > 65 mg/dl) en el momento en que se presentan los síntomas, puede descartarse la hipoglucemia reactiva. En pacientes que presentan síntomas consistentes con hipoglucemia después de una cirugía gastrointestinal puede administrarse una alimentación mixta y medir la glucemia cada media hora y en el momento de los síntomas, para diagnosticar o descartar hipoglucemia reactiva por alimentos.

En casos raros puede existir un insulinoma muy sensible a la estimulación de glucosa que produce hipoglucemia reactiva. Sin embargo, en estos casos los datos suelen ser más indicativos de hipoglucemia por ayuno.

HIPOGLUCEMIA RELACIONADA CON MEDICAMENTOS

La hipoglucemia que se relaciona con la administración inadvertida o intencional de medicamentos puede presentarse en el estado de ayuno o posprandial. El diagnóstico casi siempre es obvio, por ejemplo, en los casos en que la cantidad administrada de insulina a un diabético excede sus requerimientos. El tratamiento con sulfonilureas en los diabéticos es la principal causa de hipoglucemia. Los factores de riesgo más frecuentes en la hipoglucemia por medicamentos incluyen la ingesta pobre de carbohidratos, la edad avanzada y la enfermedad hepática o renal. Además, diversos medicamentos [ver antes, Incidencia y etiología] pueden causar en forma directa hipoglucemia, o contribuir a ésta.^{15,16,18}

Como se mencionó antes, el encontrar aumento en los niveles de insulina y niveles suprimidos de péptido C en pacientes no diabéticos indica la administración subrepticia de insulina como causa de la hipoglucemia. Por el contrario, el uso a escondidas de sulfonilureas puede producir un perfil idéntico al causado por un insulinoma porque los niveles de insulina y de péptido C estarán elevados, lo cual es compatible con una fuente endógena de insulina. En estos casos el diagnóstico depende de la detección de sulfonilureas en el plasma o la orina.

Tratamiento

HIPOGLUCEMIA DEL AYUNO

La mayoría de los insulinomas pueden curarse por extirpación o enucleación.¹⁶ Cuando los tumores son multicéntricos o cuando existe nesidioblastosis puede requerirse una resección pancreática más extensa o total. Una vez que los tumores metastatizan la cirugía pancreática rara vez es útil.

Una vez que se ha identificado la secreción inapropiada de insulina como causa de la hipoglucemia estará indicado localizar el tumor. En vista de que los insulinomas son muy vascularizados, la angiografía selectiva del tronco celiaco y la cateterización con muestras de la vena hepática o transhepática de la vena porta, son útiles para localizar el tumor basándose en los gradientes de insulina.³⁸ El porcentaje de resultados falsos positivos y falsos negativos con la angiografía es importante, y el drenaje anómalo de los vasos del páncreas complica la interpretación de los gradientes.

Aunque el ultrasonido convencional, la tomografía computada y la resonancia magnética suelen tener baja sensibilidad (10 a 40 por ciento) en la detección de insulinomas, en manos expertas el ultrasonido endoscópico puede localizar el 80 por ciento de los insulinomas antes de la cirugía.³⁹ Está en duda si los métodos de localización preoperatoria ayudan en forma importante a la palpación de la glándula por el cirujano experimentado o a la ultrasonografía transoperatoria.⁴⁰ El gammagrama o la angiografía hepáticos son adecuados para identificar si existen lesiones metastásicas. Cuando el tumor no se encuentra antes o durante la cirugía, la infusión intrarterial de calcio estimulará la secreción de insulina por el insulinoma, ayudando a localizarlo al medir la concentración de insulina en las venas hepáticas derecha e izquierda.⁴¹ Si todo lo demás falla puede realizarse una pancreatectomía distal, procedimiento que será curativo en el 50 por ciento de los casos.

Cuando la enfermedad metastásica descarta la opción de tratamiento quirúrgico, la quimioterapia con estreptozotocina, sola o en combinación con fluorouracilo, doxorrubicina o un análogo de somatostatina, puede en ocasiones disminuir la secreción de insulina, el tamaño del tumor, o ambos. Cuando se combina con la quimioterapia, la oclusión de la arteria hepática, por cirugía o por embolización, puede disminuir también el tamaño del tumor y la producción hormonal.⁴² Para aliviar la hipoglucemia en estos pacientes puede ser necesario administrar alimentos en forma frecuente y uno o más de los siguientes medicamentos: diazóxido, fenitoína, esteroides y propranolol.

HIPOGLUCEMIA REACTIVA

La hipoglucemia reactiva común, o por lo menos los síntomas asociados con este padecimiento, parecen ceder en forma espontánea. Muchos investigadores han especulado sobre si todo el proceso puede ser causado de una mayor estimulación del SNC y autonómico, quizá iniciado por un trastorno emocional.

En pacientes con hipoglucemia reactiva secundaria a cirugía gástrica debe intentarse primero una dieta consistente en múltiples comidas de volumen pequeño. En ocasiones es útil atenuar la motilidad gastrointestinal propulsiva por medio del bloqueo colinérgico con compuestos semejantes a la atropina, como propanetelina (Pro-Banthine). Este medicamento puede tomarse en dosis de 7.5 mg antes de cada comida. El mismo tratamiento es adecuado para los pacientes con hipoglucemia reactiva que no es secundaria a cirugía gástrica.

HIPOGLUCEMIA RELACIONADA CON MEDICAMENTOS

La hipoglucemia relacionada con medicamentos se trata normalizando la glucemia por medio de carbohidratos. Estos se administran por vía oral cuando el paciente es capaz de ingerirlos, por lo común 10 a 15 g en una forma con disponibilidad rápida, como un jugo o un refresco. Cuando no existe tolerancia oral se administra dextrosa intravenosa. La hipoglucemia ocasionada por insulina puede tratarse con éxito con glucagon subcutáneo o intramuscular. La depuración del agente agresor determinará el tiempo por el que se requiere la administración de glucosa. Por ejemplo, la hipoglucemia mediada por clorpropamida o gliburide, de vida media relativamente larga, requiere de infusiones prolongadas de glucosa y observación cuidadosa, por lo menos durante toda una noche. La insulina se elimina con mucho más rapidez que estos agentes, aunque la hipoglucemia por insulinas de acción prolongada, como la ultralenta, pueden requerir también infusión prolongada de glucosa por vía intravenosa. Aunque algunos investigadores han expresado su preocupación en relación con que la insulina humana puede causar episodios de hipoglucemia más frecuentes y graves que la de origen animal,⁴³ la mayoría de los datos clínicos no han apoyado esta relación.⁴⁴

Prevención

Un aspecto crucial en la atención del paciente es su educación para prevenir los episodios de hipoglucemia. Cuando el tratamiento intensivo de la diabetes tipo 1 (el modo de tratamiento recomendado) causa una frecuencia inaceptable de

hipoglucemia severa, deberá modificarse la glucemia que se desea obtener. La terbutalina, que estimula el efecto de la epinefrina, puede usarse para prevenir la hipoglucemia nocturna.⁴⁵

Reconocimientos

Figura 2 Marcia Kammerer

Bibliografía

1. Service FJ: Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26:937, 1997
2. Cryer PE, Fisher JN, Shamon H: Hypoglycemia. *Diabetes Care* 17:734, 1994 [PMID 7924788]
3. Blackman JD, Towle VL, Sturis J, et al: Hypoglycemic thresholds for cognitive dysfunction in IDDM. *Diabetes* 41:392, 1992 [PMID 1551499]
4. Amiel SA, Tamborlane WV, Simonson DC, et al: Defective glucose counterregulation after strict glycemic control of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 316:1376, 1987 [PMID 3553949]
5. Mellman MJ, Davis MR, Brisman M, et al: Effect of antecedent hypoglycemia on cognitive function and on glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion in healthy humans. *Diabetes Care* 17:183, 1994 [PMID 8174445]
6. Jones TW, Porter P, Sherwin RS, et al: Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med* 338:1657, 1998 [PMID 9614256]
7. Widom B, Simonson DC: Glycemic control and neuropsychologic function during hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 112: 904, 1990 [PMID 2187391]
8. Reichard P, Berglund A, Britz A, et al: Hypoglycemic episodes during intensified insulin treatment: increased frequency but no effect on cognitive function. *J Intern Med* 229:9, 1991 [PMID 1995769]
9. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. DCCT Research Group. *N Engl J Med* 329:977, 1993
10. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. DCCT Research Group. *Diabetes* 46:271, 1997
11. Effects of intensive therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial. DCCT Research Group. *Ann Intern Med* 124: 379, 1996
12. Johnson DD, Dor KE, Swenson WM, et al: Reactive hypoglycemia. *JAMA* 243:1151, 1980 [PMID 7359666]
13. Abaira C, Colwell JA, Nuttall FQ, et al: Veterans Affairs cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes. *Diabetes Care* 18:1113, 1995 [PMID 7587846]

14. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 353:837, 1998
15. Seltzer HS: Drug-induced hypoglycemia: a review of 1418 cases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:163, 1989
16. Scarlett JA, Mako ME, Rubenstein AH, et al: Factitious hypoglycemia. *N Engl J Med* 297:1029, 1977 [PMID 198659]
17. Madison LL: Ethanol-induced hypoglycemia. *Advances in Metabolic Disorders* 3:85, 1968
18. Waskin H, Stehr-Green JK, Helmick CG, et al: Risk factors for hypoglycemia associated with pentamidine therapy for *Pneumocystis pneumonia*. *JAMA* 260:345, 1988 [PMID 3259989]
19. Toxic hypoglycemic syndrome--Jamaica, 1989-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 41:53, 1992
20. Service FJ, McMahon MM: Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 66:711, 1991 [PMID 1677058]
21. Koh TH, Eyre JA, Aynsley-Green A: Neonatal hypoglycemia--the controversy regarding definition. *Arch Dis Child* 63:1386, 1988 [PMID 3202648]
22. Pelligrino DA, Segil LJ, Albrecht RF: Brain glucose utilization and transport and cortical function in chronic vs. acute hypoglycemia. *Am J Physiol* 259:E729, 1990
23. Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE: Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 91:819, 1993 [PMID 8450063]
24. Boyle PJ, Kempers SF, O'Connor AM, et al: Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333: 1726, 1995 [PMID 7491135]
25. Boden G, Murer E, Mozzoli M: Glucose transporter proteins in human insulinoma. *Ann Intern Med* 121:109, 1994 [PMID 8017722]
26. Gerich JE, Langlois M, Noacco C, et al: Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science* 182:171, 1973 [PMID 4581053]
27. Taborsky GJ Jr, Ahren B, Havel PJ: Autonomic mediation of glucagon secretion during hypoglycemia: implications for impaired alpha-cell responses in type 1 diabetes. *Diabetes* 47:995, 1998 [PMID 9648820]
28. George E, Marques JL, Harris ND, et al: Preservation of physiological responses to hypoglycemia 2 days after antecedent hypoglycemia in patients with IDDM. *Diabetes Care* 20:1293, 1997 [PMID 9250457]
29. Dagogo-Jack SE, Rattarasarn C, Cryer PE: Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective counterregulation, in IDDM. *Diabetes* 43:1426, 1994
30. Fanelli C, Epifano L, Rambotti AM, et al: Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively

treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 42:1683, 1993 [PMID 8405713]

31. Whipple AO: The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 3:237, 1938
32. Service FJ, Dale AJ, Elveback LR, et al: Insulinoma: clinical and diagnostic features in 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 51:417, 1976 [PMID 180358]
33. Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, et al: Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med* 336:703, 1997 [PMID 9041101]
34. Ron D, Powers AC, Pandian MR, et al: Increased insulin-like growth factor II production and consequent suppression of growth hormone secretion: a dual mechanism for tumor induced hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 68:701, 1989 [PMID 2646313]
35. Goldman J, Baldwin D, Rubinstein AH, et al: CHaracterization of circulating insulin and proinsulin-binding antibodies in autoimmune hypoglycemia. *J Clin Invest* 63:1050, 1979 [PMID 447827]
36. Taylor SI, Grunberger G, Marcus-Samuels B, et al: Hypoglycemia associated with antibodies to the insulin receptor. *N Engl J Med* 307:1422, 1982 [PMID 7133096]
37. CHarles MA, Hofeldt F, Schackelford A, et al: Comparison of oral glucose tolerance tests and mixed meals in patients with apparent idiopathic postabsorptive hypoglycemia. *Diabetes* 30:465, 1981 [PMID 7227659]
38. Vinik AI, Delbridge L, Moattari R, et al: Transhepatic portal vein catheterization for localization of insulinomas: a ten-year experience. *Surgery* 109:1, 1991 [PMID 1984627]
39. Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, et al: Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery* 110:989, 1991 [PMID 1745987]
40. Axelrod L: Insulinoma: cost effective care in patients with a rare disease. *Ann Intern Med* 123:311, 1995
41. Doppman JL, CHang R, Fraker DL, et al: Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium. *Ann Intern Med* 123:269, 1995 [PMID 7611592]
42. Moertel CG, Johnson CM, McKusick MA, et al: The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Ann Intern Med* 120:302, 1994 [PMID 8291824]
43. Egger M, Smith GD, Imhoof H, et al: Risk of severe hypoglycaemia in insulin treated diabetic patients transferred to human insulin: a case control study. *BMJ* 303:617, 1991 [PMID 1932902]
44. Jorgensen LN, Dejgaard A, Pramming SK: Human insulin and hypoglycaemia: a literature survey. *Diabet Med* 11:925, 1994 [PMID 7895456]
45. Saleh TY, Cryer PE: Alanine and terbutaline in the prevention of nocturnal hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 20:1231, 1997 [PMID 9250445]
46. Soeldner JS, Park BN: Implications from oral glucose tolerance testing. *New Concepts in Endocrinology and Metabolism*. Rose LI, Lavine RA, Eds. Grune & Stratton, New York, 1977

Figuras

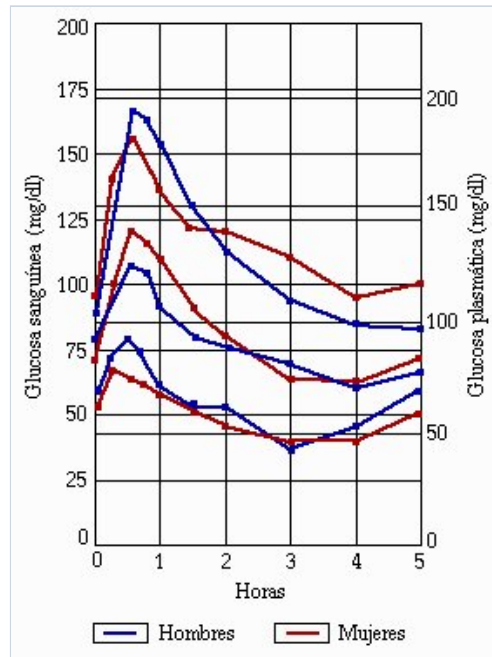


Figura 1 Metabolismo normal de la glucosa Las curvas representan cambios en la concentración de la glucosa sanguínea y plasmática medidos en un periodo de 5 horas en individuos masculinos (curvas azules) y femeninos (curvas rojas) sanos y asintomáticos en ayuno, de 15 a 44 años de edad, después de la administración de 100 g de glucosa por vía oral. Los niveles más altos en sangre se alcanzan dentro de la primera hora; a partir de entonces los niveles de glucosa descienden hasta un punto ligeramente menor del observado al principio del ayuno. Las dos curvas superiores representan los valores relativamente altos de glucosa en aquellos pacientes ubicados en la percentila 97.5. Las curvas del centro representan los valores medios y las curvas inferiores corresponden a los valores de glucosa en pacientes en la percentila 2.5. Los valores por debajo de los que se encuentran en la percentila 2.5 sugieren hipoglucemia clínicamente significativa.

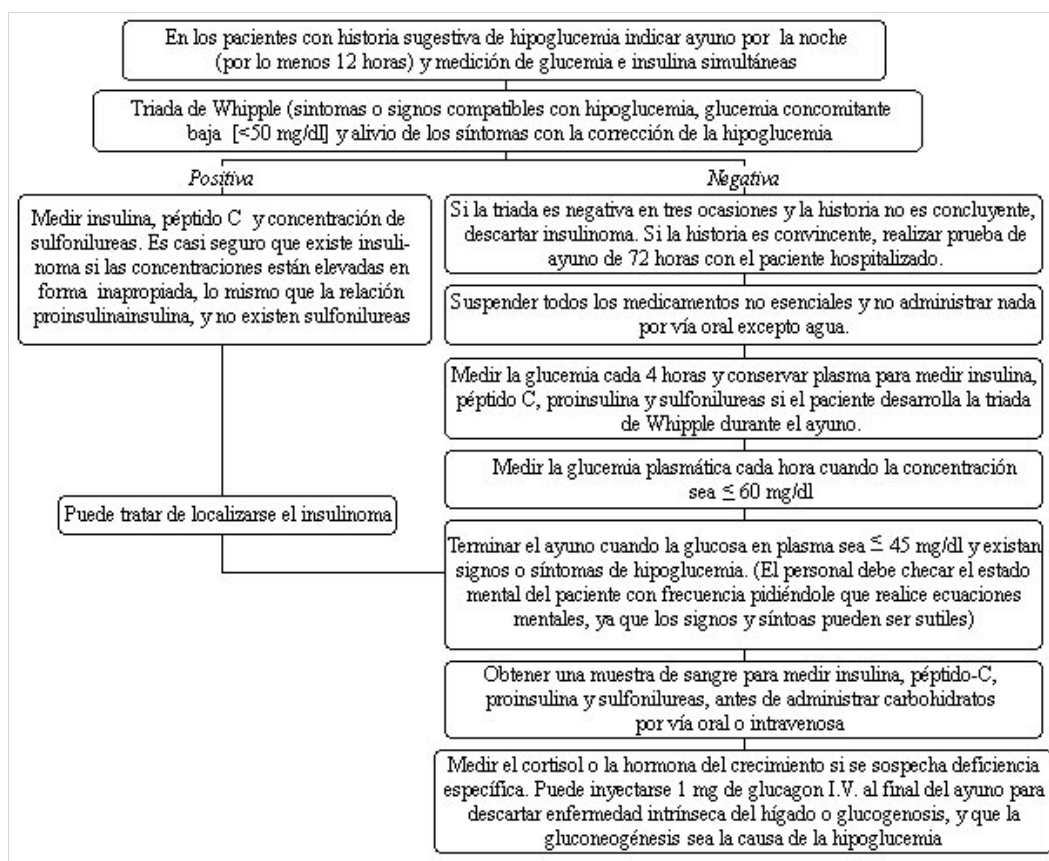


Figura 2 Estudio del paciente con probable insulinoma. Algoritmo que muestra el estudio de un paciente con sospecha de insulinoma.

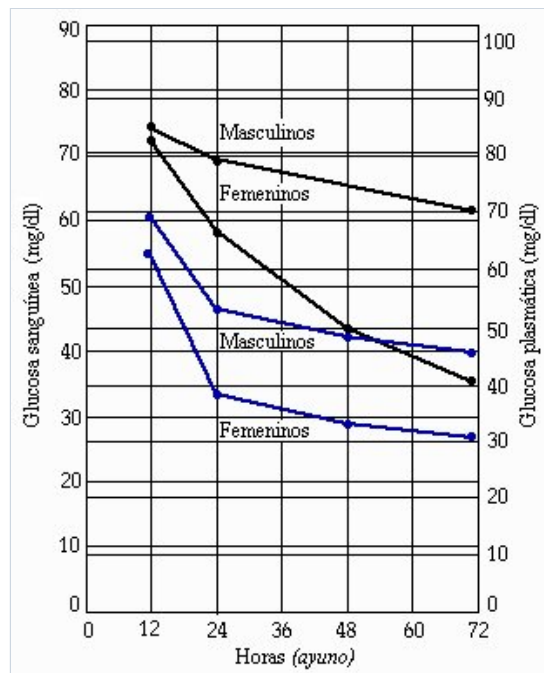


Figura 3 Reducción de la glucosa en ayuno Se registró la reducción en los niveles de glucosa en individuos masculinos y femeninos jóvenes y sanos mientras permanecían en ayuno por periodos que se prolongaron hasta 72 horas. Las dos líneas de arriba (líneas negras) indican los niveles promedio de glucosa en ayuno de hombres y mujeres. Las líneas de abajo (líneas azules) representan los valores más bajos en ayuno. Los valores situados por abajo de esta línea para cada grupo sugieren hipoglucemia.

II DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LOS LIPIDOS

DR. STEPHEN P. FORTMANN

DR. DAVID J. MARON

Las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas y la susceptibilidad del metabolismo humano a los efectos adversos de las dietas altas en grasas saturadas, de la obesidad y de la falta de actividad física han hecho que la enfermedad aterosclerótica tenga un carácter epidémico en los Estados Unidos y en otros países desarrollados. A pesar de la disminución en la mortalidad por enfermedad coronaria en los Estados Unidos desde 1970, este problema sigue siendo la primera causa de muerte para ambos sexos.

En forma tradicional, la hiperlipoproteinemia se definía como la elevación de una lipoproteína por arriba de la percentila 95 en la población general. El sistema de clasificación descrito por Fredrickson y colaboradores¹ ha sido muy utilizado para describir los fenotipos de hiperlipoproteinemia, pero con frecuencia se utiliza en forma errónea como un esquema de clasificación para los padecimientos primarios, o genéticos, del metabolismo de las lipoproteínas y está cayendo en desuso al conocerse mejor los trastornos primarios. El reconocimiento de que un nivel bajo de lipoproteína de alta densidad (LAD) tiene importancia clínica ha popularizado el término de dislipoproteinemia (que parece ser el más adecuado) para describir un grupo de padecimientos con lipoproteínas demasiado altas o bajas.

Las dislipoproteinemias tienen importancia clínica por su contribución a la aterogénesis. El riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica comienza a aumentar con concentraciones de colesterol de alrededor de 180 mg/dl,² un nivel muy por debajo de la percentila 95 que se utilizaba antes para definir la hipercolesterolemia. Alrededor de la mitad de la población en los Estados Unidos tiene una concentración de colesterol que aumenta su riesgo en forma significativa. Por ello, el *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (Programa nacional de educación sobre el colesterol, n. del t.) ha modificado la definición de hipercolesterolemia a cualquier nivel superior a 200 mg/dl. Desde el punto de vista de los autores, el nivel óptimo de colesterol debe ser menor de 150 mg/dl.

Composición y metabolismo de las lipoproteínas

Las lipoproteínas son complejos esféricos macromoleculares de lípidos y proteína [ver figura 1]. Los constituyentes lípidos de las lipoproteínas son colesterol esterificado y no esterificado (libre), triglicéridos y fosfolípidos. El componente proteico se denomina apolipoproteína. Las lipoproteínas transportan colesterol y triglicéridos (que no son hidrosolubles) desde los sitios de absorción y síntesis hasta los sitios de utilización. El éster colesteril y los triglicéridos son no polares y constituyen el centro hidrofóbico de las lipoproteínas en proporciones variables. La superficie de la lipoproteína contiene moléculas polares (colesterol libre, fosfolípidos y apolipoproteínas), lo que permite que estas partículas se combinen con el plasma mientras transportan su cargamento hidrofóbico. Las lipoproteínas se clasifican en cinco grupos principales de acuerdo con su tamaño, densidad, movimiento electroforético y composición de lípidos y proteínas [ver tabla 1]. Las apolipoproteínas proporcionan estabilidad estructural, actúan como cofactores para enzimas específicas o como ligandos para receptores específicos relacionados con el metabolismo de las lipoproteínas [ver tabla 2].

Figura 1
Lipoproteína de muy baja densidad

Tabla 1 Características de las lipoproteínas

<i>Lipoproteína</i>	<i>Diámetro (Å)</i>	<i>Densidad (g/ml)</i>	<i>Movimiento electroforético</i>	<i>Lípidos principales</i>	<i>Apolipoproteínas</i>
Quilomicrones	800-5,000	< 0.94	Permanecen en el origen	Triglicéridos de la dieta	A-I, A-II, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III, E
LMBD	300-800	0.94-1.006	Pre-beta	Triglicéridos, endógenos	B-100, C-I, C-II, C-III, E
LDI	250-350	1.006-1.019	Pre-beta lento	Esteres colesteril, triglicéridos	B-100, C-III, E
LBD	180-280	1.019-1.063	Beta	Esteres colesteril	B-100
LAD	50-120	1.063-1.210	Alfa	Esteres colesteril	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, E
Lp(a)	25-30	1.040-1.090	Pre-beta lento	Esteres colesteril	a,B-100

Tabla 2 Funciones de las principales apolipoproteínas

Apolipoproteína	Función
A-I	Activa la aciltransferasa de lecitina-colesterol; papel estructural en la LAD
A-II	Papel estructural desconocido en la LAD
A-IV	Desconocido
B-48	Papel estructural en los quilomicrones; necesaria para el ensamble y secreción de los quilomicrones
B-100	Ligando para el receptor de LBD; papel estructural en las LMBD, LDI, LBD; necesaria para el ensamble y secreción de las LMBD
C-I	Desconocida
C-II	Activa la lipasa de lipoproteína
C-III	Pueden inhibir la captación hepática de quilomicrones y remanentes de LMBD; pueden inhibir la lipasa de lipoproteína
D	Puede ser un cofactor de la proteína de transferencia de ésteres colesteril
E	Ligando del receptor hepático de remanentes de quilomicrones y del receptor de LBD

El colesterol se utiliza para la síntesis de ácidos biliares en el hígado, la fabricación y reparación de membranas celulares y para la síntesis de las hormonas esteroides. Las fuentes de colesterol son tanto exógenas (dieta) como endógenas (hígado principalmente). El individuo norteamericano promedio consume alrededor de 300 mg de colesterol cada día, y produce 500 a 1,000 mg adicionales en el hígado y otros tejidos. Otra fuente de colesterol son los 500 a 1,000 mg de colesterol biliar que se secretan en el intestino cada día, de los cuales se reabsorbe el 50 por ciento (circulación enterohepática). Los triglicéridos, que son lípidos no polares formados por un esqueleto glicerol y tres ácidos grasos de longitud y grado de saturación variables, se utilizan como reserva en el tejido adiposo y para la obtención de energía. Se localizan en el hígado y los adipocitos, y también derivan de fuentes dietéticas y del hígado.

El sistema de transporte de lípidos se divide en la vía exógena, para los triglicéridos y colesterol absorbidos en el intestino, y la vía endógena, para los triglicéridos y colesterol secretados por el hígado [ver figura 2]. El sistema de transporte inverso de colesterol, mediado por LAD, participa en ambas vías. Tres enzimas principales, la lipasa de lipoproteína, la lecitín-colesterol aciltransferasa (LCAT) y la lipasa de triglicéridos hepáticos, participan en el metabolismo de las lipoproteínas [ver tabla 3].

Figura 2

Vías de transporte de los lípidos

Tabla 3 Principales enzimas en el metabolismo de las lipoproteínas

<i>Enzima</i>	<i>Localización</i>	<i>Función</i>
Lipasa de lipoproteína adiposo	Endotelio capilar del músculo y del tejido	Hidroliza triglicéridos de quilomicrones y LMBD
Aciltransferasa de lecitina-colesterol	Plasma	Esterifica el colesterol libre de la superficie libre de las LAD
Lipasa hepática de triglicéridos	Hígado	Hidroliza triglicéridos de las partículas de LDI y LAD

VIA EXOGENA

Después de una comida, las células intestinales absorben los ácidos grasos y el colesterol, los esterifican para formar triglicéridos y éster colesteril, y los incorporan a un núcleo de quilomicrones [ver figura 2]. Los triglicéridos predominan, con mucho, sobre los ésteres colesteril en el núcleo. Los quilomicrones penetran a la circulación venosa por los vasos linfáticos. La apolipoproteína C-II (apo C-II) activa a la lipasa de lipoproteína endotelial, que hidroliza los triglicéridos del núcleo del quilomicro. Los ácidos grasos libres resultantes son captados por el tejido adiposo para su almacenamiento y por el músculo para obtener energía. Durante la lipólisis el quilomicro se encoge, además los componentes de su superficie protruyen y son transferidos a las LAD en intercambio por apolipoproteínas adicionales y ésteres colesteril. En condiciones normales, los quilomicrones están presentes en el plasma sólo algunos minutos.³ Los quilomicrones residuales tienen mayor cantidad relativa de ésteres colesteril, tanto por haber perdido triglicéridos como por tener ésteres adicionales provenientes de las LAD. Estos residuos son eliminados con rapidez del plasma por dos receptores en el hígado que se unen en forma ávida a la apo E: el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LBD) y un receptor aparentemente único de residuos de quilomicro denominado proteína relacionada al receptor de LBD, o PRB. Una vez dentro del hepatocito, las partículas residuales son digeridas por enzimas lisosomales y el colesterol es esterificado y almacenado. A continuación, el éster colesteril intracelular es usado para la síntesis de ácidos biliares, de membranas celulares o de lipoproteínas por la vía endógena. También se excreta colesterol libre a través de la bilis.

VIA ENDOGENA

Las lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD) son lipoproteínas de gran tamaño, ricas en triglicéridos, que se sintetizan y secretan en los hepatocitos [ver figura 2]. El triglicérido de las LMBD es elaborado a partir de glicerol y ácidos grasos que han sido liberados por el tejido adiposo o sintetizados por el hígado. El colesterol de las LMBD proviene de las lipoproteínas circulantes o de la síntesis hepática. Al igual que en el caso de los quilomicrones, las LMBD interactúan con la lipasa de lipoproteína en el endotelio capilar, y los triglicéridos centrales son hidrolizados para proporcionar ácidos grasos a los tejidos adiposo y muscular. Alrededor de la mitad de las partículas catabolizadas de LMBD (en ocasiones llamadas remanentes de LMBD) son captadas por los receptores hepáticos de LBD, y la otra mitad permanece en el plasma, convirtiéndose en lipoproteínas de densidad intermedia (LDI). Las LDI retienen las apoproteínas B-100 y E, tienen mayor cantidad relativa de ésteres colesteril, menor cantidad de triglicéridos, y circulan de minutos a horas, siendo convertidas en forma gradual por la lipasa hepática de triglicéridos, a LBD, más pequeñas, más densas y ricas en ésteres colesteril. Al convertirse las LDI en LBD, la apolipoproteína E se libera y sólo queda una apolipoproteína en la partícula, la apo B-100.

En condiciones normales las LBD transportan alrededor del 75 porciento del colesterol circulante, llevándolo a las células extrahepáticas para la síntesis de hormonas esteroideas y membranas celulares. Las partículas de LBD circulan durante aproximadamente dos a tres días,³ y la mitad de éstas son captadas por los receptores de LBD del hígado. La captación de LBD es menor que la de lipoproteínas que contienen apo E porque el receptor de LBD tiene menor afinidad para la apo B-100 que para la apo E. La captación celular de las LBD está mediada por una molécula receptora glucoproteica que fija la apo B-100.⁴ Alrededor del 70 porciento de las LBD son depuradas por captación por el receptor, y el resto son eliminadas por un mecanismo destructor de la célula. Después de que la LBD es captada por receptores, se libera colesterol y se acumula dentro de las células, con tres consecuencias metabólicas importantes.⁴ Primero, disminuye la síntesis de 3-hidroxi- 3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que es la enzima que controla la velocidad de la síntesis de colesterol de novo dentro de la célula. Segundo, se activa la enzima acil colesterol aciltransferasa (ACAT), que esterifica el colesterol libre para formar ésteres de colesteril, que es la forma en que se almacena éste dentro de la célula. Tercero, el acúmulo de colesterol suprime la síntesis celular de nuevos receptores para LBD. Este mecanismo de retroalimentación reduce la captación celular de LBD de la circulación [ver figura 3].

Figura 3
Receptor de lipoproteínas de baja densidad

ORIGEN Y METABOLISMO DE LA LAD

El origen y metabolismo de la LAD no se conoce tan bien como el de otras lipoproteínas, y parece ser más complejo y variado.⁵ Las principales apolipoproteínas en la LAD son apo A-I y apo A-II, que se elaboran en el hígado y el intestino delgado. Estas apolipoproteínas son secretadas con fosfolípidos en una estructura parecida a un disco llamada LAD naciente. La mayoría de las apolipoproteínas y fosfolípidos destinados a convertirse en LAD naciente se secretan al inicio en la superficie de los quilomicrones y la LMBD y se transfieren a la LAD durante la lipólisis. Al asociarse las LAD pobres en lípidos con células, atraen colesterol de las membranas celulares y el colesterol difunde al interior de la cubierta de superficie de la LAD. La enzima circulante LCAT se asocia con la LAD y es activada por la apo A-I para esterificar colesterol libre en la superficie de la LAD, causando que se mueva hacia el núcleo. Estas partículas se vuelven esféricas y se denominan LAD₃. Cuando las partículas de LAD₃ acumulan ésteres colesteril en el núcleo y componentes de la superficie de los quilomicrones y LMBD, se convierten en partículas LAD₂ enriquecidas con ésteres colesteril. La mayor parte de los ésteres colesteril de las partículas LAD₂ son entonces transferidas a lipoproteínas ricas en triglicéridos intercambiándose por triglicéridos, en un proceso mediado por una proteína de transferencia de ésteres colesteril.⁶ Los triglicéridos adquiridos por la LAD pueden ser hidrolizados por acción de la lipasa hepática de triglicéridos, convirtiendo a la LAD₂ en LAD₃, que vuelve a estar lista para aceptar más colesterol libre de las membranas celulares. Las LAD₂ ricas en ésteres colesteril y con apo E pueden también ser captadas en forma directa por receptores hepáticos, pero el mecanismo por el que esto sucede no es claro. También es posible que la LAD₂ proporcione ésteres colesteril en forma directa al hígado sin que exista catabolismo de la partícula de LAD. A todo este proceso se le denomina transporte inverso del colesterol.

Se piensa que la LAD es antiaterogénica por el transporte inverso de colesterol. Las partículas de LAD pueden dividirse en dos categorías: las que contienen solo apo A-I y las que contienen tanto apo A-I como apo A-II. La salida de colesterol de los tejidos extrahepáticos parece ser mediada principalmente por partículas de LAD que contienen solo apo A-I.⁷ La expresión exagerada de apo A-I humana en ratones transgénicos inhibe la aterosclerosis,⁸ y la expresión exagerada de apo A-II la promueve.⁹ También se ha observado que la LAD inhibe la oxidación de LBD, otro mecanismo potencial por

el que la LAD puede disminuir la aterosclerosis.¹⁰

LIPOPROTEINA(a)

La lipoproteína(a) [Lp(a)] es una clase específica de partícula de lipoproteína sintetizada en el hígado y con composición de lípidos muy semejante a la de la LBD. La Lp(a) difiere de la LBD por la presencia de una proteína altamente glucosilada de masa variable denominada apo(a), unida por un enlace covalente a la apo B-100. La investigación sobre la Lp(a) y la aterosclerosis se aceleró al descubrir la homología estructural entre la apo(a) y el plasminógeno, una proteína clave en la cascada de la coagulación. Se sabe poco sobre el catabolismo de la Lp(a) o su papel fisiológico.

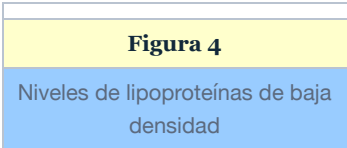
Las concentraciones plasmáticas de Lp(a) varían mucho entre los individuos, desde niveles casi no detectables hasta 200 mg/dl. La concentración de Lp(a) parece estar controlada en forma estrecha por factores genéticos.¹¹

Importancia clínica de las alteraciones de los lípidos

Las principales manifestaciones clínicas de los padecimientos comunes de los lípidos son enfermedad cardiovascular aterosclerótica y pancreatitis. Las lipoproteínas participan en forma fundamental en la aterogénesis y la enfermedad vascular subsecuente es la causa más importante de muerte e incapacidad en los Estados Unidos. La pancreatitis es una manifestación mucho menos común pero clínicamente severa de los niveles de triglicéridos.

LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD Y ATEROGENESIS

Estudios epidemiológicos, de autopsia y en animales han establecido con firmeza que la concentración elevada de LBD es aterogénica. El receptor de la LBD se une a la LBD en forma óptima cuando la concentración de colesterol en el líquido intersticial es de 2.5 mg/dl, que corresponde a una concentración de colesterol de LBD en plasma de 25 mg/dl⁴ [ver figura 4]. Los recién nacidos tienen una concentración de colesterol de LBD de alrededor de 30 mg/dl, y los mamíferos que no desarrollan aterosclerosis y las personas con dietas muy bajas en grasas, semejantes a las de nuestros antecesores,¹² tienen concentraciones de colesterol de LBD en plasma menores de 80 mg/dl. El adulto varón promedio en los Estados Unidos tiene una concentración de colesterol en plasma de 125 mg/dl, lo que proporciona un amplio suplemento para la aterogénesis. Esta susceptibilidad humana general a las grasas saturadas de la dieta causa hipercolesterolemia y enfermedad arterial coronaria epidémica.¹³ El abordaje adecuado para controlar la aterosclerosis epidémica debe ser a través de la salud pública, por medios como educación, políticas agrícolas y etiquetación de alimentos.¹⁴ El papel de la comunidad médica en este esfuerzo debe ser insistir en los mensajes sobre dieta y ejercicio, e identificar a las personas con riesgo suficiente para justificar una intervención especial. Los riesgos del tratamiento deben balancearse con la posibilidad de beneficio y el tratamiento debe ser individualizado. La mayoría de las personas sin enfermedad vascular conocida pueden tratarse con una dieta más saludable.



Los trabajos de prevención primaria usando terapia farmacológica han demostrado que los eventos coronarios se reducen en forma significativa disminuyendo la concentración de LBD en varones hiperlipidémicos asintomáticos.¹⁵⁻¹⁷ El estudio más reciente y extenso al respecto fue el primero que empleó un inhibidor potente de la HMG-CoA reductasa. Incluyó 6,595 varones de 45 a 64 años de edad con una concentración promedio basal de LBD de 192 mg/dl que

recibieron pravastatina, 40 mg/día, o placebo.¹⁶ Después de un promedio de 4.9 años, el grupo con tratamiento activo presentó una reducción del 31 por ciento en la incidencia de muerte coronaria o infarto al miocardio (IM) no fatal (riesgo absoluto de 5.5 contra 7.9 por ciento), una reducción del 32 por ciento en muertes cardiovasculares, una reducción del 38 por ciento en procedimientos cardiovasculares y una reducción del 22 por ciento en la mortalidad por todas las causas. Además, varios estudios angiográficos aleatorios han comparado los efectos del tratamiento agresivo de los lípidos con los del placebo o el tratamiento habitual sobre la progresión de la aterosclerosis coronaria tanto en hombres como en mujeres.¹⁸ Aunque estos estudios varían mucho en la selección y tamaño de muestra de los pacientes, tipo de tratamiento, duración de la intervención y puntos finales angiográficos, se han encontrado resultados coherentes. La reducción significativa en la LBD, en el rango de 25 a 40 por ciento, se asocia con progresión significativamente menor, mayor regresión de la aterosclerosis en la angiografía de seguimiento y menos eventos cardíacos clínicos.

El *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*¹⁹ (Estudio escandinavo de supervivencia con simvastatin, n. del t.), incluyó 4,444 pacientes (81 por ciento hombres) con hipercolesterolemia (LBD basal promedio de 188 mg/dl) e historia de infarto al miocardio o angina, que recibieron simvastatina o placebo. Después de 5.4 años de seguimiento, el grupo tratado experimentó una reducción del 30 por ciento en la mortalidad total (ocho por ciento en el grupo de simvastatina contra 12 por ciento en el grupo placebo), una reducción del 42 por ciento en la mortalidad coronaria, 37 por ciento menos necesidad de cirugía de derivación coronaria y angioplastia transluminal percutánea y 30 por ciento menos eventos cerebrovasculares. El *Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial*²⁰ (Estudio sobre colesterol y eventos recurrentes, n. del t.) distribuyó 4,159 pacientes (86 por ciento varones) con hipercolesterolemia moderada (LBD basal promedio de 139 mg/dl) e historia de infarto del miocardio para recibir pravastatina o placebo. Después de cinco años el grupo tratado con pravastatina tuvo una reducción del 24 por ciento en los eventos coronarios fatales y no fatales (10.2 por ciento contra 13.2 por ciento). El grupo tratado tuvo también una reducción del 27 por ciento en la necesidad de procedimientos de revascularización coronaria y un 31 por ciento de reducción en la incidencia de eventos cerebrovasculares.

Recientemente se ha revisado la patogenia de los síndromes coronarios agudos y los posibles mecanismos por los que la reducción de la LBD puede producir beneficios clínicos.^{21,22} La fisura y ruptura de placas ateroscleróticas ricas en lípidos causa agregación plaquetaria, vasoespasmos y trombosis intraluminal. Muchos estudios angiográficos han reportado significativamente menos eventos cardíacos clínicos aún con beneficios angiográficos mínimos (aunque medibles) en los pacientes que reciben tratamiento intensivo para el control de los lípidos. Este dato es compatible con el concepto de la estabilización de placas, que consiste en que el control intensivo de los lípidos depleta éstos del núcleo de las placas, reduce la concentración de LBD oxidada y células inflamatorias, fortalece la fuerza tensil de la capa fibrosa y hace que las placas se fracturen menos.¹⁸ Es posible que la estabilización de las placas, más que la regresión geométrica de las mismas o el aumento en la luz, sea el objetivo más importante de la disminución agresiva de los niveles de LBD.

El endotelio vascular es responsable de la liberación de factor de relajación derivado del endotelio (FRDE), identificado como óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI₂). El FRDE-NO y la PGI₂ inhiben la contracción del músculo liso, la proliferación de las células musculares lisas, la agregación plaquetaria y la adhesión de plaquetas y monocitos a la superficie endotelial.²³ La función endotelial se deteriora por la hipercolesterolemia²⁴ y mejora al disminuir el colesterol.^{25,26} Debido a que la agregación plaquetaria y el vasoespasmos coronario tienen funciones importantes en los síndromes coronarios agudos, la reducción del colesterol puede disminuir la incidencia de eventos cardíacos agudos al restablecer la función endotelial. El tratamiento de los pacientes con enfermedad arterial coronaria con estatinas reduce la frecuencia y duración de los episodios de isquemia medidos por vigilancia ECG ambulatoria.^{27,28}

Esta importante convergencia de datos epidemiológicos, de ciencia básica y clínicos, con los resultados de los estudios clínicos a gran escala ha llevado a un claro consenso científico respecto a que el tratamiento de los trastornos de los lípidos es la piedra angular en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades vasculares.²⁹

Además de la concentración de LBD, otros dos aspectos sobre la LBD han sido objeto de investigación importante: la oxidación de la LBD y sus subclases. Se ha encontrado que la LBD debe sufrir modificaciones antes de ser ingerida por los macrófagos para formar células espumosas, que son componentes importantes de las placas ateroscleróticas.³⁰ In vivo, la modificación oxidativa es quizá la forma más frecuente de modificación. La LBD oxidada no solo promueve la formación de células espumosas, sino que también es quimiotáctica para los monocitos circulantes, es citotóxica y altera la función endotelial. Se ha demostrado que el tratamiento antioxidante mejora la función de las células endoteliales en pacientes con hipercolesterolemia y enfermedad arterial coronaria.²⁶ El *Cambridge Heart Antioxidant Study* (CHAOS, Estudio sobre antioxidantes cardíacos de Cambridge, n. del t.) distribuyó 2,002 pacientes con enfermedad coronaria demostrada por angiografía para recibir vitamina E, 400 a 800 UI o placebo. Después de un seguimiento promedio de 1.4 años, el tratamiento antioxidante redujo el punto final primario de muerte cardiovascular e IM no fatal en 47 por ciento (41 eventos contra 64).³¹ En la actualidad se realizan estudios clínicos extensos sobre el efecto de los antioxidantes en los eventos cardiovasculares adversos.

Es posible distinguir en la población dos patrones de subclases diferentes de LBD, denominadas A y B, esto se realiza por ultracentrifugación y gradiente de electroforesis en gel.³² Las personas con el patrón A tienen principalmente partículas de LBD grandes, enriquecidas con éster colestril, mientras que las que tienen patrón B tienen partículas de LBD densas y pequeñas, enriquecidas con triglicéridos. Las LBD densas y pequeñas tienen más propensión a oxidarse. El patrón B se asocia con niveles mayores de triglicéridos y apo B, menor cantidad de LAD y apo A-I y mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria. Este patrón B parece heredarse como un rasgo unigénico y se asocia en forma estrecha con hiperlipidemia combinada familiar.³³ La relación colesterol total:LAD y la concentración de triglicéridos han demostrado en estudios prospectivos ser predictores más intensos de enfermedad arterial coronaria que el tamaño de la LBD; por lo tanto, los autores no recomiendan medir de rutina el tamaño de las LBD.³⁴

LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD Y ATEROGENESIS

Algunos síndromes hereditarios de LAD bajas se asocian con enfermedad coronaria prematura, pero otros no [*ver adelante*, Síndromes primarios de LAD baja]. Los estudios epidemiológicos han demostrado que, dentro de un grupo de población, la concentración de LAD correlaciona en forma estrecha e inversa con el riesgo de enfermedad coronaria, independientemente del nivel de colesterol de LBD. Tanto la concentración de LAD₂ como la de LAD₃ se relacionan en forma inversa con el riesgo de enfermedad cardíaca.³⁵ El mecanismo para este efecto protector potencial de la LAD se desconoce, pero puede deberse al transporte inverso del colesterol y a la capacidad de la LAD para inhibir la oxidación de la LBD.¹⁰ La importancia de la LAD cuando la concentración de LBD es muy baja no es clara; es posible que la LAD tenga menos importancia en estos casos porque cuando la concentración de LBD en la circulación es baja, el papel de las LAD en el transporte inverso del colesterol es menos crucial. Cuando se comparan los niveles de LAD entre las poblaciones, los países con concentraciones promedio más altas suelen tener mayores porcentajes de enfermedad coronaria que las naciones con concentraciones promedio menores. Esto parece deberse a que la LAD y la LBD tienen una correlación directa en los grupos de población, y ambas se relacionan en forma positiva con la ingesta de grasa en la dieta.³⁶ En los conejos alimentados con colesterol, la administración de LAD homóloga inhibe la formación de estrías grasas aórticas y reduce la aterosclerosis aórtica establecida.^{37,38}

Dos estudios de prevención primaria^{15,17} encontraron un beneficio aparente al aumentar la concentración de LAD que fue independiente de la disminución de la LBD, pero ambos estudios emplearon fármacos que disminuyen también la LBD, y ninguno incluyó individuos seleccionados por tener LAD baja. Un estudio con control de casos realizado en varones con enfermedad coronaria demostrada por angiografía encontró que más de una tercera parte de los pacientes tenía concentración de colesterol total por debajo de 200 mg/dl, y de estos, casi tres cuartas partes tenían concentraciones de

LAD menores de 35 mg/dl.³⁹ La vigilancia de estos pacientes demostró que tienen un gran riesgo de sufrir eventos cardiovasculares subsecuentes.⁴⁰ Los estudios que han usado angiografía coronaria para demostrar la progresión de la aterosclerosis en hombres con enfermedad coronaria han demostrado que el uso de intervenciones farmacológicas para aumentar la concentración de LAD evita la progresión o induce regresión de la aterosclerosis.^{41,42} Las normas de la *American Heart Association* recomiendan que se considere administrar tratamiento para aumentar los niveles de LAD en los pacientes con enfermedad arterial coronaria que tengan un nivel de LAD bajo. El tratamiento debe comenzar con medidas no farmacológicas, como suspensión del tabaquismo, disminución de peso, y realización de ejercicio. Si se requiere tratamiento farmacológico en estos pacientes para alcanzar una concentración de LAD menor de 100 mg/dl, se recomienda usar niacina o una estatina.⁴³ Tanto el estudio 4S como el CARE encontraron que los individuos con una concentración basal baja de LAD tuvieron beneficios clínicos al recibir tratamiento con estatinas.^{20,44} El tratamiento farmacológico de los pacientes asintomáticos con LAD baja pero concentraciones normales de LBD es motivo de controversia porque no existen datos de estudios clínicos al respecto.

HIPERTRIGLICERIDEMIA Y ATEROGENESIS

No existen evidencias suficientes para concluir que la hipertrigliceridemia cause enfermedad coronaria. Los lineamientos más recientes del NCEP²⁹ clasifican los triglicéridos como normales (< 200 mg/dl), en límite alto (200 a 400 mg/dl), altos (400 a 1,000 mg/dl) y muy altos (> 1,000 mg/dl). En muchos estudios de población la hipertrigliceridemia se asocia con enfermedad coronaria en los análisis univariados, pero esta relación se debilita o desaparece cuando se consideran los triglicéridos junto con otros factores de riesgo, como concentración de LBD, concentración de LAD, presión arterial, actividad física y obesidad.⁴⁵ Un estudio observacional mostró que las concentraciones de triglicéridos por arriba de 200 mg/dl aumentaban en forma significativa el riesgo de enfermedad coronaria en los individuos con concentraciones elevadas de LBD y bajas de LAD.⁴⁶ La aterosclerosis prematura se asocia con algunos trastornos hereditarios de hipertrigliceridemia (v.gr., hiperlipidemia y disbetalipoproteinemia familiar combinada) pero no con otros (v.gr., deficiencia de lipasa de lipoproteína e hipertrigliceridemia familiar). Las placas ateroscleróticas no contienen triglicéridos, y no se han realizado estudios clínicos diseñados para estudiar el efecto de la disminución de la concentración de triglicéridos sobre la enfermedad coronaria. Por lo general, los estudios clínicos y angiográficos en los que se disminuye el colesterol total o el colesterol de LBD, han encontrado que la disminución de los triglicéridos no tuvo un efecto significativo sobre la evolución clínica o angiográfica. Sin embargo, el *Helsinki Heart Study* (Estudio del corazón de Helsinki, n. del t.) que se dedicó sobre todo al aspecto de prevención, encontró que los individuos con concentración elevada de LBD, baja concentración de LAD y nivel de triglicéridos por arriba de 200 mg/dl, tuvieron los mayores beneficios por el tratamiento con gemfibrozil, un agente que disminuye el nivel de triglicéridos y aumenta la concentración de LAD.⁴⁷ Además, el *Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study* (Estudio de Estocolmo para la prevención secundaria de la enfermedad isquémica del corazón, n. del t.) encontró que la disminución de los niveles de triglicéridos con clofibrato y ácido nicotínico redujo la mortalidad global y coronaria.⁴⁸

Es probable que la elevación per se de triglicéridos no cause aterosclerosis, sino que ésta se deba a las alteraciones metabólicas asociadas con la hipertrigliceridemia. Es frecuente que la hipertrigliceridemia se asocie con concentraciones elevadas de quilomicrones, remanentes de LMBD, partículas pequeñas y densas de LBD y disminución en los niveles de LAD, y todos estos trastornos facilitan la aterogénesis.³² Los individuos con baja concentración de LAD y alta de triglicéridos pueden tener un riesgo especialmente alto de enfermedad coronaria.⁴⁹ Las concentraciones elevadas de triglicéridos también se asocian con aumento de ciertos factores de la coagulación y con menor actividad fibrinolítica. Por último, las concentraciones de triglicéridos en ayuno pueden revelar la eficacia con la que un individuo elimina los triglicéridos posprandiales. Cuando este proceso es ineficaz, la lipemia posprandial prolongada puede inducir captación de remanentes ricos en triglicéridos por las células arteriales.⁵⁰

Algunos estudios epidemiológicos sugieren que la concentración de Lp(a) constituye un factor de riesgo para la enfermedad coronaria y el evento cerebrovascular,⁵¹⁻⁵⁴ pero otros no muestran relación.^{55,56} Posibles explicaciones para esta discrepancia aparente incluyen diferencias en los métodos de medición y la posibilidad de que la Lp(a) pueda aumentar el riesgo solo entre las personas con hipercolesterolemia.⁵⁷ Si la Lp(a) es aterogénica, puede ser por sus propiedades semejantes a LBD: se ha demostrado que la Lp(a) tiene un alto grado de homología con el plasminógeno y puede tener actividad protrombótica al interferir con la unión del plasminógeno a la fibrina. Los datos preliminares sugieren que la reducción del colesterol de LBD elevado en pacientes con niveles altos de Lp(a) puede ser una estrategia eficaz para reducir la progresión de la aterosclerosis y prevenir eventos coronarios. La Lp(a) en sí puede disminuirse con niacina, estrógenos, tamoxifen o aféresis de LBD. Sin embargo, existen pocos datos sobre la eficacia de disminuir el nivel de Lp(a) para inhibir la aterosclerosis o prevenir eventos coronarios, y no es posible recomendar el escrutinio o tratamiento de rutina de los niveles elevados de Lp(a).⁵⁷

PANCREATITIS

Después de la aterogénesis, la pancreatitis aguda es la principal manifestación clínica de la dislipidemia, y se asocia con quilomicronemia y aumento en la concentración de LMBD. La mayoría de los pacientes con pancreatitis tienen concentraciones de triglicéridos superiores a 2,000 mg/dl, pero debe comenzarse tratamiento profiláctico cuando la concentración en ayuno es mayor a 500 mg/dl.⁵⁸ El mecanismo por el cual la quilomicronemia y el aumento en las LMBD causan pancreatitis es poco claro. Es posible que la lipasa pancreática actúe sobre los triglicéridos dentro de los capilares pancreáticos, causando la formación de ácidos grasos tóxicos que provocan inflamación.

Padecimientos primarios del metabolismo de las lipoproteínas

Los padecimientos primarios o familiares del metabolismo de las lipoproteínas se originan de defectos genéticos en sus vías metabólicas. Los padecimientos principales son la deficiencia familiar de lipasa de lipoproteína, la deficiencia familiar de apolipoproteína C-II, la hipertrigliceridemia familiar, la hiperlipidemia familiar combinada, la hipercolesterolemia familiar, la apolipoproteína B-100 defectuosa familiar, la hipobetalipoproteinemia familiar y los síndromes primarios de abetalipoproteinemia, disbetalipoproteinemia y LAD baja.

DEFICIENCIA FAMILIAR DE LIPASA DE LIPOPROTEINA

La deficiencia familiar de lipasa de lipoproteína es un padecimiento poco frecuente, autosómico recesivo (con un homocigoto por millón de personas), causado por la mutación del gen *LPL* que provoca una deficiencia severa o ausencia de la lipasa de lipoproteína. En este padecimiento la concentración de apo C-II es normal. Después de una comida con grasa, los quilomicrones se producen en forma normal, pero no son catabolizados, por lo que se acumulan en forma masiva en el plasma, causando hipertrigliceridemia grave que puede persistir durante varios días. La concentración de LMBD suele no estar elevada, y el nivel de LAD y de LBD es bajo. Se ha notificado una variante de esta enfermedad en una familia con un inhibidor circulante de la lipasa de lipoproteína.⁵⁹

La enfermedad se detecta, en forma típica, durante la niñez temprana por episodios recurrentes de dolor abdominal secundarios a pancreatitis asociada con hipertrigliceridemia (1,000 a 5,000 mg/dl) y quilomicronemia severas. Durante los episodios agudos de pancreatitis la concentración sérica y urinaria de amilasa puede ser normal por interferencia de la hipertrigliceridemia o por inhibidores circulantes de la actividad de amilasa. Los individuos afectados tienen hepatoesplenomegalia por acúmulo de triglicéridos en las células reticuloendoteliales. También pueden existir xantomas eruptivos en los glúteos y superficies extensoras de las extremidades. La quilomicronemia severa se asocia con disnea, aunque no se conoce el motivo de esto.⁶⁰ El síndrome de quilomicronemia, que consiste en pancreatitis, organomegalia,

xantomas eruptivos y lipemia retinalis, es reversible al normalizarse la concentración de triglicéridos. El riesgo de aterosclerosis puede estar aumentado,⁶¹ y la pancreatitis recurrente puede ocasionar insuficiencia pancreática. Los heterocigotos para la deficiencia familiar de lipasa de lipoproteína pueden tener aumento en la concentración de LMBD o LBD, y un síndrome clínico semejante o idéntico a la hiperlipidemia familiar combinada.^{60,62}

Deberá sospecharse este padecimiento en individuos jóvenes con plasma lipémico en ayuno y dolor abdominal grave. El diagnóstico se realiza al demostrar disminución importante o ausencia de la actividad de lipasa de lipoproteína después de la infusión de heparina (que causa la liberación de la lipasa de lipoproteína unida a la pared endotelial) o midiendo la actividad de lipasa de lipoproteína en una biopsia de tejido adiposo. El ensayo debe contener plasma normal o apo C-II. El diagnóstico puede confirmarse demostrando un defecto en el gen *LPL*.

El tratamiento está orientado a disminuir la formación de quilomicrones por medio de una dieta con restricción absoluta de grasas a menos de 10 a 20 g/día. Pueden proporcionarse calorías grasas adicionales en forma de suplemento de triglicéridos de cadena mediana porque éstos no se incorporan a los quilomicrones, sino que se absorben en forma directa hacia la vena porta. Deberá restringirse la ingesta de alcohol y de estrógenos exógenos. La meta del tratamiento es disminuir la concentración de triglicéridos en ayuno a menos de 1,000 mg/dl. Además del tratamiento dietético, en ocasiones es útil la administración de gemfibrozil o de ácidos grasos omega-3. Durante los episodios de pancreatitis aguda se suspenderá la alimentación por vía oral y el paciente recibirá nutrición intravenosa sin lípidos. En casos de pancreatitis grave durante el embarazo, la plasmaféresis aguda reduce las concentraciones de triglicéridos y los síntomas en forma muy eficaz.⁶³

DEFICIENCIA FAMILIAR DE APOLIPOPROTEINA C-II

La deficiencia familiar de apolipoproteína C-II es un padecimiento autosómico recesivo poco frecuente (un homocigoto por cada millón de personas) causado por una mutación genética que ocasiona deficiencia severa o ausencia de apo C-II. Esta mutación provoca deficiencia funcional de la lipasa de lipoproteína y un síndrome clínico de hiperquilomicronemia. Los pacientes con deficiencia familiar de apo C-II tienden a ser de más edad y tener hipertrigliceridemia menos severa que los pacientes con deficiencia familiar de lipasa de lipoproteína. El diagnóstico se confirma demostrando que el plasma del individuo afectado es incapaz de activar in vitro a la lipasa de lipoproteína o determinando la presencia de deficiencia de apo C-II por medio de enfoque isoeléctrico o electroforesis en gel de dos dimensiones. La actividad de la lipasa de lipoproteína después de la infusión de heparina es normal si se usa apo C-II exógena. Los individuos heterocigotos tienen el 50 por ciento de la concentración normal de apo C-II y pueden sufrir hipertrigliceridemia leve, pero no desarrollan quilomicronemia ni pancreatitis. El tratamiento consiste en restringir la grasa de la dieta a menos de 20 g/día. Los pacientes con pancreatitis aguda pueden ser tratados con infusión del plasma normal (que contiene apo C-II) o con apo C-II purificada, que causa un rápido descenso en la concentración de triglicéridos.

HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR

La hipertrigliceridemia familiar es una enfermedad autosómica dominante bastante frecuente, afectando a uno o dos por ciento de la población. Existe una mayor síntesis de triglicéridos y las partículas de LMBD están enriquecidas con triglicéridos, aunque no se secretan en un número excesivo.⁶⁴ Los individuos afectados tienen aumento en la concentración de LMBD, pero niveles bajos de LBD y de LAD, y suelen estar asintomáticos a menos de que desarrollen hipertrigliceridemia grave. La hipertrigliceridemia familiar no parece asociarse con un mayor riesgo de enfermedad coronaria.⁶⁰ El diagnóstico se realiza por los antecedentes familiares y el perfil de las lipoproteínas en ayuno del paciente y de sus familiares. La concentración de triglicéridos puede variar entre 250 a 1,000 mg/dl en alrededor de la mitad de los parientes en primer grado, puede no existir historia familiar de enfermedad coronaria prematura, ni hipercolesterolemia severa. Si es necesario, los pacientes deberán reducir de peso, realizar ejercicio regular y disminuir

su ingesta de ácidos grasos saturados y de colesterol. Se prohibirán el alcohol, los estrógenos exógenos y otros fármacos que aumentan la concentración de LMBD. Si existe diabetes, esta deberá controlarse en forma estricta. La hipertrigliceridemia de este padecimiento suele responder a estas medidas, pero si la concentración de triglicéridos es mayor a 500 mg/dl después de seis meses de tratamiento no farmacológico, deberá iniciarse tratamiento con gemfibrozil o ácido nicotínico. No debe administrarse ácido nicotínico en pacientes diabéticos. Los ácidos grasos omega-3 pueden también ser útiles.

HIPERLIPIDEMIA COMBINADA FAMILIAR

La hiperlipidemia combinada familiar (HCF) fue considerada en un principio como un padecimiento de un solo gen,⁶² pero es probable que se explique por un grupo heterogéneo de alteraciones genéticas.³³ Afecta a uno a dos por ciento de la población. En este tipo de hiperlipidemia aumenta la síntesis y secreción de apo B y LMBD. Las LMBD parecen ser normales en su composición, pero las LBD son pequeñas y densas, y tienen una menor relación entre colesterol y apo B. La eficacia de la lipólisis en los individuos afectados es la que determina si la mayor producción de LMBD en el hígado causa concentraciones altas de LMBD, de LBD, o de ambas. Los receptores de LBD parecen ser normales.⁶⁵ Algunos heterocigotos para la deficiencia de lipasa de lipoproteína satisfacen los criterios para HCF.

Los individuos con HCF suelen tener concentraciones normales de lipoproteínas hasta el inicio de la edad adulta, momento en que pueden presentar uno de tres fenotipos: aumento en la concentración de LMBD, aumento en la concentración de LBD, o elevación de los niveles de ambas. La expresión fenotípica de este padecimiento puede cambiar en un mismo individuo con el paso del tiempo. Por motivos no bien comprendidos, esta enfermedad se asocia con frecuencia con obesidad y diabetes. Los pacientes con HCF no desarrollan xantomas, pero la enfermedad sí se asocia con mayor riesgo de enfermedad coronaria prematura. De hecho, los individuos afectados corresponden aproximadamente al 10 por ciento de los hombres menores de 60 años que sobreviven a un infarto del miocardio.

El diagnóstico de HCF se realiza por medio de una historia familiar cuidadosa y examinando el perfil de lipoproteínas en ayuno del paciente y de sus familiares. Debe existir antecedente franco de enfermedad coronaria prematura y alteraciones múltiples de las lipoproteínas, que afectan aproximadamente a la mitad de los parientes en primer grado. En estos pacientes, la concentración de triglicéridos, la de colesterol de LBD, o ambas, estarán por arriba de la percentila 90, y los triglicéridos serán menores a 1,000 mg/dl.

El tratamiento consiste en disminución de peso (cuando es necesaria), control de la diabetes, ejercicio, disminución en la ingesta de ácidos grasos saturados y colesterol, y restricción de alcohol, estrógenos exógenos y otros fármacos que alteren en forma adversa el metabolismo de las LMBD. Si persiste la hiperlipidemia después de seis meses de este tratamiento, se iniciará tratamiento farmacológico. La elección del medicamento depende del fenotipo hiperlipoproteinémico que tenga el paciente.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Etiología y patogenia

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un padecimiento autosómico dominante causado por una mutación en el gen que codifica a la proteína receptora de LBD. Brown, Goldstein y colaboradores definieron este padecimiento⁴ y describieron cinco clases de alelos mutantes que causan deficiencia funcional o absoluta del receptor de LBD.⁶⁶

Los homocigotos con HF tienen dos alelos mutantes en el locus del receptor para LBD, por lo que tienen una incapacidad total o casi total para eliminar los remanentes de LMBD y las LBD de la circulación por medio de los receptores de LBD.

Los individuos heterocigotos tienen un alelo normal y, por lo tanto, la mitad de la actividad normal en los receptores. En vista de que los remanentes de LMBD son depurados del plasma por el receptor de LBD, la deficiencia de estos receptores aumenta la conversión de LDI a LBD, que se acumulan en el plasma por la deficiencia de receptores. A mayor reducción en la actividad de los receptores, mayor elevación de las LBD por mayor producción (conversión a partir de LDI) y menor depuración. Las concentraciones elevadas de LBD provocan la captación (no mediada por receptores) de las mismas en el tejido conectivo y en las paredes arteriales, causando xantomas y aterosclerosis.

Manifestaciones clínicas

HF homocigota El estado homocigoto ocurre en alrededor de uno en un millón de personas, y existe mayor incidencia de consanguinidad en los padres de los individuos homocigotos. Estos pacientes tienen hipercolesterolemia importante al nacimiento, desarrollan enfermedad coronaria durante las primeras tres décadas de la vida y se han notificado infartos al miocardio hasta a los 18 meses de edad. Los individuos afectados suelen no sobrevivir después de los 30 años de edad. Durante los primeros años de vida desarrollan xantomas cutáneos amarillo-naranja que son característicos de los homocigotos y que se localizan con frecuencia entre los dedos. También presentan xantomas tendinosos, típicamente en el tendón de Aquiles y en los tendones extensores de las manos, y un arco corneal. Pueden tener episodios de poliartritis y tenosinovitis. En ocasiones existen xantomas en las válvulas cardíacas, que causan estenosis aórtica y, con menos frecuencia, insuficiencia o estenosis mitral. También puede desarrollarse estenosis aórtica supraválvular por afección ateromatosa grave de la raíz aórtica. La concentración total de colesterol en los pacientes homocigotos varía entre 600 a 1,200 mg/dl. La concentración de colesterol de LBD es alrededor de seis veces mayor que en individuos normales, la concentración de triglicéridos es normal o sólo ligeramente alta y el nivel de colesterol de LAD suele estar disminuido. Es posible hacer diagnóstico prenatal a partir del líquido amniótico.

HF heterocigota La forma heterocigota de esta enfermedad tiene una prevalencia de uno en 500 personas, lo que la convierte en el padecimiento genético más frecuente. La hipercolesterolemia puede detectarse desde el nacimiento en la sangre del cordón umbilical. En los individuos afectados se desarrolla enfermedad coronaria prematura, manifestándose los síntomas (en los varones) alrededor de la tercera o cuarta década de la vida. Al llegar a los 60 años, por lo menos el 50 por ciento de los hombres han tenido un infarto al miocardio; los síntomas en las mujeres suelen presentarse 10 años más tarde. Comienzan a aparecer xantomas tendinosos alrededor de los 20 años de edad, y éstos existen hasta en el 70 por ciento de los heterocigotos mayores de 30 años. También el xantelasma (xantomas cutáneos de los párpados) y el arco corneal son comunes después de esa edad. Los xantomas tendinosos son un signo muy específico de HF, pero el xantelasma y el arco corneal pueden existir en individuos con colesterol normal. Las concentraciones de colesterol total varían entre 300 y 500 mg/dl. Los triglicéridos están aumentados en el 10 por ciento de los pacientes heterocigotos, y la concentración de colesterol de LAD es menor de lo normal. Alrededor del cinco por ciento de los varones que sobreviven a un infarto del miocardio son heterocigotos para la HF.

Diagnóstico

El diagnóstico de HF homocigota suele hacerse por clínica ante la presencia de xantomas cutáneos, hipercolesterolemia grave (concentración de colesterol total > 650 mg/dl) y triglicéridos normales. La función del receptor de LBD puede medirse en laboratorios especiales usando cultivos de fibroblastos o linfocitos circulantes. Debe sospecharse HF heterocigota cuando se detecta hipercolesterolemia grave por aumento en las LBD. Si existen xantomas tendinosos, esto confirma el diagnóstico, si no, deberán investigarse causas de hipercolesterolemia secundaria, aunque no se excluye el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. Una historia clínica cuidadosa puede revelar el antecedente de enfermedad coronaria prematura e hipercolesterolemia, que afecta a alrededor de la mitad de los familiares en primer grado. La existencia de hipercolesterolemia y xantomas tendinosos en un padre o un hijo es virtualmente diagnóstica, lo mismo que la hipercolesterolemia en un niño de la familia. Es muy importante realizar estudios de escrutinio a los familiares en

primer grado para poder proporcionarles el tratamiento y orientación adecuados.

Tratamiento

HF homocigota El enfoque terapéutico del paciente homocigoto depende de la presencia o ausencia de actividad del receptor fijador de LBD. Si el paciente no tiene actividad, la administración de un tratamiento que estimule la producción de receptores de LDL no tendrá utilidad (v.gr., tratamiento dietético, resinas fijadoras de ácidos biliares, estatinas y cirugía de derivación ileal). Sin embargo, se ha reportado una reducción de la LBD de 20 por ciento con el tratamiento con atorvastatina en pacientes con receptores negativos. Si el paciente tiene alguna función de los receptores, es posible disminuir en forma significativa las LBD combinando resinas fijadoras de ácidos biliares y una estatina. El ácido nicotínico, un fármaco que disminuye la LBD al reducir la síntesis de su precursor, la LMBD, puede ser eficaz para disminuir el colesterol de LBD en individuos homocigotos, independientemente del tipo de defecto de receptor que tengan.

En los homocigotos, la nutrición parenteral total ha demostrado disminuir las concentraciones de LBD,⁶⁷ lo mismo que la cirugía de derivación portocava. Históricamente, el método terapéutico más empleado en estos pacientes ha sido la eliminación de las LBD por plasmaféresis. Una nueva modificación para este tratamiento es la aféresis, en ella se extrae el plasma del paciente, se elimina en forma selectiva el colesterol de LBD (pero no el colesterol de LAD), y se reinfunde el plasma al enfermo. El método más dramático de tratamiento consiste en el trasplante hepático, que proporciona al paciente receptores hepáticos de LBD y disminuye el nivel de LAD en forma inmediata hasta concentraciones cercanas a lo normal.⁶⁸ El tratamiento genético directo para administrar al hígado genes normales de receptor de LDL también es un tratamiento potencial que puede ser atractivo para el paciente con HF homocigota.

HF heterocigota El objetivo del tratamiento consiste en disminuir la concentración de colesterol a menos de 130 mg/dl, o menos si el paciente tiene ya enfermedad coronaria. Es posible estimular el gen normal que poseen los pacientes homocigotos, por lo que las resinas que fijan ácidos biliares y las estatinas son eficaces. También es útil el ácido nicotínico. Con frecuencia se requiere tratamiento combinado con dos fármacos, e incluso pueden ser necesarios tres. Aunque la dieta por sí sola no es suficiente para los heterocigotos con HF, el reducir la ingesta de ácidos grasos saturados y colesterol disminuye la concentración de LBD y reduce la cantidad de fármacos requeridos. Estudios realizados en animales han demostrado que las dietas ricas en grasa suprimen la actividad del receptor de LBD.⁴ Otra forma de estimular la síntesis de receptores de LBD es evitando que las sales biliares regresen al hígado por medio de una cirugía de derivación ileal, pero este tratamiento es un poco obsoleto con la disponibilidad de medicamentos reductores de la LBD. Se ha demostrado que los xantomas tendinosos desaparecen cuando la concentración de LBD se mantiene en un rango adecuado. La reducción agresiva del colesterol de la LBD en hombres y mujeres que tienen hipercolesterolemia familiar heterocigota puede inducir regresión de la aterosclerosis coronaria.⁶⁹

DEFECTO FAMILIAR EN LA APOLIPOPROTEINA B-100

La apo B-100 defectuosa es otra causa genética de elevación en la concentración de LBD. No se conoce la prevalencia de esta enfermedad, pero se calcula que es de uno en 500 a 700 personas. La estructura y función de los receptores de LBD es normal en estos pacientes, y se produce y secreta una apo B-100 de longitud normal, pero que se fija en forma defectuosa a los receptores, por lo que se acumula LBD en el plasma. Los individuos afectados tienen un cuadro clínico que puede ser indistinguible del de la hipercolesterolemia familiar heterocigota: tienen hipercolesterolemia grave, pueden formar xantomas tendinosos, y desarrollan aterosclerosis prematura. Al parecer, el tratamiento con estatinas disminuye la concentración de colesterol de LBD en los enfermos con este padecimiento.⁷⁰ Se requieren pruebas especializadas, disponibles solo en laboratorios de investigación, para identificar a los individuos afectados.

HIPOBETALIPOPROTEINEMIA Y ABETALIPOPROTEINEMIA FAMILIARES

La hipobetalipoproteinemia familiar puede ser causada por diferentes mutaciones del gen de la apo B, que interfieren con la traslocación de la molécula completa y funcional de apo B-100. Se requiere que la molécula esté completa para la síntesis y secreción de LMBD en el hígado, por lo que a diferencia de los pacientes con apo B-100 defectuosa, los heterocigotos suelen estar asintomáticos, tienen concentraciones de colesterol de LBD de un cuarto a un tercio de lo normal y su riesgo de enfermedad coronaria es menor.³ Los homocigotos tienen diversos síntomas, y los más afectados son difíciles de distinguir de los enfermos con abetalipoproteinemia.

La abetalipoproteinemia es un síndrome autosómico recesivo poco frecuente en el cual la apo B se sintetiza en forma normal, pero en donde la síntesis y secreción de las lipoproteínas que la contienen están alteradas. Los individuos afectados tienen concentraciones muy bajas de colesterol y triglicéridos, esteatorrea, acantosis, retinopatía degenerativa y enfermedad neuromuscular progresiva.

DISBETALIPOPROTEINEMIA

La disbetalipoproteinemia, también llamada hiperlipoproteinemia tipo III y enfermedad de franja beta ancha, se define como la presencia de partículas de LMBD que migran hacia la posición beta en la electroforesis (en condiciones normales, las partículas de LMBD migran hacia la posición pre-beta). Las partículas de LMBD-beta están formadas por quilomicrones y remanentes de LMBD. La disbetalipoproteinemia está causada en parte por una apo E mutante que impide la captación hepática de las lipoproteínas que la contienen y que disminuye la conversión de LMBD a LDI y LBD. Sin la presencia de algún defecto genético, hormonal o ambiental adicional, los remanentes no se acumulan en grado suficiente como para causar hiperlipidemia porque son depurados por receptores hepáticos que también se fijan, aunque con menos avidez, a las apo B-48 y apo B-100. La disbetalipoproteinemia se presenta cuando el defecto de la apo E se combina con algún defecto genético o adquirido que causa sobreproducción de LMBD (como la obesidad o la HCF) o disminución en la actividad de los receptores de LBD, como la HF heterocigota.⁶⁰

Existen tres alelos comunes para la apo E: E2, E3 y E4. Estos alelos se encuentran en cualquiera de seis posibles combinaciones. La apo E3 y apo E4 se unen con más avidez al receptor de LBD que la apo E2, que es la forma mutante de apo E responsable de este padecimiento. El genotipo E2/E2 se encuentra en el uno por ciento de la población caucásica, y virtualmente en todos los individuos con disbetalipoproteinemia. Se desarrolla hiperlipoproteinemia en sólo uno por ciento de las personas con genotipo E2/E2. Se han descrito otras mutaciones raras de la apo E, que parecen producir el mismo síndrome que la homocigocidad E2/E2.⁷¹

Los individuos con disbetalipoproteinemia tienen aumento tanto en el colesterol como en los triglicéridos, y tienen propensión para desarrollar enfermedad coronaria prematura. Por motivos no conocidos, estas personas tienen también mayor riesgo de enfermedad vascular periférica. La hiperlipidemia no se presenta antes de la edad adulta. Los xantomas palmares (xantoma astriata palmaris), coloración amarillo-naranja de los surcos de la palma, son patognomónicos de la disbetalipoproteinemia, pero no siempre están presentes. Con frecuencia se observan xantomas tuboeruptivos en sitios de presión, sobre todo en codos, glúteos y rodillas. Pueden existir xantomas tendinosos, el xantelasma es raro. Suele asociarse obesidad, y la diabetes o el hipotiroidismo pueden enmascarar la enfermedad.

Debe sospecharse diagnóstico de disbetalipoproteinemia en cualquier individuo con aumento del colesterol total y de los triglicéridos, aumento en la concentración de colesterol de LMBD, y disminución en la concentración de colesterol de LBD y LAD. Los niveles de colesterol y triglicéridos varían de 300 a 500 mg/dl y son más o menos equivalentes, excepto durante las exacerbaciones agudas, cuando predomina la hipertrigliceridemia. En la electroforesis se observa migración beta de las LMBD, y la ultracentrifugación demuestra que la relación entre colesterol de las LMBD y triglicéridos de las

mismas es mayor de 0.3. El diagnóstico definitivo se realiza al detectar el genotipo E2/E2 por enfoque isoeléctrico. Deberá excluirse la presencia de diabetes e hipotiroidismo.

El tratamiento de la disbetalipoproteinemia es básicamente el mismo de las otras hipertrigliceridemias: reducir el peso hasta el ideal, optimizar el control de la glucosa si coexiste diabetes y evitar el alcohol, estrógenos y otros fármacos que aumenten los triglicéridos. La dieta debe ser baja en grasas totales, grasas saturadas, colesterol y carbohidratos simples. Los pacientes deben realizar ejercicio en forma regular. Si la hiperlipidemia no mejora con estas medidas, el gemfibrozil, el ácido nicotínico (niacina) y las estatinas han demostrado ser eficaces. Por lo general, la disbetalipoproteinemia responde con facilidad al tratamiento, y se ha observado regresión de los xantomas.

SINDROMES PRIMARIOS DE BAJA CONCENTRACION DE LAD

La concentración baja de LAD puede ser causada por menor síntesis, mayor catabolismo o ambos. Es probable que la menor síntesis facilite la aterosclerosis, pero el catabolismo rápido no. En muchos de los trastornos primarios de baja concentración de LAD no se ha definido bien el metabolismo de la LAD. La deficiencia de aciltransferasa de lecitina-colesterol es una enfermedad autosómico recesiva que es consecuencia de la ausencia de aciltransferasa de lecitina-colesterol o de la presencia de una forma inactiva de esta enzima en el plasma de los homocigotos afectados. Los heterocigotos tienen disminuciones leves de las LAD. En la forma homocigota no existe LAD₂ madura porque el colesterol libre no puede ser esterificado ni transportado hacia el núcleo de la LAD₃. Sólo existen formas tempranas de LAD, y su concentración suele ser de alrededor de 5 mg/dl. Los niveles de LMBD y LBD son normales. Los homocigotos sufren anemia, opacificación corneal e insuficiencia renal. Se ha reportado enfermedad coronaria prematura.

La enfermedad de ojo de pescado es un padecimiento poco frecuente causado por deficiencia parcial de la aciltransferasa de lecitina-colesterol. Los pacientes tienen LAD bajas, elevaciones moderadas de los triglicéridos (250 a 350 mg/dl), LMBD y LBD ricas en triglicéridos y opacificación corneal severa.⁷²

La enfermedad de Tangier es un padecimiento autosómico recesivo causado por un defecto molecular desconocido que provoca deficiencia severa o ausencia de LAD. Las concentraciones de triglicéridos son normales o elevadas, y se acumula éster colesteril en los tejidos. Entre las manifestaciones clínicas destacan hipertrofia amigdalina de color naranja, esplenomegalia y neuropatía periférica. A pesar de que los niveles de LAD son muy bajos, la frecuencia de enfermedad coronaria no está aumentada en estos pacientes.

Los defectos moleculares de la apo A-I ocasionan un nivel bajo de LAD. Cuando estos defectos son aislados no siempre se asocian con un mayor riesgo de aterosclerosis. La apo A-I_{Milano} es una forma mutante de apo A-I que se asocia con concentraciones muy bajas de LAD (7 a 14 mg/dl) y niveles altos de triglicéridos, pero no con mayor riesgo de enfermedad coronaria.⁷³ La mutación causa mayor afinidad de la apo A-I por el colesterol, causando catabolismo acelerado y mayor captación del mismo en los tejidos.⁷⁴ Una enfermedad genética diferente con deficiencia severa de apo A-I y ausencia de apo C-III causa xantomas tendinosos, opacificación corneal y enfermedad coronaria prematura.⁷⁵

Es frecuente que las causas primarias de hipertrigliceridemia causen disminución en la concentración de LAD. Como se analizó antes, se requiere de la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos para la producción de partículas maduras de LAD. La existencia de un padecimiento específico y monogénico de hipoalfalipoproteinemia familiar es motivo de controversia. Este término ha sido usado para describir a miembros de familias con concentraciones de LAD que se encuentran en la percentila 10, con o sin hipertrigliceridemia asociada.

HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGENICA

La mayoría de los individuos con concentración de colesterol por arriba de la percentila 95 no tienen una causa monogénica o secundaria identificable, y caen dentro de la categoría mal definida de hipercolesterolemia poligénica.⁶² Estos pacientes se distinguen de los heterocigotos con HF o HCF porque no tienen antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura. Cuando se conozca más en relación con la biología molecular de la hipercolesterolemia, podrá encontrarse que estos individuos tienen una o más alteraciones específicas, como aumento en la absorción de colesterol, defectos leves en la función de los receptores de LBD o en la estructura de la apo B, o reducción del número de receptores de LBD por la interacción de múltiples causas genéticas o ambientales. Después de descartar causas secundarias, estos pacientes deben recibir el tratamiento estándar para el aumento en el colesterol de LBD .

Alteraciones secundarias del metabolismo de los lípidos

Las disbetalipoproteinemias secundarias son causadas por defectos adquiridos del metabolismo de los lípidos que causan hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, o hiperlipidemia combinada, con o sin disminución del nivel de LAD [*ver tabla 4*]. La hipertrigliceridemia secundaria puede ser lo suficientemente grave como para causar quilomicronemia. Cuando la dislipoproteinemia es originada por un medicamento, éste deberá suspenderse siempre que sea posible. Las dislipoproteinemias secundarias causan las mismas alteraciones que las dislipoproteinemias primarias, esto es, aterosclerosis y pancreatitis.

Tabla 4 Causas secundarias de alteraciones de las lipoproteínas

Causa		LMBD	LBD	LAD	Fisiopatología
Metabólica/ Endócrina	Diabetes mellitus*	+++	o/+	--	Aumento de la producción de LMBD, disminución en la actividad de lipasa de lipoproteína
	Hipotiroidismo	+	+++	--	Disminución en la actividad del receptor de LBD, disminución en la actividad de la lipasa de lipoproteína
	Obesidad	++	+	--	Aumento en la producción de LMBD
	Anorexia nerviosa	o	++	o	Disminución en la excreción biliar del colesterol y ácidos biliares
	Embarazo*	++	++	+/-	Aumento de la producción de LMBD y disminución de la actividad de la lipasa de lipoproteína por múltiples cambios hormonales
	Infarto agudo del miocardio	+	--	--	Desconocida
Renal	Síndrome nefrótico	++	+++	--	Aumento en la secreción de apo B 100, disminución en la actividad de la lipasa de lipoproteína
	Insuficiencia renal en diálisis*	+++	o	--	Disminución en la actividad de la lipasa de lipoproteína
Hepática	Cirrosis biliar primaria ⁺	o	o	--	Regurgitación de colesterol biliar y fosfolípido hacia el plasma, formando lipoproteína X, disminución en la actividad de la lipasa hepática

* Puede asociarse con quilomicronemia si existe algún padecimiento primario concomitante que cause hipertrigliceridemia.

⁺Los niveles de colesterol están muy elevados (300-2,000 mg/dl) en la enfermedad avanzada, la obstrucción biliar extrahepática puede causar el mismo patrón.

La diabetes mellitus causa aumento en la síntesis y reducción en el catabolismo (debido a disminución en la actividad de la lipasa de lipoproteína) de las LMBD, lo que produce hipertrigliceridemia y disminución en la concentración de LAD. Las LBD están normales o aumentadas. Se produce quilomicronemia en ayuno cuando existe alguna forma primaria o secundaria de hipertrigliceridemia. Las LMBD y los quilomicrones compiten en su unión a la lipasa de lipoproteína, y pueden acumularse ambas lipoproteínas. La disminución en las LAD es consecuencia de la menor lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, que proporcionan componentes para la síntesis de LAD. La dislipoproteinemia se presenta tanto en la diabetes insulínica independiente como en la no insulínica independiente. Las concentraciones de lípidos deben normalizarse al tratar la diabetes, si esto no sucede deberán buscarse causas adicionales. En los diabéticos con hipertrigliceridemia persistente, el gemfibrozil es adecuado porque aumenta la actividad de la lipasa de lipoproteína y quizá reduce la secreción de LMBD en el hígado. Por lo general debe evitarse el ácido nicotínico, en especial en diabéticos no insulínica independientes, porque aumenta la hiperglucemia.⁷⁶ Las estatinas también son eficaces para la dislipemia de la

diabetes.⁷⁶

El hipotiroidismo causa un aumento severo de las LBD por disminuir la actividad del receptor, y con frecuencia provoca hipertrigliceridemia con reducción asociada de las LAD secundaria a una menor actividad de la lipasa de lipoproteínas.⁷⁷ También pueden acumularse remanentes de quilomicrones y LMBD, causando una disbetalipoproteinemia de tipo III. La dislipoproteinemia del hipotiroidismo se corrige con el tratamiento sustitutivo de hormonas tiroideas.

El síndrome nefrótico causa aumento en la secreción hepática de las lipoproteínas que contienen apo B-100 (i.e., LMBD) en respuesta a la pérdida de albúmina y otras proteínas en la orina. La síntesis hepática de colesterol también está aumentada, y esto puede disminuir el número de receptores hepáticos de LBD y la depuración de las LBD circulantes. Existe un aumento severo de la concentración de LBD y, en las etapas tardías del padecimiento pueden aumentar también las LMBD, lo que se asocia a un nivel bajo de LAD por la alteración de la lipólisis.⁷⁸ Los pacientes con síndrome nefrótico tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria debido a la hipercolesterolemia, y la alteración de los lípidos debe tratarse en forma agresiva cuando el pronóstico general del paciente es bueno. La dieta, la pérdida de peso y el ejercicio pueden mejorar las concentraciones de lipoproteínas, pero casi siempre se requieren medicamentos para alcanzar los niveles ideales. Las resinas fijadoras de ácidos biliares son eficaces para disminuir la concentración de LBD en los enfermos nefróticos, pero si se utilizan como agentes únicos, no disminuyen las LBD lo suficiente y pueden aumentar la hipertrigliceridemia. El ácido nicotínico debe ser útil porque inhibe la secreción hepática de las lipoproteínas que contienen apo B-100; sin embargo, su uso no ha sido estudiado en forma suficiente. Las estatinas pueden ser eficaces en los pacientes con síndrome nefrótico, aunque tampoco existe mucha experiencia respecto a su uso. Suele requerirse un tratamiento combinado para reducir la concentración de LBD, y la más eficaz es la de una resina más una estatina.

La insuficiencia renal crónica produce hipertrigliceridemia como resultado de la deficiencia de lipasa de lipoproteínas (LLP) y de la lipasa hepática de triglicéridos.⁷⁸ Las concentraciones de triglicéridos suelen ser de 200 a 750 mg/dl, y las de LAD son bajas. El riesgo de enfermedad coronaria es mayor que el de la población general. Debe probarse el tratamiento no farmacológico antes de considerar administrar medicamento, a menos de que la concentración de triglicéridos sea mayor a 1,000 mg/dl. El tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia en la insuficiencia renal crónica es motivo de controversia por la diferencia de opiniones en relación con el papel de la hipertrigliceridemia en la aterogénesis. Se ha demostrado que el gemfibrozil, un medicamento que aumenta la actividad de la lipasa de lipoproteína, es útil en estos casos. En vista de que se excreta por vía renal, la dosis debe reducirse para evitar aumentar el riesgo de miopatía. El uso de ácido nicotínico y estatinas en casos de insuficiencia renal crónica no ha sido aún bien estudiado.

En sus etapas tempranas la cirrosis biliar primaria causa elevación leve de las LMBD y LBD, y aumento importante de las LAD. Al empeorar la enfermedad existe aumento severo de colesterol por la regurgitación de bilis hacia el plasma, lo que crea una partícula anormal de lipoproteína que es rica en colesterol libre y fosfolípidos, llamada lipoproteína X. La alteración en la actividad hepática de la lipasa de triglicéridos y de la esterificación del colesterol contribuye a la dislipoproteinemia. La lipoproteína X puede ser causada también por otras formas de ictericia obstructiva.

El consumo de alcohol aumenta la producción hepática de triglicéridos al aumentar la disponibilidad de ácidos grasos libres por varios mecanismos.⁷⁹ Los ácidos grasos en exceso son incorporados a triglicéridos, que a su vez se agregan a las partículas de LMBD, que son secretadas en mayor cantidad. Si la actividad de la LLP se altera por algún padecimiento coexistente, las LMBD se acumulan y compiten con los quilomicrones por los sitios de la unión de la lipasa de lipoproteína, provocando quilomicronemia.⁷⁷ El alcohol también aumenta la concentración de LAD, y este efecto puede explicar la asociación entre el uso moderado y regular del alcohol con un menor riesgo de enfermedad coronaria. Existen estudios que han demostrado que la LAD₂, la LAD₃, o ambas subfracciones, aumentan con el consumo de alcohol,⁷⁷ lo mismo que la concentración de apo A-1. El alcohol no tiene efectos significativos sobre las concentraciones de LBD.

Los anticonceptivos orales que contienen combinaciones de estrógenos y progesterona tienen efectos variables sobre las lipoproteínas, dependiendo de la combinación específica. Los estrógenos tienden a aumentar las LMBD y LAD, y a disminuir las LBD. Los progestágenos tienden a disminuir las LAD y aumentar las LBD, pero su efecto varía en forma muy importante. La sustitución posmenopáusica de estrógenos disminuye la LBD y aumenta la LAD, la adición de progesterona para proteger el útero disminuye estos efectos, pero no los elimina.⁸⁰ Los estrógenos también aumentan los niveles de triglicéridos, en especial en mujeres con sobrepeso, lo que obliga a vigilarlos.

Enfoque práctico para los trastornos comunes

La mayoría de los pacientes con un trastorno de los lípidos tienen uno de tres patrones generales: predominio de aumento en el colesterol causado por elevación en la concentración de LBD, una hiperlipidemia combinada con aumento de triglicéridos y colesterol, o elevación predominante de los triglicéridos con nivel normal o bajo de LBD. En esta sección se analizará también un trastorno menos frecuente, la reducción aislada de colesterol de LAD.

PACIENTES CON AUMENTO DEL COLESTEROL

Los pacientes con concentración elevada de colesterol tienen una concentración de colesterol de LBD mayor de 130 mg/dl, pero nivel de triglicéridos normales (< 200 mg/dl). La concentración de colesterol de LAD es variable, pero puede ser normal. Los trastornos de los lípidos en estos pacientes suelen descubrirse por escrutinio de rutina. Aunque algunos observadores han puesto en duda la relación costo-eficacia de realizar escrutinio a varones y mujeres jóvenes en busca de hipercolesterolemia,⁸¹ la gran prevalencia del aumento en el colesterol asociado a LBD y total en plasma en los Estados Unidos justifica realizar estudios de escrutinio en la población, según lo recomiendan el NCEP y otras autoridades. Este tipo de escrutinio también es adecuado si el paciente tienen alguna preocupación especial sobre su estado de riesgo o si existen antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular a edades tempranas o alteraciones de lípidos. El tratamiento de los pacientes con concentraciones de colesterol total por debajo de 240 mg/dl y que no tienen otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular deben consistir en modificar la dieta, el peso corporal y realizar ejercicio.

Intervención dietética

Con frecuencia los médicos se sienten frustrados cuando aconsejan a sus pacientes cambiar su dieta, porque esta medida produce cambios muy pequeños en la concentración de colesterol en muchos pacientes. En la experiencia de los autores, el colesterol de LBD sí puede mejorar mucho con la dieta y el cambio en el estilo de vida, dependiendo en parte de la dieta basal y el grado de cambio. A pesar de ello, muchos pacientes tienen dificultades para controlar su peso y mantener una dieta baja en grasas y un programa regular de ejercicio. Antes de optar por el tratamiento farmacológico, el médico debe considerar varios factores, sobre todo el riesgo cardiovascular global del individuo y los riesgos conocidos y desconocidos del tratamiento farmacológico. El riesgo puede cuantificarse usando los niveles de los factores de riesgo a partir de los resultados de estudios epidemiológicos.⁸² También debe considerarse que las variaciones de laboratorio pueden ocultar las reducciones pequeñas en la concentración de colesterol, que una disminución del cinco por ciento en el nivel de LBD disminuye el riesgo de enfermedad coronaria en un 10 por ciento (un efecto significativo), y que el seguimiento regular puede ayudar a maximizar los cambios a largo plazo en el estilo de vida. Con frecuencia es adecuado conformarse con un nivel más alto de colesterol que el ideal si los riesgos del siguiente nivel de tratamiento superan los beneficios probables. Los médicos deben insistir en la dieta y el ejercicio, y pueden ayudar a disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular en la población sin prescribir medicamentos en forma excesiva.

Las normas del NCEP indican modificar la dieta si el nivel de colesterol de las LBD es mayor de 160 mg/dl (130 mg/dl si

se asocian otros dos factores de riesgo) y administrar tratamiento farmacológico si la concentración es mayor de 190 mg/dl después de la modificación en la dieta (160 mg/dl en presencia de otros dos factores de riesgo). En presencia de enfermedad vascular conocida, el objetivo debe ser lograr una concentración de colesterol de LBD de 100 mg/dl. Estas cifras son razonables, pero los autores recomiendan individualizar las cifras límite en cada paciente.⁸² Por ejemplo, la concentración de colesterol de LBD tiende a aumentar con la edad, por lo que los límites deben ser menores en los pacientes jóvenes.⁸³ Sin embargo, el tratamiento farmacológico es inapropiado para la mayoría de los varones jóvenes y mujeres premenopáusicas que tienen concentraciones de colesterol de LBD por debajo de 220 mg/dl y no tienen otros factores de riesgo. La presencia de comorbilidad importante (v.gr., enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave o insuficiencia cardíaca) debe moderar la agresividad del médico, lo mismo que un aumento marcado en la concentración de colesterol de LAD (v.gr., > 70 mg/dl).⁸⁴ Una concentración de colesterol de LAD por debajo de 35 mg/dl justifica esfuerzos más intensos para disminuir la concentración de LBD, así como el aumento de la Lp(a).

La mayoría de los pacientes con aumento en la concentración de colesterol de LBD no tienen un padecimiento primario de los lípidos, la elevación refleja sólo la susceptibilidad del metabolismo de lípidos en el humano a la ingesta de grasas saturadas y colesterol, a la obesidad y a la falta de ejercicio. Puede sospecharse un padecimiento primario si existe una clara historia familiar de enfermedad aterosclerótica o alteraciones de lípidos, o si se encuentran xantomas tendinosos, pero esta diferencia tiene poca utilidad terapéutica, por lo menos al principio. También hay que tener en cuenta las causas de hipercolesterolemia secundaria [*ver tablas 4 y 5*], aunque la mayoría son evidentes, y se aconseja realizar pruebas de detección de hipotiroidismo.

Tabla 5 Efectos de algunos fármacos sobre las concentraciones de lipoproteínas

Fármaco	LMBD	LBD	LAD
Alcohol*	+	0	+
Estrógenos*	+	-	+
Andrógenos	0	+	-
Progestágenos [†]	0	+	-
Esteroides*	+	0/+	+
Retinoides*	+	+	-
Ciclosporina	0	+	0
Diuréticos tiacídicos*	+	+	0/-
Bloqueadores beta (sin ASI)*	+	0	-
Bloqueadores beta (con ASI)	0	0	0/+
Bloqueadores alfa	0/-	0/-	0/-
Bloqueadores alfa-beta	0	0	0
Bloqueadores de los canales del calcio	0	0	0
Simpaticolíticos centrales	0/-	0/-	0
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	0	0	0

* Puede asociarse con quilomicronemia si coexiste alguna alteración primaria o secundaria que cause hipertrigliceridemia.

[†] Los de la serie 19-nortestosterona (i.e., noretindrona, norgestrel) son peores que la medroxiprogesterona.

ASI = actividad simpaticomimética intrínseca.

El tratamiento inicial para el aumento en el colesterol de LBD consiste en disminuir las grasas saturadas y el colesterol de la dieta; con frecuencia es útil la ayuda de un nutriólogo, así como el material escrito de diferentes tipos. Algunos pacientes están muy motivados para modificar su dieta (con objeto de evitar los medicamentos), y una dieta con un contenido total de grasa de menos del 20 por ciento de las calorías suele disminuir la concentración de colesterol de LBD en la mayor parte de los casos. Otros pacientes tienen menos interés, pero se recomienda intentar la modificación dietética por lo menos durante seis meses antes de iniciar tratamiento farmacológico, a menos de que el paciente tenga enfermedad coronaria diagnosticada o una concentración de colesterol de LBD que exceda en forma constante los 200 mg/dl. La reducción de grasas en la dieta disminuye tanto el colesterol de LAD como el de LBD,⁸⁵ pero la reducción en la LAD es causada por aumento en el catabolismo de estas lipoproteínas, lo que puede aumentar el transporte inverso de colesterol.⁸⁶ No se sabe que la disminución de las LAD por la dieta sea dañina.⁸⁷ El control de peso y el ejercicio pueden minimizar la reducción o incluso aumentar la concentración de LAD en los pacientes con una dieta baja en grasas.⁸⁵

Tratamiento farmacológico

Las resinas fijadoras de ácidos biliares y las estatinas son los medicamentos que se recomiendan de inicio para disminuir

el colesterol de LBD. Los autores prefieren las resinas en pacientes jóvenes y en quienes tienen indicaciones limítrofes para usar medicamentos por su poca toxicidad potencial. Sin embargo, la constipación y las molestias consecuentes hacen que estos fármacos sean poco tolerados, por lo que el médico deberá animar al paciente para que los use. La constipación puede mejorar si se agrega fibra a la dieta (en especial cereal de avena⁸⁸) o una preparación de psyllium,⁸⁹ además de que ambos contribuyen a disminuir la LBD. Con frecuencia las estatinas tienen mejor costo-beneficio y se asocian con mayor cumplimiento del paciente que las resinas, además de que se ha demostrado que disminuyen la mortalidad total.¹⁹ Por lo tanto, está justificado emplearlas en pacientes de mayor riesgo (v.gr., en prevención secundaria) y en enfermos con historia de constipación u otras contraindicaciones relativas al tratamiento con resinas. Las estatinas también disminuyen las concentraciones de triglicéridos y aumentan en forma modesta los niveles de LAD. La niacina también es muy eficaz para disminuir el colesterol de LBD, pero por sus muchos efectos adversos suele reservarse para pacientes con hiperlipidemia combinada, nivel bajo de LAD o ambos, o para pacientes que no toleran los otros dos tipos de fármacos. Muchos pacientes requieren de tratamiento combinado para lograr concentraciones de colesterol de LBD menores de 130 mg/dl (100 mg/dl para los pacientes con enfermedad vascular conocida), las resinas y las estatinas son sinérgicas en su efecto sobre el colesterol de LBD, y la niacina puede combinarse con resinas, estatinas o ambas (con cierta precaución por la asociación con miositis al usar estatinas).

PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA COMBINADA

En la hiperlipidemia combinada, tanto la concentración de colesterol como la de triglicéridos está elevada. Típicamente la concentración de triglicéridos varía entre 200 y 800 mg/dl, la de LBD es mayor de 100 mg/dl y la de LAD menor de 40 mg/dl. La hiperlipidemia combinada parece incluir varios trastornos genéticos que están mal caracterizados. Algunos pacientes simplemente muestran dos trastornos frecuentes simultáneos, la elevación poligénica de colesterol de LBD y la hipertrigliceridemia inducida por sobrepeso. Otros enfermos pueden tener hiperlipidemia familiar combinada, que se diagnostica solo por medio de estudios familiares.³³ Otro subgrupo de pacientes muestra varios factores de riesgo cardiovasculares que incluyen obesidad central, hiperinsulinemia, hipertensión y las alteraciones de lípidos consistentes en elevación de triglicéridos y reducción del colesterol de LAD.⁹⁰ Los pacientes afectados parecen tener niveles elevados de partículas de LBD pequeñas y densas,³² que son susceptibles a la oxidación y pueden ser muy aterogénicas. Los pacientes con hiperlipidemia combinada parecen tener mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, pero existen pocos estudios intervencionistas dirigidos a este subgrupo de pacientes.

La evaluación inicial incluye la medición de otros factores de riesgo cardiovascular y una historia familiar detallada. La presencia de enfermedad cardiovascular prematura en la historia familiar es un marcador importante de mayor riesgo. El escrutinio de estos pacientes en busca de causas secundarias de trastornos de lipoproteínas [ver tablas 4 y 5] es importante antes de iniciar el tratamiento.

Cambios de comportamiento

El ejercicio y la pérdida de peso son las intervenciones de comportamiento más importantes porque la mayoría de los pacientes con hiperlipidemia combinada tienen exceso de peso y porque inclusive las pérdidas pequeñas de grasa corporal (3 a 6 kg) disminuyen en forma importante el nivel de triglicéridos, y con frecuencia producen un incremento pequeño en la concentración de LAD.⁹¹ Por supuesto, los pacientes con factores de riesgo como hiperinsulinemia o hiperglucemia e hipertensión se beneficiarán aún más en todos los factores de riesgo por la pérdida de peso inducida por el ejercicio. Por lo tanto, el médico debe hacer su mayor esfuerzo para convencer al paciente de aumentar el nivel de ejercicio e intentar disminuir de peso. Las visitas frecuentes y el seguimiento telefónico pueden ser útiles para el mayor cumplimiento por parte del paciente.

Debe restringirse la grasa saturada en la dieta en los pacientes con hiperlipidemia familiar, y esta restricción puede

ayudar a disminuir la concentración de colesterol de LBD. Sin embargo, algunos pacientes presentan exacerbación de su hipertrigliceridemia si reducen su ingesta total de grasa en la dieta a menos de 25 a 30 por ciento de calorías. Estos pacientes pueden beneficiarse por aumentar la ingesta de grasas no saturadas (i.e., grasas vegetales) en un grado moderado, aunque cuando la dieta baja en grasa se asocia con pérdida de peso, es raro que aumente la concentración de triglicéridos.

Tratamiento farmacológico

Existen pocos estudios clínicos para guiar el tratamiento farmacológico de la hiperlipidemia combinada, y la mayoría de éstos se enfocan a la elevación en el colesterol de LBD. El *Helsinki Heart Study* incluyó hombres con concentraciones de colesterol no de LAD mayor de 200 mg/dl y mostró beneficio del gemfibrozil sobre las tasas de enfermedad cardiovascular, pero no sobre la mortalidad total.⁴⁷ En este estudio, los pacientes con hiperlipidemia combinada parecieron beneficiarse del tratamiento en forma semejante a otros pacientes,⁴⁷ pero el número de enfermos con hiperlipidemia combinada fue relativamente pequeño y estos análisis a posteriori pueden ser equívocos. Los autores consideran adecuado emplear medicamentos en los pacientes que son candidatos al mismo por su concentración de colesterol de LBD y en los que tienen enfermedad cardiovascular conocida, varios otros factores de riesgo cardiovasculares o una historia familiar clara de enfermedad cardiovascular prematura. El tratamiento de elección para la hiperlipidemia combinada es la niacina, que produce cambios benéficos en todas las fracciones de lípidos, en especial al disminuir el colesterol de LBD y quizá disminuyendo en forma selectiva el colesterol de LBD de partículas densas y pequeñas (una excepción importante es que la niacina puede empeorar el metabolismo de la glucosa en pacientes diabéticos).⁹² Las estatinas también pueden ser útiles en este trastorno si la concentración de triglicéridos es menor de 200 mg/dl, ya que causan reducción modesta en la concentración de triglicéridos, pequeño incremento en el nivel de LAD y reducción en el nivel de LBD (la atorvastatina es la estatina más potente para disminuir el nivel de triglicéridos). Las resinas pueden ser útiles en la hiperlipidemia combinada como tratamiento adyuvante para las concentraciones elevadas de colesterol de LBD después de que se ha controlado el nivel de triglicéridos. Por último, los fibratos reducen el nivel de triglicéridos y aumentan el de LAD, pero su efecto sobre el colesterol de LBD es variable.

PACIENTES CON AUMENTO EN LOS TRIGLICERIDOS

Los pacientes con triglicéridos elevados se distinguen de las personas con hiperlipidemia combinada por sus niveles de triglicéridos más altos (con frecuencia > 1,500 mg/dl) y colesterol de LBD normal (< 100 mg/dl y con frecuencia < 80 mg/dl). Los niveles de colesterol de LAD casi siempre son bajos. Este patrón de alteración de lípidos incluye a la hipertrigliceridemia familiar y a otros padecimientos poco frecuentes. Los enfermos pueden tener mayor riesgo de pancreatitis, aunque según los autores muchos pacientes presentan una historia larga de elevación de triglicéridos y no pancreatitis. Algunos pacientes con hipertrigliceridemia tienen diabetes, y es adecuado investigar la glucemia, aunque la diabetes no causa elevaciones importantes en los triglicéridos a menos que exista cetoacidosis franca (i.e., en la diabetes mellitus dependiente de insulina). Deben considerarse otras causas secundarias de triglicéridos elevados [ver tablas 4 y 5]. La historia familiar puede ser útil para evaluar el riesgo individual de enfermedad cardiovascular.

Muchos pacientes con hipertrigliceridemia son obesos y sedentarios, y se benefician del ejercicio y la pérdida de peso. Como en el caso de la hiperlipidemia mixta, los beneficios de la pérdida de peso son tan importantes que el médico debe ser insistente para lograr que el paciente acepte y cumpla los cambios dietéticos y el programa de ejercicio. La ingesta de alcohol debe reducirse o eliminarse.

Los pacientes que son incapaces de perder suficiente peso como para mantener sus concentraciones de triglicéridos por debajo de 500 a 750 mg/dl tienen riesgo de hipertrigliceridemia que, en concentraciones por arriba de 3,000 mg/dl puede producir pancreatitis e incluso hiperviscosidad. Por lo tanto, la mayoría de los especialistas recomiendan el

tratamiento farmacológico para esos pacientes. Además, los autores dan tratamiento a los pacientes que no pierden peso suficiente y tienen historia familiar de enfermedad cardiovascular o una concentración de colesterol de LAD menor de 35 mg/dl. Tanto la niacina como el gemfibrozil suelen controlar el nivel de triglicéridos y elevar el de LAD. El gemfibrozil puede aumentar la concentración de LBD, y la niacina debe evitarse en los pacientes diabéticos. Si el gemfibrozil eleva la concentración de LBD por arriba de 130 mg/dl, la niacina puede sustituirse por una resina o puede agregarse una estatina. Existe preocupación sobre la seguridad a largo plazo de los fibratos.⁹³ Una tercera opción farmacológica para la hipertrigliceridemia es el suplemento con ácidos grasos omega-3, pero no se conocen del todo la seguridad a largo plazo y el impacto sobre los puntos clínicos finales.

PACIENTES CON BAJA CONCENTRACION DE COLESTEROL DE LAD

No es claro cual debe ser el tratamiento adecuado de los individuos asintomáticos que tienen niveles bajos de LAD acompañados de concentraciones de LBD y colesterol total normales.⁹⁴ Hasta que se notifiquen los resultados de los estudios clínicos de prevención que se realizan en la actualidad, el valor del tratamiento farmacológico para elevar los niveles de LAD en este grupo de pacientes es incierto.

En los pacientes con enfermedad coronaria la meta debe ser disminuir la concentración de LBD a menos de 100 mg/dl, o una reducción de más del 30 por ciento de la basal, aunque sea menor, independientemente del nivel de LAD. En dos estudios de prevención secundaria, los pacientes con niveles basales bajos de LAD se beneficiaron con el tratamiento con estatinas en la misma forma que los que tenían niveles de LAD más altos.^{20,44} Las evidencias de los estudios angiográficos sugieren que el aumento en la concentración de LAD puede inhibir la progresión o inducir regresión de la aterosclerosis coronaria.^{41,42} En los pacientes con enfermedad coronaria y un nivel bajo de LAD deben intentarse primero medidas no farmacológicas para aumentar esta lipoproteína. Si esto falla deberá considerarse el tratamiento farmacológico, aunque no es claro qué medicamento debe elegirse.⁹⁵ La colestiramina y el gemfibrozil aumentan la concentración de LAD en plasma al incrementar la síntesis de partículas de LAD (y de apoA-I),^{96,97} que al parecer facilitan el transporte inverso de colesterol.⁹⁵ El ácido nicotínico, que ha sido empleado en varios estudios angiográficos, disminuye el catabolismo de las LAD⁹⁸ y reduce la concentración de LBD en mayor grado que el gemfibrozil. Las estatinas también reducen los niveles de LBD en forma significativa, pero aumentan los de LAD menos que el ácido nicotínico, aunque al igual que el ácido nicotínico, pueden aumentar la síntesis de LAD.⁹⁹ A menos que la concentración de LBD sea menor de 90 a 100 mg/dl, los autores prefieren el uso de ácido nicotínico en estos pacientes. Cuando los enfermos no lo toleran, usan una estatina, con o sin colestiramina. En los pacientes con niveles de LBD aceptables, el gemfibrozil es una buena opción terapéutica. En todos los casos deben analizarse con el paciente las opciones de tratamiento.

PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA Y LIPOPROTEINAS NORMALES

En ocasiones los pacientes tienen enfermedad coronaria pero ninguna alteración de lipoproteínas u otros factores de riesgo. Sin embargo, debe tenerse cuidado antes de concluir que un paciente hospitalizado con enfermedad coronaria tiene una concentración de LBD baja porque ésta disminuye durante un infarto agudo del miocardio y se reduce en forma dramática cuando los pacientes son sometidos a derivación cardiopulmonar. Los autores también han observado disminución importante en la concentración de LBD cuando los pacientes con dolor torácico (en los que se ha descartado un infarto del miocardio), ayunan, se mantienen en posición supina o reciben hidratación y heparina por vía intravenosa. Por lo general es adecuado obtener los valores previos de lipoproteínas cuando el paciente era externo o medir las lipoproteínas en ayuno cuatro a seis semanas después del infarto, en lugar de confiar en los valores durante la hospitalización para el diagnóstico y el tratamiento.

Cuando se identifica a un paciente con riesgo aparentemente bajo, debe considerarse investigar concentraciones elevadas

de Lp(a) y de homocisteína. Las concentraciones elevadas de Lp(a) pueden aumentar el riesgo de enfermedad coronaria, y esto puede ser totalmente independiente de la concentración de otras proteínas. En pacientes de ascendencia europea, un nivel mayor de 20 mg/dl se considera alto,⁵⁷ y si se encuentra, debe considerarse el tratamiento con niacina o, en las mujeres posmenopáusicas sin contraindicaciones, con estrógenos. El valor predictivo de la Lp(a) en otros grupos étnicos requiere de estudio adicional, pero los niveles por arriba de la percentila 80 pueden considerarse elevados.⁵⁷ La hipermocistinemia, independientemente de la causa, provoca aterosclerosis, quizá por varios efecto directos e indirectos sobre el endotelio vascular.¹⁰⁰ Es raro que los efectos enzimáticos causen elevaciones severas de homocisteína y daño vascular temprano, pero son comunes las elevaciones moderadas, que quizá deriven de causas dietéticas y genéticas. Varios estudios observacionales han encontrado una asociación positiva entre la concentración de homocisteína y la aterosclerosis,^{101,102} pero no existen estudios clínicos aleatorios que analicen el efecto de disminuir los niveles de homocisteína. La concentración de homocisteína en ayuno mayor de 15 µmol/L se asocia con un incremento suficiente en el riesgo en los pacientes con enfermedad vascular como para considerar el tratamiento. Los suplementos de folato, 1 a 5 mg por día, son seguros y casi siempre suficientes para disminuir la concentración de homocisteína a un rango adecuado. No es posible hacer recomendaciones firmes sobre el escrutinio o el tratamiento de las concentraciones elevadas de Lp(a) u homocisteína por ausencia de datos obtenidos en estudios clínicos.

Tratamiento farmacológico de los trastornos de las lipoproteínas

La elección de los medicamentos para los diferentes trastornos de los lípidos debe guiarse por la concentración de triglicéridos [ver tabla 6]. El médico debe también considerar aspectos como los efectos adversos, el costo y la conveniencia [ver tabla 7].

Tabla 6 Enfoque para el tratamiento farmacológico		
Alteración de lípido/lipoproteína	Medicamento aislado	Tratamiento combinado
LBD elevada, triglicéridos < 200 mg/dl	Estatina* Resina Niacina	Estatina + resina Resina + niacina Estatina + niacina**
LBD elevada, triglicéridos 200-400 mg/dl	Estatina* Niacina	Estatina + niacina** Estatina + gemfibrozil§ Niacina + resina Niacina + gemfibrozil
Triglicéridos > 1,000 mg/dl	Niacina Gemfibrozil Acidos grados omega-3	Niacina + gemfibrozil
* Si la LAD es baja, es preferible la niacina. + En pacientes jóvenes son mejores las resinas. ++ Posible mayor riesgo de miopatía, disminuir la dosis de estatina. § Mayor riesgo de miopatía Mayor riesgo de hipertrigliceridemia por la resina.		

Tabla 7 Tratamiento farmacológico de las alteraciones de los lípidos

Colestiramina y colestipol

Indicaciones: Aumento de las LBD con triglicéridos normales

Respuesta: Relacionada con la dosis, disminución de las LBD en un 15 a 30%. La respuesta máxima es evidente a las 2-4 semanas. La LAD aumenta en un 5%. Aumentan los triglicéridos de 5 a 20%, y este aumento puede persistir.

Mecanismo: Estas resinas (de igual eficacia entre sí) se unen a los ácidos biliares en el intestino, interrumpiendo la circulación enterohepática y aumentando su excreción fecal, lo que aumenta la síntesis hepática de ácidos biliares a partir de las reservas de colesterol. Esto aumenta la producción de receptores hepáticos de LBD, con aumento consecuente en la captación de LBD de la circulación y reducción de la concentración de las mismas en plasma. También se incrementa la actividad de la reductasa de HMG-CoA.

Contraindicaciones: Absolutas: ninguna. Relativas: diverticulosis grave con diverticulitis reciente, hemorroides sintomáticas.

Efectos colaterales: Muy frecuentes: constipación, disgeusia, aumento de los triglicéridos. Menos frecuentes: elevación de las aminotransferasas hepáticas, dolor abdominal.

Interacciones medicamentosas: Disminuyen la absorción de algunos fármacos, incluyendo tiacidas, warfarina, digital, tiroxina y bloqueadores beta.

Modo de uso: Iniciar con un paquete o cucharada b.i.d. mezclado con líquido (por lo general jugo) antes de ingerirlo; aumentar hasta la dosis deseada en 1 a 2 semanas. Si se presenta constipación agregar 1 cucharadita de psyllium (v.gr., Metamucil, Fiberol) a la mezcla. Tomar otros medicamentos 1 hr antes o 4 hr después de la resina. Para las tabletas de colestipol, iniciar con 2 g b.i.d.

Dosis: Colestiramina: dosis máxima 24 g/día, b.i.d. o t.i.d.; colestipol: dosis máxima 30 g/día b.i.d. o t.i.d. La dosis t.i.d. es más eficaz, la dosis b.i.d. es más cómoda. La dosis máxima de colestipol es de 16 g/día.

Uso con otros agentes hipolipemiantes: Las resinas fijadoras de ácidos biliares pueden combinarse con ácido nicotínico, lovastatin, gemfibrozil o probucol. La administración simultánea con ácido nicotínico no impide su absorción.

Indicar al paciente que informe sobre dolor o debilidad muscular inexplicable y en estos casos medir la CK para confirmar el diagnóstico de miopatía. No se sabe si la vigilancia de la CK (como de la AST y ALT) tiene algún valor predictivo. Suspender el tratamiento ante cualquier condición médica o quirúrgica aguda que pueda predisponer a rabdomiolisis o insuficiencia renal.

Uso con otros agentes hipolipemiantes: Las estatinas pueden combinarse con resinas fijadoras de ácidos biliares, lo que permite reducir las LBD hasta en 50%. La combinación de lovastatina con un fijador de ácidos biliares y ácido nicotínico (i.e., tratamiento triple) causa reducciones aún mayores en las LBD, pero se requiere precaución al combinar las estatinas con ácido nicotínico, como ya se mencionó antes. La combinación de una estatina con gemfibrozil debe ser cuidadosa. A diferencia de las otras tres estatinas, la absorción de la pravastatina y la fluvastatina disminuye cuando se administran en forma concomitante con resinas. Aunque el efecto clínico de esta interacción puede ser pequeño, se recomienda que la estatina se administre 1 hora antes o 2-4 horas después de la resina.

Niacina

Indicaciones: Aumento en las LBD, los triglicéridos, o ambos.

Respuesta: Dependiente de la dosis; disminución de LBD en 15 a 30%, disminución en triglicéridos de 20 a 50%, aumento en LAD en 20 a 30%. Las concentraciones de lipoproteínas regresan a la basal a las 4 semanas de suspenderlo.

Mecanismo: Inhibe la síntesis de LMBD en el hígado por un mecanismo desconocido; inhibe la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo y aumenta la actividad de la lipasa de lipoproteína.

Contraindicaciones: Absolutas: enfermedad hepática activa, úlcera péptica activa. Relativas: diabetes mellitus, gota, antecedente de úlcera péptica.

Efectos colaterales: Muy frecuentes: eritema cutáneo, prurito.

Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina

Indicaciones: Elevación de LBD; puede ser útil cuando están aumentados tanto las LBD como los triglicéridos.

Respuesta: Dependiente de la dosis; disminuyen las LBD 20 a 50%, aumenta las LAD en un 5 a 10%, disminuyen los triglicéridos un 10 a 35%; la disminución máxima de LBD ocurre en 4 semanas.

Mecanismo: Las estatinas inhiben la reductasa de HMG-CoA, que es la enzima que controla la velocidad de síntesis del colesterol. La menor producción de colesterol en los hepatocitos estimula la síntesis de receptores de LBD y aumenta la captación de remanentes de LMBD y LBD. El aumento en las LAD puede ser causado por mayor síntesis de la apolipoproteína A-I.

Contraindicaciones: Absolutas: enfermedad hepática activa, embarazo y lactancia, aumento persistente e inexplicable en las aminotransferasas séricas. Relativas: evítese en mujeres en edad reproductiva, a menos de que sea muy poco probable que se embaracen. Precaución: no se recomienda el tratamiento para niños. Usese con precaución en adultos con antecedente de enfermedad hepática, abuso de alcohol o deterioro renal; suspéndase si se desarrolla miopatía.

Efectos colaterales: Hepáticos: aumento persistente en las aminotransferasas en el 1 a 2% de los casos (>3 veces el límite superior normal), que se resuelve al suspender el fármaco. Musculares: En raros casos (<1%) se ha reportado con todas las estatinas miopatía no complicada (dolor, debilidad o ambos, más un aumento en la creatina cinasa a 10 veces lo normal). El aumento en la CK y los síntomas se resuelven al suspender el tratamiento. En ocasiones la miopatía puede progresar a rabdomiolisis franca e insuficiencia renal aguda. El riesgo de miopatía aumenta cuando las estatinas se combinan con ciclosporina en pacientes trasplantados o con gemfibrozil, niacina, eritromicina o agentes antimicóticos azoles. El riesgo de miopatía es de 30% en los pacientes trasplantados que reciben ciclosporina y lovastatina; sin embargo, no ha ocurrido miopatía con la combinación de pravastatina y ciclosporina en alrededor de 100 pacientes trasplantados reportados en la literatura. La miopatía parece ser menos común al combinar fluvastina, pravastatina o simvastatina con niacina que para lovastatina con niacina. Las mialgias no complicadas parecen

Frecuentes: molestia abdominal, náusea, vómito, diarrea, malestar, aumento de la glucemia, del ácido úrico y de las pruebas de función hepática. Poco frecuentes: úlcera péptica, hiperpigmentación, acantosis nigricans, hipotensión postural, arritmias, maculopatía. Se ha notificado hepatotoxicidad grave, que es más común si se usa la preparación de liberación prolongada.

Interacciones medicamentosas: Mayor riesgo de miopatía al asociarlo a estatinas.

Modo de uso y dosis: Es preferible emplear el ácido nicotínico cristalino porque la preparación de liberación prolongada se asocia con más molestias digestivas y toxicidad hepática, incluyendo insuficiencia hepática. No se recomiendan las fórmulas de liberación prolongada. Confírmese que la glucemia, ácido úrico y pruebas de función hepática son normales antes de iniciar el tratamiento. Iniciar con 100 mg b.i.d. o t.i.d. con los alimentos. Aumentar la dosis en forma gradual hasta por lo menos 1 g/día. La dosis habitual es de 1.5 a 3.0 g/día en dos a tres dosis divididas y la dosis máxima es de alrededor de 6 g/día, aunque en ocasiones pueden usarse dosis más altas. La elevación asintomática de aminotransferasas hepáticas hasta el doble de los niveles normales superiores no requiere de suspensión del fármaco. Si ocurren efectos colaterales con dosis superiores a 1.5 g/día, considérese reducir la dosis y añadir otro fármaco hipolipemiante, en lugar de suspender el ácido nicotínico.

Para disminuir el eritema cutáneo: (1) administrar siempre con los alimentos, (2) aumentar la dosis en forma gradual, y (3) tomar 80 a 325 mg de aspirina 30 min antes de tomar el ácido nicotínico, y (4) evitar olvidar dosis. Checar la glucemia, el ácido úrico y las pruebas de función hepática una vez que se alcance la dosis de 1.5 g/día y después en forma periódica (tres veces al año) al estabilizar la dosis.

Uso con otros agentes hipolipemiantes: Puede combinarse con resinas fijadoras de ácidos biliares o gemfibrozil. Su absorción no se altera cuando se administra con una resina fijadora de ácidos biliares. Usese con precaución cuando se combine con estatinas.

ser menos comunes con fluvastatina (con tasas de frecuencia indistinguibles a las del placebo).

Otros: erupciones cutáneas, síntomas digestivos, cefalea e insomnio. No hay evidencia de efectos adversos sobre el cristalino humano.

Riesgo de cáncer: excepto por la fluvastatina, estos medicamentos se asocian con tumores hepatocelulares en roedores.

Interacciones medicamentosas: Debido al mayor riesgo de miopatía [ver antes, Efectos colaterales], la combinación de estatinas y ciclosporina, gemfibrozil, niacina, eritromicina y agentes antimicóticos azoles debe evitarse o ser muy cuidadosa. El riesgo de interacción probablemente disminuye al reducir la dosis de estatina, en especial con niacina. La pravastatina (40 mg) y la simvastatina (20 mg) parecen ser seguras cuando se combinan con ciclosporina en pacientes trasplantados. La adición de estatinas a los pacientes tratados con warfarina puede causar aumento en el tiempo de protrombina y mayor riesgo de hemorragia.

Modo de uso: Usese sólo en adultos. Las curvas de dosis-respuesta no son lineales en todas las estatinas, el mayor efecto ocurre al inicio y los incrementos subsecuentes en las dosis tienen un menor efecto. Existen pocos datos de comparación directa, pero la atorvastatina parece tener la mayor dosis respuesta, seguida de la simvastatina, la pravastatina, la lovastatina (que son más o menos equivalentes) y la fluvastatina. La importancia clínica de estas diferencias depende del valor inicial de colesterol y de la cifra ideal. La incidencia de miopatía aumenta con las dosis mayores. El fabricante de la simvastatina ha solicitado la autorización de la dosis de 80 mg. La atorvastatina en dosis altas suele producir mayor reducción de los triglicéridos que otras estatinas.

Dosis: Atorvastatina: iniciar con 10 mg en cualquier momento del día, la dosis máxima diaria es de 80 mg. Fluvastatina: iniciar con 20 mg b.i.d. o al acostarse, con dosis máxima diaria de 80 mg. Lovastatina: iniciar con 20 mg con la cena o b.i.d., la dosis máxima es de 80 mg/día. Pravastatina: iniciar con 20 mg a la hora de acostarse, la dosis máxima es de 40 mg. Simvastatina: iniciar con 10 mg por la noche, la dosis máxima es de 40 mg.

Por lo general se recomienda medir las transaminasas hepáticas al iniciar el tratamiento, a las 6 y 12 semanas, y después periódicamente (i.e., dos veces por año). Si las transaminasas aumentan

Gemfibrozil

Indicaciones: Aumento en los triglicéridos, alteraciones con elevación de triglicéridos y LBD; en ocasiones, como tratamiento adyuvante para el aumento de LBD.

Respuesta: Dependiente de la dosis, disminuye los triglicéridos en 40 a 50%, aumenta la LAD en 20%, el efecto sobre la LBD es variable. En pacientes con hipertrigliceridemia aislada pueden aumentar las LBD con el tratamiento. En pacientes con aumento de las LBD, con o sin aumento de los triglicéridos, las LBD pueden disminuir en un 10%.

Mecanismo: Aumenta la actividad de la lipasa de lipoproteína, puede inhibir la secreción hepática de LMBD.

Contraindicaciones: Absolutas: insuficiencia hepática o renal severa; enfermedad de la vesícula biliar (i.e., litiasis comprobada). Relativa: ninguna.

Efectos colaterales: Frecuentes: molestias digestivas leves (5%). Raras: eosinofilia, erupciones cutáneas, dolor musculoesquelético, visión borrosa, anemia leve, leucopenia, elevación leve en la glucemia y en las pruebas de función hepática. El gemfibrozil aumenta la litogenicidad de la bilis y puede aumentar la formación de cálculos.

Interacciones medicamentosa: Potencializa el efecto de la warfarina, existe una incidencia de 5% de miopatía cuando se administra con lovastatin.

Modo de uso: Usese sólo en adultos. Vigílense las cuentas celulares y las enzimas hepáticas en foma periódica. Si se produce elevación de las LBD a consecuencia del tratamiento de la hipertrigliceridemia aislada, considérese añadir una resina fijadora de ácidos biliares, ácido nicotínico, o sustituir por este último.

Dosis: 600 mg b.i.d. antes de los alimentos.

Uso con otros agentes hipolipemiantes: Puede usarse en combinación con resinas fijadoras de ácidos biliares y ácido nicotínico. Debe evitarse la combinación con estatinas.

a tres veces lo normal el medicamento debe suspenderse.	
---	--

LBD--lipoproteínas de baja densidad LAD--lipoproteínas de alta densidad LMBD--lipoproteínas de muy baja densidad reductasa de HMG-CoA--reductasa de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A CK-creatina cinasa

FARMACOS PARA EL AUMENTO EN LA CONCENTRACION DE COLESTEROL DE LBD

Para el tratamiento de las alteraciones de lípidos en donde el problema principal es el aumento en la concentración de colesterol de LBD (con triglicéridos normales o casi normales), las resinas que fijan ácidos biliares son los medicamentos de elección por su baja toxicidad. Estos fármacos son bastante seguros, pero están disponibles sólo en forma de polvo y deben ser hidratados antes de usarse, o ingerirse en tabletas de dosis baja, lo que los hace incómodos. Muchos pacientes los toleran sin efecto colaterales, lo que aumenta su constancia, siempre y cuando el médico los aliente e indique algunos consejos claves para facilitar el uso del medicamento. Estos consejos incluyen agregar una preparación de psyllium a la resina si ocurre constipación y preparar una dosis de resina y agua (o jugo) para tres días y mantenerla en el refrigerador. Las resinas pueden ser eficaces en dosis bajas,¹⁰³ y se dispone de tabletas de colestipol de 1g, que muchos pacientes prefieren si toman 12 g o menos al día.

Las estatinas son también medicamentos de primera elección para disminuir el nivel de colesterol de LBD. Los autores aún prefieren las resinas en pacientes jóvenes y con riesgo limítrofe, pero las estatinas son muy eficaces y seguras,¹⁹ además de cómodas y relativamente libres de efectos adversos. Las cinco estatinas disponibles son equivalentes respecto a uso, aunque difieren un poco en potencia [ver tabla 7]. El precio de estos agentes está determinado por contratos entre los proveedores y compradores como los HMO, que tienen tanto costos reducidos como menor nivel de flexibilidad para prescribir medicamentos. La combinación de una resina y una estatina es muy eficaz porque aumenta el número de receptores hepáticos de LBD por mecanismos complementarios.

El ácido nicotínico es también eficaz para disminuir el colesterol de LBD, reduciendo la concentración de LMBD y aumentando las LAD. Los autores lo utilizan como medicamento único o en combinación con resinas en pacientes con hiperlipidemia mixta en quienes el uso aislado de resinas puede aumentar la concentración de triglicéridos. El ácido nicotínico tiene muchos efectos colaterales, incluyendo la elevación de las enzimas hepáticas, que deben ser vigiladas en forma periódica. Sin embargo, puede ser eficaz en dosis bajas (1.0 a 1.5 g/día), que muchos pacientes toleran.

Aunque el gemfibrozil aumenta las LAD y disminuye las LMBD y los triglicéridos, es menos eficaz que otros fármacos para disminuir las LBD. Sin embargo, es bien tolerado y puede ser usado en pacientes seleccionados con hiperlipidemia mixta. Los individuos que participaron en el Estudio del Corazón de Helsinki y que se beneficiaron más por el tratamiento con gemfibrozil para la prevención primaria de la enfermedad coronaria, tuvieron una relación de LBD a LAD mayor de 5 y una concentración de triglicéridos por arriba de 200 mg/dl.⁴⁷ Sin embargo, existe preocupación sobre la seguridad de los fibratos.⁹³

FARMACOS USADOS PRINCIPALMENTE PARA EL AUMENTO EN LOS TRIGLICERIDOS

El gemfibrozil es el medicamento mejor tolerado cuando se trata el aumento de triglicéridos y LMBD en ausencia de incrementos significativos en el colesterol de LBD. Como el colesterol de LAD es bajo en estos pacientes, el efecto del

gemfibrozil sobre las LAD es también benéfico. Algunos pacientes experimentan un aumento en el colesterol del LBD con el uso de gemfibrozil (casi siempre cuando las LBD están disminuidas), este efecto parece ser resultado de un mayor catabolismo de las LMBD, que causa aumento en la producción de las LBD. Si las LBD exceden 130 mg/dl, deberá iniciarse tratamiento para disminuirlas. El clofibrato, que es el ácido fibríco original, no se utiliza ya porque se asoció con un gran riesgo no cardiovascular en un estudio clínico. Sin embargo, puede administrarse en algunos pacientes con aumento severo de triglicéridos y que no toleran gemfibrozil o ácido nicotínico. Siempre es importante destacar que el ejercicio y la pérdida de peso son indispensables para controlar el aumento en los triglicéridos, y que nunca deben abandonarse los esfuerzos por modificar estos patrones de vida.

REEMPLAZO ESTROGENICO EN MUJERES POSMENOPAUSICAS

Los estudios epidemiológicos muestran que la incidencia de infarto al miocardio en las mujeres posmenopáusicas que reciben tratamiento sustitutivo con estrógenos es alrededor de la mitad que en las pacientes que no reciben este tratamiento. El estrógeno aumenta la LAD, disminuye la LBD, probablemente disminuye la Lp(a) y el fibrinógeno, e inhibe la oxidación de LBD. Los estrógenos aumentan la producción de triglicéridos, pero no disminuyen su depuración, y no se piensa que esta propiedad sea aterogénica. La adición de una progestina reduce la magnitud del incremento en la concentración de LAD causada por los estrógenos sin oposición, pero también reduce el riesgo de hiperplasia endometrial adenomatosa o atípica en mujeres con útero.⁸³ El tratamiento con estrógenos puede aumentar el riesgo de cáncer de mama, este riesgo parece ser pequeño, pero aumenta con el uso prolongado.¹⁰⁴ Si el beneficio vascular del tratamiento estrogénico alcanza al observado en estudios epidemiológicos, la reducción en el riesgo de enfermedad cardiovascular supera el mayor riesgo de cáncer. En la actualidad se realizan estudios extensos de prevención primaria y secundaria para valorar la eficacia del tratamiento estrogénico en la reducción de eventos coronarios. Hasta que estén listos los resultados, es necesario individualizar la necesidad de tratamiento, tomando en cuenta otras indicaciones para sustitución estrogénica, como osteoporosis y síntomas posmenopáusicos, grado de riesgo de enfermedad coronaria y riesgo potencial del tratamiento estrogénico prolongado. Los lineamientos del NCEP recomiendan el tratamiento estrogénico sustitutivo como una alternativa a los medicamentos hipolipemiantes para mujeres posmenopáusicas que requieren tratamiento farmacológico para disminuir la LBD, pero las evidencias de estudios clínicos favorecen el uso de estatinas, por lo menos en las mujeres con enfermedad coronaria.

ACIDOS GRASOS OMEGA-3 (ACEITE DE PESCADO)

El interés en los aceites de pescado comenzó con la observación de que los esquimales de Groenlandia, que ingieren una dieta rica en grasa (40 por ciento de sus calorías totales), tienen baja incidencia de enfermedad cardíaca. La grasa que existe en el pescado es rica en ácidos grasos no saturados omega-3. El efecto principal de los ácidos grasos omega-3 sobre los lípidos consiste en disminuir los triglicéridos, aunque el efecto sobre la LBD es variable. No se sabe con exactitud qué dosis se requiere para causar modificaciones en los lípidos, en algunos estudios se han utilizado dosis entre 15 a 30 g/día, mientras que en otros se indica que dosis de 2 g/día o menos son eficaces.

En la actualidad existen muchos suplementos de aceite de pescado en el mercado que, por no ser considerados como medicamentos, no están controlados por la FDA. Aún se desconoce si es seguro ingerir cápsulas de aceite de pescado por largo plazo, y no existen evidencias de que los suplementos de aceite de pescado eviten la enfermedad cardíaca.

Aspectos especiales del tratamiento de las alteraciones de los lípidos

TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN MUJERES

Las mujeres tienen un menor riesgo general de enfermedad cardiovascular que los hombres, y esto ha hecho que algunos

médicos consideren que es inapropiado investigar en ellas las concentraciones de colesterol.¹⁰⁵ De hecho, la enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte tanto en hombres como en mujeres, sólo que estas últimas mueren por enfermedad cardiovascular 10 años después de que los varones. Esto significa que las mujeres en la séptima década de la vida tienen la misma mortalidad cardiovascular que los hombres en la sexta. Es más, el valor del escrutinio periódico del colesterol es sobre todo educacional, permitiendo a quienes tienen alto riesgo beneficiarse de la información disponible sobre cómo disminuir este riesgo. El objetivo médico de los estudios de escrutinio (encontrar casos) es secundario, porque la mayoría de la gente con una concentración de colesterol por arriba de 200 mg/dl requiere sólo de modificaciones en la dieta y otros cambios en el estilo de vida, y no tratamiento médico. Sin embargo, el riesgo inmediato y absoluto para las mujeres con una elevación determinada en el colesterol de LBD es menor que para los hombres con el mismo aumento, y las intervenciones deben depender del grado de riesgo.⁸² Este objetivo se toma en cuenta en parte en las normas del NCEP, que combinan la edad y el sexo como un factor de riesgo. Los autores también utilizan los fármacos que disminuyen el riesgo (como las resinas) cuando es necesario, y establecen cifras ideales de LBD (quizá 150 en lugar de 130 mg/dl), en especial si la concentración de colesterol de LAD es alta. De hecho, las LAD pueden ser más importantes en las mujeres que en los hombres,⁸⁴ y es poco probable que las mujeres con colesterol de LAD por arriba de 60 mg/dl requieran disminuir sus LBD a menos de que su concentración sea mayor a 220 mg/dl. Los estudios de prevención secundaria han encontrado un beneficio semejante tanto en mujeres como en varones, de modo que es apropiada la reducción agresiva del riesgo en ambos sexos.^{19,20}

ESCRUTINIO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN NIÑOS Y ADULTOS JOVENES

Los médicos que atienden a adultos con enfermedad coronaria temprana o alguna alteración de lípidos deben enfrentarse a la decisión de si debe investigarse y tratarse la hipercolesterolemia en los niños. Numerosos estudios de necropsia demuestran que la aterosclerosis coronaria comienza en la infancia y adolescencia, y que las concentraciones de lipoproteínas se asocian en forma consistente en el grado de esta aterosclerosis. Los niños de familias con alteraciones de lípidos o enfermedad coronaria temprana tienen concentraciones más altas de colesterol, y los niveles de colesterol durante la infancia predicen los niveles que existirán en la edad adulta. Sin embargo, una proporción importante de niños y adolescentes con colesterol elevado no tendrán, en la edad adulta, concentraciones tan altas como para justificar su tratamiento, y el escrutinio del nivel de colesterol en todos los niños podría causar efectos negativos al etiquetar a mucha gente joven como enferma. Todos los niños pueden beneficiarse de una dieta pobre en grasas saturadas, y esta medida debe ser parte de la estrategia de cualquier población para controlar la aterosclerosis epidémica. Sin embargo, la seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico a largo plazo en este grupo de edad no han sido establecidos, y el tratamiento debe administrarse en forma muy cuidadosa.

Considerando éste y otros aspectos, los autores están de acuerdo con las recomendaciones del *National Cholesterol Education Programs Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents* (Mesa redonda de especialidades del programa nacional de educación sobre colesterol acerca de las concentraciones plasmáticas de colesterol en niños y adultos, n del t.).¹⁰⁶ Los médicos deben aconsejar a los pacientes menores de 55 años con enfermedad coronaria diagnosticada o alguna alteración de lípidos para que se mida en forma periódica el colesterol en sus hijos o nietos en una institución de atención continua. Por supuesto, los pacientes con alguno de los raros padecimientos genéticos del metabolismo de lípidos deben solicitar consejo genético apropiado. Los médicos que atiendan a un paciente joven (i.e., menor de 20 años) con aumento marcado en la concentración de LBD deben agotar todos los cambios sobre el estilo de vida antes de considerar la administración de fármacos. Si estas medidas son ineficaces, las resinas son el medicamento de elección, y deberá considerarse referir al paciente a una clínica especializada.

El tratamiento de los adultos jóvenes con colesterol elevado también es tema de controversia.¹⁰⁵ Los autores están de acuerdo en la estrategia de equiparar la intervención al nivel de riesgo,⁸² pero el riesgo a corto plazo (v.gr., 10 años) en

adultos jóvenes puede proporcionar un cálculo inadecuado sobre el beneficio potencial de reducir el colesterol. Law, Wald y Thompson⁸³ mostraron que los diferentes tipos de estudios indican que el mayor beneficio de la reducción de colesterol se logra en personas jóvenes, con una reducción del riesgo durante la vida hasta del 50 por ciento a los 40 años si se reduce el colesterol en un 10 por ciento. Además, la muerte súbita sigue siendo una manifestación inicial importante de enfermedad coronaria, y la tasa de enfermedad coronaria en los grupos de tratamiento activo en los estudios clínicos sigue siendo demasiado alta. Por lo tanto, es incorrecto afirmar que el tratamiento puede diferirse con seguridad hasta una fase tardía de la vida. Deben fomentarse en los jóvenes las medidas de prevención e intervención relativas al estilo de vida, pero se requiere de los avances de la tecnología para identificar mejor a los pacientes asintomáticos (de cualquier edad) que deben someterse a reducción agresiva de los factores de riesgo. Estos adelantos permitirán identificar o cuantificar placas vulnerables, marcadores de inflamación o medidas no invasivas de disfunción endotelial.

TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN EL ANCIANO

En la actualidad está bien establecido que la concentración de colesterol predice el riesgo de aterosclerosis en las personas mayores de 65 años,^{107,108} y que la mayor parte de las enfermedades cardiovasculares ocurren a partir de esta edad, en especial en las mujeres. El *Scandinavian Simvastatin Survival Study* y el *Cholesterol and Recurrent Events Trial* encontró una reducción significativa en la mortalidad total y en los eventos coronarios importantes en individuos mayores de 60 años.^{19,20} Sin embargo, no se sabe si las medidas para disminuir el colesterol son eficaces en los ancianos. Los autores recomiendan individualizar en forma cuidadosa el tratamiento para estos pacientes. Los padecimientos concomitantes importantes contraindican hasta cierto punto el tratamiento preventivo, pero los ancianos sanos y vigorosos pueden recibir tratamiento para una dislipoproteinemia, usando las medidas de bajo riesgo tanto como sea posible y estableciendo metas moderadas. El consejo dietético debe ser individualizado para asegurar una nutrición adecuada en personas cuya alimentación puede ser marginal. La adición de cereal de avena o psyllium puede ser benéfica, pero las dosis deben iniciarse en forma gradual para evitar un impacto fecal. Las resinas también pueden ser útiles en casos seleccionados.

COLESTEROL BAJO Y MORTALIDAD NO CARDIOVASCULAR

La relación entre el colesterol bajo y la salud ha sido tema de controversia desde hace mucho tiempo.¹⁰⁹ Aunque en la actualidad se acepta en forma generalizada que existe una relación causa-efecto entre las dietas con grasas saturadas y el colesterol plasmático, y entre el colesterol plasmático y la enfermedad aterosclerótica, siguen existiendo dudas en relación con el posible aumento de enfermedades no cardiovasculares en los individuos con concentraciones bajas de colesterol en plasma. Esta controversia deriva tanto de estudios observacionales¹¹⁰ como de estudios de prevención primaria¹¹¹, y ha provocado que algunos médicos sugieran que no debe tratarse a los pacientes con concentraciones de colesterol elevado.¹¹² Existen publicaciones detalladas al respecto.¹¹³

Es posible que dos fenómenos expliquen la conexión entre las concentraciones bajas de colesterol y las muertes no cardiovasculares: la inversión de la causa y la confusión. La inversión de la causa (i.e., el efecto se aprecia como causa) se refiere en este caso al hecho de que enfermedades previas puedan disminuir la concentración de colesterol. Aunque las muertes tempranas se eliminaron de estos estudios de cohorte para compensar este efecto, la disminución en la concentración de colesterol pudo ocurrir más de 10 años antes del diagnóstico.¹¹⁴ Debido a que muchas enfermedades diferentes se asocian con concentraciones bajas de colesterol, este dato puede ser solo un indicador de mala salud y nutrición. Esta afirmación es apoyada por los datos de seguimiento a largo plazo,¹¹⁵ estudios realizados en China,¹¹⁶ un estudio que consideró la clase social,¹¹⁷ y los análisis recientes del Estudio del corazón realizado en Hawaii.¹¹⁸

La mayoría de los datos al respecto provienen de estudios de prevención primaria de reducción del colesterol, que no han demostrado una mortalidad total menor en los grupos tratados debido a frecuencias mayores de muertes por causas no

cardiovasculares.¹⁰⁹ Los primeros meta-análisis de estos estudios no fueron adecuados porque combinaban estudios que no eran semejantes: algunos consistían en intervenciones dietéticas, mientras que otros eran farmacológicos y comparaban diferentes agentes. Además, algunos mostraban un exceso en la mortalidad por cáncer y en otros existían causas de muerte diferentes. El único hallazgo constante en los estudios es un aumento en las muertes por violencia. Sin embargo, el número de muertes violentas es pequeño (dos de 21 en el grupo tratado y cero de 15 en el grupo control). Un meta-análisis de 1995 de estudios sobre agentes hipolipemiantes ha ayudado a aclarar este aspecto.⁹³ Este meta-análisis es diferente de varios realizados antes en tres aspectos principales: es el meta-análisis más completo, examinó la heterogeneidad de efectos en las diferentes intervenciones y analizó la relación dosis respuesta entre la reducción de colesterol y todas las evoluciones (un efecto gradual, positivo o negativo, reforza la inferencia causal). Este meta-análisis encontró que por cada 10 por ciento de puntos de reducción del colesterol, la mortalidad por enfermedad coronaria disminuyó en 13 por ciento ($P < 0.002$) y que la mortalidad total se redujo en 10 por ciento ($P < 0.03$). Es importante mencionar que el análisis mostró también que los fibratos (clofibrato, en siete estudios y gemfibrozil, en dos) aumentaron la mortalidad por enfermedad no coronaria en alrededor del 30 por ciento ($P < 0.01$) y la mortalidad total en alrededor del 17 por ciento ($P < 0.02$). El aspecto del riesgo no cardiovascular por la disminución del colesterol ha dejado de preocupar por los resultados de los estudios de prevención tanto primaria como secundaria con estatinas, que producen reducciones mayores de colesterol que los estudios previos y que han demostrado que no existe aumento en las muertes no cardiovasculares y sí una reducción significativa en la mortalidad global.^{16,19,20}

El médico debe saber que la prevención primaria se practica en pacientes asintomáticos, lo que requiere evaluar la relación costo-beneficio en ausencia de la necesidad de aliviar síntomas. No es fácil extrapolar, a partir de los estudios clínicos, los costos y beneficios de un tratamiento en especial para un paciente específico. Por lo tanto, está indicado tener precaución, sobre todo cuando se prescriben medicamentos por tiempo prolongado. Los cambios en la nutrición y el ejercicio deben ser las medidas principales de intervención primaria para la enfermedad cardiovascular tanto en forma individual como para la población en general. Los pacientes con enfermedad coronaria establecida tienen riesgo muy alto de eventos subsecuentes, y definitivamente se benefician con la reducción de lípidos, ameritando control agresivo de la LBD, con frecuencia por medio de fármacos.

Reconocimientos

Figuras 1 a 4 Andy Christie.

Bibliografía

1. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS: Fat transport and lipoproteins-an integrated approach to mechanisms and disorders. N Engl J Med 276:32, 94, 148, 215, 273, 1967
2. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 256:2823, 1986 [PMID 3773199]
3. Young SG: Recent progress in understanding apolipoprotein B. Circulation 82:1574, 1990

4. Brown MS, Goldstein JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 232:34, 1986 [PMID 3513311]
5. Eisenberg S: High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 25:1017, 1984
6. Tall AR: Plasma high density lipoproteins: metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest* 86:379, 1990
7. Rothblat GH, Mahlberg FH, Johnson WJ, et al: Apolipoproteins, membrane cholesterol domains, and the regulation of cholesterol efflux. *J Lipid Res* 33:1091, 1992 [PMID 1431592]
8. Rubin EM, Krauss RM, Spangler EA, et al: Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein AI. *Nature* 353:265, 1991 [PMID 1910153]
9. Warden CH, Hedrick CC, Qiao JH, et al: Atherosclerosis in transgenic mice overexpressing apolipoprotein A-II. *Science* 261:469, 1993 [PMID 8332912]
10. Parthasarathy S, Barnett J, Fong L: High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1044:275, 1990 [PMID 2344447]
11. Scanu AM: Lipoprotein(a): a genetic risk factor for premature coronary heart disease. *JAMA* 267:3326, 1992
12. Eaton SB, Konner M: Paleolithic nutrition: a consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 312:283, 1985 [PMID 2981409]
13. Blackburn H: Diet and mass hyperlipidemia: a public health view. *Nutrition, lipids, and coronary heart disease*. Levy R, Rifkind B, Dennis B, et al, Eds. Raven Press, New York, 1979, p 309
14. Farquhar JW, Fortmann SP, Flora JA, et al: Effects of communitywide education on cardiovascular disease risk factors: the Stanford Five-City Project. *JAMA* 264:359, 1990
15. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. Lipid Research Clinics Program. *JAMA* 251:351, 1984

16. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333:1301, 1995 [PMID 7566020]
17. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al: Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 317:1237, 1987 [PMID 3313041]
18. Brown BG, Zhao X-Q, Sacco DE, et al: Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 87:1781, 1993 [PMID 8504494]
19. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet* 344:1383, 1994
20. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335:1001, 1996
21. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (pt 2). *N Engl J Med* 326:310, 1992 [PMID 1728735]
22. Levine GN, Keaney JF Jr, Vita JA: Cholesterol reduction in cardiovascular disease: clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 332:512, 1995 [PMID 7830734]
23. Flavahan NA: Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction: potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 85:1927, 1992
24. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, et al: Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 83:391, 1991 [PMID 1991363]
25. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al: Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 332:481, 1995 [PMID 7830728]
26. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, et al: The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 332:488, 1995 [PMID 7830729]
27. van Boven AJ, Jukema JW, Zwinderman AH, et al: Reduction of transient myocardial ischemia with pravastatin in addition to the conventional treatment in patients with angina pectoris. *Circulation* 94:1503, 1996 [PMID 8840836]

28. Andrews TC, Raby K, Barry J, et al: Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 95:324, 1997 [PMID 9008444]
29. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 269:3015, 1993
30. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al: Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 320:915, 1989
31. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al: Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 347:781, 1996 [PMID 8622332]
32. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al: Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 260:1917, 1988 [PMID 3418853]
33. Austin MA, Brunzell JD, Fitch WL, et al: Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 10: 520, 1990 [PMID 2369363]
34. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM: Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 276:875, 1996 [PMID 8782636]
35. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, et al: A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 325:373, 1991 [PMID 2062328]
36. McMurry MP, Cerqueira MT, Connor SL, et al: Changes in lipid and lipoprotein levels and body weight in Tarahumara Indians after consumption of an affluent diet. *N Engl J Med* 325:1704, 1991 [PMID 1944471]
37. Badimon JJ, Badimon L, Galvez A, et al: High density lipoprotein plasma fractions inhibit aortic fatty streaks in cholesterol-fed rabbits. *Lab Invest* 60:455, 1989 [PMID 2927083]
38. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V: Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* 85:1234, 1990 [PMID 2318976]

39. Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, et al: Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 19:792, 1992 [PMID 1531990]
40. Miller M, Seidler A, Kwiterovich PO, et al: Long-term predictors of subsequent cardiovascular events with coronary artery disease and "Ldesirable"R levels of plasma total cholesterol. *Circulation* 86:1165, 1992 [PMID 1394924]
41. Levy RI, Brensike JF, Epstein SE, et al: The influence of changes in lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 69:325, 1984 [PMID 6360415]
42. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 323:1289, 1990 [PMID 2215615]
43. Smith SC Jr, Blair SN, Criqui MH, et al: Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. American Heart Association Consensus Panel Statement. *Circulation* 92:2, 1995
44. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet* 345:1274, 1995
45. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, et al: Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 328:1220, 1993 [PMID 8464432]
46. Assmann G, Schulte H: Triglycerides and atherosclerosis: results from the Prospective Cardiovascular Münster Study. *Atherosclerosis Reviews* 22:51, 1991
47. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al: Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment. *Circulation* 85:37, 1992 [PMID 1728471]
48. Carlson LA, Rosenhamer G: Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 223:405, 1988 [PMID 3287837]
49. Castelli WP: Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol* 70:3H, 1992
50. Zilversmit DB: Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 60:473, 1979

51. Wild SH, Fortmann SP, Marcovina SM: A prospective case-control study of lipoprotein(a) levels and apo(a) size and risk of coronary heart disease in Stanford Five-City Project participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:239, 1997 [PMID 9081676]
52. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, et al: Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 322:1494, 1990 [PMID 2139920]
53. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, et al: A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women: the Framingham Heart Study. *Circulation* 90:1688, 1994 [PMID 7923652]
54. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, et al: Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *JAMA* 271:999, 1994 [PMID 8139085]
55. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ: A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 270:2195, 1993 [PMID 8411602]
56. Ridker PM, Stampfer MJ, Hennekens CH: Plasma concentration of lipoprotein(a) and the risk of future stroke. *JAMA* 273:1269, 1995 [PMID 7715039]
57. Fortmann SP, Marcovina SM: Lipoprotein(a), a clinically elusive lipoprotein particle (editorial). *Circulation* 95:295, 1997 [PMID 9008434]
58. Consensus conference: Treatment of hypertriglyceridemia. *JAMA* 251:1196, 1984
59. Santamarina-Fojo S, Brewer HB Jr: The familial hyperchylomicronemia syndrome: new insights into the underlying genetic defects. *JAMA* 265:904, 1991 [PMID 1992190]
60. Schonfeld G: Inherited disorders of lipid transport. *Endocrinol Metab Clin North Am* 19:229, 1990
61. Benlian P, De Gennes JL, Foubert L, et al: Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase gene. *N Engl J Med* 335:848, 1996 [PMID 8778602]
62. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al: Hyperlipidemia in coronary heart disease: II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 52:1544, 1973
63. Sanderson S, Iverius PH, Wilson DE: Successful hyperlipemic pregnancy. *JAMA* 265:1858, 1991

64. Ginsberg HN: Lipoprotein physiology and its relationship to atherogenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 19:211, 1990
65. Kane JP, Havel RJ: Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, Eds. McGraw Hill Book Co, New York, 1989, p 1139
66. Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, et al: The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. *Annu Rev Genet* 24:133, 1990 [PMID 2088165]
67. Torsvik H, Fischer JE, Feldman HA, et al: Effects of intravenous hyperalimentation on plasma-lipoproteins in severe familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1:601, 1975 [PMID 47947]
68. Bilheimer DW, Goldstein JL, Grundy SM, et al: Liver transplantation to provide low-density-lipoprotein receptors and lower plasma cholesterol in a child with homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 311:1658, 1984 [PMID 6390206]
69. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, et al: Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 264: 3007, 1990 [PMID 2243428]
70. Illingworth DR, Vakar F, Mahley RW, et al: Hypocholesterolaemic effects of lovastatin in familial defective apolipoprotein B-100. *Lancet* 339:598, 1992 [PMID 1347103]
71. Mahley RW, Weisgraber KH, Innerarity TL, et al: Genetic defects in lipoprotein metabolism: elevation of atherogenic lipoproteins caused by impaired catabolism. *JAMA* 265:78, 1991 [PMID 1845776]
72. Forte TM, Carlson LA: Electron microscopic structure of serum lipoproteins from patients with fish eye disease. *Arteriosclerosis* 4:130, 1984 [PMID 6704050]
73. Franceschini G, Sirtori CR, Capurso A, et al: A-I_{Milano} apoprotein: decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. *J Clin Invest* 66:892, 1980
74. Franceschini G, Vecchio G, Gianfranceschi G, et al: Apolipoprotein AI_{Milano}: accelerated binding and dissociation from lipids of a human apolipoprotein variant. *J Biol Chem* 260:16321, 1985 [PMID 3934174]
75. Norum RA, Lakier JB, Goldstein S, et al: Familial deficiency of apolipoproteins A-I and C-III and precocious coronary-artery disease. *N Engl J Med* 306: 1513, 1982 [PMID 7078608]

76. Garg A, Grundy SM: Nicotinic acid as therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. JAMA 264:723, 1990 [PMID 2374275]
77. Chait A, Brunzell JD: Acquired hyperlipidemia (secondary dyslipoproteinemias). Endocrinol Metab Clin North Am 19:259, 1990 [PMID 2192873]
78. Joven J, Villabona C, Vilella E, et al: Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. N Engl J Med 323:579, 1990 [PMID 2381443]
79. Steinberg D, Pearson TA, Kuller LH: Alcohol and atherosclerosis. Ann Intern Med 114:967, 1991
80. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 273:199, 1995
81. Hulley SB, Newman TB, Grady D, et al: Should we be measuring blood cholesterol levels in young adults? JAMA 269:1416, 1993
82. Fuster V, Gotto AM, Libby P, et al: Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 1. Pathogenesis of coronary disease: the biologic role of risk factors. 27th Bethesda Conference. J Am Coll Cardiol 27:957, 1996
83. Law MR, Wald NJ, Thompson SG: By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? BMJ 308:367, 1994
84. Abbot RD, Wilson PWF, Kannel WB, et al: High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction: the Framingham Study. Arteriosclerosis 8:207, 1988
85. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, et al: The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. N Engl J Med 325:461, 1991 [PMID 1852180]
86. Blum CD, Levy RI, Eisenberg S, et al: High density lipoprotein metabolism in man. J Clin Invest 60:795, 1977
87. Sacks FM, Willett WW: More on chewing the fat: the good fat and the good cholesterol. N Engl J Med 325:1740, 1991 [PMID 1944476]

88. Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR, et al: Oat products and lipid lowering: a meta-analysis. *JAMA* 267:3317, 1992 [PMID 1317928]
89. Bell LP, Hectorne K, Reynolds H, et al: Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic mucilloid: adjunct therapy to a prudent diet for patients with mild to moderate hypercholesterolemia. *JAMA* 261:3419, 1989 [PMID 2724486]
90. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al: Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 320:702, 1989
91. Wood PD, Stefanick ML, Dreon DM, et al: Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *N Engl J Med* 319:1173, 1988 [PMID 3173455]
92. Superko HR, Krauss RS: Differential effects of nicotinic acid in subjects with different LDL subclass patterns. *Atherosclerosis* 95:69, 1992 [PMID 1642694]
93. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al: Cholesterol reduction yields clinical benefit: a new look at old data. *Circulation* 91:2274, 1995 [PMID 7697857]
94. Kreisberg RA: Low high-density lipoprotein cholesterol: what does it mean, what can we do about it, and what should we do about it? *Am J Med* 94:1, 1993
95. Kashyap ML: Effects of drugs on high-density lipoprotein apoprotein metabolism. *High-Density Lipoproteins, Reverse Cholesterol Transport, and Coronary Heart Disease*. Miller NE, Ed. Excerpta Medica, New York, 1989, p 60
96. Shepherd J, Packard CJ, Morgan HG, et al: The effects of cholestyramine on high density lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis* 33:433, 1979 [PMID 228682]
97. Saku K, Gartside PS, Hynd BA, et al: Mechanism of action of gemfibrozil on lipoprotein metabolism. *J Clin Invest* 75:1702, 1985 [PMID 3923042]
98. Shepherd J, Packard CJ, Patsch JR, et al: Effects of nicotinic acid therapy on plasma high density lipoprotein subfraction distribution and composition and on apolipoprotein A metabolism. *J Clin Invest* 63:858, 1979 [PMID 221531]
99. Rubenfire M, Maciejko JJ, Blevins RD, et al: The effect of pravastatin on plasma lipoprotein and apolipoprotein levels in primary hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 151:2234, 1991

100. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K: Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 27:517, 1996 [PMID 8606260]
101. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 277:1775, 1997
102. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 337: 230, 1997 [PMID 9227928]
103. Denke MA, Grundy SM: Efficacy of low-dose cholesterol-lowering drug therapy in men with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 155:393, 1995 [PMID 7848022]
104. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 336:1769, 1997 [PMID 9187066]
105. Guidelines for using serum cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride levels as screening tests for preventing coronary heart disease in adults. Clinical guideline, pt. 1. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 124:515, 1996
106. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program. *Pediatrics* 89:525, 1992
107. Benfante R, Reed D: Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly? *JAMA* 263:393, 1990
108. Shipley MJ, Pocock SJ, Marmot MG: Does plasma cholesterol concentration predict mortality from coronary heart disease in elderly people? 18 year follow up in Whitehall Study. *BMJ* 303:89, 1991 [PMID 1860009]
109. Mann GV: Diet-heart: end of an era. *N Engl J Med* 297:644, 1977
110. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, et al: Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations. *Circulation* 86:1046, 1992 [PMID 1355411]
111. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA: Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 301:309, 1990 [PMID 2144195]

112. Hulley SB, Walsh JMB, Newman TB: Health policy on blood cholesterol: time to change directions. *Circulation* 86:1026, 1992 [PMID 1516172]

113. Epstein FH: Low serum cholesterol, cancer and other noncardiovascular disorders. *Atherosclerosis* 94:1, 1992

114. Winawer SJ, Flehinger BJ, Buchalter J, et al: Declining serum cholesterol levels prior to diagnosis of colon cancer: a time-trend, case-control study. *JAMA* 263: 2083, 1990 [PMID 2319669]

115. Anderson KM, Castelli WP, Levy D: Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 257:2176, 1987 [PMID 3560398]

116. Chen Z, Peto R, Collins R, et al: Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 303:276, 1991 [PMID 1888927]

117. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, et al: Plasma cholesterol concentration and mortality: the Whitehall Study. *JAMA* 267:70, 1992 [PMID 1727199]

118. Iribarren C, Dwyer JH, Burchfiel CM, et al: Can the U-shaped relation between mortality and serum cholesterol be explained by confounding? *Circulation* 87:684, 1993

Figuras

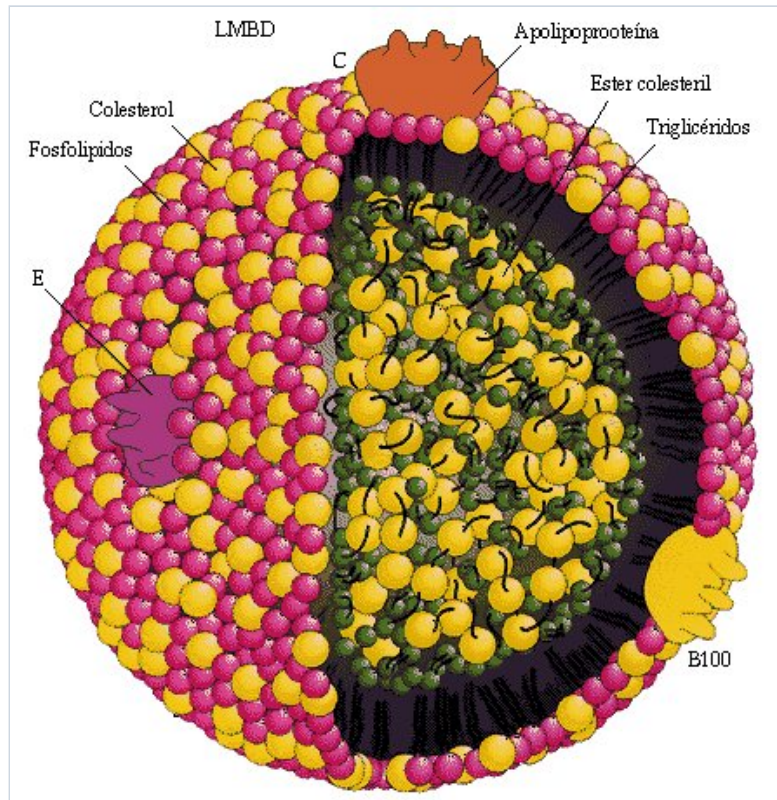


Figura 1 Lipoproteína de muy baja densidad. Las lipoproteínas transportan el colesterol y los triglicéridos (que son insolubles en agua) dentro del torrente circulatorio, y tienen una estructura semejante a la que se muestra de las lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD). Los triglicéridos y el éster de colesterol se aíslan dentro de una capa bipolar de fosfolípidos y apolipoproteínas. La mayor parte de las lipoproteínas contienen varias apolipoproteínas, las LMBD contienen apo B-100, C-I, C-II, C-III y E. Las LBD, que transportan la mayor parte del colesterol de la sangre, sólo contienen apo B-100.

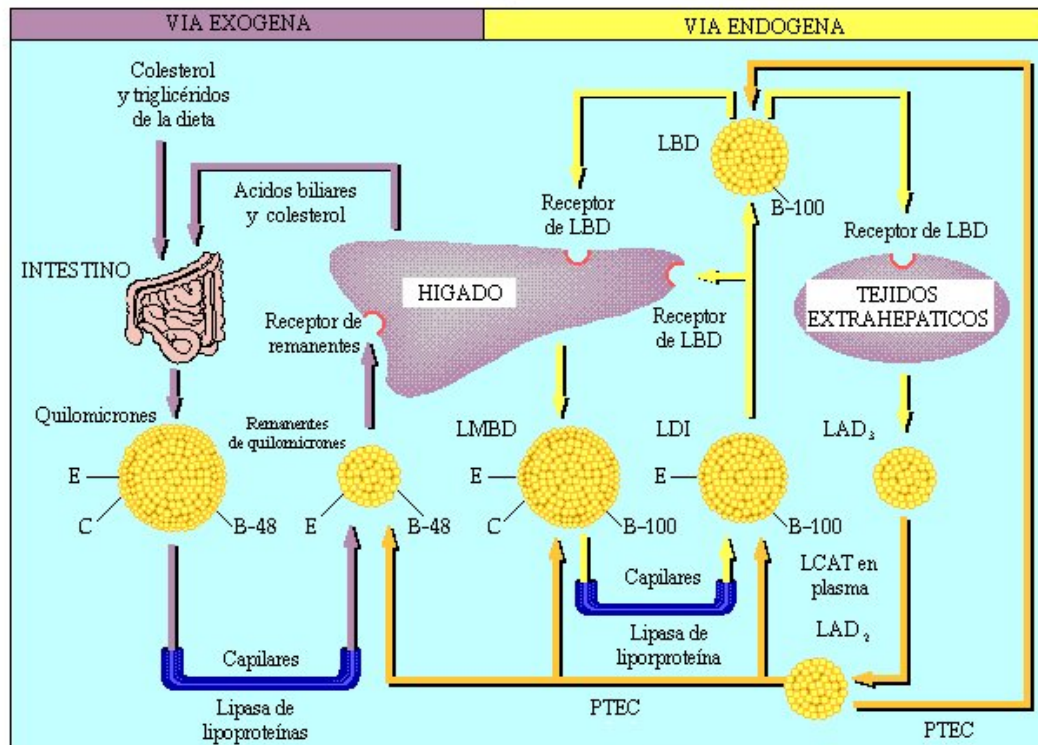


Figura 2 Vías de transporte de los lípidos Cuando el colesterol y los triglicéridos de la dieta se absorben en el intestino, son integrados en quilomicrones, la mayor de las lipoproteínas. Estos son metabolizados con rapidez en los capilares por la lipasa de lipoproteína, que libera ácidos grasos libres, dejando remanentes de quilomicrones que son captados por el hígado. Esta vía exógena de transporte de lípidos también se usa para reciclar los ácidos biliares y el colesterol que se secretan hacia la luz intestinal. En la vía endógena las partículas de LMBD ricas en triglicéridos son secretadas por el hígado y metabolizadas en forma semejante a la de los quilomicrones. Las partículas remanentes son captadas por el hígado o convertidas en forma gradual a LBD. (LDI-lipoproteínas de densidad intermedia, LCAT-lecitin-colesterol aciltransferasa, PTEC-proteína de transferencia de éster colesterolil)

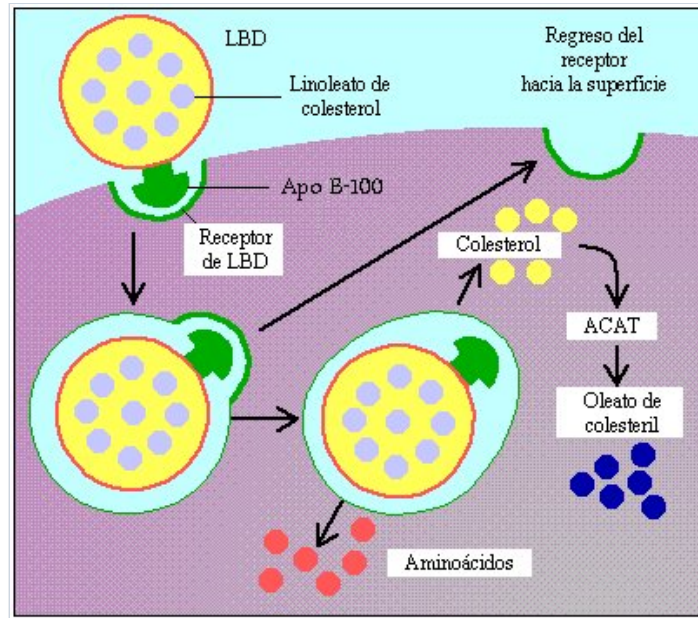


Figura 3 Receptor de lipoproteínas de baja densidad Las LDL y las LDI son absorbidas por las células por medio del receptor de LDL. Este receptor reconoce a la apo B-100, la apolipoproteína que se encuentra en la superficie de estas lipoproteínas. Una vez absorbida, la lipoproteína es catabolizada, liberando colesterol y aminoácidos. El colesterol libre es convertido en oleato de colesterol por la enzima acil colesterol aciltransferasa (ACAT). El receptor de LDL es reciclado hacia la superficie de la célula.

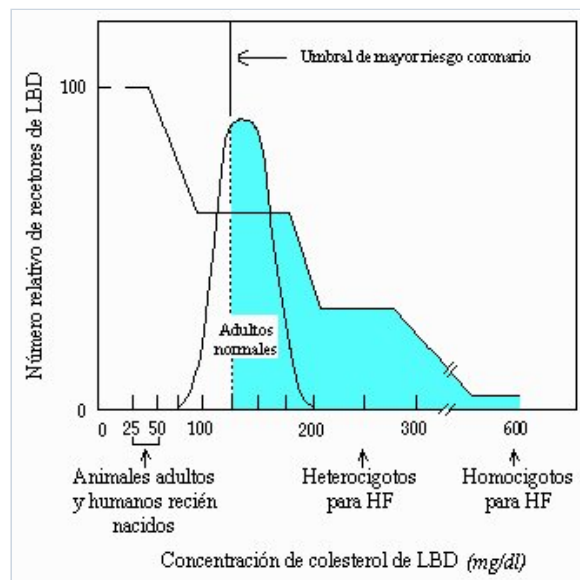


Figura 4 Niveles de lipoproteínas de baja densidad La curva de campana sombreada indica el rango de concentración de LDL en los adultos normales de países occidentales industrializados. Los animales adultos y los infantes humanos tienen concentraciones mucho menores, mientras que los heterocigotos para la hipercolesterolemia familiar tienen concentraciones más altas y un menor número de receptores de LDL. Los pacientes con HF homocigota, que no tienen receptores de LDL, tienen niveles de LDL mucho muy altos.

III OBESIDAD

DR. W. STEWART AGRAS

Obesidad

La prevalencia de la obesidad aumentó en ocho por ciento en los Estados Unidos durante la última década, afectando al 33.4 por ciento de los adultos de más de 20 años.¹ Se observó un incremento semejante en los niños.² La abundancia de alimento y los menores niveles de actividad en las sociedades industrializadas son factores que contribuyen a estos alarmantes incrementos. La obesidad es un trastorno del balance de energía, y se asocia con mayor morbilidad y con efectos dañinos sobre la salud, como aumento del riesgo cardiovascular y de padecimientos asociados, como hipertensión, diabetes e hiperlipidemia.³⁻⁷

La obesidad se define como una cantidad de grasa mayor de la necesaria para mantener la salud. Una medida clínica y epidemiológica adecuada de la adiposidad es el índice de masa corporal (IMC), que se calcula como el peso dividido entre el cuadrado de la altura (kg/m^2) [ver tablas 1 y 2]. El IMC se correlaciona muy bien con medidas más complejas de la grasa corporal, como la determinada por el peso bajo el agua, aunque la relación es menos exacta en los extremos de la distribución de estatura.⁸ Una medida aceptada de obesidad es un valor de IMC por encima del percentil 85 (valor de 28 para los hombres y 27 para las mujeres, que corresponde a un peso 20 por ciento superior al ideal).⁹ La prevalencia de la obesidad aumenta con la edad y es del doble en mujeres de raza negra que blanca, aunque la diferencia en prevalencia entre varones de raza negra y blanca es menos marcada. La prevalencia de la obesidad se relaciona con la clase social; es más frecuente entre personas de bajos recursos económicos.¹⁰ La reciente *National Institutes of Health Consensus Development Conference on Obesity* (Conferencia de consenso y adelantos sobre obesidad de los Institutos Nacionales de Salud de EUA, n. del t.) recomendó que en vista de los efectos dañinos de la obesidad sobre la salud, las personas con 20 por ciento o más sobre su peso ideal deben recibir tratamiento.⁹

Tabla 1 Umbrales de obesidad para alturas seleccionadas

Estatura [pulgada (cm)]	Peso	
	Mujeres [libras (kg)]	Hombres [libras (kg)]
54 (137)	112 (51)	116 (53)
55 (140)	116 (53)	120 (55)
56 (142)	120 (55)	125 (57)
57 (145)	125 (57)	129 (59)
58 (147)	129 (59)	134 (61)
59 (150)	134 (61)	139 (63)
60 (152)	138 (63)	143 (65)
61 (155)	143 (65)	148 (67)
62 (157)	148 (67)	153 (69)
63 (160)	152 (69)	158 (72)
64 (163)	157 (71)	163 (74)
65 (165)	162 (74)	168 (76)
66 (168)	167 (76)	173 (79)
67 (170)	172 (78)	179 (81)
68 (173)	178 (81)	184 (84)
69 (175)	183 (83)	190 (86)
70 (178)	188 (85)	195 (89)
71 (180)	194 (88)	201 (91)
72 (183)	199 (90)	206 (94)
73 (185)	205 (93)	212 (96)
74 (188)	210 (95)	218 (99)
75 (191)	216 (98)	224 (102)
76 (193)	222 (101)	230 (104)
77 (196)	228 (103)	236 (107)
78 (198)	234 (106)	242 (110)

Nota: Los umbrales se basan en el índice de masa corporal (IMC) de 27 mujeres y 28 varones (ver tabla 2).

Tabla 2 Obesidad y valores de IMC

El índice de masa corporal, o IMC, es la relación del peso con el cuadrado de la estatura. Es decir,

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{estatura}^2(\text{m}^2)}$$

Los valores de IMC son útiles para determinar el grado de obesidad. Valores específicos de IMC se han relacionado con grados específicos de obesidad. Por ejemplo, el peso corporal un 20 por ciento superior al peso ideal, el cual se acepta por lo general como definición de obesidad, corresponde a un IMC de 28 en los hombres y de 27 en las mujeres. Los valores de la siguiente tabla pueden usarse para determinar el grado de obesidad y seleccionar el tipo de tratamiento más adecuado.

<i>Porcentaje por encima del peso ideal</i>	<i>Valores de IMC</i>	
	<i>Hombres</i>	<i>Mujeres</i>
< 35	28-36	27-35
35-100	36-42	35-42
> 100	> 42	> 42

Patogenia

Muchos factores están involucrados en la patogenia de la obesidad. Estos factores incluyen el control del comportamiento respecto a la alimentación, los mecanismos de almacenamiento de las grasas, los componentes de ingestión y gasto de energía y las influencias psicológicas y genéticas.

CONTROL DE LA ALIMENTACION

El papel básico de la alimentación en los animales y seres humanos consiste en mantener una concentración estable de nutrientes. Para alcanzar este objetivo el cerebro utiliza información acerca de los niveles de nutrientes internos y alimentos disponibles para controlar los procesos metabólicos, el nivel de actividad y la alimentación. El comportamiento en relación con la alimentación está regulado por retroalimentación periférica a partir del intestino y por mecanismos centrales localizados sobre todo en el hipotálamo. La parte ventromedial del hipotálamo (HVM) inhibe la alimentación, mientras que el hipotálamo lateral promueve la misma. Por consiguiente, las lesiones de hipotálamo ventromedial producen alimentación excesiva, hiperinsulinemia y, por último, obesidad. Las lesiones en esta área también promueven la motilidad intestinal, que puede participar en la alimentación excesiva. La estimulación del HVM es aversiva e interrumpe ciertos comportamientos, mientras que la estimulación del hipotálamo lateral por lo general es gratificante y promueve diversas conductas. Por lo tanto, la alimentación está relacionada íntimamente con los mecanismos básicos que implican respuestas de premio y de castigo.

La alimentación es también modulada por el aprendizaje, aunque al parecer existen procesos a nivel del SNC que controlan la respuesta del gusto y a la variedad. El aprendizaje produce las preferencias de gusto que mostramos de forma idiosincrática. El consumo de un rango limitado de alimentos conduce a la disminución en la ingestión de

alimentos en animales y humanos, fenómeno conocido como saciedad sensible-específica; la introducción de un alimento nuevo durante la comida vence la respuesta de saciedad.¹¹ Los obesos son más sensibles al paladar alimentario que aquellos de peso normal. Es más probable que los obesos tiendan a evitar los alimentos poco placenteros y prefieran los alimentos muy agradables al paladar.¹²

FACTORES DIETETICOS

La composición de la dieta consumida por los norteamericanos ha cambiado notablemente en el curso de los años. En 1910, la proporción de grasa en la dieta era del 27 por ciento; en 1984, la proporción se había elevado hasta 44 por ciento. El aumento en el porcentaje de grasa en la dieta incrementa la cantidad de energía almacenada: el 23 por ciento de las calorías en los carbohidratos dietéticos se pierden cuando se convierten en triglicéridos, mientras que sólo tres por ciento de las calorías presentes en las grasas dietéticas se utilizan cuando se almacenan como triglicéridos.¹³ Algunos estudios indican que el balance de los lípidos a corto plazo está influenciado directamente por la ingesta de grasas.¹⁴

ALMACENAMIENTO DE GRASAS

Los nutrientes sobrantes se convierten en triglicéridos y se almacenan en los adipocitos. Este almacenamiento es regulado por la enzima lipasa de lipoproteína. La actividad de esta enzima varía en diferentes partes del organismo; es muy activa en la grasa abdominal y menos activa en la grasa de la cadera. Los depósitos de grasa en lugares muy activos se relacionan con niveles más altos de colesterol y otros factores de riesgos cardiacos. Esta relación se refleja en la observación de que la relación cintura-cadera mayor de 1.0 en la mujer y 0.8 en el varón aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y defunción, independientemente de la grasa corporal total.¹⁵ Debido a que los varones tienden a acumular grasa abdominal, que es degradada por la forma más activa de la lipasa de lipoproteína, por lo general pierden peso con más facilidad que las mujeres, que acumulan grasa en las caderas. Estudios experimentales realizados en animales y epidemiológicos en humanos sugieren que el estrés puede originar el depósito de grasa abdominal.¹⁶ El tabaquismo también se ha asociado con el depósito preferente de grasa alrededor del abdomen, a pesar del hecho de que los fumadores tienen un grado más bajo de adiposidad que los no fumadores.¹⁷ El tabaquismo estimula la secreción de cortisol, y éste puede ser el mecanismo responsable del depósito excesivo de lípidos en el abdomen.

Cuando los triglicéridos se depositan en las células grasas, al principio aumentan de tamaño; cuando se alcanza el tamaño máximo de la célula, ésta se divide. Se considera que los grados moderados de obesidad ($IMC < 40$) se deben al aumento en el tamaño celular, mientras que la obesidad extrema ($IMC > 40$) es consecuencia de la proliferación de los adipocitos.

BALANCE DE ENERGIA

Existen dos extremos en la ecuación del balance de energía: ingesta de energía (i.e., alimentación) y consumo de energía. La ingesta excesiva o el poco consumo pueden causar o mantener la obesidad. Ambos lados de la ecuación se han estudiado profundamente.

Ingesta de energía

Ha resultado difícil demostrar que los adultos obesos consumen más calorías que aquellos con peso normal. La mayor parte de los estudios no revelan un exceso de ingestión calórica en las personas obesas, en particular cuando se toma en cuenta el consumo calórico extra implicado en la movilización de mayor cantidad de masa corporal y la pérdida de calor sobre la mayor área de superficie corporal. Sin embargo, algunos estudios muestran un aumento de ingestión calórica en personas obesas, y tal relación se ha demostrado concretamente en la infancia y la niñez.¹⁸ Resulta claro que otros

factores, además de la ingestión calórica excesiva, deben estar implicados en la patogenia de la obesidad.

Consumo de energía

El otro lado de la ecuación del balance de energía es el consumo. Existen tres componentes en el consumo de energía: la tasa metabólica en reposo (TMR), el efecto térmico de la actividad (termogénesis facultativa) y la termogénesis inducida por aspectos dietéticos (i.e., el calor producido por la digestión, absorción y almacenamiento de los alimentos).¹⁹ El componente más grande del consumo de energía, la TMR, es responsable del 60 por ciento del gasto de energía. Este componente incluye los costos de energía del mantenimiento de las funciones corporales integradas. Los estudios sobre la TMR en personas obesas han dado resultados diversos. Los estudios más recientes sugieren que las personas obesas compensan su pérdida de peso disminuyendo el consumo total de energía en mayor grado que las personas no obesas.¹⁹ Estos cambios compensatorios se combinan con el hambre y la disforia asociados a la dieta, y pueden ser los responsables de la dificultad que tienen los obesos para lograr un mantener la reducción del peso. El efecto térmico de la actividad explica cerca de una quinta parte del gasto total de energía en el individuo sedentario medio. Este componente puede incrementarse por la actividad voluntaria (v.gr., por el ejercicio) y también incluye el costo de energía de los pequeños movimientos musculares (cambios posturales), que varía entre los individuos y puede estar determinado genéticamente. El ejercicio también puede incrementar la TMR al menos hasta 18 horas después de aumentada la actividad. El componente más pequeño del consumo de energía total, la termogénesis inducida por la dieta, incluye el costo de la absorción y metabolismo de los alimentos, y puede ser menor en el obeso que en personas de peso normal.

Los estudios han demostrado que los adultos y niños obesos son menos activos que los que tienen peso normal.²⁰ También han demostrado que la respuesta térmica al ejercicio se bloquea en las personas obesas.¹⁹

Los lugares de termogénesis facultativa son sobre todo el músculo y el transporte de membrana celular. Se desconoce aún el papel que tiene la grasa parda, que es el tejido adiposo rico en mitocondrias utilizado por los animales pequeños para generar calor, en el metabolismo humano, aunque puede contribuir en forma importante en la termogénesis. La mayor parte de los mecanismos termogénicos están controlados por el sistema nervioso simpático. Al parecer, las principales hormonas que estimulan la termogénesis son la epinefrina, la norepinefrina, el glucagon y los glucocorticoides. Se ha demostrado que el betabloqueador propranolol reduce la respuesta térmica a la infusión de glucosa y de insulina. Se ha encontrado que la respuesta del sistema nervioso simpático al ejercicio está bloqueada en el obeso; de manera específica, está reducido el recambio de norepinefrina.¹³

En resumen, las personas obesas pueden ser más eficaces desde el punto de vista metabólico, pueden mostrar mayor compensación metabólica en la TMR después de la reducción de la dieta y pueden mostrar disminución en la respuesta térmica a la alimentación y al ejercicio en comparación con las personas no obesas. Además, el obeso puede mostrar un menor nivel de actividad que el no obeso.

Variaciones en el peso

Muchas personas con sobrepeso pierden y aumentan peso en forma repetida, en un proceso denominado peso cíclico. Aunque los estudios realizados en animales sugieren que esta variación en el peso puede tener efectos dañinos, los estudios en humanos han dado resultados contradictorios. Uno de los problemas con la investigación en humanos es que los estudios no definen en forma exacta la variación de peso, y con frecuencia emplean medidas que se relacionan con el aumento de peso global, lo que confunde los riesgos para la salud del aumento de peso con los de la variación del mismo. Muchos estudios son incapaces de distinguir entre la pérdida voluntaria e involuntaria, y otros no son estudios prospectivos e incluyen personas con peso normal y con sobrepeso. Una revisión reciente de la literatura realizada por la *National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity*²¹ concluyó que no existen evidencias de que la

variación en el peso sea dañina para los individuos obesos. Por lo tanto, la pérdida de peso seguida de ganancia no debe ser un obstáculo para que los individuos obesos intenten disminuir de peso, aunque debe minimizarse esta variación teniendo como meta pérdidas pequeñas progresivas, que se ha demostrado son benéficas para la salud.

Nicotina y peso

Estudios en animales y en humanos han demostrado que la nicotina reduce la ingestión de calorías y que su uso se relaciona con una pérdida moderada de peso.²² Además, la mayor parte de los estudios muestran que la suspensión del tabaquismo (o supresión de nicotina en animales) conduce al aumento de peso. En un estudio a gran escala de fumadores, se vigiló a los que habían suspendido el tabaquismo y a los no fumadores durante un periodo de 10 años.²³ El aumento promedio de peso después de cesar de fumar fue de 2.8 kg para los varones y 3.8 kg para las mujeres, aunque alrededor del 10 por ciento de los hombres y el 13 por ciento de las mujeres aumentó más de 13 kg. Sin embargo, al final del periodo de seguimiento, el peso promedio de las personas que habían dejado de fumar fue semejante a los que nunca habían fumado. Muchos fumadores, en particular mujeres, consideran importantes los efectos de la nicotina sobre el peso y señalan este motivo para no abandonar el tabaquismo. Evidencias clínicas y de laboratorio indican que el mecanismo de la ganancia de peso consiste en un aumento de la ingestión calórica.

Medicamentos implicados en la obesidad

Ciertos medicamentos pueden causar o contribuir a la obesidad. Alrededor de una tercera parte de los pacientes deprimidos tratados con antidepresivos tricíclicos aumentan de peso. La imipramina parece estar asociada con aumento de peso en la mayoría de los pacientes, y la desipramina y trazodona causan incremento ponderal en algunos pacientes. Para el tratamiento de la depresión en pacientes con sobrepeso deben considerarse la fluoxetina y otros inhibidores de la captación de serotonina, ya que se ha demostrado que la fluoxetina provoca pérdida de peso en los individuos obesos. Las fenotiacinas, que se emplean en el tratamiento de la esquizofrenia, también se asocian con aumento de peso. La cloropromacina y la tioridazina se relacionan con una mayor frecuencia de incremento ponderal, mientras que la asociación con el haloperidol es menos frecuente. Los esteroides también aumentan el peso. Por último, los agentes anticonvulsivos, ácido valproico y carbamacepina, que se usan en el tratamiento de algunos trastornos psiquiátricos, también provocan aumento ponderal.²⁴

FACTORES GENETICOS

Estudios de gemelos²⁵ y niños adoptados²⁶ proporcionan evidencias de que los factores genéticos están involucrados en la patogenia de la obesidad. Por ejemplo, los niños adoptados se parecen más a sus padres biológicos en términos de adiposidad que a sus padres adoptivos. Debido a que el peso corporal presenta distribución continua en la población, al igual que la estatura y la inteligencia, es probable que más de un gen esté implicado en la obesidad. Recientemente se aisló uno de estos genes, el gen *ob*, en un modelo murino. Además, se ha encontrado un homólogo humano de este gen que es idéntico al murino en un 84 por ciento. La ausencia de este gen *ob* causa obesidad en el modelo murino. Aún más importante es que una proteína, aparentemente secretada por las células grasas, interactúa con el sitio receptor *ob* en el cerebro, creando un mecanismo de retroalimentación que puede participar en la regulación a largo plazo. En el ratón obeso, la inyección de proteína *ob* causa pérdida de peso (i.e., el acortamiento de la proteína provoca obesidad). Aún no se sabe si esta proteína será útil para el manejo de la obesidad.^{27,28} De hecho, algunos estudios en humanos han encontrado que las personas obesas tienen más proteína *ob* que las no obesas, lo que sugiere que debe existir un defecto más importante en el sitio receptor cerebral, y crea la posibilidad de diseñar un medicamento que semeje a la proteína secretada por las células grasas una vez que se clone el gen del sitio receptor.

Un segundo hallazgo de interés genético es que una mutación en el gen del receptor beta₃-adrenérgico causa remplazo

del triptofano con arginina en la proteína receptora. Las personas con esta mutación tienen mayor capacidad para aumentar de peso, mayor riesgo de sufrir diabetes mellitus no insulino dependiente y menor tasa metabólica en reposo.²⁹ El aspecto más importante de esto es que el receptor beta₃-adrenérgico participa en la actividad térmica del tejido adiposo pardo. Los agonistas selectivos beta₃-adrenérgicos pueden ser útiles en el tratamiento de la obesidad porque aumentan el consumo de energía. Aunque existen disponibles varios compuestos beta₃-adrenérgicos que aumentan la termogénesis y disminuyen la resistencia a la insulina, no son clínicamente útiles por sus efectos adversos. Sin embargo, es posible que en el futuro se cuente con nuevos compuestos sin efectos adversos y que sean útiles para el tratamiento de la obesidad.

Síndromes hereditarios asociados con obesidad

Ciertos síndromes genéticos poco frecuentes se asocian con obesidad. El síndrome de Prader-Willi es el más frecuente de éstos, y se caracteriza por hipotonía, retraso mental, estatura corta y fascies angosta con ojos en forma de almendra y, con frecuencia, estrabismo. En la infancia los individuos con este síndrome pueden no demostrar alteraciones en la ingesta de alimentos; sin embargo, durante la niñez desarrollan un apetito voraz aunado a rabietas cuando se les niega el alimento, lo que ocasiona dificultades para tratarlos. El síndrome de Bardet-Bierdl se caracteriza por retinitis pigmentaria, polidactilia y obesidad. Este síndrome se ha confundido con el de Laurence-Moon, pero éste último no se asocia con obesidad.

FACTORES PSICOLOGICOS

Antes se consideraba que los factores psicológicos, como la depresión, la ansiedad o la llamada personalidad obesa, predisponían a la obesidad. En la actualidad se reconoce que los problemas psicológicos relacionados con la obesidad son probablemente secundarios al estado, más que la causa. En algunos estudios se ha demostrado que las personas obesas sufren de discriminación cuando intentan ingresar al colegio y a algún empleo.³⁰ Tal discriminación puede provocar ansiedad o depresión. Asimismo, la dieta excesiva se relaciona con frecuencia con ansiedad o depresión pasajeras, y esta respuesta se observa en poblaciones normales y con sobrepeso. Los estudios a gran escala que examinan los rasgos psicológicos en individuos obesos y no obesos no han logrado demostrar cifras más elevadas de psicopatología en el obeso.³¹

La cuestión acerca de si la forma de comer de las personas obesas es diferente de aquellas que no lo son ha resultado de mucho interés, sobre todo porque una parte del tratamiento de modificación del comportamiento consiste en modificar la forma de comer. Varios estudios han encontrado diferencias en niños y adultos. Se encontró que las personas obesas comen con más rapidez, toman menos bocados para el mismo número de calorías y mastican menos que las personas delgadas o de peso normal. Sin embargo, otros estudios no encontraron diferencias. La forma de succión vigorosa en niños de dos semanas de edad se ha relacionado con niveles más altos de adiposidad a los dos años de edad.¹⁸ Esta forma de alimentación es paralela a la succión vigorosa del ratón obeso si se compara con sus hermanos delgados.³²

Evaluación

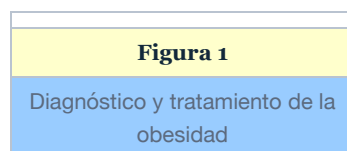
La evaluación del paciente obeso debe comenzar con una historia clínica adecuada. El antecedente más frecuente consiste en el aumento de peso durante la adolescencia o el principio de la edad adulta, seguido de una ganancia lenta pero estable en el peso, intercalada con intentos por llevar a cabo una dieta. Entre los factores precipitantes de la obesidad están el aumento de la ingestión dietética y la reducción del ejercicio, ocasionado por un cambio en la forma de vida o por los efectos del embarazo. Con menos frecuencia, la obesidad ocurre en la infancia o en la niñez temprana. El antecedente de ganancia de peso con rapidez debe alertar al clínico a considerar algunas causas primarias de cambio de peso, y deben considerarse los medicamentos que recibe el paciente. La alimentación compulsiva puede complicar la

obesidad.³³ Dicho exceso compulsivo en la alimentación se relaciona con una peor respuesta al tratamiento y con más trastornos psicológicos. El uso de purgas, que se relaciona con la bulimia, también se observa en ocasiones en el sujeto obeso y puede indicar un esfuerzo erróneo del paciente por corregir su problema.

Debe obtenerse el antecedente familiar de adiposidad en forma cuidadosa para evaluar la predisposición: el 80 por ciento de los niños de padres obesos eventualmente serán obesos, en comparación con sólo el 14 por ciento de los niños de padres de peso normal. Estos datos familiares pueden utilizarse para introducir medidas preventivas tempranas en la vida del niño. En algunos pacientes debe considerarse la posibilidad de síndrome de Prader-Willi o de Bardet-Bierdl. Deben consignarse los métodos de pérdida de peso utilizados por el paciente con anterioridad, incluyendo los esquemas farmacológicos y dietéticos, registrando el éxito relativo de cada tratamiento. Esta información puede ser de utilidad en la elección del tratamiento.

La medida clínica más adecuada de la adiposidad es el IMC. Se recomienda tratamiento en las mujeres con IMC por encima de 27 y en los varones con IMC mayor de 28 [ver tabla 1]. Asimismo, debe determinarse la relación cintura-cadera; cuando la relación es mayor de 1.0 en la mujer y de 0.8 en el varón, se relaciona con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y constituye otra indicación para someter al sujeto a tratamiento. El paciente debe someterse a evaluación en búsqueda de estados asociados con la obesidad, incluyendo diabetes mellitus tipo II (o tolerancia a la glucosa alterada), hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad vesicular, insuficiencia respiratoria (incluyendo apnea del sueño) y osteoartritis. Además, deben buscarse las reacciones psicológicas a los estigmas sociales relacionados con la obesidad. Estas reacciones ocurren con frecuencia y a menudo se manifiestan como depresión. Del mismo modo, se investigarán otros factores de riesgo cardiovascular, como el tabaquismo.

Se ha desarrollado un algoritmo para la evaluación de los pacientes obesos [ver figura 1].



Diagnóstico diferencial

La mayor parte de los cambios endócrinos que se encuentran en los pacientes obesos no son la causa primaria de la obesidad. Sin embargo, los siguientes estados siempre deben considerarse en el diagnóstico diferencial.

ENFERMEDAD TIROIDEA

Aunque muchos individuos con peso excesivo reciben hormonas tiroideas en un esfuerzo por acelerar el metabolismo, este tratamiento no reduce el peso. De hecho, pocos sujetos obesos, sufren de hipotiroidismo primario. El hipotiroidismo grave puede ocasionar aumento de los depósitos de grasa, pero en la mayoría de los casos el aumento de peso se produce por edema, que se resuelve cuando el paciente recibe hormonas tiroideas.

ENFERMEDAD HIPOFISIARIA Y SUPRARRENAL

El síndrome de Cushing se caracteriza por adiposidad central excesiva, diabetes e hipertensión. El síndrome se produce por una producción excesiva de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), por un tumor hipofisiario o por células

hipofisiarias hiperactivas, que provocan la síntesis excesiva de cortisol por la corteza suprarrenal.

ENFERMEDAD HIPOTALAMICA

Los tumores del hipotálamo o las lesiones de esta región del cerebro pueden producir el síndrome ventromedial de hiperfagia, que causa obesidad. El tumor más frecuente relacionado con este síndrome es el craneofaringioma. También la cirugía intracraneal puede producir lesiones en el hipotálamo.

SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS

El síndrome de ovarios poliquísticos se caracteriza por amenorrea o menstruaciones irregulares, hirsutismo y a menudo por obesidad.

Tratamiento

Durante los últimos años ha surgido controversia sobre si debe o no tratarse la obesidad. No hay duda de que la reducción de peso se acompaña de beneficios para la salud, pero también es claro que la mayoría de las personas que pierden peso lo recuperan. Esta dicotomía aumenta la controversia sobre el tratamiento. Sin embargo, como ya se mencionó, la pérdida de peso y su recuperación no se asocian con efectos dañinos para la persona obesa, y debe pensarse seriamente en disminuir el peso de los individuos obesos. Además, la pérdida de peso, aún modesta, se asocia con beneficios para la salud. Por lo tanto, debe intentarse reducir el peso a un ritmo gradual, lo que aumenta la posibilidad de conservar lo ganado. Para los pacientes con historia familiar de obesidad, debe tomarse en serio el aumento en el IMC antes de que el individuo se torne obeso, intentando estabilizar el peso por medio de reducción en la ingesta de grasa y aumento en el nivel de actividad.

A no ser que se encuentre la causa primaria de la obesidad, el tipo de tratamiento dependerá de la gravedad del problema, alteraciones asociadas y la presencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. Para las personas con sobrepeso entre 20 y 35 por ciento está indicado un programa terapéutico de modificación de la conducta; para aquellos cuyo sobrepeso está entre 35 y 100 por ciento debe considerarse un programa dietético de muy bajas calorías (MBC), y para los sujetos con sobrepeso mayor del 100 por ciento que repetidamente fracasan a otras medidas para perder peso debe considerarse el tratamiento quirúrgico [ver tabla 2]. La adición de farmacoterapia a estas pautas puede ser de utilidad en algunos pacientes.

Existen pocas contraindicaciones para perder peso. La presencia de depresión importante o estados tesionales severos pueden relacionarse con mala evolución, por lo que el tratamiento debe diferirse hasta que estos problemas se hayan resuelto. Así mismo, debido a que el ejercicio es un aspecto importante de todos los métodos encaminados a la pérdida de peso, deben corregirse los impedimentos ortopédicos o de otro tipo para realizar ejercicio antes de comenzar el tratamiento. Resulta importante reconocer que aunque pocos individuos alcanzarán su peso ideal con el tratamiento, las pérdidas de peso de sólo 5 a 10 kg pueden reducir la presión sanguínea y los niveles de lípidos, y reforzar el control de la diabetes tipo II.³⁴⁻³⁶ Por consiguiente, deben enfatizarse los beneficios para la salud de las pérdidas de peso relativamente pequeñas en pacientes cuya pérdida de peso está indicada por motivos de salud específicos.

Los factores que predisponen a la obesidad actual en los Estados Unidos incluyen la disponibilidad de dietas muy variadas para la mayoría de la población, el alto porcentaje de grasa en la dieta, el menor nivel de actividad y, en individuos susceptibles, la respuesta metabólica excesiva a la dieta (i.e., disminución de la termogénesis y de la TMR). El tratamiento debe considerar estos factores fisiopatológicos. La ingestión de calorías debe reducirse, con especial atención a la disminución de la ingestión de grasa y aumento del nivel de actividad. Estos cambios pueden en parte contrarrestar

la disminución de la TMR causada por la dieta.

Los intentos para bajar de peso deben llevarse a cabo seriamente y debe considerarse como un compromiso a largo plazo por el paciente y el médico.

MODIFICACION DEL COMPORTAMIENTO

La mayor parte de los programas de modificación ofrecen posibilidades para la pérdida de peso, incluyendo alteración de conductas en el comer y la institución de una dieta importante y un régimen de ejercicio adecuado. Los programas de modificación del comportamiento incluyen, al principio, la autovigilancia del nivel de actividad y de ingestión calórica, incluyendo las circunstancias bajo las cuales se consumen los alimentos. Esta información se utiliza para ayudar al paciente a disminuir el número de bocadillos entre comidas, a moderar la ingestión de grasas, a reducir la rapidez al comer y a incrementar el ejercicio. El programa de nutrición suele ser una «dieta saludable para el corazón», dirigida a la disminución de la ingestión de grasas, en particular de las grasas saturadas, y al aumento de la proporción de vegetales en la dieta. En el programa de ejercicio por lo general se insiste en caminar; una meta ideal sería caminar durante 30 minutos al día, cinco a siete veces a la semana. En los estudios se ha demostrado que la adición de un régimen de ejercicio moderado a los programas de pérdida de peso refuerza la pérdida de peso inicial y el mantenimiento de esas pérdidas.³⁷

Los pacientes que siguen estos programas pueden esperar una pérdida de peso de 0.5 kg a la semana. La mayor parte de los programas son de unos cuatro meses de duración, con una pérdida de peso promedio de 7.0 kg. Resulta obvio que aquellos pacientes que esperan una reducción mayor de los 7.0 kg deben someterse a tratamientos más prolongados; los pacientes en el tope del rango recomendado para el uso de regímenes modificadores del comportamiento necesitarían un programa de aproximadamente un año para alcanzar su peso ideal.³⁸ Se han observado resultados excelentes con programas terapéuticos de comportamiento a largo plazo, con pérdidas de peso promedio de 16 kg.³⁹ La frecuencia de abandono de dichos programas es relativamente baja, por lo general un poco más del 10 por ciento. Los resultados de estudios clínicos a gran escala sugieren que los hombres y mujeres de raza negra pierden menos peso que los individuos de raza blanca cuando siguen los mismos programas de pérdida de peso.⁴⁰ No se conoce la causa de esto, pero puede incluir factores socioculturales y biológicos. Los programas como *Weight Watchers* suelen basarse en principios similares a los descritos antes y están disponibles a costo bajo. Los grupos comerciales difieren de los conducidos en forma profesional sobre todo en la tasa de cumplimiento, que se aproxima al 90 por ciento en algunos casos.

Un año después de someterse a un programa de modificación del comportamiento, el paciente promedio tiende a recuperar un tercio del peso perdido.³⁸ Varios factores intervienen en el fracaso para mantener la pérdida de peso, incluyendo la incapacidad para continuar los cambios en el comportamiento para comer y el ejercicio. Para corregir este problema se están utilizando ahora periodos de mantenimiento más prolongados, con reuniones de grupo constantes, vigilancia de la dieta y el ejercicio y con sesiones para resolver problemas. Los médicos desempeñan un papel importante en el mantenimiento al programar exámenes periódicos para control de peso, asegurando que el paciente continúa el tratamiento y alentándolo para que vuelva al tratamiento en cuanto comience a aumentar de peso. Es importante insistir al individuo sobre los beneficios para la salud que se logran con la reducción de peso: disminución de la presión sanguínea y de los niveles de colesterol y el mejor control de la diabetes.

DIETA MUY BAJA EN CALORIAS

Las dietas líquidas de proteínas originales, que se utilizaron a menudo sin supervisión médica, se abandonaron a finales de los años 70, cuando se comunicaron más de 60 defunciones atribuidas a las dietas a los Centros de Control de Enfermedades de los EUA.^{41,42} Aunque la causa exacta de estas muertes permanece desconocida, la combinación de

proteínas de mala calidad y la pérdida de electrolitos parece ocasionar arritmias cardíacas mortales. Desde entonces, las mezclas proteicas líquidas se han reformulado para mayor seguridad. Los productos más recientes contienen proteínas de alta calidad, así como carbohidratos, para reducir al mínimo el balance nitrogenado negativo relacionado con la inanición, y deben añadirse complementos minerales para evitar las pérdidas de electrolitos. La composición varía entre 400 a 800 kcal/día. La dieta de MBC suele utilizarse durante 12 semanas, porque no se ha establecido la seguridad de un uso más prolongado. Para reforzar el mantenimiento del peso adecuado, por lo general se añaden las técnicas de modificación del comportamiento descritas antes.

Resulta esencial la supervisión médica cuidadosa de los pacientes que reciben dieta de MBC. No deben recibir esta dieta los pacientes con antecedente de infarto del miocardio, arritmias cardíacas importantes, angina de pecho o enfermedad cerebrovascular. Otras contraindicaciones son la presencia de úlcera péptica sangrante o algún otro trastorno médico serio que podría complicar la pérdida de peso, como la tromboflebitis, la afección renal y hepática o el cáncer. Los pacientes que toman ácido acetilsalicílico en dosis terapéuticas tampoco deben participar en este programa. Los trastornos psiquiátricos que contraindican el uso de dieta de MBC incluyen psicosis activa, alcoholismo o drogadicción. Cuando el paciente se encuentra muy deprimido, el tratamiento con dieta de MBC debe retrasarse hasta que la depresión se haya tratado en forma satisfactoria.

Después del comienzo de la dieta, los participantes deben evaluarse una vez a la semana durante las primeras seis semanas, y después, cada dos semanas. Debe revisarse la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, y vigilarse cualquier nueva molestia que indique una complicación de la dieta. Cada dos semanas debe realizarse un estudio de laboratorio, con determinación de niveles séricos de electrolitos y ácido úrico, y una citología hemática completa. Una vez al mes debe realizarse un electrocardiograma. Las evidencias indican que la formación de cálculos vesiculares aumentan durante los programas de dieta, sobre todo con la dieta de MBC. Un estudio controlado encontró que la administración de ácido ursodesoxicólico (1,200 mg/día) redujo significativamente la formación de cristales de colesterol y de cálculos vesiculares en los pacientes que se sometieron a dietas.⁴³ Es probable que los sujetos que siguen la dieta de MBC deban recibir ácido ursodesoxicólico de rutina.

Se ha comunicado una pérdida de peso promedio de 20 a 25 kg en 12 semanas en los pacientes que utilizan la dieta con MBC. La adición de modificación del comportamiento y de ejercicio a la dieta de MBC en un programa extenso refuerza la eficacia de la dieta.⁴⁴ Se puede lograr una pérdida de peso de 45 kg en una proporción importante de los pacientes que realizaron los cambios de comportamiento adecuados después de la fase de dieta.⁴⁵ La frecuencia de abandono varía entre 15 y 25 por ciento durante la fase de dieta. Los individuos suelen suspenderla debido a intolerancia a la dieta, con sensación de debilidad y hambre; algunos pacientes, en particular aquellos que no toleran los productos lácteos, manifiestan una reacción alérgica a la mezcla proteica líquida. Por desgracia, sólo un pequeño porcentaje mantiene su pérdida de peso durante uno a dos años.

La mayoría de los individuos no alcanzan su peso ideal. Para los que lo logran, el mantenimiento es considerablemente alto: el 40 por ciento de estos sujetos mantienen el peso ideal 18 meses después de terminado el tratamiento con dieta.

TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA OBESIDAD

Para el individuo demasiado obeso que no ha respondido a la modificación del comportamiento o a la dieta con MBC, debe considerarse la opción de cirugía porque estos pacientes tienen riesgo alto de sufrir problemas médicos comórbidos asociados con la obesidad. Existen tres enfoques quirúrgicos diferentes para tratar la obesidad: la gastroplastía en banda vertical,⁴⁶ la derivación gástrica,⁴⁷ y la derivación biliopancreática.⁴⁸ Este último procedimiento causa malabsorción con esteatorrea. Los efectos adversos que se asocian con este procedimiento pueden incluir deficiencia severa de proteínas, osteoporosis secundaria a malabsorción de calcio y vitamina D y problemas secundarios a la pobre absorción de otras

vitaminas liposolubles. Estas complicaciones han hecho que muchos investigadores consideren a este procedimiento como inadecuado.⁴⁷ Tanto la derivación gástrica como la gastroplastía vertical en banda son cirugías usadas con frecuencia en los Estados Unidos. Ambas se asocian con pérdida de peso importante, aunque los estudios controlados sugieren que la derivación gástrica se asocia con mayor pérdida de peso inmediata y mejor mantenimiento de la pérdida. En un estudio, los pacientes tratados con derivación gástrica perdieron más del 60 por ciento del exceso de peso, comparado con un 40 por ciento de pérdida con la gastroplastía vertical, tres años después de la cirugía.⁴⁹ El seguimiento a cinco años parece igualmente satisfactorio. Las complicaciones después de la gastroplastía en banda incluyen ruptura de la línea de sutura y úlcera gástrica. Ocurren complicaciones como náusea y pirosis hasta en la cuarta parte de los pacientes. Las complicaciones asociadas con la derivación gástrica incluyen fuga anastomótica, estenosis del estoma, colecistitis, síndrome de vaciamiento rápido (que puede evitar que los pacientes ingieran carbohidratos simples) y anemia por deficiencia de hierro. La mortalidad de estos procedimientos quirúrgicos es cercana al 0.5 por ciento.

Debido a las complicaciones y a los efectos permanentes de la cirugía sobre la ingesta dietética, es necesario seleccionar con cuidado a los pacientes candidatos a cirugía. El escrutinio psiquiátrico puede ser útil para eliminar a los que tienen psicopatología severa. Sin embargo, a pesar de las complicaciones asociadas con los enfoques quirúrgicos de la obesidad, la cirugía puede ser vital para pacientes obesos de alto riesgo, en los que otros métodos han fracasado.

SUPRESORES DEL APETITO

Los fármacos anoréxicos, la fenfluramina, la dexfenfluramina y el fentermine, han demostrado ser superiores al placebo en términos de pérdida de peso en estudios clínicos realizados cuidadosamente. El fentermine es un compuesto adrenérgico y la fenfluramina y dexfenfluramina son compuestos serotoninérgicos. La pérdida de peso promedio lograda con estos agentes es comparable a la observada con la modificación del comportamiento usada en forma aislada.⁵⁰ Por desgracia, incluso cuando se combina con modificación del comportamiento, la frecuencia de recaídas después de la suspensión de medicamento excede a la observada con la modificación del comportamiento solo.⁵⁰ Esta observación ha despertado interés sobre el uso a largo plazo de agentes anoréxicos en el tratamiento de la obesidad, y en la actualidad la FDA ha autorizado el uso de dexfenfluramina con este objetivo.

Los resultados de un estudio controlado sobre el uso a largo plazo de una combinación de supresores del apetito (60 mg de fenfluramina de liberación prolongada y 15 mg de fentermine diario) sugieren que la pérdida de peso persiste mientras se continúen los medicamentos.⁵¹ Este estudio sugiere que, para controlar la obesidad, los supresores del apetito deben administrarse durante muchos años, como los antihipertensivos se administran para controlar la presión arterial. Este tipo de tratamiento debe combinarse con enfoques no farmacológicos para perder peso, y las dosis deben ser flexibles, adaptándose a la respuesta del paciente al tratamiento. Se han logrado resultados semejantes, con buen mantenimiento de la pérdida de peso, en estudios a largo plazo que emplearon dexfenfluramina (15 mg dos veces al día) combinada con modificación del comportamiento.⁵² Los efectos adversos de los agentes anoréxicos incluyen insomnio o sobrestimulación (con fentermine), somnolencia, cefalea y diarrea. Se sugiere tener precaución al emplear dexfenfluramina en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

Algunos fármacos serotoninérgicos, como la fluoxetina, prescritos por lo general en dosis de 60 mg/día, parecen actuar también como supresores del apetito y en estudios controlados han ocasionado pérdida de peso.

Prevención

Se conoce poco acerca de la prevención primaria de la obesidad, aunque está claro que tales esfuerzos deben comenzar a edad temprana. Los programas de prevención que incluyen cambios en la dieta deben aplicarse en forma cuidadosa para evitar deprivación nutricional en el niño en desarrollo. En un estudio se encontró que la dieta baja en grasa puede ayudar

al control de la adiposidad excesiva. De un grupo de lactantes alimentados con dicha dieta, sólo uno presentó sobrepeso a los tres años de edad; en comparación, el 25 por ciento de los niños en un grupo no tratado en la misma práctica pediátrica tuvieron sobrepeso.⁵³ Es probable que esta prevención primaria deba dirigirse hacia los niños de alto riesgo (i.e., aquellos con antecedente familiar claro de obesidad) y deba incluir cambios permanentes en los hábitos de dieta y ejercicio. La prevención secundaria, en forma de tratamiento temprano dirigido a evitar los efectos dañinos de la obesidad sobre la salud, deben dirigirse hacia los pacientes con historia familiar de obesidad y comenzar detectando el momento en el que el paciente presenta sobrepeso. El tratamiento más importante en este momento debe ser establecer un programa de modificación del comportamiento para lograr cambios permanentes en la dieta y el ejercicio. Estudios en la niñez indican que se producen efectos a largo plazo sobre la pérdida de peso con este tratamiento, en particular si la familia es incluida en los cambios de comportamiento.⁵⁴ Por último, los esfuerzos de educación en la prevención de la obesidad a nivel de la comunidad pueden originar una ganancia más lenta de peso en los adultos, lo cual indica que dichos esfuerzos pueden ser útiles en la prevención.

Bibliografía

1. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, et al: Increasing prevalence of overweight among uS adults: The National Health and Nutrition Examination surveys, 1960 to 1991. JAMA 272:205,1994
2. Flegal KM: Defining obesity in children and adolescents: epidemiologic approaches. Crit Rev Food Sci Nutr 33:307, 1993
3. Stamler R, Stamler J, Riedinger WF, et al: Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans. JAMA 240:1607,1978
4. Modan M, Karasik A, Halkin H, et al: Effects of past and present body mass index on prevalence of glucose intolerance and type 2 (non-insulin- dependent) diabetes and on insulin response: the Israel study of glucose intolerance, obesity and hypertension. Diabetologia 29:82,1986
5. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al: A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 322:882, 1990
6. Must A, Jacques PF, Dallal GE, et al: Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth study of 1922 to 1935. N Engl J Med 327:1350, 1992
7. Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, et al: Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. N Engl J Med 321:563, 1989

8. Benn RT: Some mathematical properties of weight-for-height indices used as measures of adiposity .British Journal of Preventive and Social Medicine 25:42,1971
9. U.S. Department of Health and Human Services: National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Health Implications of Obesity, 1985
10. Stunkard AJ: From explanation to action in psychosomatic medicine: the case of obesity. Psychosom Med 37:195,1975
11. Rolls BJ, Rowe EA, Rolls ET, et al: Variety in a meal enhances food intake in man. Physiol Behav 26:215,1981
12. Wooley SC, Wooley OW: Satisfaction to the sight and thought of food: a new measure of appetite. Psychosom Med 35: 136, 1973
13. Sirns EA, Danforth E Jr: Expenditure and storage of energy in man. J Clin Invest 79:1019,1987
14. Schernberg R: Physiological considerations of lipid storage and utilization. Annu Rev Physiol 38:661, 1976
15. Bjorntorp P: Regional patterns of fat distribution. Ann Intern Med 103:994,1985
16. Rodin J: Determinants of body fat localization and its implications for health. Ann Behav Med 14:275,1992
17. Den Tonkelaar I, Seidell JC, van Noord P A, et al: Fat distribution in relation to age, degree of obesity , smoking habits, parity and estrogen use: a cross-sectional study in 11,825 Dutch women participating in the DOM project. Int J Obes 14:753,1990
18. Agras WS, Kraemer HC, Berkowitz RI, et al: Does a vigorous feeding style influence the early development of adiposity? J Pediatr 110:799, 1987
19. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J: Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. N Engl J Med 332:621, 1995
20. Berkowitz RI, Agras WS, Komer AF, et al: Physical activity and adiposity: a longitudinal study from birth to childhood. J Pediatr 106:734,1985
21. Weight cycling. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. JAMA 272:1111,1994

22. Cornstock GW, Stone RW: Changes in body weight and subcutaneous fatness related to smoking habits. Arch Environ Health 24:271,1972
23. Williamson DF, Madans J, Anda RF, et al: Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. N Engl J Med 324:739, 1991
24. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al: A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. N Engl J Med 327:765, 1992
25. Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z: A twin study of human obesity. JAMA 256:51,1986
26. Stunkard AJ, Sorensen TIA, Hanis C, et al: An adoption study of human obesity. N Engl J Med 314:193, 1986
27. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 372:739,1994
28. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, et al: Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. Science 269:546, 1995
29. Wanstall J, Silver K, Bogardus C, et al: Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the 13q-adrenergic-receptor gene. N Engl J Med 333:343,1995
30. Canning H, Mayer J: Obesity: its possible effect on college acceptance. N Engl J Med 275:1172,1966
31. Kittel F, Rustin RM, Dramaix M, et al: Psycho-socio-biological correlates of moderate overweight in an industrial population. J Psychosom Res 22:145,1978
32. Wilson LM, Chang SP, Henning SJ, et al: Suckling: developmental indicator of genetic obesity in mice. Dev Psychobiol 14:67, 1979
33. Telch CF, Agras WS, Rossiter FM: Binge eating increases with increasing adiposity. International Journal of Eating Disorders 7:115, 1988
34. Ashley FW Jr, Kannel WB: Relation of weight change to changes in atherogenic traits: The Framingham Study. J Chronic Dis 27:103,1974

35. Berchtold P, Jorgens V, Kemmer FW, et al: Obesity and hypertension: cardiovascular response of weight reduction. *Hypertension* 4(suppl 5):50, 1982
36. Kaplan RM, Hartwell SL, Wilson DK, et al: Effects of diet and exercise interventions on control and quality of life in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gen Intern Med* 2:220, 1987
37. Perri MG, McAdoo WG, McAllister DA, et al: Enhancing the efficacy of behavior therapy for obesity: effects of aerobic exercise and multicomponent maintenance program. *J Consult Clin Psychol* 54:670, 1986
38. Brownell KD, Jeffery RW: Improving long-term weight loss: pushing the limits of treatment. *Behavior Therapy* 18:353, 1987
39. Perri MG, McAllister DA, Gange JJ, et al: Effects of four maintenance programs on long-term management of obesity. *J Consult Clin Psychol* 56:529, 1988
40. Kumanyaka SK, Obarzanek E, Stevens VJ, et al: Weight-loss experience of black and white participants in NHLBI-sponsored clinical trials. *Am J Clin Nutr* 53:1631S, 1991
41. Isner JM, Sours HE, Paris AL, et al: Sudden, unexpected death in avid dieters using the liquid-protein-modified-fast-diet: observations in 17 patients and the role of the prolonged QT interval. *Circulation* 60:1401, 1979
42. Felig P: Editorial retrospective: very-low-calorie protein diets. *N Engl J Med* 310:589, 1984
43. Broomfield PH, Chopra R, Sheinbaum RC, et al: Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. *N Engl J Med* 319:1567, 1988
44. Wadden TA, Stunkard AJ: Controlled trial of very low calorie diet, behavior therapy, and their combination in the treatment of obesity. *J Consult Clin Psychol* 54:482, 1986
45. Kirschner MA, Schneider G, Ertel NH, et al: An eight-year experience with a very-low-calorie formula diet for control of major obesity. *Int J Obes* 12:69, 1988
46. Mason EE: Morbid obesity: use of vertical banded gastroplasty. *Surg Clin North Am* 67:521, 1987

47. Sugerman HJ : Surgery for morbid obesity .Gen Surg 3: 111, 1992
48. Scopinaro N, Gianetta E, Civalieri D, et al. Partial and total biliopancreatic bypass in the surgical treatment of obesity .Int J Obes 5:421, 1981
49. Sugerman HJ, Starkey JV, Birkenhauer R: A randomized prospective trial of gastric bypass versus vertical banded gastroplasty for morbid obesity and their effects on sweets versus non-sweets eaters. Ann Surg 205:613, 1987
50. Craighead LW, Stunkard AJ, O'Brien RM: Behavior therapy and pharmacotherapy for obesity. Arch Gen PsyChiatry 38:763,1981
51. Weintraub M: Long-term weight control: the National Heart, Lung, and Blood Institute funded multimodal intervention study. Clin Pharmacol Ther 51:581,1992
52. Pfohl M, Luft D, Blomberg I, et al: Long-term changes of body weight and cardiovascular risk factors after weight reduction with group therapy and dexfenfluramine. IntJ Obes Relat Metab Disord 18:391,1994
53. Pisacario JC, Lichter H, Ritter J, et al: An attempt at prevention of obesity in infancy. Pediatrics 61:360,1978
54. Epstein LH, Valoski A, Wing RR, et al: Ten-year outcomes of behavioral family-based treatment for Childhood obesity. Health Psychol 13:373, 1994

Figuras

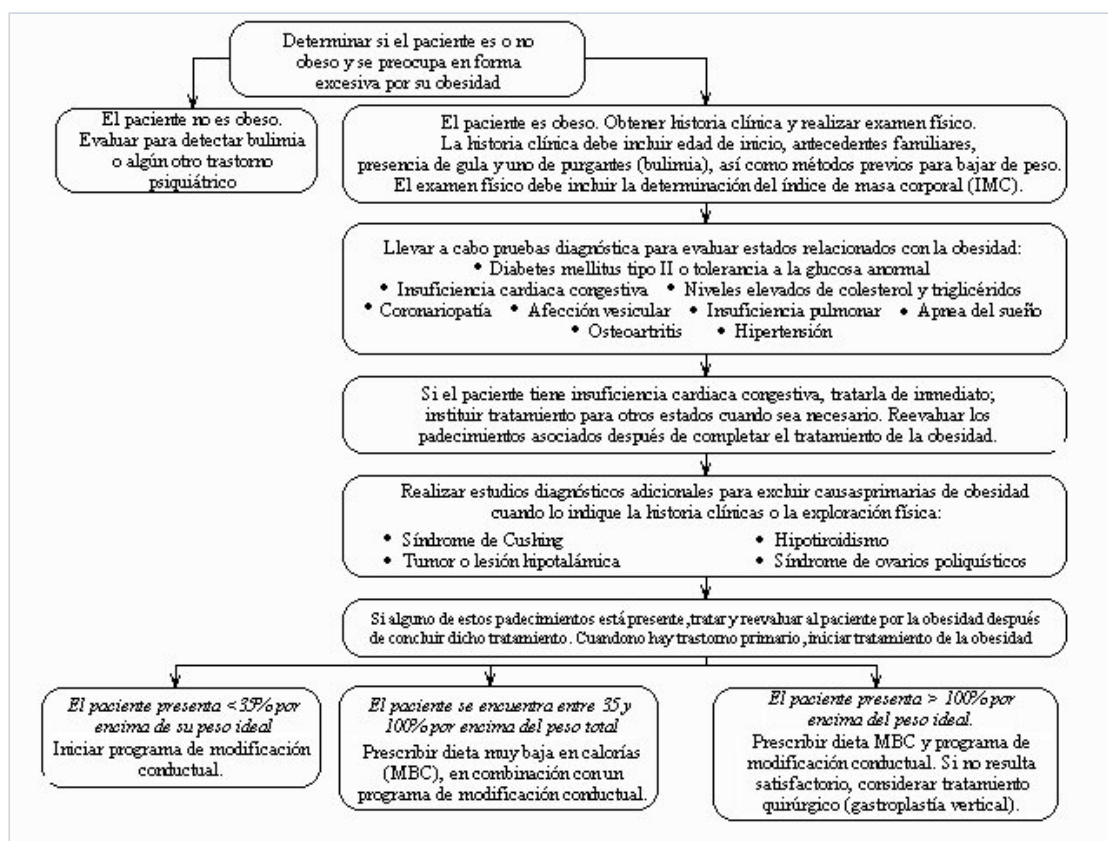


Figura 1 Diagnóstico y tratamiento de la obesidad Este algoritmo muestra el proceso diagnóstico y de tratamiento de la obesidad.

V PORFIRIAS

DR. MARK G. PERLROTH

Definición y clasificación

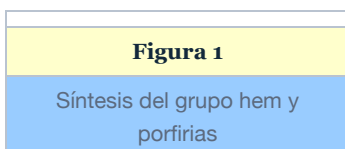
Las porfirias son un grupo de enfermedades caracterizadas por la sobreproducción de compuestos porfirínicos y de sus precursores. En los animales la síntesis de porfirinas es necesaria para la producción del grupo hem, componente de la hemoglobina, citocromos (incluyendo el P₄₅₀), catalasas, peroxidases y otras enzimas oxidativas relacionadas con el metabolismo de los fármacos. Así como las porfirinas hem, que contienen hierro, catalizan la fosforilación oxidativa en animales a través de la acción de citocromos mitocondriales, las porfirinas clorofílicas, que contienen magnesio, catalizan las fotosíntesis en las plantas, liberando oxígeno a la atmósfera. Poéticamente, según lo describió Hans Fischer, ganador del premio Nobel, las porfirinas son sustancias que hacen que la sangre sea roja y el pasto verde.¹

Epidemiología

Aunque los defectos genéticos y enzimáticos específicos existen durante toda la vida, la mayoría de las personas heterocigotas nunca presentan síntomas de la enfermedad.² Cuando se desarrollan síntomas suelen aparecer después de la pubertad. Las formas agudas de la enfermedad se caracterizan por periodos latentes prolongados interrumpidos por ataques agudos. Durante la época latente la excreción de porfirina y precursor de porfirina en la orina varía de mínima a importante. Cuando se presentan síntomas las pruebas bioquímicas para estos productos son típicamente positivas.

Fisiopatología y defectos genéticos en la porfiria

Las porfirias se entienden mejor mediante el estudio del esquema básico de la síntesis del hem [ver figura 1]. El control del ritmo de síntesis depende de la enzima inicial, la ácido *delta*-aminolevulínico (AAL) sintetasa, dentro de las mitocondrias. En el citoplasma celular los anillos tetrapirrólicos permanecen en estado reducido, pero el número de residuos carboxílicos por anillo disminuye progresivamente de ocho a dos. Las tres últimas reacciones enzimáticas se llevan a cabo dentro de las mitocondrias, dando lugar finalmente a la producción del hem, que ejerce una acción represiva sobre la producción de la AAL sintetasa, que es la enzima inicial y que limita la velocidad en la vía metabólica. La pérdida de los grupos carboxilo hace que cada compuesto sucesivo sea menos hidrosoluble.



La conversión de protoporfirinógeno a protoporfirina mediante la pérdida de seis moléculas de hidrógeno da como resultado una serie de dobles enlaces alternos. La molécula con esta configuración absorbe la luz ultravioleta con una longitud de onda de 400 nm (banda de Soret), que es la responsable de la fluorescencia característica de todas las porfirinas. Los porfirinógenos intermedios se oxidan espontáneamente, en especial en presencia de luz. Las porfirinas

resultantes se pierden de la vía sintética del hem y se excretan por la orina o por las heces, dependiendo de su solubilidad relativa en el agua.

Cada alteración específica en el patrón de excreción de las porfirinas y sus precursores es causada por una disminución en la concentración de alguna enzima de la vía de síntesis del hem. Pueden ocurrir deficiencias en cualquiera de las enzimas, desde la AAL dehidratasa hasta la ferroquelatasa. Debido a que los lugares de mayor producción de hem son la médula ósea (eritrocitos) y el hígado, las porfirias pueden ser agrupadas convenientemente en eritropoyéticas, hepáticas o mixtas, dependiendo del sitio primario de afección. Por sus manifestaciones clínicas tan claras, la facilidad para observar sus indicadores químicos en orina y su modo familiar de herencia, las porfirias se encuentran entre las primeras enfermedades que fueron definidas como errores innatos del metabolismo.

Con excepción de la porfiria eritropoyética congénita (PEC) y la deficiencia de AAL dehidratasa (plumboporfiria), las porfirias se heredan con patrón autosómico dominante. Dos padres que son heterocigotos para el mismo defecto enzimático pueden tener descendientes con formas mucho más graves de la enfermedad, mientras que los que son heterocigotos para diferentes deficiencias enzimáticas pueden tener hijos con porfiria mixta o dual.

Entre los adelantos en biología molecular de la década pasada se encuentran el mapeo de las localizaciones cromosómicas y la secuencia de los genes que codifican las enzimas que participan en la biosíntesis de la porfirina,¹ así como la identificación de muchas mutaciones específicas. Estas pueden incluir mutaciones puntiformes, inserciones o deleciones que cambian la secuencia de aminoácidos de una enzima y por lo tanto interfieren con su capacidad para fijar o liberar intermediarios o con su estabilidad.³

El mejor conocimiento de la biología molecular de la síntesis de la porfirina no solo ha permitido adelantar en la evaluación clínica y el diagnóstico, sino también en el uso de un tratamiento eficaz con hem para las porfirias agudas. El tratamiento con molécula hem reprime la actividad de la enzima hepática AAL sintetasa, disminuyendo así la producción excesiva de precursores de porfirina en el hígado, con el alivio consecuente de los síntomas de las porfirias agudas.

Porfirias hepáticas

PORFIRIAS AGUDAS

Las porfirias agudas son, en orden de prevalencia en Norteamérica, la porfiria aguda intermitente (PAI), la porfiria abigarrada (PA), la coproporfiria hereditaria (CPH) y la deficiencia de AAL dehidratasa. Como grupo se caracterizan por la presencia de ataques neurovisceral (manifestaciones neurológicas y dolor abdominal), y por varias de cinco "P" (en inglés, n. del t.): (1) inicio después de la pubertad, (2) alteraciones psiquiátricas, (3) dolor, (4) polineuropatía y (5) fotosensibilidad (que se encuentra solo en la CPH y la PA). En su periodo de latencia los signos y síntomas pueden estar ausentes; sin embargo, los periodos agudos se pueden precipitar por las cuatro "M" (en inglés, n. del t.): (1) medicamentos (incluyendo estrógenos y alcohol) [ver tabla 1], (2) menstruación y periodo premenstrual, (3) desnutrición (ingestión escasa de carbohidratos o periodos de ayuno prolongados), y (4) enfermedades médicas (y cirugías). Aunque la PCT también es causada por una deficiencia enzimática en el hígado, solo causa fotosensibilidad y se analiza en forma separada [ver adelante, Porfiria cutánea tarda].

Tabla 1 Medicamentos seguros y no recomendables para pacientes con porfiria aguda intermitente, porfiria abigarrada, coproporfiria hereditaria o deficiencia de AAL deshidratasa (plumboporfiria)

Medicamentos seguros		Medicamentos no recomendables	
Acetaminofén	Haloperidol	Barbitúricos ⁺	Metoclopramida ⁺⁺
Acetazolamida	Hem arginato	Captopril	Metronidazol
Aciclovir	Heparina	Cloranfenicol ⁺	Nifedipina
Alopurinol	Insulina	Clordiacépoído ⁺	Anticonceptivos
Amiloride	Hierro	Clorpropamida ⁺	orales ⁺⁺
Ampicilina	Sales de litio	Diacepam ⁺⁺	Orfenadrina ⁺
Aspirina	Meperidina	Diltiacem	Oxicodona
Atropina	Mequitacina	Difenhidramina	Pentazocina ⁺
Bumetanide	Metoprolol	Doxiciclina	Fenobarbital ⁺
Bupivacaína	Morfina	Compuestos del	Fenitoína ⁺
Buprenorfina	Nadolol	ergot ⁺	Piroxicam
Clorotiacida*	Oxitocina	Eritromicina	Pivampicilina ⁺
Fosfato de codeína	Penicilina	Estrógenos	Progesterona ⁺
Esteroides*	Procaína	Etanol ⁺	Piracinamida ⁺
Desferroxamina	Propofol	Furosemide ⁺⁺	Valproato de sodio ⁺⁺
Demerol	Propiltiouracilo	Griseofulvina ⁺	Terfenadina
Digoxina	Quinina	Hidralacina	Tetraciclina ⁺⁺
Fentanil	Ranitidina*	Hidroclorotiácida ⁺⁺	Teofilina ⁺
Hormonas foliclo	Salbutamol	Imipramina ⁺	Trimetoprim
estimulante (FSH)	Senna	Lidocaína	Verapamil
Gabapentin	Temacepam	Metildopa ⁺	
Gentamicina	Tiroxina		
Glipizide	Warfarina		

Nota: ver también la página de la American Porphyria Foundation <http://www.enterprise.net/apf>. La American Porphyria Foundation cobra una cantidad por entrar a su dirección.

* Ha producido resultados conflictivos (en ocasiones positivos pero casi siempre negativos) en los experimentos sobre porfirinogenicidad. Ninguno de los medicamentos mencionados como seguros se han asociado con ataques de porfiria en humanos.

⁺ Se ha asociado con ataques agudos de porfiria.

⁺⁺ Ha producido resultados conflictivos (algunos positivos y algunos negativos) en los experimentos sobre porfirinogenicidad.

La aparente contradicción entre un defecto genético establecido con un patrón clínico intermitente se explica por el hecho de que la AAL sintetasa hepática, que en condiciones normales es la enzima limitante en la síntesis del hem, es inducida por ciertos estímulos endógenos (v.gr., estrógenos) y exógenos (v.gr., ayuno o drogas), precipitando los ataques clínicos agudos de la enfermedad. El defecto básico en las diversas porfirias es la deficiencia parcial de una enzima no limitante. Este defecto puede ser bien tolerado en periodos en los que la producción del grupo hem sea normal en el hígado; sin embargo, cuando se induce la producción de AAL sintetasa, hay un aumento en la síntesis de precursores que sobrepasan a la capacidad del paso enzimático deficiente en la vía de síntesis, acumulándose los precursores próximos al bloqueo enzimático, que posteriormente salen del hepatocito hacia la circulación. Dependiendo de la enzima afectada y de la magnitud de inducción de AAL sintetasa, el exceso de precursores puede consistir de AAL y porfobilinógeno (PBG)

en combinación con cantidades variables de uroporfirinógeno, coproporfirinógeno y protoporfirinógeno. Ya que los porfirinógenos se oxidan fácilmente hacia su respectiva porfirina fluorescente, por lo general se puede medir la excreción de AAL, PBG y porfirinas. La descarboxilación progresiva de los productos intermedios de porfirinógeno en la vía sintética del hem causa una pérdida de solubilidad en agua; por lo tanto, la coproporfirina y la protoporfirina se excretan menos por el riñón y más por el hígado, siendo necesario el análisis de heces para su identificación.

Al parecer, los factores precipitantes actúan mediante la inducción de la AAL sintetasa hepática, ya sea por estimulación directa de la enzima o por falta de control de la síntesis de AAL sintetasa secundaria a la disminución del hem disponible. La fijación del hem por proteínas intracelulares podría ser una manera de reducir este producto. La disminución de la ingesta de carbohidratos aumenta la actividad de la AAL sintetasa, pero el mecanismo de este fenómeno se desconoce. La mayor frecuencia de las porfirias hepáticas en mujeres, su aparición después de la pubertad y los fenómenos de exacerbación en la época premenstrual y menstrual sugieren la participación de los estrógenos y la progesterona en el curso de la enfermedad.

Es probable que existan lesiones adquiridas en la producción de porfirinas. El plomo inhibe a la AAL deshidratasa, lo que ocasiona aumento en la excreción urinaria de AAL, pero no de PBG. Ocurren dolor abdominal, neuropatía periférica y otros datos de porfiria aguda. Puede ocurrir una lesión bioquímica semejante en la tirosinemia hereditaria secundaria a acúmulo de succinilcolina, un potente inhibidor de la AAL deshidratasa. Las enfermedades crónicas del hígado, la hemodiálisis y las neoplasias están relacionadas con un aumento en la excreción de coproporfirinas.

Porfiria aguda intermitente

El patrón autosómico dominante de la porfiria aguda intermitente (PAI) se asocia con una disminución de cerca del 50 por ciento de la actividad de la enzima deaminasa de PBG. Se han identificado más de 100 mutaciones diferentes que afectan la estabilidad de la actividad catalítica de la deaminasa de PBG, así como 10 polimorfismos genéticos neutrales.⁴

La prevalencia del defecto genético en la PAI varía de uno en 500 en Escandinavia a uno en 1,500 en Francia. Estudios de familias demostraron que el 80 a 90 por ciento de los casos son latentes. Con base en estas cifras, la incidencia esperada de episodios agudos debe ser de uno a dos por 15,000, mucho más alto que la incidencia reportada de uno a dos por 100,000. Esta discrepancia sugiere que muchas mutaciones se expresan en forma leve o que muchos casos no se diagnostican de modo correcto.⁴

En estudios de 92 familias afectadas, 89 tenían disminución en la actividad de la deaminasa de PBG causada por reducción en las propiedades cinéticas y estabilidad de la enzima, mayor fijación o liberación defectuosa del sustrato. Las tres familias restantes tenían niveles normales de deaminasa de PBG en los eritrocitos.³ Una posible explicación para esta discrepancia es que tanto la PBG deaminasa de los hepatocitos y eritrocitos deriva de un gen que contiene 15 exones, pero el ARN mensajero (ARNm) se fragmenta en forma diferente en los dos tejidos, lo que causa que la regulación de la síntesis del hem sea distinta.⁵ Mientras que la enzima hepática se traduce de los exones 1 y 3 al 15, el proceso eritrocítico elimina el exón 1, traduciendo la enzima de los exones 2 al 15. En el hepatocito, una mutación en el primer intrón inmediatamente proximal al sitio de ruptura evita la transcripción del exón 1, alterando la enzima hepática y reduciendo la actividad de la deaminasa de PBG en un 50 por ciento. En el eritrocito la transcripción comienza en el exón 2 y no tiene efectos adversos sobre la expresión de la enzima. Por el contrario, puede ocurrir deficiencia aislada de deaminasa de PBG eritrocitaria en personas con función enzimática normal en el hígado, dando . resultados falsos positivos.⁶

Aunque el defecto en la deaminasa de PBG no tiene importancia en situaciones normales en los pacientes con PAI, la inducción de la AAL sintetasa por cualquiera de los cuatro factores "M" produce acúmulo de precursores AAL y PBG, que son hidrosolubles y se excretan en grandes cantidades en la orina. El AAL es incoloro, pero el PBG se condensa en

polímeros café-rojizo (porfobilina), que suelen ser visibles en la orina durante los ataques agudos. La condensación espontánea de PBG, así como cierta conversión a uroporfirina en los tejidos extrahepáticos explica los niveles elevados de porfirina en la orina. En la PAI la producción de porfirinógeno, y en consecuencia de porfirina, es poca, por lo que no ocurre fotosensibilidad.

Las manifestaciones clínicas y características diagnósticas de la PAI son variadas [ver tabla 2]. Las manifestaciones de neurotoxicidad a nivel cortical incluyen cambios de carácter, irritabilidad y psicosis franca. Las lesiones hipotalámicas pueden ocasionar el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD) con hiponatremia, que puede causar crisis convulsivas y trastornos psiquiátricos. La disfunción de los nervios craneales, la paresia bulbar y la dificultad en la deglución pueden causar neumonía por aspiración. La neuropatía periférica produce dolor y paresia motora. Si los nervios intercostales y frénicos se afectan puede ocurrir insuficiencia ventilatoria severa; la afección de los nervios autosómicos pueda ocasionar dolor abdominal, íleo paralítico, taquicardia, hipertensión arterial y, con menos frecuencia, diarrea. Debido a que los signos y síntomas son de origen neuropático, no suelen existir (o son leves) fiebre, leucocitosis y otros signos de inflamación.

Tabla 2 Características clínicas y diagnósticas de la porfiria aguda intermitente	
Característica o hallazgo	Porcentaje de pacientes (tamaño de la muestra)
Dolor abdominal	90 (520)
Orina roja u oscura	72 (237)
Dolor no abdominal*	66 (200)
Náusea/vómito	61 (520)
Estreñimiento	56 (504)
Diarrea	9 (508)
Paresia/parálisis	45 (449)
Cambios de comportamiento	56 (518)
Irritabilidad/ansiedad	40 (73)
Crisis convulsivas	12 (343)
Taquicardia (> 100 latidos/min)	50 (496)
Hipertensión lábil (> 90 mm Hg diastólica)	44 (496)

* Extremidades, articulaciones, espalda o cabeza.

La PAI debe ser incluida en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal de causa desconocida, en los trastornos psiquiátricos agudos y en las polineuropatías agudas. Son de ayuda para el diagnóstico los antecedentes familiares positivos, la presencia de dolor en la espalda y extremidades, así como en el abdomen, y el desarrollo agudo de hipertensión arterial durante el ataque. La sospecha será mayor cuando los síntomas ocurran en la fecha esperada de la menstruación, después de la toma de ciertas drogas (como alcohol o anestésicos) [ver tabla 1], durante un régimen dietético o después de una cirugía.

Puede investigarse PBG en forma rápida en una muestra de orina por medio de la prueba de Watson-Schwartz o de Hoesch; en ambas se utiliza el reactivo de Ehrlich como cromógeno. En cualquier caso, se deberá recolectar la orina de 24 horas en recipientes opacos y refrigerarse para entregarla a un laboratorio calificado para el análisis cuantitativo de

AAL, PBG y porfirinas.

Debido que otras porfirias hepáticas que pueden ser inducibles (como la deficiencia de deshidratasa de AAL, la CPH y la PA) pueden producir síndromes neuropáticos idénticos sin lesiones por fotosensibilidad y caracterizarse por excreción excesiva de PBG, AAL o ambos, el diagnóstico definitivo tendrá que realizarse mediante el análisis en las heces y la prueba de deaminasa de PBG en los eritrocitos. Esta última prueba tiene una sensibilidad de 80 a 90 por ciento y es confiable durante el periodo latente de la enfermedad, cuando pueden estar ausentes las alteraciones bioquímicas urinarias. También es útil para la detección de los familiares asintomáticos del enfermo, que pueden padecer la forma latente, aunque puede estar falsamente elevada (i.e., normal) si la cuenta de reticulocitos es alta.³ Si se ha identificado una sola mutación en la descendencia, los familiares pueden ser estudiados usando técnicas modernas de análisis de ADN.

La identificación temprana de la etiología de los síntomas porfíricos evitará la realización de pruebas innecesarias y permitirá el tratamiento más temprano. Puede recomendarse el escrutinio familiar, aun cuando éste puede producir más ansiedad y mayor dificultad para obtener un seguro de salud o empleo. Es muy importante evitar la ingestión de los medicamentos conocidos como desencadenantes de un ataque agudo [ver tabla 1]. También se recomienda una dieta isocalórica con contenido elevado de carbohidratos, así como consejo genético.

El tratamiento de apoyo consiste en alivio del dolor con meperidina o fenotiacinas e infusión de glucosa a una velocidad de 10 a 20 g/hr (400 a 500 g/día). Si aparece hiperglucemia excesiva se pueden agregar pequeñas dosis de insulina. Se han recomendado los agentes beta bloqueadores para el tratamiento de la taquicardia y la hipertensión arterial. Se ha usado gabepentin en forma segura para el control de las crisis convulsivas.⁷ Si no ocurre mejoría sintomática rápida en 24 horas o si existe neuropatía motora debe iniciarse de inmediato tratamiento con hem y medirse la capacidad vital a intervalos frecuentes. El peligro de muerte por insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva es grande, por lo que debe disponerse del equipo necesario y personal capacitado para la intubación orotraqueal y la asistencia ventilatoria. Será necesario el manejo adecuado de soluciones parenterales para evitar la hiponatremia. Puede requerirse intubación nasogástrica o nutrición parenteral si los síntomas bulbares dificultan la deglución.

El uso de hematina, forma férrica del grupo hem, para aquellos individuos cuyos síntomas agudos no responden con rapidez a las medidas ya señaladas, es la medida más importante en el tratamiento de estos enfermos.⁸ Debido a que el hem y la hematina son potentes inhibidores de la AAL sintetasa hepática y como esta enzima tiene una vida media muy corta, los niveles plasmáticos y urinarios de AAL y PBG pueden normalizarse en uno o dos días, lo que permite una rápida mejoría de los síntomas [ver figura 2] Las neuropatías periféricas establecidas no revierten de inmediato, pero se detiene su progresión. La dosis de hematina es de 1 a 4 mg/kg de peso disueltos en solución salina fisiológica y administrados por vía intravenosa durante 20 minutos cada 12 a 24 horas.⁸ Suele observarse mejoría en 2 a 7 días. Se ha publicado que en algunos casos la infusión de hematina se relaciona con una coagulopatía caracterizada por prolongación del tiempo parcial de tromboplastina, del tiempo de protrombina y de la fibrinólisis.⁸ En la actualidad se dispone en Europa de arginato de hem, pero aún no en los Estados Unidos. Esta es una preparación de hem mucho más estable, con excelente eficacia y que causa menos o ningún efecto trombótico.

Figura 2
Porfiria aguda intermitente, respuesta a tratamiento

La hematina también es útil cuando se administra en forma profiláctica cada semana a mujeres con exacerbación

menstrual de la PAI. En un estudio se redujo la excreción de precursores de porfirina a casi lo normal y los síntomas desaparecieron.⁸

Aunque los anticonceptivos orales y los estrógenos aumentan la excreción de AAL y PBG y pueden precipitar los ataques agudos, de manera paradójica también pueden ser útiles en algunas mujeres mediante la inhibición de los ciclos menstruales y los ataques agudos que pueden ocurrir en las etapas menstruales. Aunque puede aparecer PAI durante el embarazo, los episodios sintomáticos son raros. La profilaxis y el tratamiento son los mismos ya descritos.

El pronóstico de los pacientes con PAI es probablemente mejor que lo que comúnmente sugiere la literatura médica. Con el advenimiento de la prueba de laboratorio para deanimasa de PBG en los eritrocitos y el análisis del ADN, es claro que existen muchos más pacientes con PAI de lo se había supuesto mediante la evaluación clínica. El evitar la realización de cirugías innecesarias o los medicamentos nocivos [ver tabla 1] disminuye el riesgo de los ataques agudos. Si éstos ocurren, los métodos cada vez más sofisticados y actualmente disponibles para el cuidado intensivo de pacientes con insuficiencia respiratoria y neumonía pueden aumentar las posibilidades de supervivencia. Finalmente, la utilización pronta de la hematina suspenderá los ataques agudos antes de que se establezca la parálisis. Cuando se requiere apoyo total y asistencia respiratoria continua, el tratamiento con hematina es menos eficaz y el pronóstico es malo.

Porfiria abigarrada

La porfiria abigarrada, también conocida como porfiria sudafricana porque es relativamente común entre la población blanca de ese país, es más rara en los Estados Unidos que la PAI. Se atribuye a disminución del 50 por ciento en la actividad enzimática de la protoporfirinógeno oxidasa (PPO) y se relaciona con una sobreproducción persistente de protoporfirinógeno, coproporfirinógeno y uroporfirinógeno (en orden cuantitativo descendiente) y por aumento en la excreción de las porfirinas correspondientes. La protoporfirina, siendo la menos hidrofílica, es excretada por el hígado y se reabsorbe en forma parcial en el intestino. Debe de ser buscada en las heces, en donde se encuentra elevada en el 95 por ciento de los casos. Los ensayos para protoporfirina plasmática pueden ser aún más sensibles.¹⁰ La coproporfirina se encuentra en heces y orina. Durante los ataques agudos el AAL y el PBG se excretan en cantidades anormales en la orina y la prueba de Watson-Schwartz puede ser positiva; durante la fase de remisión la excreción de AAL y PBG puede ser normal. El aumento en la excreción de estos metabolitos intermedios refleja la inducción de la enzima AAL sintetasa. Ya que la enzima deficiente, la PPO, se encuentra situada dentro de la mitocondria, los eritrocitos maduros no pueden ser utilizados para la realización de los estudios definitivos. Se ha estudiado a los normoblastos, los leucocitos, el músculo esquelético y otros tejidos para definir las alteraciones bioquímicas. En la actualidad se ha clonado ya el gen de esta enzima en el humano.¹⁰

La presencia de niveles circulantes aumentados de porfirinas predispone a estos pacientes a sufrir lesiones dérmicas. Típicamente las lesiones aparecen en las áreas expuestas al sol; se pueden encontrar ampollas, así como úlceras superficiales en diferentes etapas de curación y cicatrices. La fragilidad mecánica es común, especialmente en los lugares de protuberancias óseas como los nudillos y tobillos. Existe también hipertrichosis moderada en la cara y sienes. Los enfermos con PA pueden desarrollar lesiones por fotosensibilidad hasta en interiores, porque la banda de Soret (con longitud de onda de 400 a 410 nm) puede penetrar los cristales de las ventanas ordinarias y las pantallas solares. Las lesiones dérmicas o neuropáticas pueden ocurrir juntas o por separado; los miembros de una familia pueden tener una o ambas lesiones. Las lesiones dérmicas pueden ser idénticas a las observadas en la coproporfiria hereditaria y en la porfiria cutánea tarda, por lo que es necesario realizar diagnóstico diferencial con estos padecimientos. La presencia de lesiones neuropáticas sin manifestaciones cutáneas obliga a descartar PAI. Cuando ocurren lesiones cutáneas y neuropáticas en un mismo individuo o familia, deben considerarse en el diagnóstico diferencial la coproporfiria hereditaria o una de las porfirias dobles.

La diferenciación bioquímica se basa en el hecho que la PA se debe a un bloqueo enzimático distal a la síntesis de protoporfirinógeno hepático. Por lo tanto, se encuentra un exceso de protoporfirina en las heces. Por el contrario, la PAI y la coproporfiria hereditaria son causadas por la disminución enzimática proximal al protoporfirinógeno, y se relacionan con niveles normales o casi normales de protoporfirina en las heces. Debido a que las porfirinas de las heces que producen fluorescencia pueden provenir de protoporfirina derivada de grupos hem, se deberá evitar la ingesta en la dieta de carnes rojas durante la recolección de las muestras fecales y realizar en forma simultánea la prueba de sangre oculta en heces para evitar la confusión con protoporfirina derivada del hem.

Los factores precipitantes, los principios de profilaxis y el tratamiento son los mismos que para la PAI. La ausencia de una prueba fácilmente disponible para detectar el defecto enzimático en la PA hace necesaria la obtención de muestras de orina y de materia fecal de los miembros de la familia para ofrecer consejo genético. Los resultados negativos de estos estudios no deben ser considerados definitivos a menos que los miembros de la familia hayan alcanzado la pubertad. El tratamiento de las lesiones dérmicas se discute en otra parte del capítulo [*ver adelante*, Porfirias eritropoyéticas].

Coproporfiria hereditaria

La CPH es una porfiria hepática aún menos común; su patrón hereditario es autosómico dominante, y puede atribuirse a una actividad insuficiente de la enzima coproporfirinógeno oxidasa, causando producción excesiva de coproporfirina (principalmente coproporfirina III) y sus precursores. Al igual que en la PAI y la PA, la CPH se exacerba química y clínicamente por la inducción de AAL sintetasa. Se ha clonado el gen y se han aislado 10 mutaciones, así como varios polimorfismos neutrales.¹¹ Dos casos fueron homocigotos desde el punto de vista fenotípico (actividad de la enzima del 10 por ciento contra 50 por ciento en los casos habituales).¹²

Cuando ocurren los síntomas se encuentran aumentados los niveles de AAL y PBG en la orina, con prueba positiva de Watson-Schwartz. Los niveles de coproporfirina en orina y heces están aumentados. Se pueden encontrar también pequeñas cantidades de protoporfirina en heces (aunque son más altos los niveles de coproporfirina), pero considerablemente menores que las que se encuentran en la PA. El aumento discreto en los niveles de coproporfirina urinaria como hallazgo único es inespecífico y se puede encontrar en trastornos hepáticos, hematológicos y tóxicos.

El espectro sintomático es indistinguible de la PA, y los síntomas son muy parecidos al dolor y neuropatía de la PAI y a las lesiones dérmicas que se observan en la porfiria cutánea tarda. La disminución de la actividad enzimática de la coproporfirinógeno oxidasa puede ser detectada en los linfocitos por laboratorios especializados; los valores se encuentran generalmente al 50 por ciento de lo normal en pacientes mayores de un año.

El tratamiento y la profilaxis de la CPH son los mismos que para la PA y la PAI.

La respuesta al tratamiento también es similar [*ver tabla 1*].

Deficiencia de deshidratasa de AAL (Plumboporfiria)

La forma menos frecuente de las porfirias hepáticas es causada por deficiencia parcial de la deshidratasa de AAL. Debido a que esta enzima, que convierte al AAL a PBG, también es inhibida por el plomo, se ha llamado a este padecimiento plumboporfiria. Solo se han reportado cuatro casos. El gen de la deshidratasa de AAL tiene dos exones promotores, uno es eritroide específico y el otro tiene un sitio ubicuo, en un arreglo análogo al de la deshidratasa de PBG, lo que permite el control independiente de la síntesis de hemoglobina por las células eritroides en respuesta a las necesidades hematológicas. En el hígado normal la deshidratasa de AAL se encuentra 80 a 100 veces más que la enzima que limita la velocidad, la AAL sintetasa, y una reducción del 50 por ciento (heterocigota) no es clínicamente aparente. Este

padecimiento se hereda como un trastorno autosómico recesivo y se caracteriza por reducción en la actividad de deshidratasa de AAL a 1 al 2 por ciento de lo normal,¹³ se produce aumento en la excreción de AAL, pero no de PBG. Por lo tanto, a pesar de los síntomas neurovisceralos típicos (manifestaciones neurológicas y dolor abdominal), las pruebas habituales de escrutinio (Watson-Schwartz y Hoesch) son negativas y se requiere el análisis cuantitativo de los niveles urinarios de AAL en 24 horas. En el diagnóstico diferencial debe incluirse la intoxicación por plomo y la tirosinemia familiar. El tratamiento de la deficiencia de deshidratasa de AAL es el mismo que el de la PAI.

Porfirias dobles

Cuando se afecta más de una enzima en la secuencia biosintética en una sola generación, la persona puede tener una porfiria doble, que se caracteriza por un patrón mixto de excreción de porfirinas. En el caso de la llamada porfiria de Chester,^{14,15} los miembros de una familia de Chester, Inglaterra, tuvieron defectos tanto en la concentración de deaminasa de PBG (mapeada en el cromosoma 11) como en la concentración de protoforfirinógeno oxidasa (mapeada al cromosoma 14), que se manifestaron, respectivamente, como PAI y PA concomitantes. Aunque no ocurrió fotosensibilidad, existieron síntomas neurovisceralos. El patrón de excreción de porfirinas varió entre los diferentes miembros de la familia.

Existen reportes de otras familias con porfirias dobles, con manifestaciones cutáneas y neurovisceralos compatibles con PAI y PCT¹⁶ o PA y PCT concomitantes.¹⁷ Es probable que las porfirias dobles sean más frecuentes de lo que se ha pensado.

PORFIRIA CUTANEA TARDA

La PCT es la más común de las porfirias. A diferencia de otras porfirias hepáticas, la PCT es mucho más frecuente esporádica (tipo I) que familiar; es más común en hombres que en mujeres, y alrededor del 20 por ciento de los casos son familiares (tipo II).

La PCT es causada por la disminución parcial (> 50 por ciento) de la actividad enzimática de la uroporfirinógeno descarboxilasa (UPDC) hepática. En la PCT de tipo I la disfunción de la UPDC se limita al hígado. Las lesiones se deben a la producción y excreción excesivas de uroporfirina. Se ha desarrollado PCT esporádica después de la exposición a estrógenos o químicos exógenos; un gran brote de la enfermedad fue detectado después de la ingestión de granos contaminados con el fungicida hexaclorobenceno. La PCT también se ha relacionado con la hepatitis crónica, la hepatopatía alcohólica crónica, la sobrecarga de hierro y, en raros casos, con hepatoma. Recientemente ha surgido asociación con el virus de la hepatitis C. Se han encontrado anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (VHC) en el 60 a 80 por ciento de los casos no familiares; sin embargo, esta asociación varía con la prevalencia local de la infección por VHC. La prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (VHB) es mucho menor en las mismas poblaciones.¹⁸ La PCT tiene diversas características clínicas y diagnósticas [ver tabla 3]. Debido a que no se induce sintetasa de AAL, la excreción de AAL y PBG se encuentran en límites normales y la prueba de Watson-Schwartz es negativa. No se asocia con síntomas neurológicos agudos.

Tabla 3 Características clínicas y diagnósticas de la porfiria cutánea tarda

Características o hallazgo				Porcentaje de pacientes (Tamaño de la muestra)																																									
Características generales																																													
<table><tr><td colspan="2">Predominio en hombres</td></tr><tr><td colspan="2">Edad al inicio (años)</td></tr><tr><td>0-</td><td>9</td></tr><tr><td>10-</td><td>19</td></tr><tr><td>20-</td><td>29</td></tr><tr><td>30-</td><td>39</td></tr><tr><td>40-</td><td>49</td></tr><tr><td>50-</td><td>59</td></tr><tr><td>60-</td><td>69</td></tr><tr><td colspan="2">Historia familiar positiva*</td></tr></table>				Predominio en hombres		Edad al inicio (años)		0-	9	10-	19	20-	29	30-	39	40-	49	50-	59	60-	69	Historia familiar positiva*		<table><tr><td colspan="2">75 (654)</td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>0</td></tr><tr><td></td><td>4</td></tr><tr><td></td><td>14</td></tr><tr><td></td><td>20 (87)</td></tr><tr><td></td><td>22</td></tr><tr><td></td><td>36</td></tr><tr><td></td><td>4</td></tr><tr><td colspan="2">21 (178)</td></tr></table>		75 (654)					0		4		14		20 (87)		22		36		4	21 (178)	
				Predominio en hombres																																									
				Edad al inicio (años)																																									
				0-	9																																								
				10-	19																																								
				20-	29																																								
				30-	39																																								
				40-	49																																								
				50-	59																																								
				60-	69																																								
				Historia familiar positiva*																																									
				75 (654)																																									
					0																																								
	4																																												
	14																																												
	20 (87)																																												
	22																																												
	36																																												
	4																																												
21 (178)																																													
Factores precipitantes del ataque agudo+																																													
<table><tr><td>Abuso de alcohol</td></tr><tr><td>Estrógenos⁺⁺</td></tr><tr><td>Hepatopatía[§]</td></tr><tr><td>Desconocido</td></tr><tr><td>Hepatoma</td></tr><tr><td>Drogas[¶]</td></tr></table>				Abuso de alcohol	Estrógenos ⁺⁺	Hepatopatía [§]	Desconocido	Hepatoma	Drogas [¶]	<table><tr><td>58</td><td>(247)</td></tr><tr><td>25</td><td>(143)</td></tr><tr><td>22</td><td>(84)</td></tr><tr><td>13</td><td>(168)</td></tr><tr><td>3</td><td>(40)</td></tr><tr><td>2</td><td>(56)</td></tr></table>		58	(247)	25	(143)	22	(84)	13	(168)	3	(40)	2	(56)																						
Abuso de alcohol																																													
Estrógenos ⁺⁺																																													
Hepatopatía [§]																																													
Desconocido																																													
Hepatoma																																													
Drogas [¶]																																													
58	(247)																																												
25	(143)																																												
22	(84)																																												
13	(168)																																												
3	(40)																																												
2	(56)																																												
Transtornos relacionados																																													
<table><tr><td>Hepatitis (viral)</td></tr><tr><td>Colecistopatía</td></tr><tr><td>Diabetes mellitus</td></tr><tr><td>Tuberculosis</td></tr><tr><td>Enfermedades neoplásicas[#]</td></tr><tr><td>Enfermedades del tejido conjuntivo^{**}</td></tr><tr><td>Hepatoma</td></tr></table>				Hepatitis (viral)	Colecistopatía	Diabetes mellitus	Tuberculosis	Enfermedades neoplásicas [#]	Enfermedades del tejido conjuntivo ^{**}	Hepatoma	<table><tr><td>73</td><td></td></tr><tr><td>18</td><td>(60)</td></tr><tr><td>15</td><td>(190)</td></tr><tr><td>15</td><td>(74)</td></tr><tr><td>8</td><td>(138)</td></tr><tr><td>8</td><td>(40)</td></tr><tr><td>3</td><td>(40)</td></tr></table>		73		18	(60)	15	(190)	15	(74)	8	(138)	8	(40)	3	(40)																			
Hepatitis (viral)																																													
Colecistopatía																																													
Diabetes mellitus																																													
Tuberculosis																																													
Enfermedades neoplásicas [#]																																													
Enfermedades del tejido conjuntivo ^{**}																																													
Hepatoma																																													
73																																													
18	(60)																																												
15	(190)																																												
15	(74)																																												
8	(138)																																												
8	(40)																																												
3	(40)																																												
Pruebas de función hepática anormales																																													

Mayor saturación de la CTFH (> 50 %)	70	(27)
Aumento de hierro sérico (> 200 µg/dl)	54	(136)
Aumento de la CTFH (> 400 µg/dl)	29	(121)
Aumento de la bilirrubina sérica	10	(211)
<i>Síntomas</i>		
Dermatosis mecánica en áreas expuestas al sol++	100	(689)
Vesículas/bulas	89	(156)
Hiperpigmentación	79	(152)
Hipertrichosis	75	(156)
Cicatrización prominente	33	(40)
Cambios esclerodermoides	21	(58)
Clasificaciones distróficas con ulceración	8	(40)
<i>Signos físicos</i>		
Hepatomegalia	27	(176)
<i>Excreción de porfirinas</i>		
Orina	100	(344)
Aumento de uroporfirinas(>35 µg/L) ^{±±}	100	(64)
Aumento de porfirinas totales (> 150 µg/24 horas)	81	(255)
Aumento de coproporfirinas (> 250 µg/L)	9	(64)
Aumento de ácido delta-aminolevulínico(> 3 mg/L)	3	(112)
Aumento de porfobilinógeno(> 3 mg/L)		
Heces	65	(81)
Aumento de coproporfirina (> 20 µg/ g de peso seco)	32	(68)
Aumento de protoporfirina (> de 55 µ/g de peso seco)		
<i>Pruebas especiales de laboratorio</i>		

Disminución de la actividad de la uroporfirinógeno descarboxilasa hepática (< 20 pmol de coproporfirinógeno/ min/ min/mg de proteína)	85	(13)
Curva de tolerancia a la glucosa anormal	42	(71)
Anticuerpos antinucleares positivos ^{§§}	38	(26)
<i>Histología anormal en la biopsia hepática</i>		
Siderosis	81	(171)
Pigmento fluorescente de porfirina	65	(48)
Cirrosis	12	(164)

CFTH-capacidad total de fijación de hierro.

* Manifestaciones cutaneas en uno o mas miembros de la familia.

+ Estos datos no incluyen los 348 casos causado por ingestion de granos contaminados con hexaclorobenceno reportados por Cam y Nigogosyan (JAMA 183:18, 1963).

++Estrógenos orales para contracepcion, tratamineto hormonal sustitutivo posmenopausico o en el tratamiento del cancer postatico.

§ Hepatitis viral o cirrosis criptogenica.

|| La frecuencia de estos datos no incluye ocho casos relacionados con hepatoma encontrados en la literatura por Keczkes y Barker (Arch Dermatol 112:78, 1976).

¶ Hidrocarburos policlorados como el diclorofeniltricloroetano.

Carcinoma de mama, colon, pulmon, prostata, recto o tiroides; no incluye el hepatoma.

**Lupus eritematoso sistémico o dermatomiositis.

++Vulnerabilidad cutanea estacional (un roce mecanico leve es suficiente para provocar separacion dermo-epidermica) de areas expuestas al sol, especialmente el dorso de las manos; frecuentemente considerado como parte de la definicion de la porfiria cutanea tarda.

±±Considerado parte de la definicion de la porfiria cutanea tarda.

§§Generalmente de patron moteado a titulos bajos.

|| ||Puede existir sesgo, ya que los pacientes con sintomas mas severos son sometidos a biopsia con mayor frecuencia.

En la forma familiar de la PCT (tipo II), heredada con patrón autosómico dominante, existe una reducción aproximada del 50 por ciento en la actividad de UPDC, tanto en los eritrocitos como en el hígado. Este hallazgo es compatible con la herencia de un gen defectuoso único. Se ha mapeado el gen de la UPDC y se han identificado 10 mutaciones.¹⁹ La expresión clínica es variable y la mayoría de los casos son latentes. La progenie de dos heterocigotos puede dar lugar a un individuo fenotípicamente homocigoto con manifestaciones graves que comienzan en la infancia temprana [ver adelante, Porfiria hepatoeritropoyética].

La presencia de niveles anormales de uroporfirinas en sangre y otros tejidos ocasiona fotosensibilidad, con las mismas lesiones dérmicas en áreas expuestas al sol que se observan en la PA y en la PCH y que inician en forma gradual. La enfermedad puede diferenciarse químicamente de la PA y de la PCH por el predominio de uroporfirina en la orina sobre

la coproporfirina y la ausencia de una elevación notable de protoporfirina en las heces.

Se encuentra evidencia de exceso en las reservas de hierro en el 60 a 85 por ciento de los pacientes, que es severa en el 20 por ciento. Estudios recientes encontraron mutaciones relacionadas con hemocromatosis en el 44 y 73 por ciento de los pacientes con PCT esporádica (tipo I).^{20,21} Sin embargo, la PCT franca es poco común en la hemocromatosis. El hierro parece tener un papel central en esta enfermedad al causar la formación de radicales reactivos del oxígeno, que oxidan el uroporfirinógeno a uroporfirina y generan otros productos que inactivan en forma irreversible la UPDC. Los casos familiares (tipo II) con deficiencia genéticamente definida de UPDC son vulnerables al mismo mecanismo.

La base del tratamiento en todos los casos de PCT es la reducción del hierro, incluso en pacientes en quienes no se demuestra evidencia bioquímica de sobrecarga. Las flebotomías repetidas de una unidad de sangre dos veces al mes hasta un total de 5 a 10 L, dirigidas por el hematocrito del paciente, producirán disminución en la excreción de uroporfirina y en la fotosensibilidad. La mejoría ocurre después de varios meses hasta un año. Los pacientes que están en hemodiálisis o que tienen anemia deben recibir eritropoyetina. Para los pacientes que no toleran la flebotomía se han obtenido los mismos resultados con la infusión subcutánea lenta de desferroxamina mediante bombas portátiles (1.0 a 1.5 g en 8 a 10 ml de agua estéril durante 8 a 10 horas cada noche, durante 5 noches a la semana por un lapso de 2 a 5 meses).²² De igual importancia son las medidas para evitar la exposición al sol y la ingestión de alcohol, hierro y estrógenos.

La cloroquina, que forma complejos con la uroporfirina, ha causado mejoría en 3 a 6 meses. Puede ocurrir hepatotoxicidad. Después del tratamiento exitoso para la infección por VHC ha ocurrido resolución de la PCT tipo I.²³ Puede intentarse el tratamiento de la fotosensibilidad con β -carotenos, pero los resultados han sido contradictorios. [ver adelante, Porfirias eritropoyéticas], Debe vigilarse la excreción de uroporfirina en intervalos de 6 a 12 meses después de la remisión para evaluar la necesidad de nuevos cursos de tratamiento.

Porfirias eritropoyéticas

Dos porfirias son causadas por una alteración enzimática mayor del sistema eritropoyético: la porfiria eritropoyética congénita y la protoporfiria. (que también incluye un defecto en los hepatocitos) y la porfiria eritropoyética congénita. En comparación con las porfirinas de síntesis hepática, la síntesis de porfirinas en el sistema eritropoyético responde a cambios en la masa de eritrocitos y a los niveles de oxigenación de los tejidos; por lo tanto, la anemia, la hipoxia y la eritropoyetina son importantes reguladores de la producción del hem (y de la hemoglobina). Únicamente los reticulocitos y sus precursores en la médula ósea responden a estos estímulos. Los eritrocitos maduros carecen de mitocondrias y núcleo y, por lo tanto, no posee la maquinaria enzimática completa para la síntesis de porfirinas.

PORFIRIA ERITROPOYETICA CONGENITA

La PEC, también conocida como enfermedad de Günther, es extremadamente rara. Se hereda como un rasgo autosómico recesivo. El origen enzimático del trastorno parece ser un déficit severo (< 1 a 36 por ciento) en la uroporfirinógeno sintetasa III, enzima que cataliza la síntesis de la molécula asimétrica de uroporfirinógeno III a partir del tetrapirrol hidroximetilbilano lineal. Se ha secuenciado el gen humano y se han identificado por lo menos 18 mutaciones.²⁴

La CEP promueve el acúmulo de uroporfirinógeno I y de coproporfirinógeno I, isómeros que no son intermediarios en la síntesis del hem. La oxidación de estos productos hacia su respectiva porfirina, uroporfirina I y coproporfirina I comienza en la etapa fetal. El exceso de porfirinas ocasiona coloración de huesos y dientes (eritrodoncia), hemólisis, orina oscura y fotosensibilidad; todos estos datos se detectan desde la infancia. Los hallazgos más notables se relacionan con formación rápida de vesículas, cicatrización y mutilación, posteriores a la exposición a la luz solar. Los cambios

tardíos pueden confundirse con esclerodermia. La alopecia, la conjuntivitis, la inflamación corneal y la queratomalacia son otras manifestaciones. En ocasiones existen deformidades óseas, atribuibles a los efectos tóxicos del depósito de porfirina en el hueso y quizá al raquitismo secundario a la no exposición a la luz solar. La anemia hemolítica es común y frecuentemente se acompaña de esplenomegalia; también puede existir hiperesplenismo con leucopenia y trombocitopenia. La severidad depende de la actividad residual y la estabilidad de la enzima mutada. La mayoría de los casos son heterocigotos compuestos.²⁴

Puede demostrarse fluorescencia de los dientes, así como de los eritrocitos y sus precursores, cuando son irradiados con luz correspondiente a la banda de Soret. Al igual que en otras porfirias que producen fotosensibilidad, los cristales convencionales y los filtros ultravioleta son ineficaces para detener el espectro dañino de luz. Las transfusiones permiten la supresión de la eritropoyesis y, por lo tanto, de la síntesis del hem; cuando ocurre hemólisis, ésta mejora con la esplenectomía. Debe evitarse la exposición a la luz solar y aplicar cuidados locales a las lesiones dérmicas.

Los absorbentes orales, como la colestiramina y más recientemente el carbón, parecen disminuir la reabsorción de las porfirinas en el intestino.²⁵ Incluso con el tratamiento, con frecuencia ocurre mutación progresiva y muerte prematura. El trasplante de médula ósea ha sido exitoso para revertir el defecto metabólico en cuatro pacientes.²⁴ Se ha logrado la transducción in vitro de células hematopoyéticas progenitoras humanas de PEC, lo que sugiere que puede desarrollarse un tratamiento génico ex vivo.^{24,26}

PORFIRIA HEPATOERITROPOYETICA

Como se mencionó antes, los pacientes con PCT congénita (tipo II) son heterocigotos típicos, y la condición suele ser latente. La descendencia homocigota (o heterocigota compuesta) tiene deficiencia marcada de UPDC, manifestada por fotosensibilidad severa que comienza en la infancia temprana. Se han reportado alrededor de 30 casos.¹⁹ Las lesiones son causadas por acúmulo y depósito diseminado de uroporfirina III y simulan los causados por la PEC (ver antes). Los pacientes rara vez responden a la flebotomía o a cloroquina.

PROTOPORFIRIA ERITROPOYETICA

Debido a que la protoporfiria eritropoyética (PEP) se asocia con sobreproducción de protoporfirina por los eritrocitos así como por las células hepáticas, se le ha llamado de otras dos formas: protoporfiria eritropoyética y porfiria eritrohepática. La enfermedad se hereda con un patrón autosómico dominante y se atribuye a la ausencia parcial de la enzima mitocondrial ferroquelatasa (hem sintetasa), la cual fija el Fe^{2+} a la protoporfirina IX. Se ha aislado el ADN complementario que codifica a la ferroquelatasa humana y solo se expresa una forma de la enzima tanto en los tejidos eritroides como no eritroides, a diferencia de la deaminasa de PBG. La relación entre la ferroquelatasa y la actividad de la sintetasa de AAL (paso que limita la velocidad) es de 2.6:1 en las células eritroides y de 500:1 en el hígado. Por lo tanto, la reducción de la ferroquelatasa se expresa al inicio y principalmente como un trastorno eritroide.²⁷ La protoporfiria no se asocia con aumento urinario en la excreción de porfirinas, AAL o PBG. Con frecuencia, aunque no siempre, aumentan los niveles de protoporfirina fecal.

La característica dominante de este trastorno es la fotosensibilidad, quizá debida al aumento en los niveles plasmáticos de protoporfirina. El exceso de protoporfirina plasmática es causado por la sobreproducción de ésta por los hepatocitos y eritrocitos. Aunque la protoporfirina de los eritrocitos también aumenta en la anemia ferropriva y en la intoxicación por plomo, en estas dos situaciones se fija a la hemoglobina con más avidéz y no se difunde al plasma ni a los tejidos, lo que explica porqué no ocurre fotosensibilidad.

En comparación con las porfirias hepáticas descritas antes, la edad de inicio de la protoporfiria eritropoyética suele ser

antes de los cuatro años de edad, y el trastorno predomina en hombres. Los síntomas son precipitados por la exposición a la luz solar y se pueden limitar a sensación de quemadura y prurito, a menudo acompañados de edema, eritema o urticaria. Con menos frecuencia aparecen ampollas y ulceración; también se pueden encontrar escoriaciones secundarias al rascado. La recurrencia de estas lesiones por exposición crónica a la luz solar produce cicatrización, pigmentación alterada, liquenificación y envejecimiento prematuro de la piel.

En el hígado se depositan cantidades cada vez mayores de protoporfirinas. Aunque se ha informado de insuficiencia hepática progresiva con desarrollo de cirrosis y hepatoesplenomegalia, así como defunciones por insuficiencia hepática, la alteración leve en las pruebas de funcionamiento hepático es lo común. La descompensación hepática disminuye en forma progresiva la excreción de protoporfirina, empeorando las lesiones tanto cutáneas como hepáticas. Se han encontrado cálculos vesiculares que contienen protoporfirina en algunos pacientes y anemia hipocrómica, microcítica leve en casi la mitad. También puede existir cierta hemólisis. Ocurre una forma más grave de protoporfiria si ambos padres son heterocigotos y los hijos heredan dos genes defectuosos. Se han identificado 22 mutaciones y la mayoría de los portadores son asintomáticos.²⁸

El diagnóstico se sospecha por la historia clínica y familiar, y se confirma por el aumento en los niveles de protoporfirina fecal y en los eritrocitos. También se encuentra fluorescencia de eritrocitos y normoblastos cuando se exponen a la banda de Soret.

Es conveniente, aunque difícil de lograr, el evitar la exposición a la luz solar para prevenir la cicatrización irreversible. La ingestión de β -carotenos, con el objeto de alcanzar niveles sanguíneos de 500 $\mu\text{g/dl}$, disminuye la fotosensibilidad. Los efectos del tratamiento pueden tardar meses. Debido a que la síntesis de protoporfirina hepática puede también contribuir al cuadro clínico, se recomienda una dieta con alto contenido de carbohidratos, aun cuando no aparezcan en este padecimiento los ataques neuropáticos agudos característicos de la PAI.

En un paciente el tratamiento con hierro oral redujo los niveles de protoporfirina en heces y eritrocitos.²⁹ Ocurrió resolución de la anemia y mejoría en las pruebas de función hepática a los 4 meses. Se ha postulado la producción del hem aumentó en forma no enzimática o por acción de la ferroquelatasa residual. A su vez, la formación del hem pudo haber producido reducción de la concentración de protoporfirina a un nivel menos tóxico al reprimir a la AAL sintetasa y reducir la síntesis de porfirina.²⁹

Se ha usado el trasplante hepático para la cirrosis inducida por protoporfirina con algunos buenos resultados pero con morbilidad elevada, incluyendo quemaduras por las luces del quirófano y recurrencia de la enfermedad hepática protoporfírica.^{28,30}

Información adicional

Puede obtenerse información adicional respecto a los recursos médicos y de laboratorio, así como información de orientación a los pacientes en la página de la American Porphyria Foundation <http://www.enterprise.net/apf>. La American Porphyria Foundation cobra una cantidad por entrar a su dirección.

Reconocimientos

Figura 1 Dana Burns-Pizer.

Figura 2 Marcia Kammerer

Bibliografía

1. Moore MR: Biochemistry of porphyria. *Int J Biochem* 25:1353, 1993
2. Puy H, Deybach JC, Lamoril J, et al: Molecular epidemiology and diagnosis of PBG deaminase gene defects in acute intermittent porphyria. *Am J Hum Genet* 60:1373, 1997
3. McDonagh AF, Bissell DM: Porphyria and porphyrinology—the past fifteen years. *Semin Liver Dis* 18:3, 1998
4. Grandchamp B: Acute intermittent porphyria. *Semin Liver Dis* 18:17, 1998
5. Chretien S, Dubart A, Beaupain D, et al: Alternative transcription and splicing of the human porphobilinogen deaminase gene result either in tissue-specific or in housekeeping expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85:6, 1988
6. Mustajoki P, Kauppinen R, Lannfelt L, et al: Frequency of low erythrocyte porphobilinogen deaminase activity in Finland. *J Intern Med* 231:389, 1992
7. Tatum WO IV, Zachariah SB: Gabapentin treatment of seizures in acute intermittent porphyria. *Neurology* 45:1216, 1995
8. Tenhunen R, Mustajoki P: Acute porphyria: treatment with heme. *Semin Liver Dis* 18:53, 1998
9. Mustajoki P, Nordmann Y: Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med* 153:2004, 1993
10. Kirsch RE, Meissner PN, Hift RJ: Variegated porphyria. *Semin Liver Dis* 18:33, 1998
11. Martasek P: Hereditary coproporphyria. *Semin Liver Dis* 18:25, 1998
12. Grandchamp B, Lamoril J, Puy H: Molecular abnormalities of coproporphyrinogen oxidase in patients with hereditary coproporphyria. *J Bioenerg Biomembr* 27:215, 1995
13. Sassa S: ALAD porphyria. *Semin Liver Dis* 18:95, 1998
14. McColl KEL, Thompson GG, Moore MR, et al: Chester porphyria: biochemical studies of a new form of acute porphyria. *Lancet* 2:796, 1985
15. Norton B, Lanyon WG, Moore MR, et al: Evidence for involvement of a second genetic locus on chromosome 11q in porphyrin metabolism. *Hum Genet* 91:576, 1993
16. Doss MO: New form of dual porphyria: coexistent acute intermittent porphyria and porphyria cutanea tarda. *Eur J Clin Invest* 19:20, 1989

17. Sturrock ED, Meissner PN, Maeder DL, et al: Uroporphyrinogen decarboxylase and protoporphyrinogen oxidase in dual porphyria. *S Afr Med J* 76:405, 1989
18. Conry-Cantilena C, Vilamidou L, Melpolder JC, et al: Porphyria cutanea tarda in hepatitis C virus-infected blood donors. *J Am Acad Dermatol* 32:512, 1995
19. Elder GH: Hepatic porphyrias in children. *J Inher Metab Dis* 20:237, 1997
20. Roberts AG, Whatley SD, Morgan RR, et al: Increased frequency of the haemochromatosis Cys282Tyr mutation in sporadic porphyria cutanea tarda. *Lancet* 349:321, 1997
21. Bonkovsky HL, Poh-Fitzpatrick M, Pimstone N, et al: Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America. *Hepatology* 27:1661, 1998
22. Gibertini P, Rocchi E, Cassanelli A, et al: Advances in the treatment of porphyria cutanea tarda: effectiveness of slow subcutaneous desferrioxamine infusion. *Liver* 4:280, 1984
23. Sheikh MY, Wright RA, Burruss JB: Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon-alpha therapy in a case of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 43:529, 1998
24. Desnick RJ, Glass IA, Xu W, et al: Molecular genetics of congenital erythropoietic porphyria. *Semin Liver Dis* 18:77, 1998
25. Pimstone NR, Gandhi SN, Mukerji SK: Therapeutic efficacy of oral charcoal in congenital erythropoietic porphyria. *N Engl J Med* 316:390, 1987
26. Mazurier F, Moreau-Gaudry F, Salesse S, et al: Gene transfer of the uroporphyrinogen III synthase cDNA into haematopoietic progenitor cells in view of a future gene therapy in congenital erythropoietic porphyria. *J Inher Metab Dis* 20:247, 1997
27. Taketani S, Fujita H: The ferrochelatase gene structure and molecular defects associated with erythropoietic protoporphyria. *J Bioenerg Biomembr* 27:231, 1995
28. Cox TM, Alexander GJ, Sarkany RP: Protoporphyria. *Semin Liver Dis* 18:85, 1998
29. Gordeuk VR, Brittenham GM, Hawkins CW, et al: Iron therapy for hepatic dysfunction in erythropoietic protoporphyria. *Ann Intern Med* 105:27, 1986
30. Bloomer JR, Rank JM, Payne WD, et al: Follow-up after liver transplantation for protoporphyric liver disease. *Liver Transpl Surg* 2:269, 1996

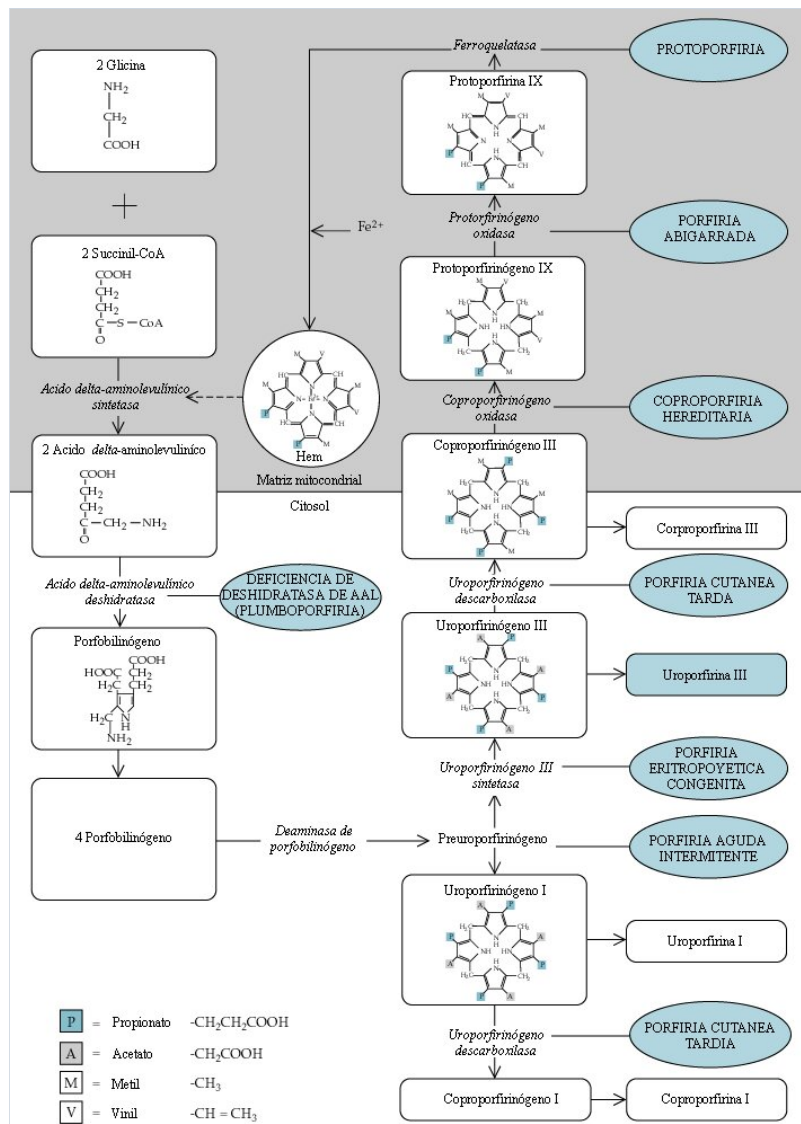


Figura 1 Síntesis del grupo hem y porfirias El paso inicial y limitante en la síntesis del grupo hem es la síntesis del ácido delta-aminolevulinico (AAL) a partir de glicina y succinil-CoA, este paso es catalizado por la enzima intramitocondrial AAL sintetasa; el siguiente paso, que se lleva a cabo en el citosol, consiste en la conjugación de dos moléculas de AAL por la enzima AAL deshidrogenasa para formar el anillo pirrólico porfobilinogeno (PBG). El PBG contiene dos residuos carboxílicos, acetato ($-\text{CH}_2\text{COOH}$) y propionato ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) y es soluble en agua. La condensación de cuatro moléculas de PBG mediante la enzima deaminasa de PBG y la coenzima uroporfirinogeno III sintetasa forma uroporfirinogeno III, un tetrapirrol asimétrico que contiene cuatro grupos propionato y cuatro grupos acetato. Se forma uroporfirinogeno I en forma no enzimática que después forma coproporfirinogeno I. Además, cualquiera de los intermediarios de porfirinogeno pueden auto-oxidarse hacia su correspondiente porfina; sin embargo, solamente el uroporfirinogeno III es precursor del grupo hem. La descarboxilación parcial del uroporfirinogeno III por la enzima uroporfirinogeno descarboxilasa forma el coproporfirinogeno III, que contiene cuatro grupos carboxilo. El coproporfirinogeno III entra de nuevo a la mitocondria y es oxidado por la coproporfirinogeno oxidasa para formar protoporfirinogeno IX, con pérdida de dos grupos propionato. La enzima protoporfirinogeno oxidasa continúa la oxidación de la molécula, con una pérdida de seis hidrógenos para formar protoporfirina IX. Finalmente, la entrada de Fe^{2+} mediante la enzima mitocondrial ferroquelatasa completa la síntesis del grupo hem. La proximidad dentro de la mitocondria del grupo hem (producto final) y la AAL sintetasa (la enzima limitante) facilita la regulación de la síntesis de las porfirinas. El hem inhibe la actividad de la AAL sintetasa en forma

directa y también actúa reprimiendo la síntesis de la enzima. Las porfirias son causadas por defectos parciales heredados en las enzimas específicas en la vía sintética del grupo hem. En azul se muestra la porfiria relacionada con cada defecto. El bloqueo parcial en cualquiera de los pasos de la vía sintética combinado con ciertos factores endógenos o exógenos, causa la sobreproducción de precursores de productos normalmente producidos en pequeñas cantidades y se relaciona con la aparición de la enfermedad.

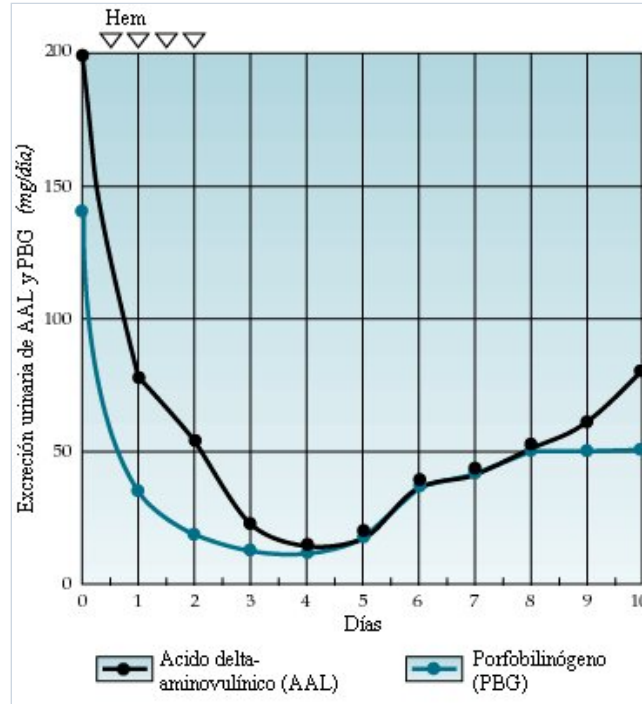


Figura 2 Porfiria aguda intermitente, respuesta a tratamiento Se muestra la respuesta de pacientes con porfiria aguda intermitente a la administración de cuatro dosis de hem arginato (3 mg/kg en intervalos de 12 horas). 8

VI DIABETES MELLITUS

DR. DAVID M. NATHAN

La diabetes mellitus es un trastorno de la regulación metabólica, principalmente del metabolismo de la glucosa, que se acompaña de complicaciones vasculares y neurológicas características a largo plazo. La diabetes tiene varias formas clínicas, cada una con distinta etiología, presentación clínica y evolución. Los estudios metabólicos, la posibilidad de radioinmunoensayos de insulina y glucagon y la aplicación de estrategias de biología molecular han permitido conocer más sobre la fisiopatología de este padecimiento y administrar un tratamiento racional para la enfermedad y sus complicaciones.

Al identificar la sustancia llamada en un principio isletina (i.e., insulina) en los islotes, como el agente activo para disminuir la glucosa, Bunting y Best en Toronto y Paulesco en Rumania la usaron en animales diabéticos, lo que culminó en el tratamiento eficaz para Leonard Thompson el 11 de enero de 1922.^{1,2} La insulina controló una enfermedad que antes era siempre mortal. Sin embargo, las experiencias clínicas demostraron que aunque la insulina disminuía en forma dramática entre el 50 a 100 por ciento de la mortalidad asociada con la cetoacidosis diabética, los pacientes tratados con insulina desarrollaban complicaciones inexorables a largo plazo, incluyendo ceguera, insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular y periférica. La enfermedad aguda mortal se había transformado en un padecimiento crónico con morbilidad significativa y mortalidad prematura.

Durante los primeros 75 años de su uso, la insulina ha sido purificada, estableciéndose su secuencia de aminoácidos. La insulina se ha sintetizado por técnicas de fase sólida y, en forma más reciente, por modificación de la insulina porcina y por métodos recombinantes en bacterias o levaduras, lo que aumenta su disponibilidad en forma ilimitada. Las modificaciones a la insulina han originado diversas fórmulas que pueden emplearse en forma creativa para alcanzar niveles específicos de glucosa durante todo el día.³ Se están investigando análogos de la insulina, creados por sustitución de aminoácidos específicos, que sin duda constituirán nuevos agentes útiles para el tratamiento de la diabetes.⁴ El trasplante de páncreas es cada vez más exitoso,⁵ y en la actualidad se investiga sobre el trasplante de islotes aislados y el uso de equipos híbridos (i.e., islotes encapsulados en cámaras artificiales).^{6,7} El Estudio de Control de Diabetes y sus Complicaciones (DCCT, por sus siglas en inglés, n. del t.) demostró la eficacia del tratamiento intensivo al mantener el control de la glucosa y prevenir o retrasar las complicaciones de la diabetes a largo plazo. El DCCT estableció un nuevo estándar de tratamiento para la diabetes mellitus insulínica (DMID) y, por extensión, para la diabetes mellitus no insulínica (DMNID).⁸ También deben establecerse nuevos métodos de tratamiento intensivo que sean más cómodos para el paciente y tengan menos riesgo de causar hipoglucemia. El desarrollo de sensores de glucosa no invasores⁹ y bombas de insulina implantables¹⁰ ayudarán en este aspecto. En la actualidad se investigan nuevos tratamientos dirigidos a las complicaciones, independientemente del control de la glucemia, y otros estudios examinan la posibilidad de prevenir la DMID y la DMNID.

EPIDEMIOLOGIA

Todas las observaciones iniciales respecto a la diabetes se enfocaron en su expresión más dramática, la DMID, porque afecta a niños y tiene una evolución tórpida. La DMID y la otra forma clínica principal, la DMNID no se distinguieron en forma clara sino hasta hace poco tiempo. En 1936 se demostró por primera vez la existencia de dos formas clínicas de

diabetes, la DMID (denominada entonces diabetes sensible a insulina) y la DMNID (denominada diabetes no sensible a insulina).¹¹ Los estudios subsecuentes que han empleado bio y radioinmunoensayos para insulina demostraron la diferencia fisiopatológica fundamental de las dos formas clínicas principales. Los pacientes con DMID tienen una deficiencia absoluta de insulina causada por destrucción de los islotes,¹² mientras que los pacientes con DMNID, que tienen un volumen de islotes casi normal, no secretan la insulina suficiente para satisfacer la mayor demanda causada por resistencia a la insulina.¹³

El *National Diabetes Data Group* (NDDG, Grupo nacional de datos sobre diabetes de los EUA, n. del t.) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitieron en 1979 definiciones semejantes para las diferentes formas clínicas de la diabetes.¹⁴ Las definiciones se basaron en manifestaciones clínicas características y en la fisiopatología, y se apoyaron en marcadores inmunológicos y aspectos hereditarios [ver *tabla 1*]. Aunque las nuevas definiciones no tienen el criterio de edad que consistía antes en diabetes de inicio juvenil y de inicio en la edad adulta, la DMID suele ser una enfermedad de la infancia: la mayoría de los casos aparecen en pacientes menores de 20 años, y el inicio máximo es alrededor de la pubertad. Menos del 10 por ciento de los casos de DMID aparecen en pacientes mayores de 50 años. Estos enfermos son delgados y tienen propensión a la cetosis, además de que comparten los marcadores genéticos e inmunológicos de los pacientes con DMID de aparición en la juventud. Los enfermos que desarrollan DMID como parte de un síndrome de deficiencia endócrina múltiple tipo II tienen en forma típica 30 o más años de edad al comienzo.¹⁵ La mayoría de los casos de DMNID ocurre en pacientes mayores de 40 años, un pequeño porcentaje de pacientes con DMNID desarrollan el padecimiento durante la tercera y la cuarta décadas de la vida. Estos pacientes son muy obesos, son hijos de padres con DMNID, son mujeres con historia de diabetes gestacional o son miembros de un grupo étnico o racial con prevalencia especialmente alta de DMNID [ver *adelante*, DMNID]. La Asociación Americana de Diabetes revisó en 1997 las normas para usar los niveles de glucosa en plasma en ayuno como criterio para el diagnóstico de diabetes [ver *tabla 1*].¹⁶

Tabla 1 Clasificación de la diabetes mellitus según el Grupo Nacional de Datos sobre Diabetes (EUA)

<i>Clase*</i>	<i>Características clínicas</i>	<i>Criterios diagnósticos*</i>
Diabetes mellitus tipo 1 (insulinodependiente, DMID)	Propensión a la cetosis, dependiente de la insulina para la supervivencia, inicio habitual en la juventud, deficiencia absoluta de insulina, con frecuencia existen anticuerpos contra las células de los islotes en el momento del diagnóstico	Elevación inequívoca de la glucemia, con poliuria, polipsia, pérdida de peso y debilidad
Diabetes mellitus tipo 2 (no insulinodependiente, MNID)	Resistente a la cetosis, inicio habitual después de los 40 años, la mayoría son obesos suele existir resistencia a la insulina con secreción inadecuada de la misma	Mismo criterio que para DMID, glucosa plasmática en ayuno (GP) ⁺ ≥ 126 mg/dl en más de una ocasión, o una prueba de tolerancia a la glucosa (PTG) con 75 mg administrados por vía oral que dé valores de GP ≥ 200 mg/dl
Diabetes secundaria	Diabetes asociada con otros padecimientos, incluyendo enfermedad pancreática (v.gr., pancreatitis crónica), enfermedades endócrinas (v.gr., acromegalia o síndrome de cushing), y ciertos medicamentos (v.gr., tiacidas, esteroides)	Mismos criterios que para DMID y DMNID
Intolerancia a la glucosa	Asintomática, puede representar una variación normal en la población; sin embargo un tercio desarrolla DMNID; no se asocia con el riesgo de complicaciones diabéticas tardías, pero sí con complicaciones cardiovasculares	PTG con 75mg vía oral, que dé GP en ayuno <126 mg/dl, GP a las 0.5, 1.0 y 1.5 hr ≥ 200 mg/dl y GP a las 2.0 hr entre 140 y 200 mg/dl. Una nueva categoría, la intolerancia de la glucosa (IG) requiere niveles de glucemia en ayuno ≥ 110 mg/dl y ≤ 126 mg/dl
Diabetes mellitus gestacional	Intolerancia a la glucosa que se inicia durante el embarazo (por lo general en semanas 24-30), asociada con mayores complicaciones perinatales, la intolerancia a la glucosa se corrige después del parto, pero ocurre DMNID en el 30-50% de las pacientes en 10 años: se presenta en el 2 a 3% de todos los embarazos	La PGT++ con 100g de glucosa da por lo menos dos de los siguientes resultados: GP en ayuno ≥ 105 mg/dl, GP a 1hr ≥ 190 mg/dl, GP a 2hr ≥ 165 mg/dl, GP a 3hr ≥ 145 mg/dl

* Revisados por el Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes en 1997.16

+La concentración de glucosa en sangre total venosa y capilar es 10 a 15% mas baja que los valores en plasma.

++ En la actualidad se recomienda la prueba de escrutinio de 1 hora con 50 g de glucosa para las pacientes embarazadas entre la 24 y 28 semanas de gestación. Si la GP a 1 hr es = 140 mg/dl, deberá realizarse una PTG con 100 g de glucosa.

DMID

La DMID es una enfermedad poco frecuente, que afecta solo a uno de cada 250 individuos en los Estados Unidos, en donde existen alrededor de 10,000 a 15,000 nuevos casos notificados cada año [ver tabla 2].¹⁷ La mayor prevalencia de la DMID se encuentra en el norte de Europa, en donde más de uno de cada 150 finlandeses desarrollan DMID para los 15 años de edad. Datos recientes sugieren que, por motivos desconocidos, la incidencia de DMID está aumentado en Europa. Por otro lado, la DMID es menos frecuente (menos de la mitad que en la población caucásica) en los individuos de raza negra y oriental.

Tabla 2 Epidemiología de la diabetes mellitus en los Estados Unidos

<i>Clase</i>	<i>Prevalencia (%)</i>	<i>Incidencia (nuevos casos/año)</i>	<i>Comentarios</i>
DMID	0.4	15,000-20,000	Igual incidencia entre hombres y mujeres; 1.5 a 2.0 veces más frecuente en blancos que en afroamericanos
DMNID*	6.6	625,000	La prevalencia aumenta a > 18% en los ancianos, y es mayor en afroamericanos, mexicano norteamericanos e indígenas americanos
Intolerancia a la glucosa*	4.6 ⁺	--	--
Diabetes mellitus gestacional	2 a 3% de los embarazos	50,000	--

* Derivado del Estudio Nacional de Salud y Nutrición, usando los criterios del Grupo Nacional de Datos sobre Diabetes de los EUA.¹⁴

⁺La prevalencia de la intolerancia a la glucosa, según el criterio de la Organización Mundial de la Salud es de 11.2%

DMNID

Comparado con la DMID, la DMNID es una enfermedad muy frecuente [ver tabla 2], con una prevalencia de 6.6 por ciento en los Estados Unidos.¹⁸ En la segunda mitad del siglo XX, la DMNID se ha convertido en una de las enfermedades crónicas más frecuentes en los Estados Unidos y otros países industrializados.¹⁹ Existen más de 600,000 casos notificados cada año, y la prevalencia proyectada para la próxima década es de 10 por ciento. Alrededor de la mitad de la población con DMNID no sabía de su padecimiento.¹⁸ El aumento en la prevalencia de la DMNID en los Estados

Unidos se atribuye al incremento en la población de edad avanzada, que también es más obesa y sedentaria. La DMNID es especialmente común en ciertos grupos raciales y étnicos, como los nativos americanos, los nativos de Nauru en el Pacífico Sur y Mauritania en el Océano Índico, los hispano-americanos, los asiáticos y los afro-americanos. La prevalencia de DMNID entre personas mayores de 65 años excede el 18 por ciento y, comparado con los individuos de peso normal, la gente obesa (i.e., los que tienen un índice de masa corporal mayor de 30) tienen 10 a 20 veces más riesgo de DMNID.²⁰ Casi el 90 por ciento de los pacientes con DMNID son obesos. La obesidad abdominal (i.e., androide, opuesta a la ginecoide), que refleja aumento en la grasa visceral y puede medirse por un aumento en la relación cintura-cadera, puede constituir un factor de riesgo aún más importante que la obesidad.²¹ Por último, ciertas poblaciones étnicas aisladas, como los indios Pima de Gila River, Arizona, y los nativos Nauruan, tienen prevalencias de DMNID hasta de 50 por ciento en la población adulta.^{22,23} Esta altísima prevalencia en poblaciones aisladas es consecuencia de cambios dietéticos, mayor prevalencia de obesidad y estilo de vida muy sedentario (en la reservación en el caso de los Pima y por la mejor economía en el caso de los nauruanos).

Aunque se han encontrado marcadores genéticos e inmunológicos para la DMID, el NDDG no encontró que fueran suficientemente sensibles ni específicos para definir a la DMID o distinguir entre la DMID y la DMNID. En forma semejante, las mediciones de la excreción de insulina o del péptido C no distinguen en forma fidedigna entre la DMID y la DMNID, y no se usan para diagnosticar ninguna de las dos. La identificación de un anticuerpo dirigido contra la descarboxilasa del ácido glutámico (anti-DAG) como marcador para la DMID²⁴ y la estandarización del ensayo para anticuerpos contra células de los islotes (ACI)²⁵ ofrece una mayor especificidad y sensibilidad para identificar a las personas con riesgo de DMID. Además, la búsqueda de una causa genética en la DMID ha permitido identificar varios loci en el cromosoma 6 que podrían ser responsables del componente genético de la DMID,²⁶ y el uso de genes candidatos y estrategias genómicas ha permitido descartar muchas causas potenciales de la DMNID.

OTRAS FORMAS DE DIABETES

Además de las dos principales formas clínicas de diabetes, se conocen otras formas de diabetes con una etiología relativamente clara. La diabetes causada por la destrucción pancreática (v.gr., por pancreatitis recurrente, pancreatectomía o toxinas como el raticida Vacor) se denomina diabetes secundaria, lo mismo que la asociada con medicamentos que aumentan la resistencia a la insulina (v.gr., esteroides) o disminuyen la secreción de insulina (v.gr., fenitoína o bloqueadores adrenérgicos beta). La diabetes mellitus suele desarrollarse durante el tercer trimestre del embarazo, y la gran mayoría de estos casos tienen una fisiopatología semejante a la de la DMNID. La tolerancia a la glucosa se normaliza después del parto, pero el 30 al 50 por ciento de las mujeres con diabetes gestacional desarrolla DMNID en un lapso de 10 años desde el diagnóstico inicial.²⁷ Se ha identificado una forma relativamente rara de diabetes, en la que los individuos afectados tienen propensión a la cetosis y que se hereda como un rasgo autosómico dominante.²⁸ Tiende a presentarse en adolescentes delgados y se conoce como diabetes de inicio del adulto en la juventud (MODY, por sus siglas en inglés, n. del t.). Se ha identificado una glucocinasa con una K_m (constante de Michaelis) muy alta en algunas familias con MODY, pero no en todas, y esta podría ser la causa de la menor secreción de insulina.²⁹ En familias principalmente japonesas se ha identificado otra forma rara de diabetes que puede asociarse con deficiencia a la insulina o recordar fenotípicamente a la DMNID y relacionarse con hipoacusia, otras alteraciones del sistema nervioso central y un ARN de transferencia mitocondrial mutante con herencia materna.³⁰

Aunque la DMNID, la DMID y la diabetes gestacional constituyen la mayoría de los casos de diabetes en los Estados Unidos y otros países industrializados, la diabetes familiar puede ser la forma más frecuente en países con aportes limitados de alimentos. Se sabe que la desnutrición y las dietas con restricción de carbohidratos se asocian con una menor secreción de insulina.

ALTERACION EN LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA

La definición de diabetes implica tanto la alteración en la glucemia como las complicaciones vasculares a largo plazo, características que comparten todas las formas de diabetes. En la población general la concentración de glucosa después de la administración de una carga de la misma (v.gr., la prueba de tolerancia con 75 g de glucosa por vía oral) tiene una distribución normal. Los valores que se consideran anormales pero que no se asocian con complicaciones microvasculares específicas a largo plazo representan la intolerancia a la glucosa. Los valores para diagnosticar intolerancia a la glucosa se basaron en datos de varios estudios epidemiológicos extensos [ver tabla 1]. El motivo de esta categoría diagnóstica separada es que los pacientes con intolerancia a la glucosa, aunque no tienen mayor riesgo de retinopatía o neuropatía, sí lo tienen de enfermedad macrovascular, en comparación con los individuos con tolerancia a la glucosa normal. Además, el 30 a 40 por ciento de los pacientes con intolerancia a la glucosa desarrollan DMNID en un lapso de 10 años después del diagnóstico.^{31,32} En la actualidad se estudia la posible intervención en esta fase para prevenir el desarrollo subsecuente de DMNID.

Patogenia

DMID

La DMID se caracteriza por deficiencia absoluta de insulina, lo que hace al paciente dependiente de la insulina exógena para sobrevivir. Aunque la DMID tiene en forma característica un inicio agudo con síntomas de hiperglucemia (incluyendo poliuria, polidipsia, pérdida de peso, visión borrosa o todos) que preceden a la cetoacidosis o al diagnóstico por solo días o semanas, en la actualidad se sabe que la historia natural de la DMID tienen un periodo preclínico asintomático largo.³³ Durante este periodo preclínico las células beta productoras de insulina se destruyen en forma progresiva [ver figura 1]. El páncreas normal contiene 1.0 a 1.5 millones de islotes, y alrededor del 80 por ciento de las células de éstos son células beta secretoras de insulina. Aparece diabetes clínica cuando se han destruido más del 90 por ciento de las células beta.

Figura 1
Fases del desarrollo de la DMID y volumen de células beta

La destrucción autoinmune de las células beta se asocia con, y quizá es causada por infiltración linfocítica denominada insulinitis. Se han observado cambios característicos en los subgrupos de células T (v.gr., aumento en las células supresoras y disminución en las cooperadoras) que preceden a la destrucción de los islotes.³⁴ Los pacientes que van a desarrollar DMID pueden identificarse por la aparición de ACI hasta 10 años antes del comienzo clínico de la diabetes.³³ Estos anticuerpos no son citotóxicos y quizá indican la destrucción inmunológica. Aunque varios estudios han sugerido que la destrucción de los islotes tiene una progresión inexorable, otros datos sugieren que la presencia de ACI puede ser intermitente y que estos anticuerpos, sobre todo si están en títulos bajos, no predicen con exactitud el desarrollo de DMID.³⁵ También se han identificado otros anticuerpos, dirigidos contra la insulina y la descarboxilasa del ácido glutámico, en etapas tempranas de la DMID.³⁶ Cuando existen más de uno de los anticuerpos en asociación con menor secreción de insulina o con un tipo HLA que es característico de la DMID, el valor predictivo de la prueba aumenta.³⁷ Se han identificado varios autoantígenos que pueden participar en la patogenia de la DMID, incluyendo insulina DAG65, DAG67, proteínas de calor de choque y otros antígenos de las células de los islotes.³⁸ No es claro si las infecciones virales precipitan o causan DMID en personas susceptibles.

Genética

Aunque es claro que la DMID es un padecimiento hereditario, el patrón de herencia escapa a las definiciones actuales. En un estudio de gemelos o triates monocigóticos (i.e., idénticos) entre los que existía DMID en solo uno de los hermanos, la enfermedad se desarrolló después en solo el 50 por ciento de los hermanos restantes.³⁹ Esta observación sugiere que existe una influencia ambiental que se agrega al componente hereditario de la DMID. El seguimiento de estos individuos demostró que los pacientes con DMID desarrollaron primero ACI y después disminución en la secreción de insulina en respuesta a la glucosa intravenosa.³³ Las concentraciones en ayuno y posprandiales de glucosa en plasma de estos individuos no pudieron distinguirse de las personas no diabéticas sino hasta poco tiempo antes de la aparición de diabetes clínica.

Algunos loci HLA (DR3 y DR4) se asocian con mayor riesgo de desarrollar DMID, mientras que otros parecen ser protectores.⁴⁰ Se ha encontrado que la sustitución de alanina, valina o serina por ácido aspártico en la posición 57 de la cadena β codificada por el locus HLA-DQ se relaciona en forma estrecha con mayor riesgo de desarrollar DMID.⁴¹ Todas las asociaciones genéticas se localizan en la región de del CPH de clase II en el cromosoma 6.

DMNID

Resistencia a la insulina en la DMNID

Aunque desde hace mucho tiempo se conoce la causa de la DMID, que es la destrucción de las células beta productoras de insulina, la causa de la DMNID continúa siendo motivo de controversia [ver figura 2]. En sus primeros estudios sobre concentraciones circulantes de insulina medidas por radioinmunoensayo, Berson y Yalow notaron concentraciones normales o incluso altas en pacientes diabéticos de edad avanzada, obesos y que no eran tratados con insulina.^{42,43} Apoyando estos datos, los estudios de necropsia de páncreas de pacientes que tenían DMNID demostraban solo disminución moderada en el volumen de islotes, comparado con los páncreas de individuos no diabéticos de la misma edad y peso.⁴⁴ Para explicar la observación de aumento en la glucemia con concentraciones absolutas de insulina normales o aumentadas, se sugirió la posibilidad de resistencia a la insulina (i.e., disminución en la sensibilidad a la actividad de la insulina). Después de que se identificó que el primer paso en la acción de la insulina era la fijación de la misma a receptores de superficie de gran afinidad, estudios in vivo usando técnicas de fijación de insulina, demostraron una disminución modesta en los receptores de insulina en pacientes resistentes a la misma.⁴⁵ El sitio principal de resistencia parecía ser distal al receptor (posreceptor). La identificación, aislamiento y clonación posteriores del receptor de insulina ha permitido a los investigadores estudiar su función en individuos no diabéticos y en pacientes con DMNID. En la DMNID no existen alteraciones aparentes ni la estructura del receptor de insulina ni en la tirosina cinasa que está integrada a su función. Sin embargo, la estimulación mediada por insulina de la tirosina cinasa y la autofosforilación están alteradas.⁴⁶ Estos efectos son reversibles al mejorar la glucemia, y quizá no sean del todo responsables de la resistencia a la insulina.

Figura 2
Patrones de secreción de insulina

La principal secuela de la resistencia a la insulina es la menor captación de glucosa por el músculo. Esta alteración podría explicar los altos valores posprandiales de glucemia que se presentan en individuos con intolerancia a la glucosa o con DMNID incipientes, porque la mayor parte del metabolismo de la glucosa en el posprandio se debe a captación muscular.⁴⁸ La captación anormal de glucosa por el músculo puede ser secundaria a transportadores anormales de la

misma, menor fosforilación de la glucosa, que es el paso que limita la velocidad en el metabolismo de la glucosa en el músculo, menor síntesis de glucógeno, glucogenolisis o gluconeogénesis relativamente no suprimida, o una combinación de estas condiciones. Por desgracia, la deficiencia de insulina y la hiperglucemia pueden causar muchos de estos trastornos, lo que dificulta la identificación del problema primario.

La célula beta dañada en la DMNID

Sin embargo, la demostración de resistencia a la insulina en muchos de (aunque no todos) los pacientes con DMNID no es suficiente para explicar la evolución de la intolerancia a la glucosa a diabetes franca. Primero, incluso en presencia de un menor transporte de glucosa y de resistencia a la insulina, el aumento en la salida hepática de glucosa que causa la hiperglucemia en ayuno característica de la DMNID sigue sin explicación. Segundo, aunque muchas personas son resistentes a la insulina, incluyendo a los obesos y a pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos, acromegalia y síndrome de Cushing, solo una minoría de ellos desarrolla DMNID. Todos los defectos asociados con resistencia a la insulina pueden subsanarse con un mayor aporte de insulina. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes con resistencia a la insulina no desarrollan diabetes porque pueden aumentar su secreción de insulina lo suficiente para superar la resistencia. Los pacientes que se descompensan y desarrollan DMNID son incapaces de aumentar su secreción de insulina lo suficiente o parecen cansarse de producir estos niveles aumentados, y desarrollan DMNID al disminuir la secreción de esta hormona.¹³ De hecho, aunque muchos estudios han demostrado hiperinsulinemia en pacientes con intolerancia a la glucosa, la disminución en la secreción de insulina acompaña siempre la transición a DMNID. Además, aunque la cantidad absoluta de insulina secretada puede aumentar antes de que se desarrolle diabetes clínica en el paciente, el 20 a 40 por ciento de la insulina está constituida por proinsulina y productos de degradación de la proinsulina, lo que representa una separación incompleta del péptido conector (péptido C) de la proinsulina durante el proceso de postraducción. Por el contrario, la proinsulina corresponde a menos del 15 por ciento de la insulina total en los no diabéticos. Debido a que la proinsulina y sus productos de degradación tienen solo el 10 por ciento de la actividad de la insulina, la actividad real de la insulina en la prediabetes puede no estar aumentada.⁵⁰

Al disminuir la secreción de insulina es frecuente encontrar pérdida de la primera fase de secreción de insulina.⁵¹ La secreción normal de insulina en respuesta a una administración rápida de glucosa intravenosa incluye liberación rápida de la hormona en los primeros uno a tres minutos y una liberación más prolongada que comienza 10 minutos después de la infusión I.V. [ver figura 3]. Se ha descrito también una tercera fase, que consiste en liberación muy lenta de insulina. La primera fase o espiga, del perfil espiga-meseta de secreción, se pierde no solo en la DMNID, sino también en las células beta dañadas de la DMID. Se ha inducido un fenómeno semejante en modelos en animales sometidos a pancreatectomía parcial.⁵² Por lo tanto, la pérdida de la primera fase de secreción es frecuente en las células beta limitadas o sometidas a estrés.

Figura 3
Fases de liberación de la insulina

Una característica importante de la DMNID es que tanto la resistencia a la insulina como la secreción de la misma mejoran si se normaliza la glucemia basal (o de ayuno), independientemente del método para normalizarla. Los tratamientos con dieta, insulina o sulfonilureas han demostrado mejorar la secreción endógena de insulina.⁵³⁻⁵⁶ El efecto reversible de la hipoglucemia sobre la resistencia y secreción de la insulina ha sido denominado glucotoxicidad. Aunque el mecanismo por el que ocurre esto se desconoce, la glucotoxicidad puede explicar porqué la hiperglucemia engendra más hiperglucemia. Por último, un patrón específico de obesidad central, que refleja un mayor depósito visceral de grasa,

está especialmente relacionado con el riesgo de desarrollar DMNID.²⁰ La mayor liberación de ácidos grasos libres a partir de estas reservas grasas viscerales, con entrega directa al hígado y páncreas, parece explicar este metabolismo anormal de los lípidos y la resistencia a la insulina.

Genética

En vista de estas observaciones, la secreción anormal de insulina debe considerarse como integrada al desarrollo de la DMNID, e incluso un factor determinante de la evolución. Los estudios realizados en gemelos monocigóticos han demostrado una gran influencia genética en la DMNID, casi todos los gemelos idénticos de pacientes con DMNID desarrollan también el padecimiento.³⁹ Los pacientes con alto riesgo para DMNID (v.gr., indios Pima e hijos de ambos padres con DMNID) tienen resistencia a la insulina antes de desarrollar intolerancia a la glucosa.^{57,58} Aunque varios estudios han demostrado una secreción de insulina normal o alta en esta etapa, otros han demostrado secreción intermitente anormal o disminuida.⁵⁹⁻⁶¹ No se han identificado marcadores HLA específicos para DMNID.

Por lo tanto, la DMNID es un padecimiento hereditario en el que la resistencia y secreción anormal de insulina tienen funciones patogénicas importantes. La intolerancia a la glucosa precede al desarrollo de DMNID y se caracteriza por resistencia a la insulina, que causa hiperglucemia posprandial debido a menor captación de glucosa por el músculo. La resistencia a la insulina parece ser una característica hereditaria. Aunque el 30 al 50 por ciento de los pacientes con intolerancia a la glucosa desarrollan después DMNID, el resto no lo hace. El factor crítico asociado con la progresión de intolerancia a la glucosa a DMNID es la reducción en la secreción de insulina. No se sabe si la secreción anormal de insulina es un trastorno adquirido o hereditario. Sin embargo, la posibilidad de que dos rasgos hereditarios independientes participen en una enfermedad tan frecuente como la DMNID parece ser remota. No se han identificado mutaciones específicas para la secreción de insulina o resistencia a la misma por medio de genes candidatos y estrategias genómicas, que expliquen la mayoría de los casos de DMNID. El tipo MODY es la única forma de DMNID con una mutación de un solo gen bien caracterizada, que proporciona explicación fisiopatológica para la intolerancia a la glucosa (aunque existe en solo alrededor de la mitad de las familias con MODY); las mutaciones en la glucocinasa causan secreción defectuosa de insulina.²⁹

DIABETES SECUNDARIA

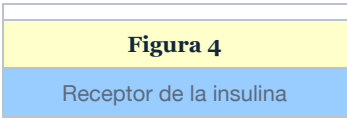
La diabetes secundaria a otras causas es relativamente rara y por lo general fácil de diagnosticar. Su fisiopatología también parece fácil de entender. Varias causas de diabetes secundaria, como la pancreatitis crónica o la pancreatectomía, se deben a pérdida de células beta y de la capacidad secretora de insulina. Debe perderse una gran parte de las células beta, y el daño pancreático debe ser importante, para que se desarrolle diabetes. Los medicamentos como los esteroides aumentan la resistencia a la insulina. La diabetes gestacional se desarrolla por la presencia de somatomamotropina placentaria (lactógeno placentario humano), que aumenta la resistencia a la insulina.

Metabolismo

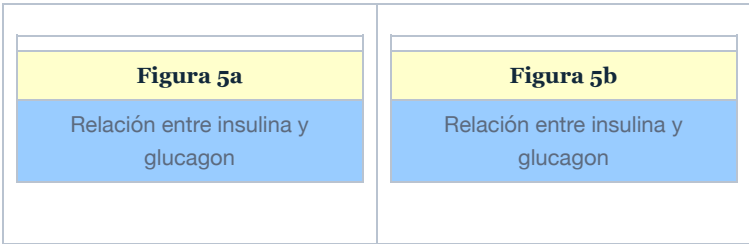
DMID

La insulina es la principal hormona anabólica en los humanos. Cuando los requerimientos y el aporte de insulina están desequilibrados, se altera el metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas. La insulina causa sus muchísimos efectos celulares al unirse a receptores específicos de alta afinidad. Se ha aislado y purificado el receptor para la insulina, determinando y clonando su secuencia de ADN.⁶² El receptor de la insulina es un heterodímero con un dominio de fijación extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, que tiene actividad de tirosina cinasa [ver *figura 4*]. La molécula de tirosina cinasa promueve la autofosforilación en diversos sitios después de que la insulina se

fija al receptor. La fosforilación y la defosforilación tienen una función muy importante para mediar la actividad del receptor de la insulina. Se han identificado varios sustratos proximales del receptor activado, incluyendo los sustratos 1 y 2 del receptor de insulina, que se fijan y activan proteínas que median los efectos biológicos de la insulina.⁴⁷



Es evidente que en la DMID no existen alteraciones en el receptor de insulina ni en la acción de la hormona. La anomalía predominante es la deficiencia de insulina, con las siguientes consecuencias [ver figura 5]



1. Hiperglucemia secundaria a salida no restringida de glucosa del hígado, debida a glucogenolisis y gluconeogénesis, y a menor captación por el músculo.
2. Aumento en la concentración de ácidos grasos libres por mayor lipólisis.
3. Aumento en la concentración de cetonas por cetogénesis hepática no limitada, a partir de los ácidos grasos libres.
4. Mayores niveles de triglicéridos por disminución en la lipoproteína lipasa, debida a mayor síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD) y a su menor depuración.
5. Aumento en los aminoácidos de cadena ramificada y disminución en la síntesis proteica.
6. Debido a que la glucosa actúa como un diurético osmótico, la hiperglucemia ocasiona deshidratación cuando la glucemia excede el nivel máximo de reab-sorción tubular renal.

Aunque la deficiencia de insulina es suficiente para causar todas estas alteraciones, el aumento en la concentración de hormonas contrarreguladoras como glucagon, epinefrina, norepinefrina, hormona del crecimiento y cortisol, exagera muchas de las alteraciones metabólicas.⁶³ En los pacientes con deficiencia de insulina el aumento en la concentración de glucagon y catecolaminas promueve la cetogénesis y la liberación de glucosa hepática. Puede desarrollarse cetoacidosis diabética en los pacientes sin que exista aumento en el glucagon, hormona del crecimiento o catecolaminas, pero esta complicación se desarrolla en forma más lenta que en los enfermos con niveles elevados de hormonas contrarreguladoras.⁶⁴ Debido a que la cetogénesis es más sensible que la liberación de la glucosa hepática a la supresión de insulina, los niveles bajos de insulina se asocian con hiperglucemia, pero no con cetosis.

La destrucción completa de las células beta productoras de insulina de los islotes de Langherhans predispone a los pacientes con DMID a un control lábil de la glucosa. En ausencia de cantidades significativas de insulina endógena, el metabolismo de la glucosa depende por completo de la insulina exógena. Puede predecirse que la destrucción progresiva

de las células beta, que en la actualidad se sabe constituye la evolución natural de la DMID, ocasionará inestabilidad metabólica al avanzar la enfermedad. En las etapas iniciales de la DMID no siempre existe inestabilidad metabólica. La primera manifestación de este fenómeno en los pacientes con DMID de inicio reciente es el llamado periodo de "luna de miel". Durante este periodo la insulina puede disminuirse o incluso suspenderse durante semanas o meses. Al parecer, los pacientes en los que se desarrolla este fenómeno aún tienen una función de células beta suficiente para poder sobrevivir sin insulina exógena. Con frecuencia el inicio clínico de la DMID se asocia, o es precipitado, por un cuadro gripal u otra enfermedad estresante que aumenta los requerimientos de insulina. Puede entonces requerirse de insulina exógena a pesar de la función de los islotes residuales. Una vez que la enfermedad se resuelve y la función de los islotes residuales mejora, y debido a que la hiperglucemia fue tratada con insulina exógena, puede seguir un periodo temporal en el que la insulina endógena es suficiente para satisfacer las demandas. Sin embargo, con el tiempo la masa de células beta disminuye, lo que llega a ocasionar deficiencia total de insulina. Además del periodo de luna de miel, se conocen otros dos ejemplos clínicos de estabilidad metabólica en la DMID. Los pacientes en los que la DMID se desarrolla a una edad más avanzada (i.e., al final de la adolescencia o en la tercera década de la vida) tienen en forma característica una evolución temprana más variable, y con frecuencia puede controlarse la glucemia con esquemas de una sola inyección diaria de insulina. Durante este periodo de estabilidad existe insulina endógena susceptible de estimulación, aunque a bajos niveles. A diferencia de los pacientes con DMID de inicio temprano, los pacientes en los que la enfermedad comienza a edad más avanzada suelen ser fáciles de tratar durante varios años. También puede lograrse un control metabólico más estable en los pacientes con DMID que son tratados desde etapas tempranas de la evolución con esquemas intensivos de insulina que tienen por objeto mantener la glucemia dentro del rango normal. Se ha demostrado que este tipo de tratamiento conserva la secreción endógena.⁶⁵ Aunque la función de la célula declina con el tiempo, lo hace en forma más lenta que en los pacientes tratados de modo convencional.

Después de un periodo inicial de estabilidad metabólica que suele ser corto, aunque varía, la mayoría de los pacientes con DMID desarrollan deficiencia total de insulina y una inestabilidad metabólica característica [ver figura 6]. Por lo general, el control de la glucosa es muy variable en la DMID por el desequilibrio que existe entre los requerimientos de insulina y el aporte de la misma en la mayoría de los esquemas de tratamiento convencionales. Incluso con los esquemas intensivos que se basan en mediciones frecuentes de la glucemia para determinar la dosis y momento de las inyecciones de insulina, el control de la glucosa no es normal. La labilidad en las concentraciones de glucosa puede explicarse por diversas variables que influyen en el control de la misma en la diabetes, incluyendo el estado prandial, el ejercicio, el estrés y el aporte de insulina. A su vez, numerosas variables influyen en la disponibilidad de la insulina [ver tabla 3].

Figura 6
Resultados de diversos esquemas de administración de insulina

Tabla 3 Factores que afectan el control de la glucosa

Estado prandial
Composición del alimento
Ejercicio
Estrés
Concentración y absorción de insulina
• Fórmula • Dosis • Especie de insulina o grado de purificación • Inyección ◦ Sitio ◦ Profundidad ◦ Angulo • Temperatura de la extremidad • Ejercicio en la extremidad inyectada

La expresión más dramática de la inestabilidad metabólica en la DMID es la cetoacidosis. Esta puede ser precipitada por interrupción del tratamiento con insulina o por un estado de estrés, con aumento en las concentraciones de hormona contrarreguladoras y un tratamiento con insulina inadecuado. La deficiencia de insulina y el glucagon aumentan la producción de cetonas a partir de los ácidos grasos libres formados por lipólisis. Esta cetogénesis y la liberación no limitada de glucosa del hígado causan hiperglucemia, con deshidratación secundaria y cetoacidosis.

DMNID

Las consecuencias metabólicas de la deficiencia parcial de insulina (o resistencia a la insulina con cantidad inadecuada de ésta) pueden predecirse con facilidad. La hiperglucemia ocasiona deshidratación y un estado hiperosmolar. A diferencia de los pacientes con DMID, los enfermos con DMNID son resistentes a la cetoacidosis porque la concentración de insulina existente suele ser suficiente para evitar la cetogénesis. Sin embargo, en condiciones de estrés intenso (v.gr., choque séptico o infarto del miocardio), estos pacientes pueden desarrollar cetoacidosis. Con más frecuencia los pacientes ancianos con DMNID tienen riesgo de sufrir coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico.⁶⁶ Esta urgencia metabólica se desarrolla en pacientes con DMNID que tienen cada vez más hiperglucemia por estrés, administración de esteroides o alimentación por sonda. Al aumentar la concentración de glucosa en estos pacientes, la falta de reposición de las pérdidas de agua libre por deterioro del mecanismo de la sed o del estado mental, o por falta de acceso a líquidos, causa mayor hiperglucemia, hiperosmolaridad y, al final, depresión del estado mental.

Por lo general los niveles de glucosa en la DMNID son mucho menos lábiles que en la DMID. La glucemia tiende a ser menor antes de las comidas y aumenta después de ellas [ver figura 6]. El aumento en la glucemia posprandial en los pacientes con intolerancia a la glucosa es causado por una menor captación de la misma en el músculo asociada a resistencia a la insulina. Con el desarrollo de la DMNID, el aumento en la liberación de glucosa hepática ocasiona hiperglucemia en ayuno y contribuye en forma significativa a la hiperglucemia posprandial.⁶⁷ La concentración de glucosa en ayuno y las determinaciones de glucemia tienden a ser estables y reproducibles en el paciente con DMNID no sometido a estrés.^{68,69} Otras alteraciones metabólicas que se asocian con frecuencia a la DMNID incluyen aumento en la concentración de LMBD y triglicéridos, partículas de lipoproteína de baja densidad (LBD) densas y pequeñas, que son

especialmente aterogénicas, y menor concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (LAD).⁷⁰

Diagnóstico y escrutinio

Por lo general, la presentación clínica de la DMID no deja lugar a dudas. No se requieren pruebas diagnósticas especiales excepto la medición de la glucemia y, dependiendo del cuadro clínico, de cetonas y electrolitos en orina y suero. Aunque existen en el comercio pruebas de escrutinio que miden ACI, la sensibilidad de estas pruebas es menor al 75 por ciento, incluso en circunstancias ideales.³⁵ Además, es indispensable que las pruebas para una enfermedad con prevalencia baja sean muy específicas. Los estudios han sugerido que la medición combinada de anticuerpos ACI y de la respuesta de insulina ante una prueba de tolerancia a la glucosa por vía intravenosa aumenta la especificidad.³⁷ Sin embargo, para que se justifique este tipo de programa de escrutinio debe mejorar el estado de salud al identificar a la enfermedad en su estado preclínico. Aunque se está investigando el uso de inmunoterapia profiláctica [ver adelante, Tratamientos novedosos y experimentales de la DMID], en la actualidad no se ha demostrado un beneficio claro, y los programas de escrutinio para la DMID no se recomiendan.

Comparando con los pacientes con DMID, los enfermos con DMNID presentan pocos o ningún síntoma, y el diagnóstico puede requerir la medición de la glucemia en ayuno o la realización de una prueba de tolerancia a la glucosa. En 1977, el Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes emitió nuevas normas para el diagnóstico del padecimiento. Estas se basaron en estudios epidemiológicos que correlacionaron los niveles de glucosa en plasma con la prevalencia de retinopatía diabética. El comité recomienda que el nivel de glucemia en ayuno usado como criterio para DMNID se reduzca de 140 mg/dl a mayor de 126 mg/dl.¹⁶ Además, el comité recomienda que se evite la prueba de tolerancia a la glucosa, excepto en casos en que se sospeche diabetes gestacional, y que los adultos mayores de 45 años se realicen una prueba de glucemia en ayuno por lo menos cada tres años para investigar diabetes [ver tabla 1]. Aunque hasta el 50 por ciento de la población con DMNID no saben de su padecimiento, los beneficios del diagnóstico temprano no han sido comprobados, y es difícil justificar el escrutinio de grandes grupos de población por medio de una prueba de tolerancia a la glucosa.⁷¹

Tratamiento de la DMID

La mayoría del tratamiento de la diabetes mellitus depende del propio paciente. De todas las enfermedades crónicas, la diabetes resalta porque su manejo incluye una serie de adaptaciones de estilo de vida. Además de los medicamentos, la DMID requiere de autovigilancia y de atención a todos los aspectos de la vida diaria, desde la dieta hasta el ejercicio.

METAS DEL TRATAMIENTO PARA LA GLUCEMIA: DCCT

Los objetivos específicos del tratamiento incluyen mantener un crecimiento, desarrollo y peso corporal normales, evitar la hiperglucemia sintomática, la hipoglucemia clínica y la cetoacidosis, y detectar y tratar en forma pronta las complicaciones. Los objetivos del tratamiento para la glucemia fueron motivo de grandes controversias hasta que los resultados del DCCT demostraron que el tratamiento intensivo dirigido a mantener los niveles normales de glucosa tenía un efecto benéfico importante en el desarrollo y progresión de las complicaciones diabéticas a largo plazo.⁸

El debate respecto a la relación entre el control metabólico y la presencia de complicaciones a largo plazo en la diabetes mellitus comenzó en los primeros 10 años después de la introducción del tratamiento con insulina.⁷²⁻⁷⁴ Durante las primeras décadas de uso de la insulina los clínicos comenzaron a observar complicaciones microvasculares y neurológicas.^{75,76} Estas complicaciones a largo plazo, incluyendo retinopatía, neuropatía y nefropatía, no se habían observado en la era previa a la insulina porque los pacientes con DMID no sobrevivían lo suficiente como para que ocurrieran. Aunque muchas teorías intentaron explicar la presencia de estas complicaciones, la hipótesis más popular

sugirió como causa un control insuficiente de la glucosa. La llamada hipótesis de la glucosa fue apoyada por estudios realizados en modelos animales de diabetes y por estudios epidemiológicos.^{69,77,78} Aunque los partidarios de la hipótesis de la glucosa apoyaban la importancia del denominado control metabólico estricto, no existían datos clínicos definitivos que apoyaran la eficacia de ningún método especial de tratamiento para prevenir el desarrollo o enlentecer la progresión de las complicaciones. Además, no existió un consenso respecto a qué tipo de tratamiento establece y mantiene niveles normales o casi normales de glucemia durante el tiempo.

A finales de los años 70 se contó con los medios para lograr un control casi normal y a largo plazo de la glucosa, como la autovigilancia de la glucemia y los esquemas intensivos de insulina.⁷⁹ Al mismo tiempo se desarrollaron métodos objetivos para medir la glucemia a largo plazo y evaluar las complicaciones.⁸⁰ Estos avances hicieron posible diseñar y realizar experimentos clínicos para aclarar el debate.

Diseño del estudio

El DCCT, iniciado en 1983, se diseñó para establecer si el manejo intensivo de la diabetes con objeto de lograr niveles de glucemia lo más cercanos al rango no diabético afectaría el desarrollo (prevención primaria) o la progresión (prevención secundaria) de las complicaciones a largo plazo de la DMID.⁸

Se incluyeron dos grupos de pacientes en el estudio. Los pacientes en prevención primaria tenían de 13 a 39 años de edad, diabetes por uno a cinco años y no evidencia de retinopatía o nefropatía. Los pacientes del grupo de intervención secundaria tenían edades semejantes, pero DMID de hasta 15 años de evolución y por lo menos un microaneurisma y excreción de albúmina de menos de 200 mg/24 hr.

Tratamiento intensivo y objetivos metabólicos del estudio

Las dos cohortes del estudio se distribuyeron de modo aleatorio para recibir tratamiento convencional, que consistió en una o más inyecciones diarias de insulina y vigilancia diaria de la glucemia, o tratamiento intensivo. El objetivo clínico del tratamiento convencional consistió en prevenir cualquier síntoma de hiperglucemia o hipoglucemia, pero no se especificaron metas numéricas de glucemia. Los objetivos del tratamiento intensivo consistieron en controlar la glucemia lo más cerca posible al rango no diabético, incluyendo concentraciones preprandiales de glucemia de 70 a 120 mg/dl y concentraciones posprandiales máximas de menos de 180 mg/dl, para lograr niveles de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) dentro del rango no diabético (<6.05 por ciento). Para lograr estas metas los pacientes que fueron asignados al tratamiento intensivo se autoadministraron tres o más inyecciones de insulina diario o usaron una bomba de insulina. El tratamiento fue guiado por la autovigilancia frecuente de la glucemia [ver tabla 4]. El tratamiento con insulina se ajustó en respuesta a los cambios en los niveles de glucemia, la dieta y el ejercicio.

Tabla 4 Tratamiento de la DMID

Nivel de tratamiento	Autovigilancia de la glucemia (veces al día)	Esquema de insulina (inyección por día)	Dieta	Ejercicio	Complicaciones del tratamiento	Concentración esperada de hemoglobina A_{1c} * (%)
Mínimo	0-1	1 ó 2 (I con o sin R)	45-50% de carbohidratos, < 30% de grasas, < 300 mg de colesterol. Proteínas 0.8 g/kg Limitar sacarosa Comidas regulares	Según preferencia del paciente; con un refrigerio para evitar la hipoglucemia	Hipoglucemia	³ 9.5
Promedio	1-3 (en ayuno y antes de la cena o de acostarse)	2 (I Y R)	Misma dieta que el nivel de tratamiento mínimo, los pacientes pueden usar también las listas para intercambio de carbohidratos	Mismas precauciones que en el nivel mínimo de tratamiento	Hipoglucemia	7.5-9.5
Intensivo	4-7 (antes de las comidas y al acostarse; a las 3 a.m. una vez por semana y posprandial cuando se requiera)	³ 3 (I o UL y R) o infusión subcutánea continua de insulina	Usar los índices de glucemia cuando sea adecuado para un intercambio de carbohidratos más exacto	Ajustar la insulina alimentos o ambos para evitar la hipoglucemia	Hipoglucemia más frecuente, inflamación e infecciones del catéter	< 7.5 ⁺

* Rango no diabético, 4.0-6.05%

⁺ En el Estudio de Control y Complicaciones de Diabetes, el objetivo fue lograr un rango no diabético (<6.05%). El tratamiento intensivo logró niveles de hemoglobina A_{1c} de 7.0 a 7.2%.

I-Insulina de acción intermedia (protamina neutra Hagerdorn [NPH] o lenta), R-insulina regular, UL-insulina ultralenta.

Resultados del estudio

Durante el seguimiento promedio de 6.5 años (rango de tres a nueve años), el tratamiento intensivo produjo niveles promedio de HbA_{1c} que fueron alrededor de dos por ciento menores de los causados con el tratamiento convencional (siete y nueve por ciento, respectivamente). Sin embargo, el tratamiento intensivo no redujo los niveles promedio de HbA_{1c} a rangos no diabéticos.⁸ Comparado con el tratamiento convencional, el tratamiento intensivo redujo el riesgo de desarrollo y progresión de la retinopatía diabética, nefropatía y neuropatía en aproximadamente 40 a 76 por ciento. Al parecer los efectos benéficos del tratamiento intensivo aumentaron con el tiempo.

Aunado a los efectos saludables del tratamiento intensivo sobre las complicaciones a largo plazo, existió un incremento cercano al triple en la incidencia de hipoglucemia severa, que se definió como cualquier episodio que requirió de ayuda para ser tratado. La incidencia de hipoglucemia que causó coma o crisis convulsivas o que requirió de tratamiento en un servicio de urgencias también aumentó al doble o triple. Las reacciones más severas, como las que causaron crisis convulsivas o coma, fueron relativamente raras (16 episodios por 100 paciente-años en el grupo de tratamiento intensivo y cinco episodios por 100 paciente-años en el grupo de tratamiento convencional). Otros efectos adversos que acompañaron al grupo en tratamiento intensivo incluyeron un mayor riesgo de aumento de peso y de infecciones del catéter en los pacientes que usaron una bomba de insulina. En conjunto, ninguno de estos efectos adversos causó morbilidad o mortalidad significativas. No ocurrieron eventos macrovasculares o muertes por hipoglucemia. Además, la mayor frecuencia de hipoglucemia con el tratamiento intensivo no tuvo efectos adversos sobre la función neurocognitiva medida por pruebas frecuentes. Por último, a pesar de las demandas del tratamiento intensivo, la calidad de vida, determinada por reportes de los mismos pacientes, no fue diferente entre los dos grupos de tratamiento.⁸

Recomendaciones de tratamiento

El grupo de investigación del DCCT, la Asociación Americana para la Diabetes y otros grupos han concluido que los efectos del tratamiento intensivo, importantes y constantes, para reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo, superan el considerable esfuerzo y los costos asociados con este tratamiento, además del mayor riesgo de hipoglucemia. En la actualidad se considera que el tratamiento intensivo es el de elección para la mayoría de los pacientes con DMID. Siendo realistas, no todos los pacientes serán capaces de seguirlo; sin embargo, la meta para todos los enfermos debe ser reducir la glucemia lo más cercano al rango normal y con la mayor seguridad posible según las condiciones de vida. Para los pacientes que no pueden seguir el tratamiento intensivo, existen tratamientos de intensidad variable [*ver tabla 4*].

Durante más de una década el tratamiento intensivo ha sido obligatorio para las mujeres con DMID que desean concebir o están embarazadas, ya que este tratamiento ha demostrado que mejora la evolución neonatal.⁸¹⁻⁸³ El manejo intensivo de la paciente embarazada con DMID es especialmente difícil por los cambiantes requerimientos de insulina durante este periodo, y solo debe intentarse por médicos con experiencia.

Aún quedan muchas preguntas y retos que aclarar después del DCCT. Primero, si los pacientes con DMID que no están dentro de un protocolo de investigación pueden seguir, y hasta qué grado, el tratamiento intensivo. Segundo, se requieren mucho más recursos para aplicar el tratamiento intensivo. Es necesario determinar si será posible obtener estos recursos fuera del campo de la investigación. Deben establecerse equipos de expertos para ayudar a implementar y manejar el tratamiento intensivo. Es necesario eliminar barreras económicas para hacer que el tratamiento sea lo más accesible posible. Tercero, de acuerdo con una interpretación estricta de los resultados del estudio, fue el tratamiento intensivo y no el alcance de la normoglucemia lo que proporcionó el beneficio al prevenir el desarrollo y retrasar la progresión de la diabetes mellitus. No es claro si todos los métodos de tratamiento diseñados para alcanzar la normoglucemia tienen efectos semejantes. Es probable que el logro de la normoglucemia haya sido la principal razón por la que el tratamiento intensivo fue eficaz, y es posible que métodos de tratamiento semejante, como el basado en un

páncreas artificial (bombas implantables con sensores de glucosa internos), proporcione beneficios parecidos, cuando estén disponibles.

Por otro lado, el trasplante de páncreas, que es otro medio de alcanzar la normoglucemia, introduce variables como la inmunosupresión, que pueden afectar la evolución. Este tratamiento debe evaluarse para determinar su relación costo-beneficio. Por último, no se incluyó en el DCCT ningún paciente con DMNID, la forma más frecuente de diabetes, por lo que no se sabe si los resultados del DCCT en enfermos con DMID pueden aplicarse a pacientes con DMNID.⁸⁴ La semejanza entre las complicaciones de la DMID y la DMNID, así como la relación semejante entre la progresión de la retinopatía y los niveles de glucemia crónicos en ambos padecimientos sugieren que el tratamiento intensivo puede también ser eficaz en la DMNID. Sin embargo, no existen datos directos para apoyar esta hipótesis. Ningún estudio a largo plazo ha establecido los riesgos relativos de los diferentes tratamientos diseñados a mantener la normoglucemia en la DMNID. Las dosis altas de insulina que se requieren al final para tratar a muchos pacientes con DMNID pueden ser aterogénicas, una preocupación que ha reducido el entusiasmo por implementar en forma más amplia el tratamiento intensivo en pacientes con esta enfermedad.

AUTOVIGILANCIA

Durante la década pasada aumento el interés de una vigilancia más exacta del estado metabólico por el propio paciente, y se han desarrollado más equipos para ayudarles a realizar esta vigilancia. Los pacientes deben determinar ellos mismos sus concentraciones de glucosa en sangre por los siguientes motivos:

1. La hipoglucemia es el principal efecto colateral del tratamiento con insulina, y se requiere una vigilancia oportuna para detectar, prevenir y tratar esta complicación.
2. El desarrollo de los nuevos esquemas de administración de insulina, que semejan en forma más estrecha a la fisiología normal, depende de la retroalimentación frecuente con los niveles de glucemia, lo que solo se logra solo por medio de la autovigilancia.
3. Por último, los resultados de la autovigilancia proporcionan información que ayuda a educar al paciente diabético sobre su enfermedad y sobre el efecto que tienen el ejercicio, las variaciones en la dieta, la enfermedad y otros factores, en sus síntomas y en el control de la glucosa.

Los perfiles de glucemia en los pacientes con DMID son muy lábiles, y las pruebas de glucosa en orina no proporcionan información exacta sobre las concentraciones en sangre.⁸⁵ Además, las consecuencias de la hipoglucemia pueden ser graves. Por lo tanto, es evidente la necesidad de contar con un método para medir con frecuencia la glucemia en el hogar, en la escuela o en el trabajo. Se han desarrollado tiras reactivas y sistemas de medición de gran precisión y exactitud.⁸⁶

La frecuencia de la vigilancia en la DMID depende del riesgo de hipoglucemia y de los objetivos del tratamiento en cada individuo. Como mínimo, los pacientes deben ser capaces de medir su glucemia cuando cambian la dosis de insulina, dieta o actividad, o cuando la hipoglucemia pudiera ser especialmente peligrosa (i.e., antes de un viaje en automóvil). Además, la autovigilancia durante las enfermedades puede ayudar a los pacientes a ajustar la dosis de insulina. Mientras más complejo sea el esquema de tratamiento, los pacientes deberán checar su nivel de glucosa con más frecuencia, dependiendo del esquema específico y del horario de alimentos y actividades diarios. Por lo general la medición se realiza en ayuno y antes de la cena o de acostarse. Los esquemas intensivos requieren, como mínimo, una medición antes de las comidas y antes de acostarse, y las dosis de insulina se ajustan según los resultados.

Cuando concentraciones demasiado altas de glucosa indican el riesgo de cetoacidosis secundaria a una enfermedad

agregada, a la administración inadecuada de insulina o a ambas, deberá investigarse la presencia de cetonas en la orina del paciente. Los pacientes deben ser instruidos para que consulten a su médico si encuentran más que trazas de cetonas en orina. También deben medirse las cetonas si el paciente tiene náusea o vómito, porque estos síntomas pueden indicar cetoacidosis.

VIGILANCIA POR PARTE DEL MEDICO

Es evidente la utilidad de medir la concentración de proteínas glucosiladas (que son el producto de la glucosa y de los grupos amino circulantes y proteínas de la membrana) como un índice de los niveles crónicos de glucosa.⁸⁰ La concentración de una proteína glucosilada revela la concentración promedio de glucosa en sangre durante la mitad de la vida media de la proteína [ver figura 7]. Por lo tanto, la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c} o HbA_{1c}, dependiendo del método específico que se use) indica el promedio de la glucemia durante alrededor de 60 días, porque la vida media promedio del eritrocito es de 120 días. La concentración de albúmina glucosilada o de otra proteína sérica (v.gr., fructosamina) indica la glucemia promedio en un periodo de 20 días. Estas mediciones proporcionan una manera objetiva de evaluar la glucemia a largo plazo y evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas. En por lo menos un estudio, los pacientes en los que se midió la HbA_{1c} tuvieron un mejor estado general, con menos hiperglucemia y menos hospitalizaciones que un grupo seleccionado en forma aleatoria en el que ni los pacientes ni el médico conocieron el valor de la HbA_{1c}.⁸⁷ Para el tratamiento clínico de la DMID es suficiente medir la HbA_{1c} tres o cuatro veces al año. Las mediciones que reflejan la glucemia promedio en periodos más cortos, como la medición de fructosamina, deben repetirse con más frecuencia, aunque su papel en el tratamiento de la diabetes no está bien establecido.

Figura 7
Relación entre hemoglobina glucosilada y glucemia

INSULINA

La insulina está disponible en varias especies, fórmulas y grados de purificación. Por lo general, todos los tipos de insulina que existen en los Estados Unidos son muy purificadas y contienen menos de 50 ppm de proinsulina. Las insulinas porcina y bovina difieren de la insulina humana por uno y tres aminoácidos, respectivamente. A pesar de las diferencias en la secuencia de aminoácidos y de los anticuerpos contra insulina generados por la insulina bovina, porcina o por combinaciones de ambas, éstas tienen una potencia semejante a la de la insulina humana y muy pocas veces causan problemas de tipo inmunológico. En los raros casos de resistencia a la insulina mediada por anticuerpos o de alergia local o sistémica a la insulina, es eficaz la desensibilización humana o el cambio a una insulina porcina muy purificada o a insulina humana. La insulina porcina muy purificada contiene menos de 10 ppm de proinsulina, y la insulina humana solo es necesaria en los pacientes que tienen complicaciones inmunológicas después de recibir insulinas de origen animal menos purificadas y por ello más antigénicas. Además, los pacientes que usan insulina en forma intermitente (i.e., las pacientes con diabetes gestacional) y que pueden tener mayor riesgo de complicaciones inmunológicas, deben ser tratados con insulina porcina purificada o insulina humana. La insulina humana se sintetiza por la modificación de la insulina porcina o por métodos recombinantes en *Escherichia coli* o levaduras. Aunque muy pocos pacientes diabéticos tienen indicaciones absolutas para el uso de insulina humana (o una contraindicación absoluta para el uso de insulinas de origen animal), los fabricantes de insulina desean modificar la producción de insulina animal a humana por razones económicas

Las fórmulas de insulina pueden clasificarse como de acción rápida (i.e., insulina regular o zinc cristalina [IZC]), de

acción intermedia (i.e., insulina lenta o protamina neutral Hagerdon [NPH]) o de acción prolongada (i.e., insulina Ultralenta). Una nueva insulina humana recombinante de acción rápida (lispro o Humalog), creada por inversión de los aminoácidos 28 y 29 de la cadena B, no se polimeriza tan rápido como la IZC. En lugar de hexámeros, la mayoría de la insulina se encuentra en forma monomérica y se absorbe y elimina con mayor rapidez.⁴ Cada fórmula tiene diferente perfil de acción [ver tabla 5]. Sin embargo, la variabilidad en la absorción de la insulina entre las diferentes personas, e incluso en un mismo individuo, hace que estos perfiles no sean exactos. Además, por lo general las insulinas humanas tienen un inicio de acción más rápido y una duración más corta que los de las insulinas animales correspondientes. Existen en el mercado varias combinaciones fijas (v.gr., 70 por ciento de NPH y 30 por ciento de insulina regular). Estas son útiles en muy pocas ocasiones en la DMID porque las fórmulas con relación fija no son eficaces para los requerimientos tan cambiantes de los pacientes; sin embargo, sí pueden ser apropiadas en la DMNID. Las fórmulas pueden combinarse en un esquema diario para proporcionar un aporte de insulina que se parezca a la fisiología normal [ver figura 8]. Sin embargo, los esquemas más complejos requieren inyecciones y pruebas de glucosa más frecuentes para determinar la dosis a administrar. Los pacientes tratados con esquemas intensivos deben recibir un algoritmo individual para ayudarlos a seleccionar la dosis correcta de insulina regular para una determinada glucemia, comida y rutina de ejercicio. Debido a que el inicio de la acción de la insulina regular subcutánea es tardío, los pacientes deben administrarse la insulina regular preprandial entre 30 y 60 minutos antes de los alimentos. En este sentido, la insulina lispro es más adecuada porque puede administrarse 10 a 15 minutos antes de cada comida.

Figura 8
Esquemas de administración de insulina

Tabla 5 Fórmulas de insulina*

Tipo de insulina	Inicio(hr)	Duración(hr)	Concentración máxima (hr)	Otras características
De acción rápida (regular, insulina zinc cristalina [IZC])	0.5-1.0	6-8	2-3	La inyección subcutánea no produce concentraciones pico fisiológicas, debido a que el inicio es tardío, debe administrarse 30 a 60 min antes de las comidas
De acción muy rápida (lispro)	0.25-0.5	4-6	1-2	El rearmado de aminoácidos en esta insulina humana recombinante causa menos autoasociación, la insulina es monomérica y se absorbe con más rapidez, debe administrarse 10-15 min antes de los alimentos
Intermedia (Lenta, protamina neutra Hagerdon [NPH])	2-4	10-14	4-8	No debe mezclarse con IZC más de 10 minutos antes de la inyección
De acción prolongada (Ultralenta)	8-14	18-24	10-14 mínima	Debido a su vida media larga no se alcanza un estado de equilibrio sino hasta 3 a 4 días después de modificar la dosis

* Todas disponibles en fórmulas bovinas, porcina, mixta y humana en los Estados Unidos, excepto por la lispro y Ultralenta, que están disponibles solo como insulina humana (recombinante). Las fórmulas humanas, en especial la NPH y la Ultralenta, tienen un inicio de acción más rápido y duración más corta que las insulinas de origen animal correspondientes.

Se han desarrollado equipos de administración de insulina para facilitar la administración frecuente de insulina regular en los tratamientos intensivos. Las jeringas mecánicas, los inyectores con propulsión de aire, las bombas externas con baterías y las bombas implantables son todos eficaces para estos esquemas, y permiten lograr una glucemia casi normal.^{8,10,88} Pueden obtenerse resultados metabólicos semejantes con tres o más inyecciones diarias.^{89,90} El principal riesgo de todos los esquemas intensivos es la frecuencia del doble o triple en los episodios de hipoglucemia grave.⁹¹ (Un estudio que usó bombas implantables que administraban insulina por vía intravenosa o intraperitoneal sugirió que en estos esquemas la hipoglucemia puede no ser un problema tan frecuente como en los esquemas en que se administra por vía subcutánea.⁹²) Además, los equipos que usan catéteres subcutáneos pueden ocasionar inflamación o infecciones en el sitio de entrada del catéter.

El tratamiento dietético es un componente crucial en la atención del diabético. Como en el caso de la vigilancia y del tratamiento con insulina, el grado de intensidad del tratamiento debe basarse en el estilo de vida del paciente, su motivación y los objetivos globales de la atención de la diabetes [ver tabla 4]. El enfoque moderno para el tratamiento dietético de la DMID enfatiza el adaptar la insulina a la dieta y no al revés. Para facilitar el equilibrio entre las dosis de insulina y las comidas y para evitar la hipoglucemia, el paciente con DMID debe comer alimentos semejantes en forma regular. Se recomienda una dieta alta en carbohidratos (45 a 50 por ciento de las calorías) baja en grasas (< 30 por ciento de las calorías) y baja en colesterol (< 300 mg).⁹³ Enfoques más sofisticados incluyen listas de intercambio para ayudar al paciente a mantener un contenido de carbohidratos semejantes en todas las comidas. Debido a que los carbohidratos ingeridos se digieren a velocidades diferentes y tienen efectos distintos sobre los niveles de glucemia, se han desarrollado índices glucémicos para usarse en los esquemas de tratamiento más estrictos. Estos índices señalan los efectos que los diferentes alimentos que contienen carbohidratos ejercen sobre el nivel de glucosa.⁹⁴ Debido a la importancia de la dieta en el tratamiento de la DMID, debe existir un dietista dentro del equipo de atención para la salud.

EJERCICIO

Otro componente del cuidado en la diabetes es el ejercicio, importante para conservar la condición cardiovascular y la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, los pacientes deben ser instruidos a ajustar sus alimentos, su ingesta de insulina o ambos, inmediatamente después, o incluso seis a 12 horas después de realizar ejercicio [ver adelante, Hipoglucemia]. Los deportes de alto impacto pueden ser muy peligrosos para los pacientes con retinopatía avanzada o con neuropatía periférica, que tienen mayor riesgo de traumatismos en los pies.

CETOACIDOSIS DIABETICA

La cetoacidosis diabética (CAD) es poco frecuente, con 10 a 15 casos por cada 1,000 pacientes-años. La mayoría de los casos ocurren después de que se ha diagnosticado la diabetes, pocas veces la cetoacidosis es la primera manifestación de la enfermedad.⁹⁵ Con la disponibilidad de la autovigilancia de la glucemia y de las cetonas en orina, la mayoría de los pacientes son capaces de detectar y detener la evolución de la CAD; el tratamiento pronto y agresivo con insulina extra y líquidos puede lograrlo. Desde cierto punto de vista, esta complicación representa casi siempre deficiencias en la educación del paciente o incapacidad del mismo para cumplir con un esquema terapéutico determinado.

Aunque la mortalidad asociada con la CAD debe ser de cero, un estudio realizado en Rhode Island demostró una mortalidad de casi el 10 por ciento.⁹⁵ A pesar de esta estadística, la CAD debe considerarse una urgencia metabólica susceptible de tratamiento y no fatal, y debe realizarse una investigación clínica cuidadosa en cualquier caso que termine en defunción. Los fallecimientos casi siempre se presentan cuando la CAD es la primera manifestación de la DMID en niños y no se diagnostica a tiempo, o cuando es precipitada por una enfermedad grave, como sepsis o infarto del miocardio en adultos con DMID. En los niños puede ocurrir edema cerebral fatal, aunque no es frecuente, y éste suele desarrollarse seis a 12 horas después de iniciado el tratamiento de la CAD. El cuadro clínico incluye signos y síntomas de deshidratación (secundaria a diuresis osmótica y vómito), respiración de Kussmaul (para aumentar la espiración de ácidos volátiles), náusea y vómito (quizá debidas a la alteración en el metabolismo de las prostaglandinas y por gastroparesia y reducción de la motilidad intestinal), y depresión del estado de conciencia [ver tabla 6]. La glucemia es alta, casi siempre entre 350 y 700 mg/dl, y es típico que exista una brecha aniónica aumentada, acompañada por elevación en la concentración de cuerpos cetónicos (acetoacetato, beta-hdroxibutirato y acetona) en orina y suero. Aunque el potasio y el fosfato pueden ser normales o incluso altos al principio, la hidratación y la corrección de la acidosis disminuyen en forma invariable su concentración sérica, desenmascarando una depleción corporal de potasio importante. Otros factores pueden alterar los valores de laboratorio habituales. El tratamiento con insulina administrado antes por el paciente, la inanición profunda o el embarazo, pueden ocasionar la llamada CAD euglucémica, en la que la

concentración de glucosa es menor de 250 mg/dl.

Tabla 6 Datos clínicos y de laboratorio en la cetoacidosis diabética	
Signos y síntomas clínicos	Datos de laboratorio
Deshidratación • Taquicardia • Turgencia anormal de la piel • Mucosas secas • Hipotensión Náusea y vómitoDolor abdominalIleoRespiración de KussmaulAlteraciones del estado mentalSomnolencia o coma (el coma es raro)	HiperglucemiaAumento en la concentración de nitrógeno de urea en sangre (BUN)Aumento en la concentración sérica de creatinina*HiperosmolaridadHipocalemia ⁺ Hipofosfatemia ⁺ Acidosis con brecha aniónica baja (≤ 15 mEq/L) • Concentración de bicarbonato • Cetonas en suero y orina pH arterial < 7.3 Leucocitosis
* La creatinina aumenta por la deshidratación y porque las cetonas interfieren con el estudio habitual de la creatinina.	
⁺ La concentración inicial en suero puede ser alta o normal durante la acidosis; sin embargo, la deficiencia de K ⁺ suele ser importante.	

El tratamiento fundamental incluye remplazo de la pérdida de volumen y de electrolitos (en especial de potasio), administración de insulina, y diagnóstico y tratamiento del padecimiento médico asociado [ver tabla 7]. Desde su introducción en 1974, el tratamiento con insulina intravenosa denominado de microdosis, ha sido el más usado para la CAD.⁹⁶ Aunque no es obligatorio que el tratamiento se administre en una unidad de cuidados intensivos, sí debe contarse con facilidades para administrar la insulina y medir en forma frecuente los signos vitales, la glucosa y los electrolitos. Durante la obnubilación o el estado de coma la vía aérea del paciente debe protegerse para prevenir la aspiración. Se requiere una línea intravenosa de gran calibre para administrar los líquidos intravenosos. Un paciente de 70 kg con CAD tiene una deficiencia de volumen promedio de 5 a 8 L, una deficiencia aproximada de cloruro de sodio de 350 a 600 mEq, y una deficiencia de potasio entre 200 y 400 mEq. Por lo tanto, es indispensable corregir estas deficiencias por vía intravenosa. Al corregir la brecha aniónica, con frecuencia se agrega una acidosis metabólica hiperclorémica.⁹⁷

Tabla 7 Tratamiento de la cetoacidosis diabética

<i>Acción</i>	<i>Comentarios</i>
Establecer un acceso I.V. adecuado Evaluar el estado de volumen del paciente: - examen clínico del paciente - calcular el volumen	Debe contarse con dos líneas I.V., una para administrar volumen y la otra para la insulina
Restablecer el volumen con solución salina 5-10 ml/kg/hr durante las 2 primeras hr, seguido de 5 ml/kg/hr	Si el paciente tiene hipernatremia o insuficiencia cardíaca congestiva, usar solución salina al medio normal y vigilar la presión venosa central si es necesario
Restablecer el potasio: - infundir 0.3-0.5 mEq/kg/hr - registrar la diuresis - vigilar con electrocardiogramas	Si el potasio sérico es menor de 2.0 mEq/L, reemplazar la mitad como KCl y la otra mitad como K_2HPO_4 (no excederse de 1.5 mEq/kg/hr)
Administrar insulina, por lo general es mejor comenzar con 10 unidades en bolo I.V. seguido de 5-10 U/hr (sólo insulina regular)	Si la brecha aniónica no mejora o la glucemia no disminuye en 1 a 3 h, revisar la vía I.V., readministrar 10 unidades I.V. en bolo y duplicar la velocidad de administración de la insulina
Vigilar en forma regular y registrar: - la glucemia - la brecha aniónica - el pH arterial No administrar nada por vía oral hasta que la acidosis se resuelva y los ruidos intestinales sean normales	La glucemia debe disminuir entre 40 y 100 mg/dl/hr; la reducción más rápida puede ser peligrosa, sobre todo en niños
Proteger la vía aérea	Si el estado mental del paciente, el reflejo nauseoso o ambos están deprimidos
Tratar los factores precipitantes, incluyendo los siguientes: - infarto del miocardio - infecciones - otros precipitantes	—
Añadir dextrosa al 5% a la solución I.V.	Cuando la glucemia disminuye a 200-250 mg/dl
Administrar insulina subcutánea intermedia y regular mientras se suspende la insulina I.V. Vigilar las cetonas en orina	Cuando el paciente está estable y listo para una transición a insulina subcutánea; previene la recurrencia de la hipoglucemia y la cetosis
Identificar la causa de la cetoacidosis diabética, reeducar al paciente para evitar nuevos episodios	La cetoacidosis diabética recurrente casi siempre se explica por defectos en la educación del paciente, o poco cumplimiento de su tratamiento

Aunque la CAD puede tratarse en forma satisfactoria con insulina administrada por vía intramuscular o incluso subcutánea, la administración intravenosa es mucho más predecible y causa menos hipoglucemia o hipocalcemia. El remplazo de bicarbonato y de fosfato continúan siendo tema de controversia. No existen estudios que apoyen el uso de bicarbonato,⁹⁸ aunque la mayoría de los textos continúan aconsejando administrarlo si el pH arterial es menor de 7.05. La depleción grave de fosfato (fosfato < 2.0 mEq/L) puede causar rabdomiolisis y alteraciones diafragmáticas. También ocasiona depleción del 2,3-difosfoglicerato, con disociación anormal de la hemoglobina y el oxígeno. Aunque la administración de fosfato puede revertir todas estas alteraciones, la importancia del tratamiento de remplazo con fosfato es dudosa porque estudios clínicos controlados no han demostrado que esta medida mejore la evolución de los pacientes con CAD.⁹⁹

HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia es más frecuente que la cetoacidosis diabética y puede ser igualmente peligrosa. La hipoglucemia clínica puede variar desde síntomas molestos que se asocian con concentraciones bajas de glucosa (< 55 mg/dl) hasta confusión, crisis convulsivas o pérdida de la conciencia (durante la hipoglucemia grave). Los síntomas que con más frecuencia caracterizan a la hipoglucemia no grave son de tipo adrenérgico e incluyen temblor, diaforesis y taquicardia. Es obvio que la hipoglucemia grave puede tener consecuencias desastrosas, dependiendo de las circunstancias en que ocurra.

El glucagon y la epinefrina son las principales hormonas contrarreguladoras que se secretan en respuesta a la hipoglucemia y que restablecen los niveles de glucosa al estimular la salida de glucosa hepática cuando disminuyen los niveles de insulina.¹⁰⁰ Además, la secreción de catecolaminas, que suele acompañar a la hipoglucemia, puede alertar al paciente con síntomas simpaticoadrenales a tratar el episodio. Aunque menos importantes, el cortisol, la hormona del crecimiento y la tiroxina también participan en el mantenimiento de la concentración de glucosa. Los pacientes suelen reconocer con rapidez la hipoglucemia y pueden tratarse en forma eficaz usando un carbohidrato de absorción rápida. Alrededor de 15 g de carbohidrato son suficientes para normalizar la glucemia [*ver tabla 8*]. El uso de carbohidratos complejos y de alimentos con alto contenido de grasas, como el chocolate, puede retrasar la digestión y la absorción de azúcares, y no es adecuado para el tratamiento de la hipoglucemia. Si un paciente no puede deglutir o cooperar, deberá administrarse dextrosa intravenosa o glucagon intramuscular o subcutáneo. La administración de 25 ml (i.e., media ampolla) de dextrosa al 50 por ciento (12.5 g) como un bolo I.V. casi siempre es suficiente para revertir la hipoglucemia clínica. Los infantes y niños pueden requerir incluso una dosis menor. El equipo de inyección de glucagon contiene 1 mg de este medicamento, que puede aumentar la glucemia en 15 a 30 minutos. El glucagon puede causar náusea, vómito y cefalea, en especial en los niños.

Tabla 8 Tratamiento de la hipoglucemia

<i>Oral*</i>	<i>Parenteral</i>
Jugo de naranja, 6 oz. Bebida de cola, 4 oz. Azúcar de mesa, 4 cucharaditas Tabletas de glucosa, 3 Salvavidas, 5	25 ml de dextrosa al 50% 1 mg de glucagon ⁺

* Todos proporcionan alrededor de 15 g de carbohidratos

⁺ Para niños menores de cinco años puede administrarse 0.25-0.50 mg por vía intramuscular o intravenosa. El glucagon puede causar náusea y vómito en los niños, y pocas veces en los adultos.

Por lo general, los pacientes con hipoglucemia grave responden con rapidez al tratamiento, aunque los enfermos en estado postictal o en coma prolongado pueden requerir varios días para recuperar su función mental y cognoscitiva normal. Las deficiencias neurológicas permanentes después de un episodio de hipoglucemia son muy poco frecuentes. En vista de las consecuencias potenciales de la hipoglucemia prolongada, ésta debe tratarse de inmediato y, ante la duda diagnóstica, iniciar tratamiento. Los pacientes deben ser enseñados a tratarse ellos mismos cuando sospechen que tienen hipoglucemia y no puedan confirmarlo por medio de una medición de glucosa en sangre.

Uno de los propósitos de la autodeterminación de la glucemia es que los pacientes puedan detectar y tratar los episodios de hipoglucemia, aunque no se ha demostrado que esta automedición sea eficaz para disminuir la frecuencia de los episodios. Sin embargo, la opinión general es que los pacientes con riesgo de hipoglucemia deben vigilar sus niveles de glucosa para ajustar mejor sus esquemas y evitar esta complicación.¹⁰¹

Varios factores contribuyen al desarrollo de hipoglucemia grave [ver tabla 9]. Los episodios de hipoglucemia que ocurren durante periodos de estrés, ejercicio o sueño, o en el caso de uso de alcohol o drogas ilícitas, pueden no causar síntomas característicos. Por lo tanto, en ocasiones no se administra tratamiento, lo que empeora la hipoglucemia. Algunos factores de riesgo, como el uso de alcohol, pueden tener efectos múltiples que precipitan, prolongan o empeoran la gravedad de la hipoglucemia. Por ejemplo, el alcohol altera el juicio, inhibe la liberación de glucosa del hígado (retrasando la recuperación) y puede aumentar la secreción de insulina. Los pacientes que reconocen la hipoglucemia incipiente pero que no responden en forma adecuada (v.gr., esperando para comer en un restaurante o continuando la conducción de su automóvil a pasar de los síntomas) pueden tener también mayor riesgo de hipoglucemia grave. Por último, debido a que el glucagon y la epinefrina son las principales defensas contra la hipoglucemia prolongada, su ausencia facilita que los episodios de hipoglucemia sean más duraderos y severos por dos mecanismos: (1) sin glucagon ni epinefrina disminuye la liberación de glucosa hepática ante la hipoglucemia, y (2) en ausencia de epinefrina los síntomas hipoglucémicos se modifican, lo que dificulta su detección y el tratamiento del episodio. Con frecuencia la respuesta del glucagón ante la hipoglucemia disminuye después de cinco años de evolución de la DMID.^{100,102} En ausencia de la respuesta de glucagon, la secreción de epinefrina permite una contrarregulación adecuada; sin embargo, ésta puede perderse también, en ocasiones por asociación con otras neuropatías autonómicas. Por lo general, muchos pacientes pierden su capacidad de contrarregulación después de 10 años de evolución de la DMID. Aún más, se ha observado un menor umbral de glucosa para la liberación de glucagon y epinefrina en respuesta a la hipoglucemia en los pacientes que reciben tratamiento intensivo con insulina.¹⁰³ Mientras menor sea el nivel de glucosa necesario para estimular la contrarregulación, se angosta el margen de seguridad del tratamiento. Por ejemplo, si los primeros síntomas de hipoglucemia ocurren cuando la glucemia es tan baja como 35 mg/dl, y el síntoma consiste en confusión,

puede interferir con el autotratamiento. La predilección de la hipoglucemia en estos casos puede ser secundaria a hipoglucemia previa, un periodo de hipoglucemia sin tratamiento puede restablecer la contrarregulación.¹⁰⁴

Tabla 9 Factores precipitantes de hipoglucemia
No ingerir los alimentos o refrigerios Dosis excesiva de insulina Ejercicio Poca atención a los síntomas de advertencia Alcohol y drogas Enfermedad de Addison Hipotiroidismo e hipopituitarismo Esquemas intensivos de tratamiento

TRATAMIENTOS INNOVADORES Y EXPERIMENTALES DE LA DMID

Al evolucionar el conocimiento sobre la fisiopatología de la DMID también se han modificado los tratamientos experimentales para esta enfermedad. Aunque no se ha desarrollado un páncreas artificial verdadero por la falta de un sensor confiable de glucosa que ajuste en forma automática la liberación de insulina, se están investigando varias bombas implantables.¹⁰ Estos equipos se basan en la actualidad en la automedición del nivel de glucosa para elegir las dosis de insulina.

El trasplante total de páncreas tiene en la actualidad mucho mayor éxito para establecer la normoglucemia que en el pasado, pero requiere de cirugía mayor y de inmunosupresión.⁶ Por este motivo la mayoría de los programas de trasplante reservan este procedimiento para pacientes con DMID que serán sometidos a trasplante concomitante de riñón y que, por lo tanto, serán operados e inmunosuprimidos. Aunque es más probable que las complicaciones de la diabetes puedan evitarse en los pacientes jóvenes, el trasplante total de páncreas no es adecuado para ellos por los riesgos asociados de la cirugía mayor y de la inmunosupresión a largo plazo.

Debido a las limitaciones del trasplante total del órgano, los investigadores han intentado el trasplante de los islotes, que no requiere de una cirugía mayor. Además, la capacidad para inmunomodular los islotes aislados (enmascarando o retirando los antígenos de la superficie celular) puede permitir el trasplante con muy poca o ninguna inmunosupresión.¹⁰⁵ En forma alternativa, los islotes pueden colocarse en tubos semipermeables que permiten a la glucosa e insulina entrar y salir, pero que aíslan a los islotes de los linfocitos y macrófagos.⁷ Los trasplantes de islotes han tenido éxito en modelos animales y en número muy limitado de humanos.^{105,106}

Por último, debido a que en la actualidad se comprende mejor la inmunopatogenia de la DMID y porque ésta puede detectarse en estados preclínicos, en teoría es posible interrumpir su desarrollo por medio de inmunoterapia. Varios estudios han usado con éxito fármacos inmunosupresores, incluyendo azatioprina, prednisona o ciclosporina, para prevenir la destrucción progresiva de los islotes en pacientes con DMID que se identificaron en etapas clínicas tempranas. Por desgracia, la mayoría de los pacientes han perdido ya la función de los islotes en el momento del diagnóstico, y la suspensión de la inmunoterapia puede causar deterioro en un periodo corto de tiempo.¹⁰⁷ Además, la toxicidad de los medicamentos hace que sea problemático mantener el tratamiento a largo plazo. Sin embargo, la identificación de la DMID preclínica y el desarrollo de estrategias de inmunoterapia más específicas y menos tóxicas hace

que la prevención de la DMID sea una posibilidad. Un estudio multicéntrico extenso está examinando si el tratamiento con insulina, administrado por vía subcutánea, intravenosa u oral, retrasa el desarrollo de la DMID en personas identificadas en fase preclínica.

Tratamiento de la DMNID

Los objetivos clínicos del tratamiento de la DMNID son semejantes a los de la DMID. Al igual que en la DMID, deben balancearse los costos y riesgos del tratamiento y los beneficios a largo plazo en la DMNID. Por desgracia, los beneficios a largo plazo y riesgo del control estricto en la DMNID no han sido tan bien estudiados como en la DMID. Un estudio semejante al DCCT relativamente pequeño en pacientes con DMNID ha demostrado que el tratamiento intensivo es benéfico para las complicaciones a largo plazo.¹⁰⁸ El estudio se realizó en pacientes japoneses muy delgados y que requerían dosis muy pequeñas de insulina, lo que hace difícil extrapolar los resultados a la población no japonesa con DMNID. Aunque es probable que los beneficios del tratamiento intensivo en la DMNID sean parecidos a los de la DMID, los costos específicos y riesgos para la DMNID ciertamente son diferentes. Por ejemplo, muchos pacientes con DMNID pueden tratarse con dieta, un tratamiento inocuo con una buena relación costo-eficacia y que cuando es exitoso disminuye muchos riesgos cardiovasculares, además de mejorar la tolerancia a la glucosa. Siempre debe intentarse lograr la euglucemia con un bajo costo y riesgo. Cuando se requieren tratamientos más complejos para lograr la normoglucemia en la DMNID la relación costo-beneficio debe analizarse con más cuidado y, como en el caso de la DMID, los intentos por lograr el control metabólico dependerán de factores individuales del paciente. Aunque por lo general puede lograrse la normoglucemia en la DMNID con esquemas menos complejos y con menos riesgo de hipoglucemia que en la DMID, la mayoría de los pacientes con DMNID que no son tratados en forma intensiva tienen riesgo claro de complicaciones a largo plazo.

DIETA

La dieta constituye el principal tratamiento en la DMNID. Ningún tratamiento farmacológico puede igualar la relación riesgo-beneficio del tratamiento dietético. La disminución del peso es el principal objetivo de la dieta en más del 85 por ciento de los pacientes con DMNID que son obesos. Debido al mayor riesgo de enfermedad vascular coronaria en la DMNID, es importante que la dieta contenga una cantidad prudente de lípidos y poco colesterol. Las dietas hipocalóricas deben estructurarse en tres comidas al día y ser realistas. Con frecuencia no es posible alcanzar el peso corporal ideal, pero por fortuna la pérdida moderada de peso (v.gr., 5 a 10 kg) puede amilorar o curar la diabetes.¹⁰⁹ Aunque las muchas dietas que contienen suplementos líquidos, extractos de toronja, fórmulas especiales de vitamina y patrocinadores famosos pueden ser atractivas para el paciente, no existe evidencia de que estos métodos costosos sean más útiles que las dietas que consisten en pequeñas porciones balanceadas de alimento. De hecho, aunque cualquier dieta hipocalórica puede reducir el peso corporal, la transición de suplementos y fórmulas a alimentos normales casi siempre ocasiona aumento en el peso. Los suplementos con pocas proteínas, con periodos de ayuno, en especial los que usan suplementos proteicos líquidos de poca calidad (casi siempre extraídos de productos de caballo) pueden ocasionar arritmias y muerte súbita. Las dietas con muy pocas calorías (< 800 kcal/día) causan pérdida de peso en los muy obesos, pero pueden acompañarse de complicaciones significativas, por lo que deben ser vigiladas por un médico capacitado. Los procedimientos quirúrgicos, como la plicación gástrica con derivación del intestino delgado, puede ser muy eficaz, pero pueden acompañarse de morbilidad y por lo tanto se reservan para pacientes con obesidad severa.¹¹⁰

Entre los beneficios esperados de la pérdida de peso se incluyen la menor hiperglucemia (o normoglucemia), la disminución en la presión arterial y en la concentración de lípidos, y la reducción del riesgo cardiovascular y de enfermedades articulares. Estos beneficios se logran casi sin ningún costo ni riesgo para el paciente. Por supuesto, el problema es que los beneficios no se observan con mucha frecuencia porque la gran mayoría de los pacientes obesos que realizan una dieta con éxito inicial aumentan de nuevo el peso perdido en uno a dos años.¹¹¹ Cada intento sucesivo por

perder peso se asocia con mayor dificultad. Aunque los pacientes diabéticos tienen más ventajas al perder peso que las personas no diabéticas, parece costarles más trabajo reducir su peso corporal.¹¹²

VIGILANCIA

La vigilancia de los pacientes con DMNID es menos demandante que la de los pacientes con DMID. Los perfiles de glucemia de los pacientes con DMNID son relativamente estables y el riesgo de hipoglucemia es bajo porque por lo menos una tercera parte de los enfermos son tratados solo con dieta. Además, comparado con los pacientes con DMID, los enfermos con DMNID tratados con sulfonilureas y con insulina tienden a tener menos riesgo de episodios de hipoglucemia. Por último, el riesgo de cetoacidosis es muy bajo, y no se requieren pruebas de cetonas en orina. Los pacientes con DMNID tratados con insulina y los tratados con sulfonilureas que tienen riesgo de hipoglucemia deben vigilar su glucemia en sangre, en especial cuando se inicia el tratamiento farmacológico o se ajustan las dosis. Después de que se determina la dosis adecuada, la estabilidad de la glucemia en sangre hace que no sean necesarias las pruebas de glucemia frecuentes. Algunos pacientes con DMNID son tratados con esquemas de insulina complejos (v.gr., dos inyecciones mixtas o separadas) y requieren de una autovigilancia más frecuente [ver tabla 4]. Por el contrario, los pacientes con DMNID tratados sólo con dieta no necesitan vigilar su glucemia en forma rutinaria.¹¹³

En la DMNID las correlaciones entre la glucemia en ayuno en varios días, entre la glucemia en ayuno y la HbA_{1c}, y entre los niveles de HbA_{1c} en diferentes periodos, son relativamente altas ($r > 0.80$).^{68,69} Esta estabilidad glucémica hace más fácil la vigilancia en los pacientes con DMNID que en los que sufren DMID.¹¹⁴ Las mediciones de laboratorio de la glucosa o de la HbA_{1c}, tomadas cada tres a seis meses, suelen proporcionar un índice exacto de la glucemia crónica en los pacientes con DMNID estable. Si se presenta algún cambio en la dieta, ejercicio, esquema de medicamentos o estado de salud, se requerirá una vigilancia más estrecha.

MEDICAMENTOS HIPOGLUCEMIANTES

Los medicamentos hipoglucemiantes son necesarios en los pacientes con DMNID en quienes falla el tratamiento dietético. La falla de la dieta casi siempre significa que el paciente no es capaz de alcanzar o mantener una pérdida de peso adecuada para amilorar la diabetes. Antes de comenzar el tratamiento farmacológico deben compararse los riesgos y costos de los medicamentos con los beneficios que se esperan. No existen datos que confirmen que la reducción de los niveles de glucosa puede prevenir o disminuir las complicaciones a largo plazo. Sin embargo, ciertos criterios, como los síntomas de hiperglucemia no controlada por dieta o la hiperglucemia tan grave para causar deshidratación, justifican el uso de tratamiento farmacológico [ver tabla 10]. Todos los tratamientos farmacológicos son más efectivos si se asocian con atención continua a la dieta.

Tabla 10 Condiciones que requieren tratamiento farmacológico en la DMNID
• Síntomas atribuibles a la hiperglucemia que no se controlan solo por la dieta • Hiperglucemia tan alta como para causar riesgo de deshidratación • Presencia de cetonas • Pérdida de peso rápida y no controlada • Hiperlipidemia, en especial hipertrigliceridemia

Una vez que el médico analiza la necesidad de los medicamentos con el paciente, debe elegir el fármaco indicado, ya que cada uno tiene sus ventajas y desventajas [*ver tabla 11*].

Tabla 11 Comparación del tratamiento con agentes orales e insulina para el manejo de la DMNID

Medicamento					
	Insulina	Sulfanilurea	Metformin	Acarbosa	Troglitazone
Disminuye la HbA _{1c}	>25	1.5-2.0%	1.5-2.0%	0.5-1.0%	0.5-1.0%
Dosis diaria máxima	Ninguna	20-40 mg*	2,650 mg	300 mg	800 mg
Tasa de fracaso ⁺ Primaria	Ninguna	10-20%			N/A
Secundaria (por año)	Ninguna	10-15%	Quizá semejante a las sulfonilureas Quizá semejante a las sulfonilureas	Quizá semejante a las sulfonilureas Quizá semejante a las sulfonilureas	
Efectos sobre los Lípidos Triglicéridos					
Colesterol total	Disminuye	Disminuye	Disminuye	Disminuye	Disminuye
Colesterol de LAD	Disminuye	Mínimo	Disminuye	Mínimo	Mínimo
	Aumenta	Mínimo	Mínimo	Mínimo	Mínimo
Eventos adversos Hipoglucemia ⁺⁺	Raro pero severo	Raro	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Aumento de peso	Sí	Sí	No	No	No
Otros	Alergias raras	Alergias raras, los agentes de primera generación pueden causar SIHAD o efecto antabuse	Efectos gastrointestinales raros, acidosis láctica rara (3/100,000 pacientes-año) si los pacientes son seleccionados en forma adecuada	Efectos gastrointestinales comunes (flatulencia)	Efectos gastrointestinales raros en dosis altas
Puede combinarse con	Todos	Todos	Todos	Todos	Insulina

* Ver tabla 12 para los rasgos de dosis específicos para las sulfonilureas de primera y segunda generación.
+ Las tasas de fracaso primarias y secundarias se han estudiado mejor para las sulfonilureas, pero según la vigilancia a largo plazo, probablemente son semejantes con los otros agentes orales. En teoría la insulina no tiene un fracaso primario o secundario porque la dosis siempre puede aumentarse.
++ El tratamiento intensivo con insulina, dirigido a lograr una glucemia casi normal, se asocia con poca frecuencia de hipoglucemia en la DMNID, al contrario de lo que sucede en la DMID. Aunque relativamente rara, la hipoglucemia por sulfonilureas puede ser prolongada. Cuando se usa como monoterapia, ni la acarbosa ni el metformin causan hipoglucemia; sin embargo, si se combinan con sulfonilurea o insulina la frecuencia de hipoglucemia severa puede aumentar.

Las sulfonilureas son medicamentos que se administran por vía oral y que actúan principalmente al estimular la secreción endógena de insulina.¹¹⁵ Sus efectos hipoglucemiantes se observaron por primera vez como un efecto colateral al investigar una sulfonamida. Aunque las sulfonilureas disminuyen la resistencia a la insulina, este efecto parece participar muy poco, si es que algo, en la reducción de los niveles de glucemia. En promedio, las sulfonilureas disminuyen los niveles de HbA_{1c} en uno a dos por ciento. Las sulfonilureas no tienen efecto ni función en el tratamiento de la DMID, y no suelen ser eficaces en pacientes con DMNID no obesos. En los Estados Unidos existen varias sulfonilureas disponibles [ver tabla 12]. Aunque más potentes al compararlos en miligramos, los agentes de segunda generación no son más eficaces que los fármacos de primera generación en sus dosis máximas. Hasta el 20 por ciento de los pacientes con DMNID que comienzan el tratamiento con sulfonilureas no logran una respuesta hipoglucémica adecuada a dosis máximas (a estos pacientes se les considera fracasos primarios), y cada año, el 10 a 15 por ciento adicional de pacientes que inicialmente respondieron a estos medicamentos, fallan (fracasos secundarios). Muchas de las interacciones farmacológicas y los efectos adversos de las sulfonilureas de primera generación no ocurren o se reducen con los agentes de segunda generación. Aunque la hipoglucemia secundaria a sulfonilureas no es frecuente, suele ser más prolongada y peligrosa que la secundaria a insulina. Se ha observado mayor frecuencia de hipoglucemia en pacientes que recibieron dosis iniciales de sulfonilureas de segunda generación, y debe tenerse cuidado para indicar dosis bajas al inicio, que pueden aumentarse según se requiera. El tratamiento con sulfonilureas suele asociarse con incremento de peso. Por último, el Programa Multicéntrico del Grupo Universitario de Diabetes ha demostrado mayor riesgo de mortalidad cardiovascular asociada con la tolbutamida,¹¹⁶ un efecto que puede ser común para todos estos medicamentos.

Tabla 12 Sulfonilureas disponibles en la actualidad en los Estados Unidos

	Nombre genérico	Rango de la dosis diaria* (mg)	Duración (hr)	Comentarios
Primera generación	Cloropropamida	100-750	>36	Efecto parecido al disulfiram, puede causar hiponatremia o hipoglucemia prolongada, administrar una vez al día
	Tolbutamida	500-3,000	6-12	Se metaboliza en el hígado, es la sulfonilurea más segura para usarse en pacientes con insuficiencia renal
	Acetohexamida	250-1,500	12-18	Se metaboliza en el hígado a metabolitos activos
	Tolazamida	100-1,000	12-24	--
Segunda generación	Gliburide	2.5-20	18-24	Se administra una a dos veces al día a menos de que el paciente desarrolle hipoglucemia; tiene menos efectos colaterales e interacciones farmacológicas que los medicamentos de primera generación
	Glipizide	5-40	12-18	Administrar una a dos veces al día
	Glimepiride	1-8	24	Administrar una vez al día

* Si la dosis máxima de un agente oral es ineficaz, es poco probable que el cambio a otra sulfonilurea dé mejor resultado.

La biguanida metformin es una adición relativamente nueva a los medicamentos disponibles en los Estados Unidos para el tratamiento de la DMNID, aunque se ha usado en Canadá y Europa por más de 20 años.¹¹⁷ El metformin tiene un mecanismo de acción diferente al de las sulfonilureas, disminuyendo principalmente la salida de glucosa del hígado. A diferencia de las sulfonilureas, el metformin es eficaz en pacientes tanto obesos como no obesos y no se asocia con hipoglucemia o aumento de peso. Su potencia es semejante a la de las sulfonilureas, disminuyendo la HbA_{1c} glucosilada en uno a dos por ciento. Los efectos adversos más comunes del metformin son gastrointestinales, causa distensión abdominal, molestia o incluso diarrea en alrededor del 10 por ciento de los pacientes. Este efecto adverso puede disminuirse aumentando la dosis en forma lenta. La acidosis láctica, un efecto potencialmente fatal que ocurrió con más frecuencia con la biguanida fenformin, es rara con el metformin (tres episodios por 100,000 paciente-años). El riesgo de acidosis láctica está aumentado en los pacientes con menor velocidad de la filtración glomerular (creatinina sérica > 1.4 mg/dl en las mujeres y > 1.5 mg/dl en los varones) y con falla circulatoria (v.gr., insuficiencia cardíaca congestiva o choque). Debido a las consecuencias potencialmente fatales de la acidosis láctica, los pacientes deben vigilarse y seguirse en forma cuidadosa. El metformin puede usarse como monoterapia o en combinación con sulfonilureas en pacientes en los que fracase el tratamiento con sulfonilureas.¹¹⁸

Otro agente relativamente nuevo de administración por vía oral que puede usarse para tratar la DMID y la DMNID es el

inhibidor de la α -glucosidasa, acarbosa. Este medicamento no absorbible actúa como la fibra dietética, disminuyendo la velocidad de absorción de los carbohidratos al inhibir en forma competitiva a las enzimas de la pared intestinal que digieren a los polisacáridos en monosacáridos absorbibles. El resultado es un menor incremento de la glucemia en el periodo posprandial. La acarbosa es un poco menos potente que las sulfonilureas y el metformin, disminuyendo la HbA_{1c} en 0.5 a 1.5 por ciento. Sin embargo, es eficaz en todos los pacientes diabéticos, incluyendo DMID, y puede usarse como monoterapia o en combinación con alguna de los otros medicamentos hipoglucemiantes disponibles.¹¹⁹ Cuando se usó como monoterapia, la acarbosa no se asoció con hipoglucemia o aumento de peso. La llegada de polisacáridos sin digerir al intestino grueso causa aumento en la formación de gas intestinal, lo que disminuye la tolerancia al medicamento en algunos pacientes.

El tratamiento más novedoso para la DMNID es el tiazolidinedione troglitazone, un agente insulinomimético. En dosis de 200 a 800 mg al día, el troglitazone disminuye la HbA_{1c} en 0.5 a 1.0 por ciento y mejora los niveles de triglicéridos con menos insulina y sin aumento significativo de peso u otros efectos adversos serios.¹²⁰

La insulina es el agente hipoglucemiante más eficaz y, debido a que la dosis no tiene un límite superior, casi siempre puede encontrarse una dosis eficaz. En la DMNID la dosis total de insulina puede ser más importante que el perfil de su administración, a diferencia de la DMID, en la que es crucial seguir un esquema de administración fisiológico. Generalmente se requieren dosis altas (50 a más de 100 U/día) para alcanzar niveles normales de glucemia en los pacientes obesos con DMNID.^{54,55,121-123} La insulina puede administrarse en fórmula intermedia o de acción prolongada en la mañana o al momento de acostarse, en los esquemas llamados mixtos (con insulina de acción rápida e intermedia) antes del desayuno o antes del desayuno y la cena, o en fórmulas con combinaciones fijas. Aunque algunos pacientes con DMNID, como los que no tienen sobrepeso, los que tienen hiperglucemia severa con pérdida de peso o cetosis, o los que tienen niveles muy altos de triglicéridos, deben iniciar con insulina como tratamiento de elección, la mayoría de los médicos reservan la insulina para cuando han fallado los agentes orales más débiles. Debido a que la mayoría de los pacientes con DMNID que inician agentes orales eventualmente requieren insulina para mantener una glucemia casi normal, los agentes orales deben considerarse como una medida temporal.

La resistencia a usar insulina con más frecuencia o en forma más agresiva, por los médicos y pacientes, parece residir en la necesidad de inyectarse y el temor a los efectos adversos, incluyendo la hipoglucemia y el aumento de peso. De hecho, incluso cuando se usa en dosis altas, el tratamiento con insulina rara vez causa hipoglucemia severa en pacientes con DMNID.^{122,123} Además, la mayoría de los estudios que han comparado la inyección de insulina con el tratamiento oral con una sulfonilurea en pacientes con DMNID demuestran niveles de cumplimiento semejantes.^{122,124} Es obvio que deben tomarse en cuenta las preferencias del paciente e individualizar la elección de los agentes terapéuticos.

Se ha propuesto el tratamiento combinado para el manejo de la DMNID, por lo general para cuando falla la monoterapia. Una de las estrategias propuestas combina las sulfonilureas y la insulina. Al usar el efecto ahorrador de insulina de las sulfonilureas, este tratamiento logra concentraciones de glucemia semejantes con dosis de insulina cinco a 20 por ciento menores que si se usara insulina sola.¹²⁵ Aunque pueden lograrse los mismos resultados metabólicos con dosis de insulina más altas, algunos investigadores tienen la hipótesis de que los niveles (o dosis) más altos de insulina pueden ser aterogénicos, por lo que deben evitarse. La asociación entre la concentración de insulina y la enfermedad coronaria se estableció en varios estudios amplios de población que incluyeron a los pacientes con diabetes, y existen pocos datos que sugieran que el disminuir las concentraciones de insulina en los pacientes con DMNID mejore la evolución. Además, aunque las dosis de insulina pueden disminuirse con la terapia combinada, las concentraciones de insulina no son significativamente diferentes que con la administración solo de insulina. Por lo tanto, debido al mayor costo, posibilidad de interacciones medicamentosas, efectos colaterales y complicaciones, y por el menor cumplimiento cuando se usan los dos medicamentos, no se recomienda el tratamiento combinado en forma rutinaria.

Pueden usarse en forma eficaz otras combinaciones, incluyendo metformin y sulfonilureas¹¹⁸ o acarbosa y cualquiera de los otros agentes hipoglucemiantes,¹¹⁹ aunque con mayor costo y riesgo de hipoglucemia que con la insulina sola.

EJERCICIO

Las prescripciones de ejercicio para los pacientes con DMNID tienen por objeto disminuir el peso corporal, aumentar la sensibilidad a la insulina y mejorar la condición cardiovascular. Debido a que los pacientes con DMNID tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, los enfermos que comienzan un nuevo esquema de ejercicio deben someterse a un estudio electrocardiográfico y, si es necesario, a una prueba de estrés con ejercicio. Al igual que los pacientes con DMID y neuropatía periférica, los enfermos con DMNID y neuropatía, pies insensibles o circulación limitada tienen mayor riesgo de sufrir traumatismos en los pies durante los deportes de alto impacto.

TRATAMIENTO INNOVADOR Y EXPERIMENTAL PARA LA DMNID

Se han desarrollado varios principios terapéuticos novedosos para tratar la DMNID. El péptido-I-(7-37) semejante a glucagon (GLP-I-[7-37]), un polipéptido natural que es procesado por las células intestinales L a partir de la molécula de preproglucagon, ha demostrado tener potentes efectos sobre la secreción y síntesis de insulina. Además, el GLP-I(7-37) inhibe la secreción de glucagon y quizá retrasa el vaciamiento gástrico, contribuyendo a su efecto reductor de la glucemia. Su administración intravenosa o subcutánea mejora la hiperglucemia en pacientes con DMNID sin riesgo de hipoglucemia.¹²⁶ Por último, se ha iniciado un estudio multicéntrico extenso, el Programa de Prevención de Diabetes, para determinar si es posible prevenir o retrasar la DMNID en voluntarios con riesgo alto por tener una tolerancia a la glucosa deteriorada.

COMA HIPEROSMOLAR, HIPERGLUCEMICO, NO CETOSICO

El coma hiperosmolar, hiperglucémico, no cetósico se asocia con hiperglucemia grave (> 600 mg/dl), pero por definición no con cetosis o cetoacidosis. La depleción de volumen es importante (con una deficiencia promedio de líquido de 25 por ciento del agua corporal total) y la osmolaridad sérica es mayor de 350 mOsm/kg. La combinación de una enfermedad, medicamentos o tratamiento nutricional que exacerbe en forma aguda la hiperglucemia (v.gr., tratamiento esteroideo o alimentación por sonda con soluciones de carbohidratos concentrados) con la falla o incapacidad para sustituir las pérdidas de líquidos, precipita deshidratación grave, obnubilación y, al final, estado de coma. Es necesario identificar y tratar los efectos precipitantes, incluyendo las infecciones. La deshidratación hiperosmolar se trata con solución salina hipotónica (al medio normal) para reemplazar tanto los solutos como el agua libre. La infusión de insulina en dosis bajas es eficaz para disminuir la concentración de glucosa. A diferencia de la cetoacidosis diabética, la mortalidad por el coma hiperosmolar, hiperglucémico, no cetósico puede ser hasta del 50 por ciento, lo que quizá se explique por la edad de las personas afectadas y por la gravedad de los factores precipitantes. Después de que se trata el episodio inicial con frecuencia los pacientes no requieren ya insulina.

Complicaciones

Todas las formas de diabetes mellitus se acompañan de un espectro semejante de complicaciones microvasculares y neurológicas. Las complicaciones como la retinopatía y la nefropatía son específicas de la diabetes; por el contrario, las complicaciones macrovasculares, incluyendo la enfermedad cardíaca, vascular periférica y cerebrovascular, ocurren también en población no diabética. Sin embargo, el riesgo de enfermedades macrovasculares en la población diabética es mayor que en la población general.

El desarrollo de complicaciones a largo plazo en el paciente diabético transforma una enfermedad metabólica

relativamente benigna, aunque difícil de manejar, en un padecimiento devastador con gran morbilidad. La evolución clínica de los pacientes con DMID suele incluir alteraciones visuales o ceguera, insuficiencia renal y trastornos vasculares [ver tabla 13]. El riesgo de sufrir estas complicaciones se reduce 35 a 76 por ciento con el tratamiento intensivo de la diabetes [ver antes, Metas del tratamiento para la glucemia: DCCT].

Tabla 13 Evolución clínica de la DMID en la época de la insulina	
Trastorno	Prevalencia acumulada (%)
Deterioro visual	14
Ceguera	16
Insuficiencia renal	35
Enfermedad cerebrovascular	10
Amputación	12
Infarto del miocardio	25
Supervivencia promedio después del diagnóstico	36 años
Edad promedio de muerte	49 años
Mortalidad después de los 25 años de edad, comparada con no diabéticos	20:1

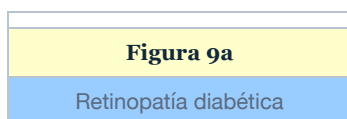
Aunque la incidencia de las complicaciones específicas puede variar un poco en cada tipo de diabetes, su expresión clínica es idéntica. La causa del gran número de complicaciones no se conoce. Sin embargo, debido a que ocurren en formas de diabetes que son diferentes desde el punto de vista genético pero que tienen un trastorno metabólico en común, es posible que alguna de las características metabólicas de la diabetes sea la que ocasione las complicaciones. No se sabe si la hiperglucemia per se causa estas complicaciones, quizá por glucosilación de las proteínas de la membrana o por otros mecanismos. Estudios intervencionistas realizados en modelos animales apoyan el papel central de la hiperglucemia para causar complicaciones específicas de la diabetes (la llamada hipótesis de la glucosa), y aún más los resultados del DDCT. Un estudio semejante al DCCT realizado en japoneses apoya un beneficio semejante del tratamiento intensivo sobre las complicaciones a largo plazo de la DMNID.¹⁰⁸

Se han identificado otros factores de riesgo para las complicaciones de la diabetes además de la hiperglucemia. El más poderoso es la duración de la enfermedad. La hipertensión es un factor de riesgo para la nefropatía, y el embarazo (en la DMID) es un factor de riesgo para la progresión de la retinopatía.^{127,128} Por último, puede existir un componente genético que incluya el riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo.

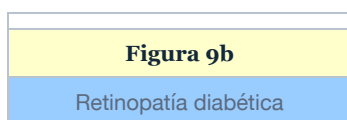
RETINOPATIA

Si la evolución de la diabetes es la suficiente, se desarrolla retinopatía en casi todos los pacientes con DMID y en la mayoría de los que tienen DMNID. Después de 15 años de evolución con tratamiento convencional, más del 95 por ciento de los enfermos con DMID tienen retinopatía clínica.¹²⁷ La forma más frecuente de retinopatía es la no proliferativa (también llamada retinopatía de fondo). Comienza con la pérdida de los pericitos, las células que apoyan a los vasos de la retina y progresa para formar microaneurismas característicos que son visibles por oftalmoscopia directa [ver figura 9a]. Los microaneurismas, que miden 50 a 100 µm de diámetro, pueden ocurrir en cualquier parte de la retina, pero tienden a acumularse cerca de la mácula, la porción de la retina responsable de la visión central y de la agudeza visual. Se forman

hemorragias puntiformes (o de punto y mancha) cuando los microaneurismas sangran. La salida de suero ocasiona la formación de exudados duros. Estas lesiones suelen ser benignas hasta que ocurren cerca de la mácula y en número suficiente para causar edema macular, que puede lesionar la visión central y la agudeza visual.



Al progresar la retinopatía los capilares terminales se obstruyen y la retina sufre isquemia. Aparecen infartos de la capa nerviosa como exudados suaves (los llamados exudados algodanosos). En respuesta a la isquemia proliferan vasos de la superficie de la retina y hacia el vítreo, lo que explica el nombre de retinopatía proliferativa [ver figura 9b]. Los nuevos vasos son muy frágiles y pueden sangrar dentro del vítreo, causando pérdida temporal de la visión hasta que la sangre se reabsorbe. Los vasos proliferantes que son mayores de un cuarto del diámetro del disco óptico y que ocurren dentro de un diámetro de disco alrededor del mismo tienen más posibilidades de sangrar. Cuando la sangre del vítreo se reabsorbe se forman cicatrices, y la tracción sobre la retina puede ocasionar desprendimiento de la misma, con pérdida importante y permanente de la visión.



Se ha demostrado que el tratamiento con laser para la retinopatía proliferativa y el edema macular conserva la visión.^{130,131} El papel del internista y del oftalmólogo consiste en detectar y tratar los casos de retinopatía que requieren tratamiento con laser antes de que ocurra daño irreversible. Aunque la fotografía de fondo de ojo es la forma más sensible para detectar retinopatía, los oftalmólogos e incluso los internistas bien entrenados pueden detectarla.¹³² Es preferible realizar el examen con la pupila dilatada. Debido a que la retinopatía casi nunca ocurre antes de cinco años de evolución de la DMID, los estudios oftalmológicos periódicos deben iniciarse hasta ese momento. En vista de que la duración de la DMNID es mucho más difícil de establecer con seguridad, se recomienda realizar exámenes anuales, comenzando en el momento del diagnóstico. Se sabe que el embarazo es un factor de riesgo para la progresión de la retinopatía en la DMID, y se recomiendan los estudios oculares frecuentes durante este periodo. Por último, los pacientes con cicatrización y detritos importantes del vítreo y desprendimiento de la retina pueden ser sometidos a vitrectomía. Durante este procedimiento de alto riesgo se extirpan las cicatrices fibroproliferativas y si es posible se intenta pegar de nuevo la retina, remplazando el vítreo lleno de detritos con solución salina. En algunos casos seleccionados la vitrectomía puede restablecer la visión.¹³³

NEFROPATIA

La nefropatía es la complicación diabética que se asocia con mayor mortalidad. Mientras que la gran mayoría de los pacientes diabéticos desarrollan retinopatía, solo el 35 a 45 por ciento de los enfermos con DMID y menos del 20 por ciento de los que tienen DMNID sufren nefropatía clínica.^{134,135} Se ha identificado ya el mecanismo de progresión de la nefropatía. Esta comienza con excreción ligera de albúmina o microalbuminuria (concentración urinaria de albúmina de 30 a 300 mg/24 hr), tan pronto como a los cinco años de evolución de la DMID. Esta llamada nefropatía incipiente progresa a macroalbuminuria (i.e., niveles de albúmina en orina > 300 mg/24 hr medidos por medio de una tira reactiva de proteinuria positiva o por recolección de orina de 24 hr) con hipertensión asociada después de 12 a 20 años de duración de la DMID. Al final se desarrolla síndrome nefrótico y disminución en la velocidad de filtración glomerular

(VFG), que progresa a insuficiencia renal terminal (IRT) [ver figura 10].^{136,137} A diferencia del riesgo de retinopatía, el riesgo de nefropatía no continúa aumentando con la duración de la enfermedad.¹²⁷ Si no existe proteinuria por cinta reactiva (que es el indicador más confiable de nefropatía diabética), después de 25 a 30 años de duración de la diabetes, el riesgo de desarrollar nefropatía comienza a disminuir. La duración de la diabetes y quizá la historia familiar de hipertensión son factores de riesgo de nefropatía,¹³⁸ mientras que el control de la glucemia no se ha identificado en forma clara como un factor de riesgo. El control de hipertensión y el uso de dietas bajas en proteínas pueden disminuir la velocidad de deterioro de la VFG en las etapas tardías de la nefropatía.¹³⁹⁻¹⁴¹ El tratamiento intensivo de la diabetes disminuye la progresión y quizá previene el desarrollo de microalbuminuria y proteinuria positiva con cinta reactiva (concentración de albumina en orina > 300 mg/24 hr).^{8,145,146} No se sabe si el tratamiento intensivo de la diabetes afecta la progresión de la microalbuminuria a IRT.

Figura 10
Progreso de la nefropatía en la DMID

Los pacientes diabéticos con IRT pueden ser tratados con trasplante, hemodiálisis o diálisis peritoneal. La hemodiálisis se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y de hemorragia retiniana por las grandes fluctuaciones en la presión arterial y el uso de anticoagulantes. Por lo tanto, el trasplante y la diálisis peritoneal son los tratamientos preferidos.

NEUROPATIA

La neuropatía en la diabetes tiene manifestaciones muy diversas. La más frecuente es la neuropatía sensorimotora periférica simétrica, que se presenta como adormecimiento u hormigueo en los orfejos o pies. Los síntomas suelen ser poco molestos y no requieren tratamiento específico. Con frecuencia los pacientes mencionan que estos síntomas desaparecen con el tiempo, porque al empeorar la neuropatía las parestesias y disestesias son sustituidas por hipoestesia y anestesia. El pie insensible se vuelve vulnerable a los traumatismos, y las úlceras en pies neuropáticos son causa frecuente de hospitalización y amputación. En raros casos la neuropatía periférica es dolorosa, con disestesias que interfieren con el sueño y la actividad. Los antidepresivos tricíclicos, la fenitoína y la carbamacepina, suelen tener alguna eficacia en estos casos. Se ha demostrado que la capsaicina, un tratamiento tópico que depleta la sustancia P, neurotransmisor modulador del dolor a través de las fibras nociceptivas tipo C, tiene alguna eficacia.¹⁴⁷ Deben evitarse los narcóticos porque la posibilidad de adicción es alta. El DCCT demostró un beneficio importante del tratamiento intensivo en la neuropatía diabética.⁸ Para los pacientes cuyos pies tienen riesgo de ulceración, se ha demostrado que la educación para cuidar e inspeccionar los pies disminuye los traumatismos y las hospitalizaciones.¹⁴⁸

Entre otras formas de neuropatía periférica se incluyen las mononeuropatías, los síndromes de atrapamiento y la neuropatía autonómica. Las mononeuropatías, que por lo general son asimétricas, afectan nervios craneales o periféricos y se piensa que son secundarias a oclusión vascular, con infartos nerviosos subsecuentes. Los síndromes de atrapamiento, como el síndrome del túnel carpiano, ocurren con más frecuencia en diabéticos que en no diabéticos. Por último, la neuropatía autonómica puede afectar los sistemas gastrointestinal, cardiovascular y genitourinario. Los síndromes clínicos incluyen gastroparesia diabética, caracterizada por retraso en el vaciamiento gástrico, así como los siguientes síntomas: saciedad temprana, sensación de plenitud, náusea y vómito. La diarrea diabética se manifiesta por diarrea e incontinencia nocturnas que alternan con constipación. La neuropatía produce taquicardia en reposo con hipotensión postural. La neuropatía genitourinaria provoca impotencia e hipotonía, o atonía de la vejiga, lo que produce incontinencia por rebosamiento. La gastroparesia se trata en forma eficaz con metoclopramida, y la diarrea diabética con

clonidina;^{149,150} la impotencia puede manejarse con inyecciones de vasodilatadores en el pene o con prótesis implantables o equipos de vacío.^{151,152}

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular no es específica de la diabetes. Sin embargo, el riesgo de enfermedad cardíaca aumenta dos a casi 10 veces en la DMNID.¹⁵³ El riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en las mujeres diabéticas (comparadas con las no diabéticas) es incluso mayor que para los varones, porque la diabetes anula el efecto protector que normalmente confieren los estrógenos. Existen numerosos factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular asociada con DMNID, incluyendo obesidad, hipertensión, dislipidemia (reducción de LAD y LMBD altas con LBD pequeñas densas) e hiperglucemia. Un estudio de supervivencia de la cohorte del Estudio original de Framingham ha demostrado que la concentración de HbA_{1c} se asocia con la ocurrencia de enfermedad cardíaca en las mujeres, independientemente de los otros factores de riesgo conocidos.¹⁵⁴ El desarrollo de nefropatía tanto en la DMID como en la DMNID constituye un riesgo especial para mayor enfermedad coronaria.

La incidencia de enfermedad vascular periférica y cerebrovascular también está aumentada en pacientes con diabetes, y estos trastornos originan una gran morbilidad entre los pacientes diabéticos. La combinación de neuropatía periférica y enfermedad vascular periférica provoca un aumento de 40 veces en el riesgo de amputaciones en la población diabética en relación con la población general.

Reconocimientos

Figuras 1, 3, 6, 8 y 10 Janet Betries.

Figuras 2, 4, 5 y 9 Andy Christie.

Tabla 1 Adaptada de "Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance", por la National Diabetes Data Group, en *Diabetes* 28: 1039, 1979. Utilizada con autorización.

Tabla 2 Datos de intolerancia a la glucosa derivados de "Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance and Plasma Glucose Levels in U.S. Population Aged 20-74 Yr" por M.I. Harris, W.C. Hadeen, W.C. Knowler y cols, en *Diabetes* 36: 523, 1987. Utilizado con autorización.

Bibliografía

1. Banting FG, Best CH, Collip JB, et al: Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 12:141, 1922
2. Burrow GN, Hazlett BE, Phillips MJ: A case of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 306:340, 1982 [PMID 7033790]
3. Zinman B: The physiologic replacement of insulin. *N Engl J Med* 321:363, 1989

4. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, et al: [Lys(B28), Pro(B29)]-Human insulin. *Diabetes* 43:396, 1994 [PMID 8314011]
5. Nathan DM, Fogel H, Norman D, et al: Long-term metabolic and quality of life results with pancreatic/renal transplantation in insulin-dependent diabetes mellitus. *Transplantation* 52:85, 1991 [PMID 1858159]
6. Robertson AP: Pancreatic and islet transplantation for diabetes-cures or curiosities? *N Engl J Med* 327:1861, 1992
7. Lanza RP, Sullivan SJ, Chick WL: Islet transplantation with immunoisolation. *Diabetes* 41:1503, 1992 [PMID 1446791]
8. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 329:977, 1993
9. Gough DA, Armour JC: Development of the implant glucose sensor-what are the prospects and why is it taking so long? *Diabetes* 44:1005, 1995
10. Selam J-L, Micossi P, Dunn FL, et al: Clinical trial of programmable implantable insulin pump for type I diabetes. *Diabetes Care* 15:877, 1992
11. Himsworth HP: Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin insensitive types. *Lancet* 1:117, 1936
12. Eisenbarth GS: Type I diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 314:1360, 1986
13. Leahy JL: Natural history of b-cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care* 13:992, 1990
14. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:1039, 1979
15. Neufield M, Maclaren NK, Blizzard RM: Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)* 60:355, 1981
16. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20:1183, 1997
17. LaPorte R, Matsushima M, Chang YF: Prevalence and incidence of insulin-dependent diabetes. *Diabetes in America*, 2nd ed. Harris M, Ed. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, NIH Publication No 95-1468, 1995, p 37 [see [Web link](#)]
18. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, et al: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20-74 yr. *Diabetes* 36:523, 1987
19. King H, Zimmet P: Trends in the incidence and prevalence of diabetes: non-insulin dependent diabetes mellitus. *World Health Stat Q* 41:190, 1988 [PMID 2466380]
20. Bennett PH, Bogardus C, Tuomilehto J, et al: Epidemiology and natural history of NIDDM: nonobese and obese. *International Textbook of Diabetes*. Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, et al, Eds. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, England, 1992, p 148
21. Hartz AJ, Rupley DC, Rimm AA: The association of girth measurements with disease in 32,856 women. *Am J Epidemiol* 119:71, 1984 [PMID 6691337]

22. Savage PJ, Bennett PH, Senter RG, et al: High prevalence of diabetes in young Pima Indians: evidence of phenotypic variation in a genetically isolated population. *Diabetes* 28:937, 1979 [PMID 478185]
23. Zimmet P, Taft P, Guinea A, et al: The high prevalence of diabetes mellitus on a Central Pacific island. *Diabetologia* 13:111, 1977 [PMID 852640]
24. Rowley MJ, MacKay IR, Chen Q-Y, et al: Antibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate major types of diabetes mellitus. *Diabetes* 41:548, 1992 [PMID 1607079]
25. Greenbaum CJ, Palmer JP, Nagataki S, et al: Participating labs improved specificity of ICA assays in the Fourth International Immunology of Diabetes Exchange Workshop. *Diabetes* 41:1570, 1992 [PMID 1446798]
26. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, et al: A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 371:130, 1994 [PMID 8072542]
27. Oats JN, Beischer NA, Grant PT: The emergence of diabetes and impaired glucose tolerance in women who had gestational diabetes. *Gestational Diabetes*. Weiss PA, Coustan DR, Eds. Springer-Verlag, New York, 1988, p 199
28. Tattersall RB: Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 43:339, 1974
29. Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, et al: Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 356:162, 1992 [PMID 1545870]
30. Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, et al: A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 330:962, 1994
31. Jarrett JJ, McCartney P, Keen H: The Bedford survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 22:79, 1982
32. Fuller JH, McCartney P, Jarrett RJ, et al: Hyperglycaemia and coronary heart disease: the Whitehall Study. *J Chron Dis* 32:721, 1979
33. Ziegler AG, Herskowitz RD, Jackson RA, et al: Predicting type I diabetes. *Diabetes Care* 13:762, 1990 [PMID 2201499]
34. Faustman D, Eisenbarth G, Daley J, et al: Abnormal T-lymphocyte subsets in type I diabetes. *Diabetes* 38:1462, 1989 [PMID 2533573]
35. Palmer JP, McCulloch DK: Prediction and prevention of IDDM-1991. *Diabetes* 40:943, 1991 [PMID 1860558]
36. Baekkeskov S, Aanstoot H-J, Christgau S, et al: Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 347:151, 1990 [PMID 1697648]
37. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al: Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 45:926, 1996 [PMID 8666144]

38. Roep BO: T-cell responses to autoantigens in IDDM: the search for the Holy Grail. *Diabetes* 45:1147, 1996
39. Barnett AH, Eff C, Leslie RDG, et al: Diabetes in identical twins: a study of 200 pairs. *Diabetologia* 20:87, 1981 [PMID 7193616]
40. Thomson G, Robinson WP, Kuhner MK: Genetic heterogeneity, modes of inheritance, and risk estimates for a joint study of Caucasians with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 43:799, 1988 [PMID 3057885]
41. Baisch JM, Weeks T, Giles R, et al: Analysis of HLA-DQ genotypes and susceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 322:1836, 1990 [PMID 2348836]
42. Yalow RS, Berson SA: Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects: determinations by a new sensitive immuno-assay technique. *Diabetes* 9:254, 1960
43. Yalow RS, Berson SA: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 39:1157, 1960
44. Rahier J, Goebbels RM, Henquin JC: Cellular composition of the human diabetic pancreas. *Diabetologia* 24:366, 1983 [PMID 6347784]
45. Reaven GM, Bernstein R, Davis B, et al: Nonketotic diabetes mellitus: insulin deficiency or insulin resistance? *Am J Med* 60:80, 1976
46. Moller DE, Flier JS: Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 325:938, 1991 [PMID 1881419]
47. Sun XJ, Rothenberg P, Kahn CR, et al: Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. *Nature* 352:73, 1991 [PMID 1648180]
48. DeFronzo RA: The triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37:667, 1988
49. Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, et al: Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab* 42:222, 1976 [PMID 1262429]
50. Yoshioka N, Kuzuya T, Matsuda A, et al: Effects of dietary treatment on serum insulin and proinsulin response in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes* 38:262, 1989 [PMID 2644145]
51. Cerasi E, Luft R: The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol* 55:278, 1967 [PMID 5338206]
52. Leahy JL, Bonner-Weir S, Weir GC: Abnormal glucose regulation of insulin secretion in models of reduced B-cell mass. *Diabetes* 33:667, 1984 [PMID 6203798]
53. Turner RC, Holman RR: Beta cell function during insulin or chlorpropamide treatment of maturity-onset diabetes mellitus. *Diabetes* 27(suppl 1):241, 1978
54. Andrews WJ, Vasquez B, Nagulesparan M, et al: Insulin therapy in obese, non-insulin-dependent diabetes induces improvements in insulin action and secretion that are maintained for two weeks after insulin withdrawal. *Diabetes* 33:634, 1984 [PMID 6376219]

55. Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, et al: The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 34:222, 1985 [PMID 3882489]
56. Blackshear PJ, Shulman GI, Roussel AM, et al: Metabolic response to three years of continuous, basal rate intravenous insulin infusion in type II diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 61:753, 1985 [PMID 3897260]
57. Lillioja S, Mott DM, Howard BV, et al: Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action: longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *N Engl J Med* 318:1217, 1988 [PMID 3283552]
58. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, et al: Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 113:909, 1990 [PMID 2240915]
59. O'Rahilly S, Turner RC, Matthews DR: Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 318:1225, 1988 [PMID 3283553]
60. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, et al: Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 321:337, 1989 [PMID 2664520]
61. Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, et al: Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM: evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first-degree NIDDM relative. *JAMA* 273:1855, 1995 [PMID 7776502]
62. Ullrich A, Bell JR, Chen EY, et al: Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. *Nature* 313:756, 1985 [PMID 2983222]
63. Foster DW, McGarry JD: The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 309:159, 1983 [PMID 6408476]
64. Gerich JE, Lorenzi M, Bier DM, et al: Prevention of human diabetic ketoacidosis by somatostatin: evidence for an essential role of glucagon. *N Engl J Med* 292:985, 1975 [PMID 804137]
65. Effects of age, duration and treatment of insulin-dependent diabetes mellitus on residual b-cell function: observations during eligibility testing for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The DCCT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 65:30, 1987
66. Podolsky S: Hyperosmolar nonketotic coma in the elderly diabetic. *Med Clin North Am* 62:815, 1978
67. Mitrakou A, Kelley D, Veneman T, et al: Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes* 39:1381, 1990 [PMID 2121568]
68. Holman RR, Turner RC: The basal plasma glucose: a simple relevant index of maturity-onset diabetes. *Clin Endocrinol* 14:279, 1980
69. Nathan DM, Singer DE, Godine JE, et al: Retinopathy in older type II diabetics: association with glucose control. *Diabetes* 35:797, 1986 [PMID 3721064]
70. Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, et al: Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med* 311:953, 1984 [PMID 6472421]

71. Singer DE, Samet JH, Coley CM, et al: Screening for diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 109:639, 1988 [PMID 3138934]
72. Cahill GF Jr, Etzwiler LD, Freinkel N: "Control" and diabetes (editorial). *N Engl J Med* 294:1004, 1976 [PMID 1256496]
73. Siperstein MD, Foster DW, Knowles HC, et al: Control of blood glucose and diabetic vascular disease (editorial). *N Engl J Med* 296:1060, 1977
74. Ingelfinger FJ: Debates on diabetes. *N Engl J Med* 296:1228, 1977
75. Ballantyne AJ, Loewenstein A: The pathology of diabetic retinopathy. *Trans Ophthalmol UK* 63:95, 1943
76. Kimmelstiel P, Wilson C: Inter-capillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 12:83, 1936
77. Engerman R, Bloodworth JM Jr, Nelson S: Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control. *Diabetes* 26:760, 1977
78. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 102:520, 1984
79. Nathan DM: Modern management of insulin-dependent diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 72:1365, 1988
80. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, et al: The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 310:341, 1984
81. Management of diabetes mellitus in pregnancy. ACOG Technical Bulletin 92:1, 1986
82. Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, et al: Prevention of congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes Care* 6:219, 1983
83. Jovanovic L, Druzin M, Peterson CM: Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin-dependent diabetic women as compared with normal control subjects. *Am J Med* 71:921, 1981 [PMID 7032287]
84. Nathan DM: Inferences and implications: do results from the Diabetes Control and Complications Trial apply in NIDDM? *Diabetes Care* 18:251, 1995
85. Malone JL, Rosenbloom AL, Grgic A, et al: The role of urine sugar in diabetic management. *Am J Dis Child* 130:1324, 1976 [PMID 998574]
86. Frishman D, Ardito DM, Graham SM: Performance of glucose monitors. *Lab Med* 23:179, 1992
87. Larsen ML, Horder M, Mogensen EF: Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 323:1021, 1990 [PMID 2215560]
88. Halle J-P, Lambert J, Lindmayer I, et al: Twice-daily mixed regular and NPH insulin injections with new jet injector versus conventional syringes: pharmacokinetics of insulin absorption. *Diabetes Care* 9:279, 1986

89. Rizza RA, Gerich JE, Haymond MW, et al: Control of blood sugar in insulin-dependent diabetes: comparison of an artificial endocrine pancreas, continuous subcutaneous insulin infusion, and intensified conventional insulin therapy. *N Engl J Med* 303:1313, 1980 [PMID 7001229]
90. Nathan DM, Lou P, Avruch J: Intensive conventional and insulin pump therapies in adult type I diabetes: a crossover study. *Ann Intern Med* 97:31, 1982 [PMID 7046554]
91. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *Am J Med* 90:450, 1991
92. Nathan DM, Dunn FL, Bruch J, et al: Postprandial insulin profiles with implantable pump therapy may explain decreased frequency of severe hypoglycemia, compared with intensive subcutaneous regimens, in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Am J Med* 100:412, 1996 [PMID 8610727]
93. Nutritional recommendations and principles for individuals with diabetes mellitus: 1986 position statement. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 10:126, 1987
94. Jenkins DJA, Wolever TMS, Wong GS, et al: Glycemic responses to foods: possible differences between insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetics. *Am J Clin Nutr* 40:971, 1984
95. Faich GA, Fishbein HA, Ellis SE: The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. *Am J Epidemiol* 117:551, 1983 [PMID 6405612]
96. Page M, Alberti KGMM, Greenwood R, et al: Treatment of diabetic coma with continuous low-dose infusion of insulin. *Br Med J* 2:687, 1974 [PMID 4855253]
97. Adroque HJ, Wilson H, Boyd AE, et al: Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 307:1603, 1982 [PMID 6815530]
98. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE: Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 105:836, 1986 [PMID 3096181]
99. Keller U, Berger W: Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Diabetes* 29:87, 1980 [PMID 6766411]
100. Cryer PE, Gerich JE: Glucose counterregulation, hypoglycemia, and intensive insulin therapy in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 313:232, 1985 [PMID 2861565]
101. Consensus statement on self-monitoring of blood glucose. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 10:95, 1987
102. Bolli G, De Feo P, Compagnucci P, et al: Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus: interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes* 32:134, 1983 [PMID 6337896]
103. Amiel SA, Tamborlane WV, Simonson DC, et al: Defective glucose counterregulation after strict glycemic control of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 316:1376, 1987 [PMID 3553949]

104. Cranston I, Lomas J, Maran A, et al: Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 344:283, 1994 [PMID 7914259]
105. Faustman D, Coe C: Prevention of xenograft rejection by masking donor HLA class I antigens. *Science* 252:1700, 1991 [PMID 1710828]
106. Scharp DW, Lacy PE, Santiago JV, et al: Insulin independence after islet transplantation into type I diabetic patient. *Diabetes* 39:515, 1990 [PMID 2108071]
107. Cyclosporin-induced remission of IDDM after early intervention. The Canadian-European Randomized Control Trial Group. *Diabetes* 37:1514, 1988
108. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28:103, 1995 [PMID 7587918]
109. Hadden DR, Montgomery DAD, Skelly RJ, et al: Maturity onset diabetes mellitus: response to intensive dietary management. *Br Med J* 3:276, 1975 [PMID 1148773]
110. Long SD, O'Brien K, MacDonald KG Jr, et al: Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes: a longitudinal interventional study. *Diabetes Care* 17:372, 1994 [PMID 8062602]
111. Wing RR, Jeffery RW: Outpatient treatments of obesity: a comparison of methodology and clinical results. *Int J Obes* 3:261, 1979 [PMID 395116]
112. Wing RR, Marcus MD, Epstein LH, et al: Type II diabetic subjects lose less weight than their overweight nondiabetic spouses. *Diabetes Care* 10:563, 1987
113. Allen BT, DeLong ER, Feussner JR: Impact of glucose self-monitoring on non-insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 13:1044, 1990
114. Singer DE, Coley CM, Samet JH, et al: Tests of glycemia in diabetes mellitus: their use in establishing diagnosis and in treatment. *Ann Intern Med* 110:125, 1989 [PMID 2642375]
115. Groop LC: Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 15:737, 1992
116. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult onset diabetes: supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. University Group Diabetes Program. *Diabetes* 25:1129, 1976
117. Bailey CJ: Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 15:755, 1992
118. DeFronzo RA, Goodman AM: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333:541, 1995 [PMID 7623902]
119. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, et al: The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 121:928, 1994 [PMID 7734015]

120. Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, et al: Effects of troglitazone, a new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy. *Diabetes Care* 19:151, 1996 [PMID 8718436]
121. Glaser B, Leibovich G, Neshier R, et al: Improved beta-cell function after intensive insulin treatment in severe non-insulin-dependent diabetes. *Acta Endocrinol* 118:365, 1988 [PMID 3293339]
122. Nathan DM, Roussel A, Godine JE: Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized double-blind study. *Ann Intern Med* 108:334, 1988 [PMID 3124685]
123. Colwell JA: The feasibility of intensive insulin management in non-insulin-dependent diabetes mellitus: implications of the Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in NIDDM. *Ann Intern Med* 124:131, 1996
124. Diehl AK, Sugarek NJ, Bauer RL: Medication compliance in non-insulin-dependent diabetes: a randomized comparison of chlorpropamide and insulin. *Diabetes Care* 8:219, 1985 [PMID 3891264]
125. Peters AL, Davidson MB: Insulin plus a sulfonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 115:45, 1991 [PMID 1828656]
126. Nathan DM, Schreiber E, Fogel H, et al: Insulinotropic action of glucagon-like peptide-I-(7-37) in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 15:270, 1992 [PMID 1547685]
127. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, et al: Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 317:1390, 1987 [PMID 3317040]
128. Klein BEK, Moss SE, Klein R: Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 13:34, 1990
129. Palmberg P, Smith M, Waltman S, et al: The natural history of retinopathy in insulin-dependent juvenile-onset diabetes. *Ophthalmology* 88:613, 1981 [PMID 7267029]
130. Aiello LP, Avery RL, Arrig PG, et al: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 331:1480, 1994 [PMID 7526212]
131. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS report number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 88:583, 1981
132. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 98:766, 1991
133. Nathan DM, Fogel HA, Godine JE, et al: Role of diabetologist in evaluating diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 14:26, 1991 [PMID 1991432]
134. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Group. *Arch Ophthalmol* 103:1644, 1985
135. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, et al: Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 25:496, 1982

136. Humphrey LL, Ballard DJ, Frohnert PP, et al: Chronic renal failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med* 111:788, 1989 [PMID 2817626]
137. Viberti GC, Jarrett RJ, Mahmud U, et al: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1:1430, 1982 [PMID 6123720]
138. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, et al: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318:140, 1988 [PMID 3336401]
139. Cohen D, Dodds R, Viberti G: Effect of protein restriction in insulin-dependent diabetics at risk of nephropathy. *Br Med J* 294:295, 1987
140. Mogensen CE: Long-term antihypertensive treatment inhibits progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 285:685, 1982
141. Vasquez B, Flock EV, Savage PJ, et al: Sustained reduction of proteinuria in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes following diet-induced reduction of hyperglycaemia. *Diabetologia* 26:127, 1984 [PMID 6714534]
142. Marre M, Chatellier G, Leblanc H, et al: Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 297:1092, 1988 [PMID 2848604]
143. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329:1456, 1993 [PMID 8413456]
144. Sano T, Kawamura T, Matsumae H, et al: Effects of long-term enalapril treatment on persistent micro-albuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 17:420, 1994 [PMID 8062609]
145. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T: Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 2:1300, 1986 [PMID 2878175]
146. Reichard P, Rosenqvist U: Nephropathy is delayed by intensified insulin treatment in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and retinopathy. *J Intern Med* 226:81, 1989 [PMID 2671247]
147. Donofrio PD, Walker FO, Hunt VP, et al: Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin: a multicenter, double-blind, vehicle controlled study. *Arch Intern Med* 151:2225, 1991
148. Kitzelman DK, Slemenda CW, Langefeld CD, et al: Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 119:36, 1993
149. Snape WJ, Battle WM, Schwartz SS, et al: Metoclopramide to treat gastroparesis due to diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 96:444, 1982 [PMID 7065559]
150. Fedorak RN, Field M, Chang EB: Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Ann Intern Med* 102:197, 1985 [PMID 3966758]
151. . Chen J, Godschalk M, Katz PG, et al: The lowest effective dose of prostaglandin E₁ as treatment for erectile dysfunction. *J Urol* 153:80, 1995 [PMID 7966797]

152. Scott FB, Fishman IJ, Light JK: An inflatable penile prosthesis for treatment of diabetic impotence. *Ann Intern Med* 92:340, 1980 [PMID 7356228]
153. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease: the Framing ham Study. *JAMA* 241:2035, 1979 [PMID 430798]
154. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, et al: Association of HbA_{1c} with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 41:202, 1992 [PMID 1733810]

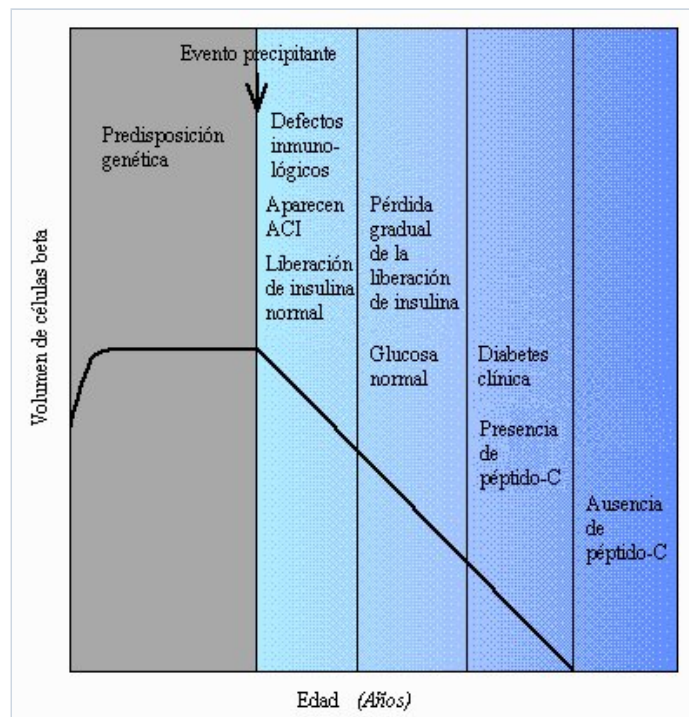


Figura 1 Fases del desarrollo de la DMID y volumen de células beta Gráfica que compara las fases de desarrollo de la DMID y el volumen hipotético de las células beta. Aunque en forma característica la DMID tiene un inicio clínico súbito, éste es precedido por un largo periodo preclínico asintomático. Este periodo puede ser desencadenado por algún evento ambiental en un individuo con predisposición genética. Durante el periodo preclínico las células beta productoras de insulina se destruyen en forma progresiva y aparecen anticuerpos contra las células de los islotes (ACI) hasta una década antes de que aparezca la diabetes clínica. Esta ocurre cuando se ha destruido más del 90 por ciento de las células beta de los islotes o cuando los requerimientos de insulina exceden la capacidad secretora de la masa de células beta disminuida. Puede detectarse la destrucción completa de las células beta por medio de la ausencia de péptido C. La edad de inicio y el tiempo entre los eventos son variables; por ejemplo, la diabetes clínica puede aparecer entre cinco meses y 10 años después de la aparición de las alteraciones inmunológicas.

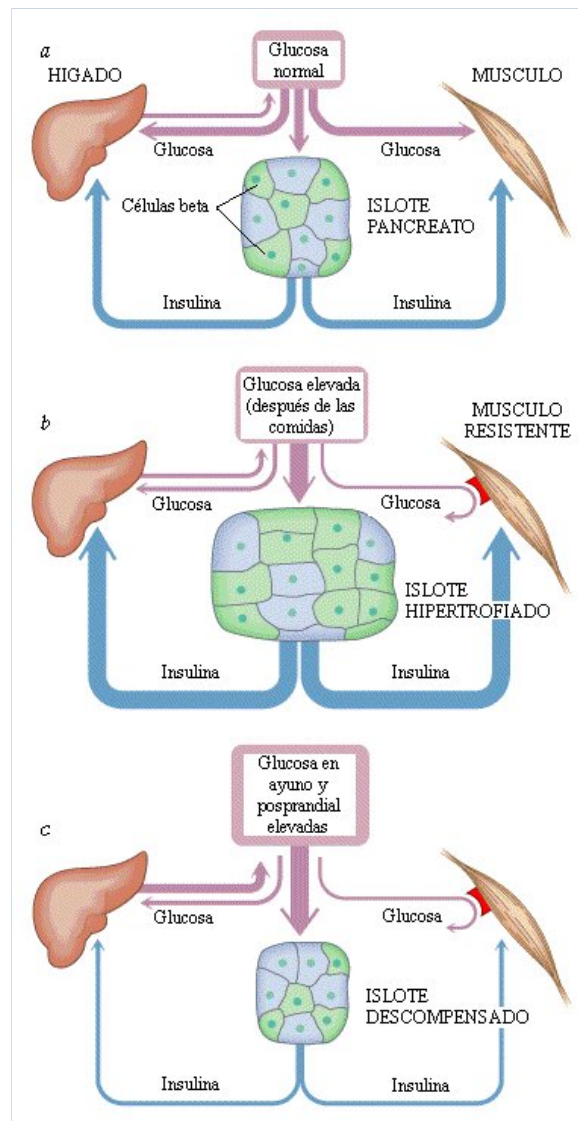


Figura 2 Patrones de secreción de insulina (a) En un individuo no diabético con sensibilidad normal a la insulina, la secreción de insulina es adecuada para mantener la homeostasis normal de la glucosa al promover la captación de glucosa por el hígado y los músculos, y por inhibir la liberación de glucosa hepática y muscular. En el estado en ayuno, la liberación de glucosa hepática mantiene una concentración sérica de glucosa normal y en el estado posprandial la glucosa se almacena en los músculos y el hígado. Las concentraciones de glucosa estimulan la secreción normal de insulina. (b) En individuos con resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, los islotes pancreáticos se hipertrofian y la secreción de insulina aumenta para mantener una captación adecuada de glucosa en el hígado y el músculo. Sin embargo, la captación de glucosa por el músculo se altera después de los alimentos y la salida de glucosa del hígado puede comenzar a aumentar. (c) Cuando los individuos que son resistentes a la insulina se descompensan (i.e., cuando la intolerancia a la glucosa progresa a diabetes), disminuye la función de las células beta, causando aumento en la liberación de glucosa hepática e hiperglucemia en ayuno y reduciendo aún más la captación muscular. Los niveles de glucosa elevados en forma crónica aumentan más la resistencia a la insulina y disminuyen la secreción de la misma, situación denominada glucotoxicidad. La corrección de las concentraciones de glucosa revierte en forma parcial el efecto dañino de la hiperglucemia.

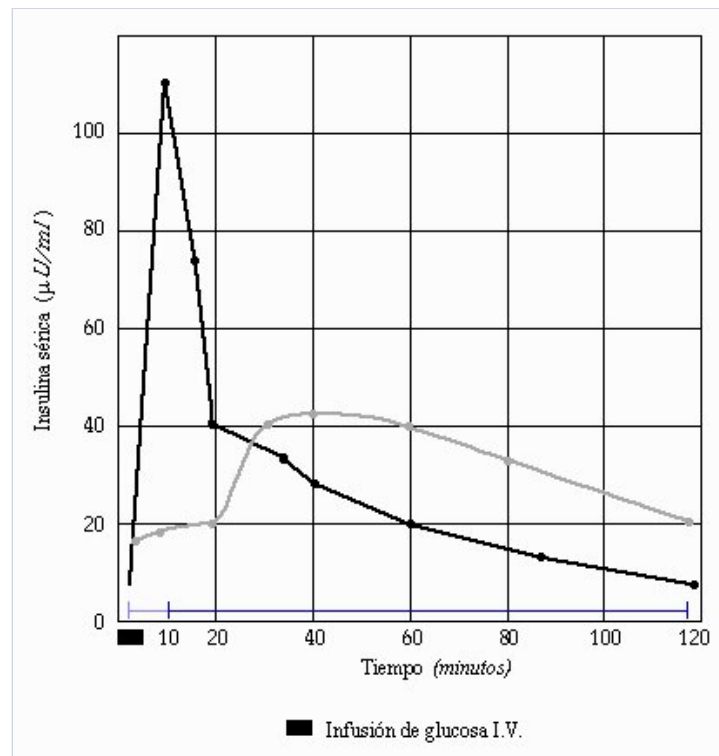


Figura 3 Fases de liberación de la insulina La figura de espiga y meseta (negro) representa el perfil de secreción de insulina en un individuo no diabético después de la administración de una prueba de tolerancia a la glucosa por vía intravenosa (0.5 g de dextrosa/kg de peso corporal en dos minutos). El perfil de secreción normal de insulina incluye una liberación rápida durante los primeros uno a tres minutos, llamada primera fase o aguda (línea punteada), que es seguida de una liberación más prolongada que comienza 10 minutos después de la infusión y que se denomina segunda fase (línea punteada en negritas). En el perfil de secreción de insulina de un paciente con DMNID (gris) la primera fase o espiga de la secreción desaparece. Puede observarse un perfil semejante durante las fases de desarrollo de la DMID, cuando los niveles de glucosa son aún normales.

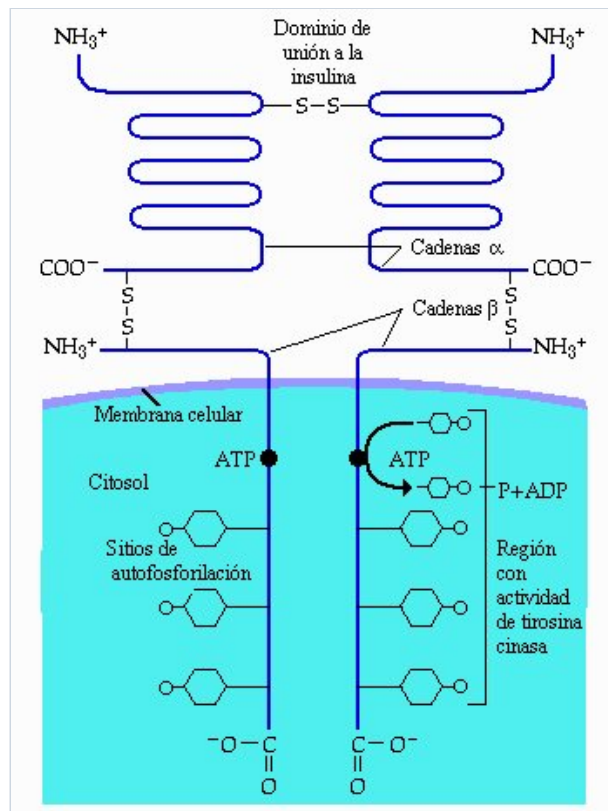


Figura 4 Receptor de la insulina El receptor de insulina es un heterodímero que consiste en dos cadenas alfa y dos cadenas β unidas por puentes disulfuro. Las cadenas alfa son extracelulares y contienen el dominio de unión a la insulina. Las cadenas β tienen un dominio transmembrana y un dominio intracelular con sitios de unión de trifosfato de adenosina (ATP) y actividad de tirosina cinasa. Después de que la insulina se fija al receptor, la tirosina cinasa promueve la autofosforilación en varios sitios receptores y cataliza la fosforilación de los residuos de tirosina en proteínas blanco. La fosforilación y defosforilación tienen un papel importante para mediar la actividad del receptor de insulina. Aunque no se ha identificado a los segundos mensajeros, es probable que la acción de la insulina dependa de una cascada de otras cinasas de serina y tirosina. P es fosfato, ADP es difosfato de adenosina.

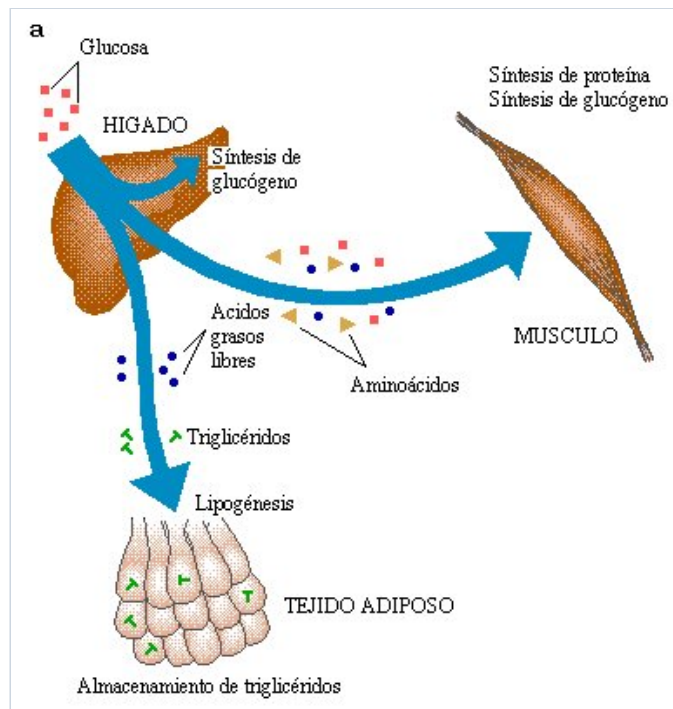


Figura 5a Relación entre insulina y glucagon (a) En los individuos no diabéticos en estado posprandial aumentan los niveles de insulina y disminuyen los de glucagon, por lo que predominan los efectos anabólicos de la insulina. Esto ocasiona almacén de triglicéridos en el tejido adiposo, síntesis de glucógeno con almacén de glucosa en el hígado y músculo, y almacén de aminoácidos como proteína muscular. (b) Los sujetos con DMID o DMNID tienen deficiencia de insulina y un exceso relativo de glucagon. En esta situación predominan efectos catabólicos, ocurriendo glucogenolisis y gluconeogénesis y menor captación muscular de glucosa, lo que produce hiperglucemia. La mayor lipólisis causa aumento en el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado, en donde por influencia del glucagon se convierten en cetonas. En la DMNID las concentraciones de insulina endógena suelen ser suficientes para suprimir la cetogénesis. La captación muscular de aminoácidos y la síntesis de proteínas están disminuidas. El aumento en la glucólisis y proteólisis muscular ocasiona la formación de lactato y alanina. Además, la mayor síntesis hepática de triglicéridos y la menor depuración de los mismos (secundarias a la disminución de la lipasa de lipoproteína sensible a insulina) provocan aumento en las cantidades de triglicéridos circulantes.

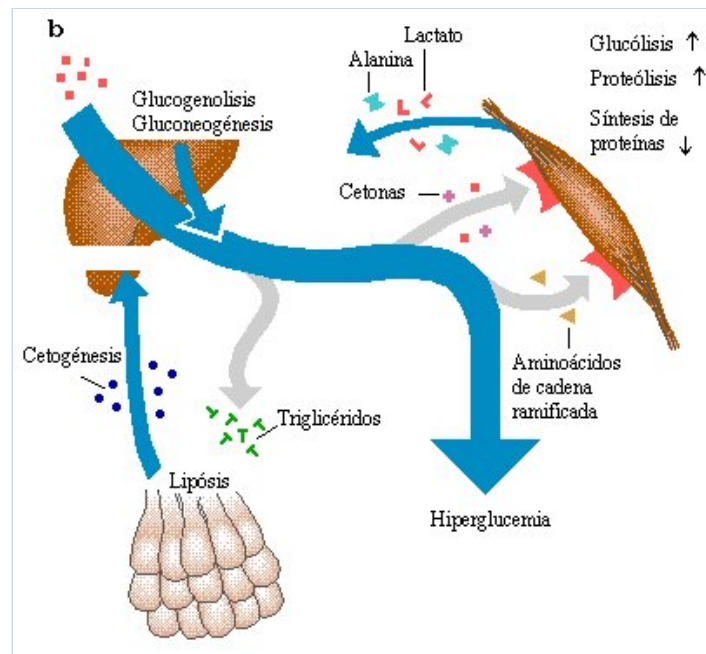


Figura 5b Relación entre insulina y glucagon (a) En los individuos no diabéticos en estado posprandial aumentan los niveles de insulina y disminuyen los de glucagon, por lo que predominan los efectos anabólicos de la insulina. Esto ocasiona almacén de triglicéridos en el tejido adiposo, síntesis de glucógeno con almacén de glucosa en el hígado y músculo, y almacén de aminoácidos como proteína muscular. (b) Los sujetos con DMID o DMNID tienen deficiencia de insulina y un exceso relativo de glucagon. En esta situación predominan efectos catabólicos, ocurriendo glucogenólisis y gluconeogénesis y menor captación muscular de glucosa, lo que produce hiperglucemia. La mayor lipólisis causa aumento en el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado, en donde por influencia del glucagon se convierten en cetonas. En la DMNID las concentraciones de insulina endógena suelen ser suficientes para suprimir la cetogénesis. La captación muscular de aminoácidos y la síntesis de proteínas están disminuidas. El aumento en la glucólisis y proteólisis muscular ocasiona la formación de lactato y alanina. Además, la mayor síntesis hepática de triglicéridos y la menor depuración de los mismos (secundarias a la disminución de la lipasa de lipoproteína sensible a insulina) provocan aumento en las cantidades de triglicéridos circulantes.

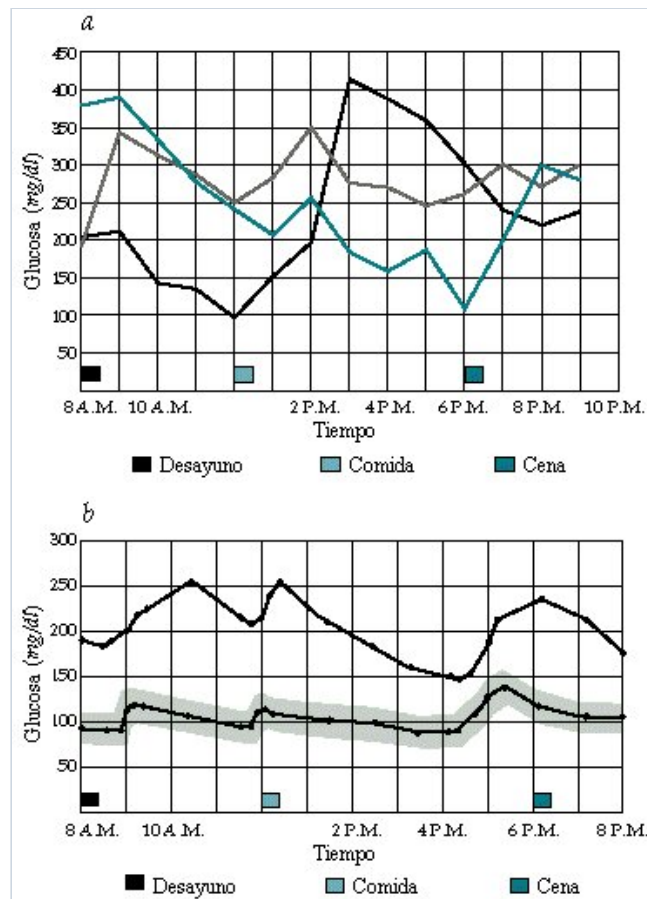


Figura 6 Resultados de diversos esquemas de administración de insulina En el centro de Investigación Clínica General de Massachusetts, se midieron las concentraciones séricas de glucosa cada hora en tres pacientes con DMID, cinco pacientes con DMNID y cinco personas no diabéticas. Se controló la actividad y dieta en todos los sujetos. (a) La gráfica muestra los perfiles de glucosa de los tres pacientes con DMID (curvas negra, gris y punteada), que fueron tratados con una combinación de insulinas de acción intermedia y rápida antes del desayuno y la cena (los cuadros indican los alimentos). Las concentraciones de glucosa son lábiles, incluso en un ambiente estable, con los esquemas de inyección de insulina convencionales. La variabilidad en la absorción de la insulina y en la combinación y absorción de los alimentos contribuyen, entre otros factores, a esta concentración de glucosa tan variable en la DMID. El ajuste de las dosis de insulina de acuerdo a la glucosa y los factores de la dieta mejoran el control de la glucemia. (b) La gráfica muestra el perfil de glucosa promedio (curva negra superior) de los cinco sujetos con DMNID que fueron tratados con insulina de acción intermedia antes del desayuno, y la glucosa promedio de los individuos no diabéticos (curva gris inferior); el área sombreada corresponde a ± 2 desviaciones estándar.

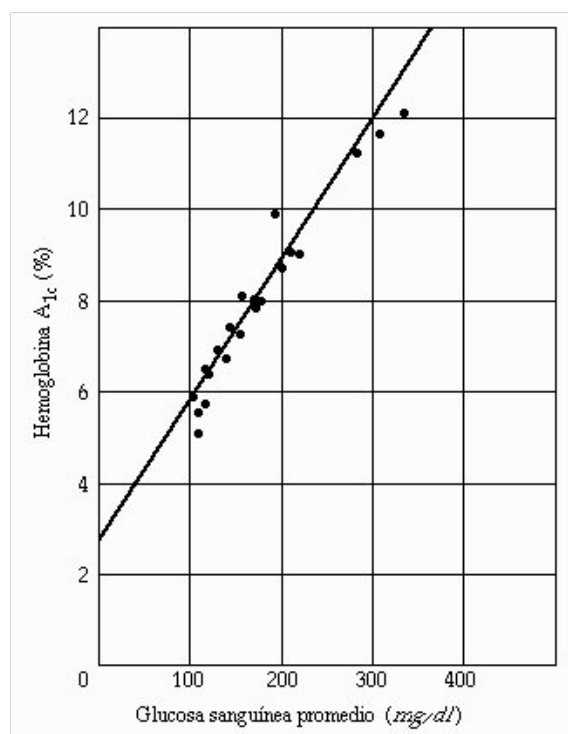


Figura 7 Relación entre hemoglobina glucosilada y glucemia Se midió la glucemia cuatro a seis veces al día (preprandial y posprandial) durante ocho semanas en 21 pacientes diabéticos. El promedio aritmético de todos los valores de glucemia (200 a 300 mediciones) de cada persona se graficó contra su nivel de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), medida por cromatografía líquida de alto rendimiento al final de las ocho semanas. Esta gráfica muestra la relación entre la HbA_{1c} y las concentraciones promedio de glucemia; el coeficiente de correlación es alto ($r = 0.958$).

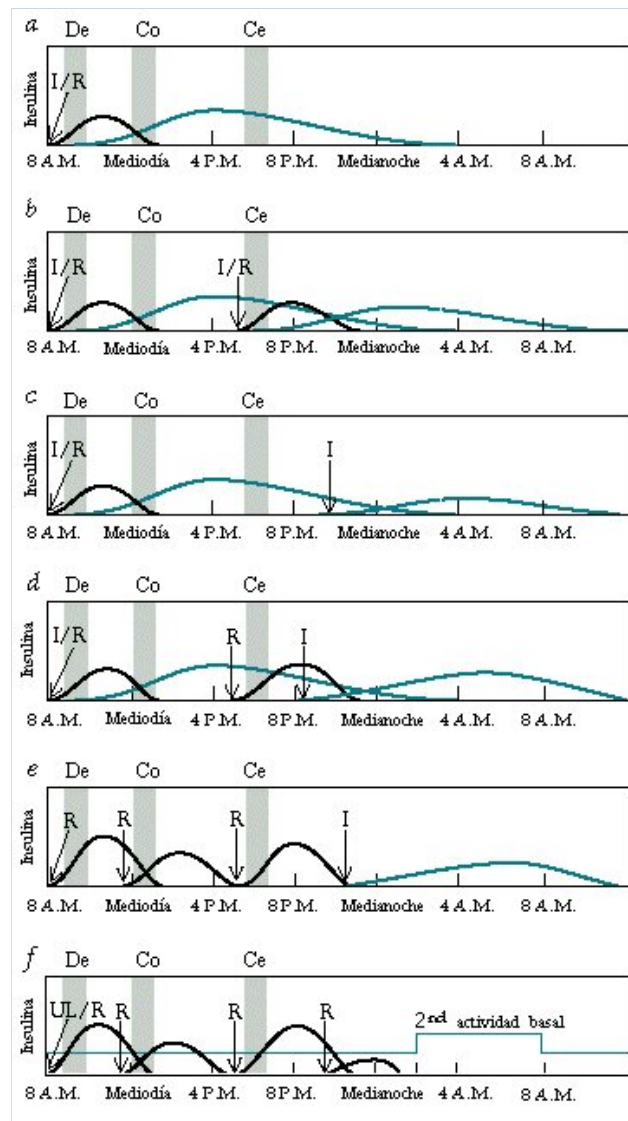


Figura 8 Esquemas de administración de insulina Pueden usarse diferentes fórmulas y combinaciones de insulina en los esquemas diarios para tratar de simular la fisiología normal. Estas gráficas muestran los perfiles de insulina de seis esquemas. (a) En el esquema mínimo, se administra una inyección mixta de insulina (de acción intermedia [I] y de acción rápida [R]) antes del desayuno. (La flecha indica al momento de la administración; De = desayuno, Co = comida, Ce = cena). La insulina de acción rápida es activa en la mañana (curva negra), mientras que la de acción intermedia alcanza su máximo en la tarde o al anochecer (curva gris). El paciente tiene más riesgo de hipoglucemia antes del desayuno y durante el final de la tarde, con frecuencia ocurre hiperglucemia en ayuno por menor acción de la insulina durante la noche. (b) En este esquema intermedio se aplica una inyección mixta de insulina I y R antes del desayuno y la cena. Además del riesgo de hipoglucemia antes de la comida y al final de la tarde, la administración precena de la insulina I predispone al paciente a sufrir hipoglucemia de las 2:00 a las 4:00 A.M. (c) Este esquema intermedio combina una inyección mixta de insulina I y R antes del desayuno con una inyección de insulina I antes de acostarse. La insulina I administrada al acostarse proporciona un control más eficaz y seguro de la glucemia por la noche; sin embargo, sin la insulina previa a la cena la glucemia puede aumentar a niveles no adecuados después de la cena. (d) En este esquema intensivo el sujeto recibe tres inyecciones: una inyección mixta antes del desayuno, insulina R antes de la cena e insulina I antes de acostarse. Todos los esquemas intensivos requieren de mayor vigilancia y se asocian con más riesgo de hipoglucemia. (e) Este esquema intensivo combina tres inyecciones preprandiales de insulina R con una inyección de insulina I antes de acostarse. Las dosis

preprandiales de insulina R se ajustan de acuerdo con la glucemia y los alimentos. (f) En este esquema intensivo, la insulina ultralenta (UL) o una bomba de insulina proporcionan la actividad basal. Para alcanzar niveles normales de glucosa en ayuno con frecuencia es necesario establecer una segunda actividad basal por medio de una mayor infusión de insulina, usando una bomba de insulina (casi siempre de 2:00 a 8:00 A.M.). La mayor infusión de insulina satisface los requerimientos de insulina durante la madrugada (el llamado fenómeno de madrugada) que puede ser una y media a dos veces más alto que la velocidad basal durante el día. Se administra insulina R antes de las comidas y en ocasiones antes de acostarse. En todos los esquemas anteriores, la insulina R debe administrarse 30 a 45 minutos antes de los alimentos a menos de que la glucemia preprandial sea menor a 70 mg/dl; si la glucemia es tan baja, el paciente debe comer de inmediato. En todos los esquemas las dosis de insulina regular se ajustan en función de los valores automedidos de glucemia preprandial. La insulina de acción prolongada puede también ajustarse de acuerdo con el patrón de los resultados de glucemia.



Figura 9a Retinopatía diabética (a) Esta fotografía del fondo de ojo demuestra retinopatía no proliferativa (o de fondo) en un paciente diabético, con microaneurismas (flechas) al final de los capilares. También pueden observarse hemorragias puntiformes (o de punto y mancha) (H) y exudados duros (C). Los exudados duros forman tres círculos distintos (denominados retinopatía circinada), que indican salida de las proteínas plasmáticas de los vasos anormales localizados en el centro de los tres círculos. Las lesiones en el área de la mácula (M) son más peligrosas porque pueden causar edema macular que requiere de tratamiento con laser. (b) En la retinopatía proliferativa, que suele ser un estadio tardío de la retinopatía, crecen nuevos vasos desde la retina hacia el vítreo. La fotografía del fondo de ojo demuestra vasos finos y tortuosos que se originan de varias áreas del disco (flechas). Con frecuencia los vasos forman arcos que característicamente tienen paredes delgadas y frágiles. Tienden a sangrar dentro del vítreo y las cicatrices que forman pueden ocasionar desprendimiento de la retina y pérdida de la visión. La proliferación en un disco de diámetro del disco óptico (denominada neovascularización del disco) es especialmente peligrosa, debido a que estos vasos tienen especial propensión a sangrar y formar cicatrices de tracción.



Figura 9b Retinopatía diabética (a) Esta fotografía del fondo de ojo demuestra retinopatía no proliferativa (o de fondo) en un paciente diabético, con microaneurismas (flechas) al final de los capilares. También pueden observarse hemorragias puntiformes (o de punto y mancha) (H) y exudados duros (C). Los exudados duros forman tres círculos distintos (denominados retinopatía circinada), que indican salida de las proteínas plasmáticas de los vasos anormales localizados en el centro de los tres círculos. Las lesiones en el área de la mácula (M) son más peligrosas porque pueden causar edema macular que requiere de tratamiento con laser. (b) En la retinopatía proliferativa, que suele ser un estadio tardío de la retinopatía, crecen nuevos vasos desde la retina hacia el vítreo. La fotografía del fondo de ojo demuestra vasos finos y tortuosos que se originan de varias áreas del disco (flechas). Con frecuencia los vasos forman arcos que característicamente tienen paredes delgadas y frágiles. Tienden a sangrar dentro del vítreo y las cicatrices que forman pueden ocasionar desprendimiento de la retina y pérdida de la visión. La proliferación en un disco de diámetro del disco óptico (denominada neovascularización del disco) es especialmente peligrosa, debido a que estos vasos tienen especial propensión a sangrar y formar cicatrices de tracción.

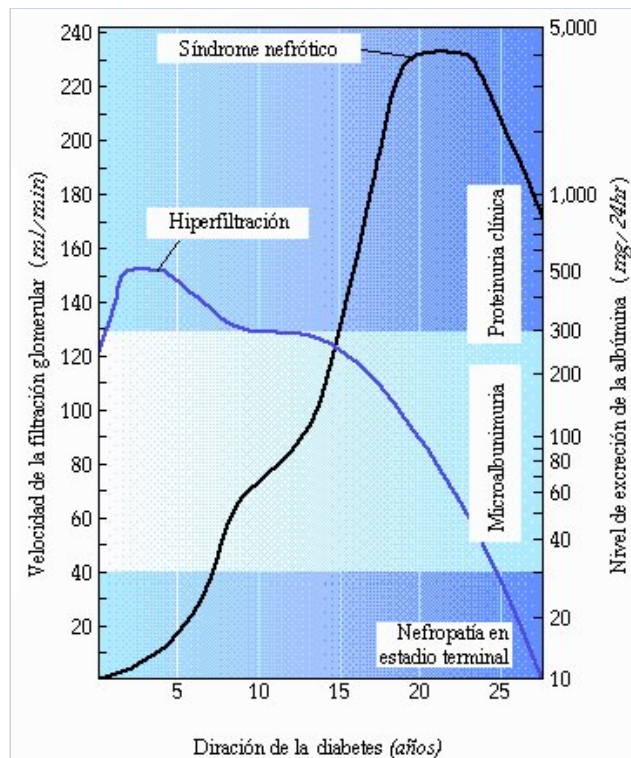


Figura 10 Progreso de la nefropatía en la DMID Esta gráfica muestra el progreso de la nefropatía en la DMID, medida por el aumento en la albuminuria (curva negra) y por la disminución de la velocidad de filtración glomerular (curva gris). La nefropatía comienza hasta durante los primeros cinco años de evolución de la DMID, con microalbuminuria (excreción de albúmina >30 mg/24 hr, quizá asociada con hiperfiltración glomerular, >140 ml/min). Los pacientes con hiperfiltración pueden tener mayor riesgo de microalbuminuria, también conocida como nefropatía incipiente. La nefropatía incipiente progresa a macroalbuminuria y a hipertensión asociada, y por último a síndrome nefrótico y reducción en la VFG. Todo el proceso ocurre en 15 a 25 años y termina en insuficiencia renal terminal. En la DMNID puede ocurrir un proceso semejante, aunque la evolución de la nefropatía puede ser más variable.

VII BASES GENETICAS PARA EL CLINICO

DR. BRUCE R. KORF, PH.D.

Genoma humano y enfermedad

Un gen es una secuencia ordenada de cuatro bases de nucleótidos en una molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) que codifica un producto funcional específico (i.e., una proteína o molécula de ácido ribonucleico [ARN]). El desarrollo de un ser humano desde una sola célula hasta la fase adulta está dirigido por el genoma humano, un grupo de alrededor de 80,000 genes que codifican las estructuras para un número incluso mayor de proteínas. Estas proteínas catalizan reacciones químicas, proporcionan las estructuras básicas de las células y tejidos, efectúan comunicación inter e intracelular y dirigen la secuencia ordenada de la diferenciación celular. En la actualidad se realiza un enorme esfuerzo por identificar todos los genes humanos y determinar su secuencia de bases. El Proyecto del Genoma Humano tiene por objeto producir un adelanto revolucionario en el conocimiento de la biología humana. Al final, permitirá identificar en su totalidad los complementos de las proteínas expresadas en cualquier tejido en cualquier momento del desarrollo.

La complejidad del genoma humano lo hace vulnerable a sufrir disfunción con cambios incluso leves en el contenido de información. Estos cambios se denominan mutaciones. El papel de la herencia en la enfermedad humana comenzó a descubrirse a principios del siglo XX con el redescubrimiento de las leyes de la herencia de Mendel. Durante los últimos años el estudio de la enfermedad genética se había enfocado a algunos padecimientos raros causados por un solo gen, y en la mayor parte de los casos el conocimiento se limitaba a la descripción clínica y a los resultados del análisis bioquímico. Sin embargo, los grandes adelantos en genética molecular realizados en la segunda mitad del siglo XX, incluyendo el desarrollo de la tecnología de ADN recombinante en los años 70, ha hecho posible identificar los genes responsables de muchos padecimientos y comprender la patogenia de la enfermedad en términos celulares y moleculares precisos. Estos avances han permitido también el desarrollo de herramientas muy poderosas de diagnóstico y nuevos métodos de tratamiento. Además, en la actualidad es posible explorar la contribución genética a trastornos comunes como la enfermedad cardiovascular, la diabetes y el cáncer.

El médico requiere conocer cada vez más los patrones de transmisión familiar de la enfermedad e identificar a los familiares con riesgo. La capacidad para interpretar los datos de las pruebas genéticas es una destreza cada vez más necesaria. Ningún área de la medicina está aislada de la influencia de los factores genéticos, y ningún médico puede no estar al tanto de la contribución de la genética a la salud y a la enfermedad.

Esta subsección se enfoca a la estructura y función del genoma humano y a la fisiopatología de los trastornos genéticos. Aunque el ámbito de la genética pertenece a la biología y el de las enfermedades genéticas a la medicina, existen temas comunes respecto a los mecanismos de la enfermedad que incluyen principalmente la expresión genética y su disrupción por mutaciones.

Estructura y función del genoma humano

El paradigma básico de la genética molecular, referido con frecuencia como el dogma central, es que la secuencia de aminoácidos de cada proteína está codificada por la secuencia de bases de su gen correspondiente.

ESTRUCTURA DEL ADN

El descubrimiento de la estructura del ADN por Watson y Crick en 1953 inició la era moderna de la biología molecular. La molécula de ADN consiste en un par de tiras o cadenas de azúcar-fosfato con una base (adenina A, guanina G, citosina C o timidina T) unida a cada azúcar desoxirribosa [ver figuras 1 y 2]. Las dos cadenas están unidas entre sí por puentes de hidrógeno entre las bases, formando una doble hélice. La adenina y la guanina son purinas heterocíclicas, la citosina y la timina son pirimidinas más pequeñas, de un solo anillo. La adenina siempre hace par con la timina y la citosina con la guanina, de modo que el ancho de la doble hélice es constante, 2 nm. Existe un fosfato terminal fijo en la posición 5' del azúcar en un extremo de cada cadena y un grupo hidroxilo libre en la posición 3' del azúcar en el extremo opuesto. Esta polaridad 5' a 3' es opuesta en las dos cadenas, de modo que las cadenas que componen la doble hélice tienen orientación antiparalela.

Figura 1 Estructura de la molécula de ADN	Figura 2 Molécula de ADN: bases púricas y pirimídicas
---	---

Como reconocieron Watson y Crick, la estructura del ADN proporciona las bases para su replicación. Durante el proceso de replicación las dos cadenas se separan y cada una es copiada, sintetizándose una nueva molécula en dirección 5' a 3' [ver figura 3]. El constante apareamiento de la adenina con la timina y la guanina con la citosina asegura que se mantiene la misma secuencia de bases en las dos moléculas hijas. Cuando la replicación es completa, las dos moléculas de ADN (cada una consistente de una cadena original y una recién sintetizada) se separan y eventualmente se desplazan a las dos células hijas durante la mitosis. Las moléculas de ARN se sintetizan en forma semejante, usando una molécula de ADN como template (ver adelante).

Figura 3 Proceso de replicación del ADN

CODIGO Y EXPRESION GENETICA

En la década previa al descubrimiento de la estructura de doble hélice del ADN, Beadle y Tatum realizaron una serie de experimentos clásicos con el hongo *Neurospora*. Usando una cepa de *Neurospora* incapaz de sintetizar enzimas específicas por mutaciones genéticas, los investigadores demostraron que existe una correspondencia uno a uno entre el gen y la proteína específica. Esto originó la hipótesis denominada un gen-una enzima, y la noción de que la función de los genes consiste en codificar la estructura de las proteínas. Cuando se descubrió la estructura del ADN, fue claro que este código genético reside en la secuencia de bases del ADN.

El mayor conocimiento del código genético y el mecanismo por el que su información es transferida del ADN a la proteína fue la siguiente tarea importante en la biología molecular, y la mayoría de las investigaciones realizadas en la década siguiente a la publicación del trabajo de Watson y Crick estaban dedicadas a ello. El proceso básico consiste en que la secuencia de bases de un gen es copiada a una molécula de ARN conocida como ARN mensajero (ARNm) [ver figura 4]. El ARNm es exportado del núcleo al citoplasma, en donde se une a los ribosomas. Aquí se ensambla la proteína por la formación sucesiva de uniones peptídicas entre aminoácidos que son colocados en posición por moléculas de ARN

de transferencia (ARNt) que reconocen la secuencia de bases del ARNm. En efecto, las moléculas de ARNt leen el código.

Figura 4
Síntesis de la beta-globina

La transcripción se refiere a la copia de la secuencia de bases de un gen al ARN. El ARN es copiado de una de las dos cadenas de ADN, llamada la cadena de codificación. la base uracilo sustituye a la timina en el ARN, o se inserta adenina en el ARN opuesto a timina en el ADN y las guaninas y citosinas se insertan opuestas entre sí. La enzima ARN polimerasa II cataliza la transcripción de los genes que codifican proteínas, a diferencia de los genes que codifican las moléculas de ARN que funcionan sin traducirse a proteína (i.e., ARNt y ARN ribosomal [ARNr], un constituyente de los ribosomas). la transcripción se inicia al unirse la polimerasa a una secuencia de bases dentro de una región del gen denominada promotora. La regulación de la expresión de los genes está mediada por proteínas denominadas factores de transcripción, que se unen a secuencias específicas en la región promotora. La transcripción es estimulada por otras secuencias, denominadas facilitadoras, que pueden localizarse hacia arriba o abajo del promotor. Una secuencia específica de bases en el extremo del gen marca el sitio donde termina la transcripción.

El ARNm se sintetiza en dirección 5' a 3'. Pronto después del inicio de la transcripción, la primera base del ARNm se une en forma covalente al residuo 7-metil-guanosina. La función de esta porción no se comprende del todo, pero parece ser importante para mantener la estabilidad del ARNm, sacarlo del núcleo e iniciar la traducción. El ARNm de longitud completa consiste en una secuencia no codificadora (conocida como la región 5' no traducida), la secuencia codificadora y una región 3' no traducida. Después de la transcripción la mayoría de los ARNm se modifican por la adición de 100 a 200 residuos de adenina, la cola poli (A). Una enzima rompe el ARNm en una secuencia AAUAAA en la región no traducida 3' y se agregan bases adenina sucesivas alrededor de 20 pares de bases hacia abajo de la señal AAUAAA. La cola sirve para mantener la estabilidad del ARNm y facilitar su salida del núcleo, y también parece participar en el inicio de la traducción.

Antes de salir, debe ocurrir un paso importante en el procesamiento del ARNm, la separación de los intrones. A diferencia de los genes procarióticos, en los que existe una correspondencia uno a uno entre la secuencia de bases y la secuencia de aminoácidos de una proteína, la secuencia de codificación de los genes eucariotes, denominados exones, está interrumpida por secuencias no codificadoras denominadas intrones. Al inicio se transcribe toda la longitud del gen, incluyendo los intrones y los exones. Después se extraen los intrones y los exones se unen entre sí por medio de un complejo proceso mediado por enzimas que tiene lugar en el núcleo. Por último, el ARNm maduro es extraído al citoplasma para su traducción a proteína. La función de los intrones se desconoce, aunque se especula que pueden ser remanentes de partes arrastradas del genoma durante la evolución. La secuencia de bases de los exones tiende a estar muy conservada, pero las secuencias de base de los intrones no están sujetas a presión de selección, excepto las secuencias de bases al final de los intrones y en los sitios internos requeridos para su separación normal. Estos sitios son vulnerables a sufrir mutaciones que pueden alterar el proceso de separación (ver adelante).

El número de intrones en los genes varía mucho. Por ejemplo, el gen de la beta-globina incluye dos intrones y tres exones. El gen de la distrofina, una proteína del citoesqueleto muscular que se afecta en la distrofia muscular de Duchenne contiene 79 exones.¹ Por lo general los intrones son mucho más largos que los exones, lo que indica que una porción significativa del ADN en el genoma no codifica información genética. Los tamaños de los genes varían con el número de exones e intrones desde algunos miles a varios cientos de miles de pares de bases. El gen más grande conocido es el de la distrofina, que incluye más de 2.5 millones de pares de bases.

El proceso de separación no produce un ARNm idéntico para cada gen en todos los tipos de células. Un transcrito puede dividirse en forma diferente en células diferentes y en momentos diferentes del desarrollo. Por lo tanto, en algunas células un exón específico es separado del ARNm junto con los intrones, en otras este exón es incluido en el ARNm. Además, pueden existir secuencias promotoras localizadas dentro de los genes que son reconocidas como sitios de inicio de la transcripción en ciertos tipos celulares, pero no en otros. Estos dos fenómenos permiten que una sola unidad de transcripción codifique diferentes formas de la misma proteína, aumentando en forma sustancial la diversidad de proteínas codificadas en el genoma. Este es el motivo por el que alrededor de 80,000 genes codifican para un número mucho mayor de proteínas.

La traducción, el proceso de ensamble de la proteína, tiene lugar en los ribosomas del citoplasma. La proteína es ensamblada como una cadena de aminoácidos, que se agregan uno por uno. Cada aminoácido es especificado por un triplete de bases en el ARNm (un codón) que corresponde a un triplete en el gen. El primer aminoácido siempre es metionina, codificado por el codón AUG (en algunas proteínas esta metionina es eliminada después). Existen 61 posibles codones que especifican 20 aminoácidos, de modo que muchos aminoácidos son determinados por más de un codón, y se dice que el código genético es degenerado [*ver tabla 1*]. La información del gen es traducido cuando cada codón en el ARNm correspondiente se une a la molécula de ARNt que contiene una tripleta complementaria de bases (un anticodón). Cada ARNt está unido en forma covalente a un aminoácido específico. La maquinaria enzimática del ribosoma crea una unión peptídica entre los aminoácidos adyacentes atraídos hacia la cercanía del ribosoma al unirse los ARNt respectivos al ARNm. Los dobleces y modificación (v.gr., glucosilación) de la proteína comienzan incluso antes de que se termine la traducción. El codón final en una secuencia codificadora es un codón de final, sea UGA, UAA o UAG, que indica el final de la traducción y permite que la proteína sea liberada del ribosoma.

Tabla 1 Código Genético: Codones de ARN y los aminoácidos que especifican

Primera letra	Segunda letra				Tercera letra
	U	C	A	G	
U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	U
	UUC }	UCC }	UAC }	UGC }	C
	UUA } Leu	UCA }	UAA Detención	UGA Detención	A
	UUG }	UCG }	UAG Detención	UGG Trp	G
C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U
	CUC }	CCC }	CAC }	CGC }	C
	CUA }	CCA }	CAA } Gln	CGA }	A
	CUG }	CCG }	CAG }	CGG }	G
A	AUU } Ile	ACU } Thr	AAU } Asn	AGU } Ser	U
	AUC }	ACC }	AAC }	AGC }	C
	AUA }	ACA }	AAA } Lys	AGA } Arg	A
	AUG Met	ACG }	AAG }	AGG }	G
G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U
	GUC }	GCC }	GAC }	GGC }	C
	GUA }	GCA }	GAA } Glu	GGA }	A
	GUG }	GCG }	GAG }	GGG }	G

Es importante reconocer que una parte sustancial de los tres billones de pares de bases que constituyen el genoma humano no codifican. Además de los intrones, existen otros segmentos importantes del genoma que no codifican proteínas o ARN. Muchos de estos segmentos incluyen secuencias que se repiten muchas veces, y algunas tienen un papel estructural en la organización del genoma en sí. Las repeticiones de secuencias simples pueden contener miles de copias y tienden a acumularse en regiones cercanas a los centrómeros del cromosoma (ver adelante). Otras secuencias repetidas están dispersas en el genoma, y su función se desconoce.

Además de los genes en el núcleo celular, existe ADN fuera del núcleo, en la mitocondria. Cada mitocondria contiene múltiples copias de una molécula circular de ADN de doble cadena formada por 16,569 pares de bases.² Aunque la mayoría de las proteínas en las mitocondrias son codificadas por el genoma nuclear, el genoma mitocondrial incluye las secuencias de codificación para 13 subunidades de proteínas que participan en la fosforilación oxidativa, un grupo completo de ARNt mitocondriales y el ARNr mitocondrial. El ADN mitocondrial se transcribe dentro de la mitocondria (usando una ARN polimerasa codificada por los genes nucleares) y es traducida en la mitocondria (usando ARNt y ARNr mitocondrial pero proteínas ribosomales codificadas por genes nucleares). Los genes mitocondriales, como los genes procarióticos de los que derivan, no tienen intrones. Las mutaciones en el ADN mitocondrial pueden alterar la fosforilación oxidativa, causando trastornos del metabolismo energético.

Todo el complemento del ADN mitocondrial en el huevo fertilizado es contribución del oocito, las mitocondrias de los espermatozoides se pierden en el momento de la fertilización. Los rasgos genéticos codificados en el ADN mitocondrial son, por lo tanto, transmitidos de la madre a todos sus hijos (herencia materna). Este patrón de transmisión se observa en trastornos energéticos que son resultado de mutaciones en el ADN mitocondrial.

Otra propiedad de la herencia del ADN mitocondrial importante en relación con la patogenia de los padecimientos mitocondriales consiste en la segregación de las mitocondrias en el momento de la mitosis.³ Cada mitocondria contiene múltiples copias de ADN y existen muchas mitocondrias en cada célula. Las mitocondrias se reparten al azar en las dos células hijas durante la mitosis, en contraste con la segregación ordenada de los genes del genoma nuclear. Cuando surge una mutación del ADN mitocondrial, suele ocurrir en una célula que contiene una mezcla de ADN mutante y nativo. La segregación pasiva de las mitocondrias durante la mitosis causa una distribución aleatoria de las moléculas de ADN mutante y nativo en las células hijas. Por azar algunas células pueden recibir un mayor número de mitocondrias con la mutación, mientras que otras pueden recibir muy pocas. Esto produce heteroplasmia, esto es, que la proporción de ADN mitocondrial mutado y nativo en los diversos tejidos es diferente, lo que puede causar diversos efectos clínicos en los miembros de la misma familia, a pesar de que compartan una mutación mitocondrial.

Estructura y tinción de los cromosomas

Aunque los genes están colocados en un orden lineal a lo largo de la cadena de ADN, el genoma humano se divide en 23 pares de moléculas de ADN denominadas cromosomas. Cada cromosoma consiste en una sola cadena continua de ADN que incluye varios miles de genes. En el núcleo el ADN existe como una estructura muy organizada acoplada con múltiples proteínas. La unidad básica de organización es el nucleosoma. El nucleosoma consiste en un centro de ocho proteínas histonas (dos copias cada una de H2A, H2B, H3 y H4) alrededor de las cuales se envuelve el ADN (con una longitud de alrededor de 146 pares de bases). Los nucleosomas adyacentes están conectados como cuentas en un cordel por un ADN de unión de hasta 80 pares de bases de longitud. La fibra de cromatina que se forma tiene alrededor de 11 nm de grosor. Esta se dobla a su vez en una estructura semejante a un solenoide unida con histona H1 y otras proteínas no histonas. Esta estructura se desdobla durante la transcripción. Durante la división celular la cromatina se vuelve muy compacta y enrollada, condensándose para formar la estructura conocida como cromosoma mitótico.

La célula nucleada somática humana normal contiene 46 cromosomas, 23 heredados de cada padre. Existen 22 pares de cromosomas no sexuales, conocidos como autosomas, y dos cromosomas sexuales, un cromosoma X y uno Y en los varones y dos cromosomas X en las mujeres. La célula germinal contiene un grupo haploide de autosomas y uno de los cromosomas sexuales (un X en los oocitos y un X o un Y en los espermatozoides) Se usa una nomenclatura estándar para describir los cromosomas y las alteraciones cromosómicas.⁴ El cariotipo masculino normal se describe como 46,XY y el femenino normal como 46,XX.

Los cromosomas se observan con más facilidad en el estado muy compacto que ocurre durante la división celular. Las dos cadenas replicadas de ADN aparecen como dos cromátides unidas junto al centrómero. El centrómero divide al cromosoma en un brazo corto (p, por petit) y uno largo (q). La región centromérica contiene un bloque de material que se tiñe en forma muy intensa conocida como heterocromatina centromérica. Esta área consiste de muchas secuencias repetidas que no son genéticamente activas. Los extremos de los cromosomas se conocen como telómeros. Los telómeros incluyen secuencias especializadas que se requieren para la replicación del cromosoma.

La identificación de los cromosomas se facilita por patrones de bandeo específicos que se descubren por medio de protocolos especiales de tinción. Estos incluyen pretratamientos, como digestión con proteasa, antes de la tinción con Giemsa o colorante fluorescente. Cada par homólogo de cromosomas tiene un tamaño y forma característicos que se aprecia como una estructura fina reproducible y que se tiñe [ver figura 6]. Recientemente, la técnica de hibridización fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés, n. del t.) ha hecho posible teñir secuencias específicas del ADN en un cromosoma (ver adelante).

Figura 6
Cariotipo humano

El análisis clínico del número y estructura de los cromosomas suele realizarse en las células en división. Estas células son principalmente linfocitos de sangre periférica que se estimulan para dividirse en cultivo por medio de lectina fitohemaglutinina. Los fibroblastos de piel, las células de líquido amniótico, las células de las vellosidades coriónicas o las células tumorales con división espontánea pueden también usarse para el análisis cromosómico.

La división de las células somáticas ocurre por el proceso de mitosis [ver figura 7]. La replicación del ADN ocurre durante la fase S (de síntesis) del ciclo celular, varias horas antes de que se inicie la división celular. La mitosis comienza con la disolución del núcleo y el comienzo de la condensación de los cromosomas (profase). Los cromosomas se alinean entre los dos polos del huso mitótico durante la metafase. Las cromátides se separan durante la anafase y se forma un núcleo en cada célula hija durante la telofase. La división del citoplasma por medio del proceso de citocinesis completa la mitosis.

Figura 7
Mitosis y meiosis celular

Las células germinales sufren un proceso de división especial denominado meiosis, en la que las células germinales primordiales diploides son reducidas a un estado haploide [ver figura 7]. La replicación cromosómica ocurre antes de la meiosis. Durante la profase de la primera división meiótica los cromosomas homólogos se aparean (sinapsis) y pueden intercambiar segmentos a través del proceso de recombinación (entrecruzamiento). Las copias mezcladas de genes específicos sin cambiar el orden genético global del cromosoma producen un incremento sustancial en la diversidad genética. La meiosis ocurre en un periodo de varios días en los espermatocitos. Sin embargo, los oocitos comienzan la meiosis durante la vida embrionaria y permanecen en la primera división meiótica de la profase hasta la ovulación (i.e., durante muchos años).

La primera división meiótica provoca la separación de los cromosomas homólogos en dos células hijas. Estas células sufren otra división completa, sin síntesis de ADN, para producir cuatro células germinales haploides. En el varón, estas

cuatro células son los espermatozoides. En la mujer, la primera división meiótica produce un oocito primario y un primer cuerpo polar. La segunda división meiótica del oocito se completa solo después de la fertilización y produce un segundo cuerpo polar además del pronúcleo del oocito.

Se conoce como no disyunción al hecho de que las dos cromátides no pasen en forma independiente a las células hijas durante la mitosis o la meiosis. Esto provoca la producción de una célula con una copia extra de un cromosoma y una sin la copia. La fertilización de una célula germinal con un cromosoma extra da lugar a una trisomía, mientras que la fertilización de una célula germinal con un cromosoma ausente origina una monosomía. Las células monosómicas para algún autósoma generalmente no son viables, pero sí lo son las trisomías de los cromosomas 13, 18 y 21. Si ocurre no disyunción durante la mitosis durante el desarrollo embrionario, existirá una mezcla de células normales y trisómicas en el embrión (suponiendo que las células monosómicas no son viables). A esto se conoce como mosaicismo. Los efectos clínicos del mosaicismo suelen ser menos severos que los de las trisomías presentes en todas las células. Para algunas trisomías autosómicas, como la trisomía 8, el embrión es viable solo si la trisomía se presenta en forma de mosaico.

La causa de la nodisyunción se desconoce. Ejemplos poco frecuentes de asociación familiar de personas con trisomía sugieren la existencia de factores genéticos predisponentes.⁵ El único riesgo bien documentado para la nodisyunción es la edad materna. La frecuencia de no disyunción claramente aumenta en función de la edad materna, con un incremento constante a partir de la mitad de los 30 años.⁶ Los estudios sobre trisomía 21 indican que la nodisyunción ocurre con más frecuencia en la primera división meiótica materna.⁷ Esto puede ser una consecuencia del periodo tan prolongado de la meiosis I en la mujer. Si la sinapsis de un par de cromosomas homólogos se rompe durante este periodo, los dos cromosomas pueden separarse en forma aleatoria hacia las células hijas, causando no disyunción. Estudios sobre los efectos de la edad paterna no han revelado más que, si acaso, una correlación muy débil con la no disyunción.⁸ Debido a la relación entre la edad materna y la frecuencia de trisomía, es práctica común ofrecer diagnóstico prenatal para detectar trisomías fetales a las mujeres que tendrán 35 o más años de edad en el momento del parto.

Proyecto genoma humano

Durante la mayor parte de este siglo, los genes se conocieron principalmente porque causaban fenotipos anormales. Con excepción de los genes de las moléculas de globina y algunas enzimas, las secuencias de los genes humanos y las proteínas que codifican seguían siendo un misterio. Además, el catálogo de rasgos genéticos humanos contenía solo algunos pocos miles de los alrededor de 80,000 genes que constituyen el genoma. El Proyecto genoma humano ha sido posible gracias al desarrollo de tecnologías que permiten aislar segmentos individuales del genoma y estudiarlos con detalle. En esta sección se revisan en forma breve estos adelantos técnicos dentro del contexto de su aplicación al estudio del genoma humano y la información que se está acumulado sobre la huella digital genética para el organismo humano.

ADELANTOS TECNOLOGICOS

La base para el estudio de los genes humanos a nivel molecular es la tecnología de ADN recombinante. Esta se usa para aislar fragmentos de ADN, cuyo tamaño varía de algunos cientos a más de un millón de pares de bases. Los fragmentos se recombinan con vectores de ADN que son capaces de tener replicación autónoma dentro de las células procarióticas. Esto permite obtener fragmentos en grandes cantidades para su análisis, incluyendo la determinación de secuencias nucleótidas.

La creación de moléculas recombinantes depende especialmente de un grupo de endonucleasas de restricción, que son enzimas que reconocen y rompen el ADN en sitios específicos (i.e., definidos por una secuencia especial de bases). Los sitios de reconocimiento con secuencia específica suelen consistir en cuatro a ocho nucleótidos y suelen manifestar simetría palindrómica [ver figura 8]. Incluso un solo cambio de base en el sitio de reconocimiento puede impedir la

ruptura; por lo tanto, una endonucleasa de restricción específica cortará un segmento determinado de ADN en forma muy reproducible. En muchos casos las endonucleasas de restricción dejan fragmentos libres sin sus correspondientes pares de bases en los extremos de la molécula de ADN. Por lo tanto, dos fragmentos cortados con la misma enzima pueden formar moléculas híbridas que pueden unirse en forma covalente con una ADN ligasa. Las endonucleasas de restricción se aíslan de las células bacterianas, en donde su función consiste en restringir el crecimiento viral al romper el ADN viral cuando éste entra en la célula. Estas enzimas reciben nombres cortos que corresponden a las bacterias de las que derivan (v.gr., *EcoRI*, que deriva de *Escherichia coli*).

Figura 8
Endonucleasa de restricción <i>EcoRI</i>

Un experimento básico de clonación del ADN consiste en generar fragmentos de ADN para ser clonados y ligar estos fragmentos a un vector de ADN [ver figura 9]. Se usan diferentes vectores, dependiendo del tamaño del ADN que va a clonarse. Los plásmidos bacterianos acomodan pequeños fragmentos de ADN, hasta 10,000 pares de bases (10kb). Los vectores bacteriófagos pueden clonar fragmentos tan largos como de 23 kb. Los cósmidos, que no se encuentran en la naturaleza, son vectores contruidos que pueden comportarse como híbridos de los plásmidos y bacteriófagos y que pueden acomodar fragmentos de alrededor de 50 kb. Los cromosomas artificiales de levaduras tienen la mayor capacidad de clonación, varios cientos de miles a un millón de pares de bases.

Figura 9
Clonación del ADN

Pueden usarse varias fuentes de ADN para obtener el material para la clonación génica. El ADN genómico total puede romperse en pequeños fragmentos en forma mecánica o por medio de endonucleasas de restricción. Los fragmentos se insertan en forma aleatoria en un vector de clonación. Entonces se genera una librería genómica, en la que cada colonia bacteriana que resulta incluye un fragmento separado de ADN genómico. Otra fuente común de material para clonación es el llamado ADN complementario (ADNc). El ADNc se produce usando la enzima transcriptasa inversa para copiar el ARN a ADN. La transcriptasa inversa se aísla de virus tumorales ARN, en donde copia el genoma viral ARN en una doble cadena de ADN. Las secuencias del ADNc también pueden clonarse. Sin embargo, la biblioteca del ADNc no representa el ADN genómico total, sino solo los fragmentos que se expresan como ARN en un tipo celular determinado. Si el ADNc se forma a partir de un ARNm totalmente procesado, la secuencia clonada incluirá solo la secuencia codificadora y no los intrones. Las bibliotecas de ADNc son útiles para determinar la secuencia de codificación de un gen e identificar los transcritos que se elaboraron en un tipo celular específico.

El ADN clonado puede analizarse de diferentes maneras. Se han desarrollado técnicas químicas para la determinación rápida de la secuencia de bases. El enfoque más empleado, desarrollado por Sanger, Nicken y Coulson,⁹ se practica en la actualidad con un aparato automático capaz de secuenciar miles de bases por día.

El ADN clonado, en una sola cadena, se unirá a una molécula de ADN o ARN que incluya una secuencia de bases complementaria. A esta unión se le conoce como hibridización. Por lo tanto, un fragmento clonado puede ser marcado con radioactividad o fluorescencia y usarse como una sonda para buscar secuencias homólogas en una muestra de ARN o de ADN de cualquier origen. El análisis de Southern blot es una técnica que consiste en separar los fragmentos de ADN

de acuerdo por su tamaño por electroforesis, inmovilizando los diferentes segmentos en una membrana e hibridizándolos con un fragmento clonado y marcado.¹⁰ El análisis de Northern blot usa el mismo principio pero con ARN unidos a la membrana en lugar de ADN. La FISH usa el mismo principio, pero el ADN dentro de una célula o en un cromosoma es tratado sobre un portaobjetos de vidrio.

Otra técnica importante es la reacción en cadena de la polimerasa, que se usa para amplificar la cantidad de un fragmento de ADN por medio de ciclos repetidos de síntesis enzimática de ADN [ver figura 10]. Un par de pequeños oligonucleótidos sintéticos (20 a 30 bases) (denominados cebadores) se unen a las cadenas opuestas del fragmento de ADN blanco. Estos cebadores sirven como puntos de inicio para la replicación del ADN. El proceso incluye 20 a 30 ciclos de unión sucesiva de cebadores, su replicación y separación de los productos en cadenas simples. En cada ciclo los productos del ciclo previo sirven como un template, causando un incremento exponencial en la cantidad de ADN formado por los cebadores. Esto permite la amplificación a gran escala del segmento de ADN, que entonces puede ser estudiado.

Figura 10
Reacción en cadena de la polimerasa

MAPEO GENETICO

El esfuerzo para localizar cada uno de los genes humanos ha requerido la construcción de un mapa de alta resolución del genoma [ver figura 11]. Para este propósito se han generado fragmentos clonados del ADN para usarse como marcadores genéticos. Estos fragmentos incluyen segmentos polimórficos, secuencias de bases que varían de persona a persona. Estas secuencias se detectaron primero como fragmentos polimórficos de longitud restringida (FPLR),¹¹ porque los cambios en la secuencia de bases alteran la capacidad de la endonucleasa de restricción para cortarlos en un sitio determinado. Los FPLR fueron analizados cortando el ADN por medio de una endonucleasa de restricción apropiada y realizando un estudio de Southern blot con una sonda para la región del polimorfismo. Se identificaron alelos como bandas de diferentes tamaños en el ensayo. Otro tipo de polimorfismo que se usa con más frecuencia en la actualidad en los estudios de mapeo genético es la repetición simple de la secuencia polimórfica. Es frecuente encontrar fragmentos de repeticiones simples, como el dinucleótido CACACA..., dentro y alrededor de los genes, y el número exacto de repeticiones suele ser polimórfica. Los alelos pueden detectarse usando RCP para amplificar un segmento de la región que contiene la repetición y después midiendo el tamaño de los productos por electroforesis.

Figura 11
Creación de un mapa genético

Estas variantes en las secuencias de bases pueden servir como simples rasgos mendelianos y permitir que los alelos sean rastreados dentro de una familia para determinar si los alelos se segregan junto con un rasgo o trastorno genético. Si un marcador en particular se localiza cerca del rasgo que será mapeado, se segregará unto con el rasgo en una familia, y se dirá que el rasgo y el marcador están ligados entre sí. El entrecruzamiento entre el marcador y el locus del rasgo altera esta segregación. Mientras más cerca entre sí se encuentren en marcador y el rasgo, menor será la probabilidad de que se separen durante la recombinación genética. La distancia genética entre el rasgo y el marcador se mide como una función de la frecuencia de recombinación. La herramienta estadística empleada con más frecuencia es la calificación de lod (lod

es el acrónimo para logaritmo de momios). Los datos provenientes de una familia se usan para calcular los momios relativos de que el marcador y el rasgo que se están mapeando estén ligados entre sí o no. La relación de momios se convierte a un logaritmo para facilitar el acúmulo de datos de múltiples familias al sumar los logaritmos en lugar de multiplicar la relación de momios. Por conveniencia, el marcador y el rasgo están ligados entre sí si la calificación lod es mayor de 3 (i.e., 1,000:1 momios favoreciendo la unión contra la no unión). Se excluye la unión si la calificación de lod es menor de -2 (i.e., 100:1 momios favoreciendo la no unión sobre la unión). En la actualidad el mapeo genético incluye marcadores polimórficos espaciados alrededor de cada 1 cM (centimorgan, que corresponde a la longitud del ADN entre marcadores dentro de los que existe un por ciento de probabilidad de entrecruzamiento).¹² Esta densidad es suficiente para asegurar que virtualmente cualquier rasgo genético puede ser mapeado si se cuenta con un ADN del pedigree de tamaño adecuado.

La identificación de los genes individuales requiere la correlación del mapa genético con un mapa físico del ADN, que es un mapa de las localizaciones de los marcadores identificables (v.gr., sitios de corte por las endonucleasas de restricción o marcadores de repetición CA).¹³ El mapa físico consiste en segmentos muy grandes del genoma clonados en vectores como los cromosomas artificiales de levaduras. El mapa físico se alinea con el mapa genético localizando los marcadores polimórficos a lo largo del ADN clonado. El mapa físico permite al investigador relacionar los segmentos clonados del ADN con un locus de interés que se ha colocado en el mapa genético. Para encontrar el gen en sí se requiere investigar las secuencias expresadas a lo largo del ADN clonado en la región y después examinar las secuencias buscando las propiedades esperadas en el gen blanco.¹⁴ En los casos en que se encuentran los genes responsables de la enfermedad, el proceso incluye buscar mutaciones en los genes de las personas afectados.

Durante la década pasada se han identificado varios genes con base en su localización dentro del genoma,¹⁵ lo que se conoce como genética reversa o, en forma más apropiada, clonación posicional. Esta técnica ha hecho posible clonar genes de trastornos cuya base bioquímica se desconoce. La identificación de los genes de padecimientos como la distrofia muscular de Duchenne,¹⁶ la fibrosis quística,¹⁷ y la neurofibromatosis tipo 1^{18,19} por este método, ha facilitado el mayor conocimiento de su patogenia y, en consecuencia, de las observaciones clínicas. Antes de su descubrimiento por clonación posicional se ignoraba la existencia de las proteínas que participan en estos trastornos.

EL PROYECTO DEL GENOMA HUMANO Y LA BIOLOGÍA HUMANA

El Proyecto del genoma humano va a la vanguardia de una revolución en el conocimiento de la biología humana que no dejará de abarcar a ningún área de la medicina. La identificación de todos los genes humanos permitirá estudiar en detalle la secuencia de los eventos responsables del desarrollo normal y revelará los mecanismos que ocasionan alteraciones en el desarrollo. También aclarará la patogenia de los trastornos genéticos. En la actualidad ya se están desarrollando nuevos métodos de diagnóstico basados en la detección de mutaciones en el ADN. El conocimiento de los mecanismos celulares de la enfermedad impulsará nuevos métodos de tratamiento que pueden incluir manipulación directa de genes, como la reparación de los genes defectuosos.

Fisiopatología genética

La variación en la secuencia de bases entre una persona y otra es la base de la diversidad genética en la población. La composición genética de un locus genético en particular se conoce como genotipo, y las manifestaciones físicas que resultan de la expresión de un gen en particular constituyen el fenotipo. Algunos cambios de bases no afectan la secuencia codificadora de las proteínas, o tienen un impacto mínimo en la estructura y función proteica. Otros cambios de bases pueden abolir por completo la síntesis de una proteína o alterar en forma sustancial sus propiedades químicas. Los efectos fenotípicos son también variables, siendo desde no detectables hasta manifestaciones de un trastorno genético severo o incluso mortal. La mayoría del conocimiento sobre la patología genética deriva del estudio de cambios

en genes individuales que causan fenotipos obvios y severos o de cambios que pueden alterar grandes segmentos cromosómicos. Aunque clínicamente importantes, los trastornos estrictamente genéticos son poco frecuentes. Los factores genéticos contribuyen a la etiología de padecimientos mucho más comunes, pero estas enfermedades suelen ser resultado de la acción conjunta entre múltiples genes y factores ambientales. En esta sección se revisarán los mecanismos por los que los cambios genéticos influyen en la expresión genética y tienen efectos patológicos.

MUTACION

Un cambio en la estructura de un gen o un grupo de genes se conoce como *mutación*. El más sutil de estos cambios en el ADN es la alteración de una sola base, que sin embargo puede tener importantes efectos sobre la expresión de la proteína correspondiente. El extremo opuesto incluye cambios que afectan a grandes bloques de genes o cromosomas enteros.

Los cambios cromosómicos incluyen poliploidía (uno o más juegos extra completos de cromosomas), aneuploidía (ganancia o pérdida de uno o más cromosomas individuales), traslocaciones (intercambio de segmentos entre dos o más cromosomas) y deleción, duplicación, inserción o inversión dentro de un solo cromosoma. Algunos cambios cromosómicos alteran la estructura del cromosoma pero no causan ganancia o pérdida del material genético. Pueden no tener efectos fenotípicos y existen como variantes en la población general. En casos raros el sitio de ruptura de un cromosoma para un rearrreglo balanceado puede interrumpir un gen, causando el fenotipo de un trastorno de un solo gen. Por ejemplo, algunas personas con distrofia muscular de Duchenne ligada al X tienen rearrreglos en el cromosoma X que alteran el gen de la distrofina.²⁰

En la mayor parte de los casos, las ganancias o pérdidas de grandes bloques de material cromosómico son letales y producen un aborto. Solo una minoría de los infantes llega a término, aunque con alteraciones importantes del desarrollo tanto físico como neurológico. Las alteraciones cromosómicas ejercen sus efectos fenotípicos al modificar el balance en el nivel de expresión genética. Al tener tres copias de un gen existen niveles más altos de transcripción, lo que, por lo menos en algunos genes, altera la función. Se han hecho intentos por mapear los efectos fenotípicos asociados con ganancia o pérdida de regiones cromosómicas específicas. Incluso los fenotipos complejos como el del síndrome de Down, que se debe a la trisomía 21, se han analizado de esta forma.²¹ Al completar el mapa genético de cada cromosoma, se identificarán los genes asociados con los fenotipos particulares y podrán estudiarse los mecanismos por los que los genes causan los problemas del desarrollo.

Las deleciones cromosómicas que son visibles al microscopio incluyen más de un millón de pares de base, lo que equivale a docenas de genes. Con FISH pueden detectarse deleciones sutiles que no se observan con microscopía de luz.²² Estas deleciones pueden producir fenotipos característicos conocidos como síndromes de microdeleción. Muchos de estos síndromes se atribuyen a los efectos acumulativos de deleción de los genes contiguos. Por ejemplo, en el síndrome WAGR (por tumor de Wilms, aniridia, alteraciones genitourinarias o gonadoblastoma y retraso mental), cada componente del síndrome es resultado de la deleción de un gen en particular.²³ Pueden ocurrir diversas manifestaciones del síndrome dependiendo de la magnitud de una deleción en particular. Otros síndromes puede ser también resultado de la deleción de un solo gen. Por ejemplo, en algunos casos el fenotipo complejo del síndrome de Alagille (asociado con atresia biliar intrahepática, estenosis pulmonar y anomalías faciales) es causado por deleción parcial del cromosoma 20, y en otros casos la enfermedad ocurre por mutaciones dentro de un solo gen en esta región cromosómica.²⁴⁻²⁶

El estudio de las deleciones cromosómicas ha revelado un mecanismo importante de la regulación genética, conocido como *impresión genómica*, en el que existe expresión desequilibrada de la copia materna y paterna de un gen [*ver figura 12*].²⁷ Solo un subgrupo de genes sufren *impresión genómica*. En éstos solo se expresa la copia materna o paterna, y la huella o impresión puede cambiar en cada generación. La deleción de un gen de este tipo causará diversos efectos fenotípicos, dependiendo cual copia se pierda. La pérdida de la secuencia expresada puede tener efectos fenotípicos

importantes, mientras que la delección de la secuencia no expresada puede no tener consecuencias hasta que el gen pasa a la siguiente generación, cuando quizá deberá expresarse.

Figura 12
Loci impresos

El síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman son dos trastornos causados por cambios en la expresión de genes impresos.²⁸ Ambos síndromes causan deterioro del desarrollo, pero por lo demás son muy diferentes. Los signos y síntomas del síndrome de Prader-Willi incluyen una apariencia facial característica y un trastorno de la alimentación que causa obesidad. En el síndrome de Angelman existen características dismórficas, movimientos mal coordinados y crisis convulsivas. Ambos síndromes se asocian con delecciones en la región proximal del brazo largo del cromosoma 15; la delección de las secuencias paternas causa el síndrome de Prader-Willi, mientras que la delección de las secuencias maternas produce el síndrome de Angelman.²⁹ Un solo gen es responsable de muchos de los efectos del síndrome de Angelman,^{30,31} pero el gen o genes responsables del síndrome de Prader-Willi no ha sido identificado aún.

Algunos casos de síndrome de Prader-Willi o de Angelman no son causados por delección sino por un fenómeno conocido como disomía unipaterna. En estos casos las dos copias del cromosoma 15 se heredan del mismo padre. Debido a que existen genes impresos tanto paternos como maternos en el cromosoma 15, las dos copias del cromosoma 15 que derivan del mismo padre provocan la falta de expresión de algunos genes impresos y, en consecuencia, el síndrome de Prader-Willi o de Angelman. Ocurre disomía unipaterna cuando un cromosoma trisómico sufre un evento secundario de no disyunción, restableciendo la disomía para el cromosoma pero produciendo una disomía unipaterna si las dos copias derivan del mismo padre. No todos los cromosomas tienen genes impresos, pero los que los tienen originan alteraciones fenotípicas cuando ocurre disomía unipaterna.³²

Las mutaciones dentro de genes individuales se analizan mejor desde el punto de vista del impacto sobre la función del gen [ver figura 13]. La mutación genética puede causar reducción o ausencia de la transcripción, producción de un producto truncado, duplicación o delección de aminoácidos en la proteína o sustitución de un aminoácido por otro dentro de la proteína. Las mutaciones pueden ocurrir dentro de los exones o los intrones. Las mutaciones en los intrones causan efectos fenotípicos al alterar la separación del ARN.

Figura 13
Efectos de las mutaciones en la expresión del gen

Las mutaciones en la región promotora causan niveles aberrantes de transcripción genética. Es posible que el promotor se pierda o que los cambios de una sola base inhiban la unión de la polimerasa de ARN o de las moléculas reguladoras. Las mutaciones en el promotor son responsables de algunos casos de talasemia beta: los cambios en la secuencia ocasionan una transcripción deficiente del gen de beta-globina.³³ Las mutaciones del promotor pueden también causar expresión constitutiva de un gen. Estas mutaciones se han demostrado en procariocitos. La activación de un gen por alteración en la secuencia promotora es un mecanismo importante de algunos cambios genéticos somáticos que originan neoplasias (ver adelante).

Las mutaciones que crean nuevos codones de terminación o alteran el marco de lectura de la transcripción provocan la

producción de un producto truncado. Los nuevos codones de terminación pueden originarse por el cambio de una sola base en una tripleta. Por ejemplo, la tripleta CGA codifica al aminoácido arginina. El cambio de C a T produce un codón de terminación TGA. Este es un tipo especialmente frecuente de mutación. Las bases de citosina seguidas por guanina (dinucleótidos CpG) suelen estar metiladas, y la deaminación de la citosina metilada origina timina.

El desplazamiento del marco de lectura se produce por la inserción de material en el exón o delección de material de un exón en un múltiplo diferente a tres bases. La alteración del marco de lectura produce una secuencia sin sentido que inevitablemente genera un codón de terminación. La inserción, delección o duplicación de una o dos base produce desplazamiento del marco de lectura. Esto puede ocurrir también cuando todos los exones o grupos de exones sufren delección o se duplican. Los exones no necesariamente terminan en la tercera posición de un codón, pero el marco de lectura se conserva mientras el siguiente exón continúe en la posición en que se quedó el exón previo.³⁴ Cuando un exón o grupo de ellos sufre delección, los dos exones que limitan la porción perdida serán yuxtapuestos en el ARNm. Si el marco de lectura se conserva, la proteína será más corta, pero por lo demás se traducirá en su totalidad. Si el marco de lectura no se conserva, se producirá una proteína truncada. Ocurre un proceso semejante si un exón o grupo de exones se duplica, la yuxtaposición de los exones en el ARNm puede o no conservar el mismo marco de lectura. Las mutaciones de los intrones pueden causar que se brinquen exones (ver adelante) y provocar desplazamiento del marco de lectura por el mismo mecanismo.

Las inserciones o delecciones de múltiples aminoácidos o las sustituciones de los mismos pueden causar una proteína estructuralmente aberrante. Sin embargo, debido a la degeneración del código genético, algunas sustituciones de base no cambian del todo la secuencia de aminoácidos; a éstas se les denomina mutaciones silenciosas. Otras sustituciones de base causan la incorporación de aminoácidos con propiedades químicas semejantes a los nativos, por lo que no existe impacto, o este es mínimo, sobre la estructura o función de la proteína; éstas se denominan mutaciones conservadoras. Ni las mutaciones silenciosas ni las conservadoras están sujetas a presión selectiva y pueden existir como variantes de secuencias en la población general (polimorfismos). Los cambios de base que causan sustitución de aminoácidos con diferentes propiedades químicas pueden alterar en forma importante las propiedades de una proteína (v.gr., un aminoácido con carga, como la arginina, es sustituido por uno no polar, como la leucina). Con algunas sustituciones de aminoácidos la proteína se vuelve inestable y es degradada en la célula. Con otras se produce una proteína intacta pero sin actividad enzimática o sin que pueda realizar un papel estructural normal.

Las mutaciones dentro de los intrones pueden tener consecuencias al interferir con la formación del ARN. Aunque la secuencia de bases exacta de un intrón no está muy conservada, si se conservan un grupo de bases en los extremos 5' y 3' (donador y aceptor del empalme, respectivamente), ya que esta es la región dentro del intrón necesaria para el empalme normal. La región donadora siempre comienza con la secuencia GT, seguida de un grupo más variable pero generalmente conservado de bases (una secuencia de consenso). La región aceptora termina con AG, precedida de una secuencia de consenso. Las mutaciones en la región donadora o aceptora pueden causar que todo un exón sea excluido en la transcripción al ARNm (exón brincado) o pueden ocasionar la inserción de cierto material del intrón en la molécula madura de ARNm. Esto último ocurre si se presenta un donador o aceptor denominado críptico dentro del intrón. Esta es una secuencia que puede servir como donadora o aceptora si la secuencia real se altera. El brinco de un exón tiene el mismo impacto que su delección. La inserción de un intrón suele causar desplazamiento del marco de lectura o producir un codón de terminación que provoca el fin prematuro de la traducción.

En los años recientes se ha descubierto un mecanismo adicional de mutación genética. Este es la expansión de repeticiones de tripletas, que es responsable de varios trastornos neurológicos.³⁵ Esta mutación ocurre en genes que incluyen segmentos de una tripleta de bases que se repite múltiples veces. La expansión de la repetición puede ocurrir en la región 5' no traducida, como en el gen *FMR1*, que participa en el síndrome del X frágil (retraso mental ligado al X), en la región 3' no traducida, como en el gen de la distrofia miotónica, en la secuencia codificada, como en el gen de la

enfermedad de Huntington, o en un intrón, como en el gen de la ataxia de Friederich. El número exacto de copias de la tripleta puede diferir de persona a persona en la población, pero suele ser estable de generación en generación. La expansión del número de repeticiones por arriba de un umbral causa la expresión genética anormal. Los trastornos de repetición de tripletas sufren un fenómeno conocido como anticipación, en el que el padecimiento se vuelve más severo o tiene un inicio más temprano de una generación a la siguiente.³⁶ La tripleta expandida es inestable y, por lo tanto, puede expandirse de generación en generación. La severidad clínica del padecimiento tiende a relacionarse con el tamaño de la región expandida. Hasta el momento todos los padecimientos identificados que resultan de la expansión repetida de tripletas afectan principalmente el sistema nervioso. Sin embargo, aún debe establecerse el rango completo de efectos fenotípicos de estos trastornos.

FISIOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD GENETICA

Las consecuencias fisiológicas de alterar la cantidad o calidad de una proteína específica dependen de la función normal de la misma. Debido a que se han identificado más de decenas de miles de proteínas diferentes, cada vez se aclara más el repertorio completo de la función proteica.

En vista de que los humanos son organismos diploides, cada individuo tiene dos copias de cada gen (excepto para los genes de los cromosomas X y Y en los varones). Las dos copias de un gen en particular se denominan alelos. Con respecto a un cambio particular de secuencia de bases los dos alelos pueden ser idénticos, caso en el que el individuo se denomina homocigoto, o pueden diferir, caso en el que se le considera heterocigoto. En algunos casos ambos alelos tienen mutaciones, pero estas son diferentes. A esto se le conoce como herocigocidad compuesta.

Los primeros trastornos genéticos humanos fueron descrito por Archibald Garrod en la primera década del siglo XX. Los errores congénitos del metabolismo (término acuñado por Garrod) son causados por deficiencias enzimáticas que resultan de la mutación de los genes que codifican las enzimas o los cofactores que catalizan las reacciones químicas. Los efectos fenotípicos son consecuencia de la deficiencia de la producción de la reacción, el acúmulo de sustratos o ambos. La mayoría de los errores congénitos del metabolismo se heredan en forma recesiva, esto es, ambos alelos deben ser mutados para producir el efecto fenotípico. Esto se debe a la naturaleza catalítica de las enzimas. Debido a que solo pequeñas cantidades de proteína activa son suficientes para producir una reacción adecuada, los portadores heterocigotos de una mutación enzimática suelen ser fenotípicamente normales. Virtualmente cualquier tipo de mutación, sea que produzca deficiencia del producto o altere la secuencia de aminoácidos de una enzima, puede causar un error congénito del metabolismo.

Las mutaciones de los genes que codifican las proteínas estructurales pueden causar efectos fenotípicos en un estado heterocigoto y se dice que se heredan en forma dominante. Las proteínas estructurales son las que se secretan hacia la matriz extracelular, como la colágena, la elastina y la fibrilina, así como las que tienen un papel estructural dentro de la célula, como la globina. La mayoría de las proteínas estructurales participan en interacciones complejas proteína-proteína. Con frecuencia ocurren dos tipos de mutaciones en los padecimientos asociados con las proteínas estructurales. El primer tipo consiste en mutaciones que causan deficiencia del producto, como deleciones, mutaciones en el promotor y mutaciones que causan un péptido truncado no funcional. Por ejemplo, las deleciones provocan algunos tipos de talasemia, en especial las talasemias-alfa. Las mutaciones con deficiencia del producto suelen ocasionar un fenotipo leve en los heterocigotos. La deficiencia de una proteína estructural puede debilitar un tejido o disminuir el estado funcional del sistema, pero si cierta proteína normal se produce a partir del otro alelo el fenotipo será relativamente leve.

Por el contrario, las mutaciones que alteran la secuencia de aminoácidos de una proteína estructural suelen tener un efecto más severo, incluso en el estado heterocigoto, porque pueden alterar las interacciones proteína-proteína. Puede producirse una proteína estructural mutante en cantidades normales y afectar la integridad tisular. Estas mutaciones se

conocen como dominantes negativas. Incluyen, por ejemplo, las mutaciones de la colágena que causan la osteogénesis imperfecta (huesos brillantes con fracturas múltiples). La colágena tipo I es una triple hélice con dos cadenas alfa (I)₁ y una alfa (I)₂. La mutación de un alelo para una cadena alfa (I)₁ causa que tres cuartas partes de las moléculas de colágena tipo I sean anormales, lo que ocasiona una forma severa de osteogénesis imperfecta.³⁷

Una tercera clase de trastornos es causada por mutación de genes que codifican proteínas que participan en las señales intra o extracelulares. Estas incluyen hormonas peptídicas, receptores de membrana, canales iónicos, proteínas del citoesqueleto, la cascada de proteínas que envía las señales recibidas en la membrana celular y factores de transcripción. Esta clase heterogénea de proteínas está sujeta a una amplia variedad de mutaciones. La alteración en la secuencia de aminoácidos puede ocasionar reducción en la función o activación constitutiva. Un ejemplo interesante es el gen *ret*, que codifica una tirosina cinasa de membrana.³⁸ Algunas mutaciones del *ret* ocasionan activación constitutiva del receptor, lo que origina división celular aberrante en ausencia del ligando. Este tipo de mutación causa que la proteína *ret* funcione como un oncogén (un gen cuya actividad contribuye a las propiedades neoplásicas de una célula cancerosa) y causa el trastorno de herencia dominante conocido como neoplasia endócrina múltiple tipo II. Por el contrario, un grupo diferente de mutaciones del *ret* causa inactivación del receptor. Cuando ambos alelos han mutado ocurre diferenciación aberrante de las células de la cresta neural en el intestino y se presenta la enfermedad de Hirschprung.

Los diferentes efectos producidos por las mutaciones en el gen *ret* ilustran el principio de la heterogeneidad genética. La heterogeneidad en el locus génico se refiere a mutaciones de diferentes genes que originan un fenotipo similar, con frecuencia indistinguible. El trastorno esclerosis tuberosa (asociado con displasia cortical, tumores renales, máculas hipopigmentadas y rabdomiomas cardiacos) puede ser causado por mutaciones en alguno de dos loci (*TSC1* o *TSC2*).³⁹ La heterogeneidad del locus génico puede reflejar el hecho de que múltiples proteínas participan en vías comunes del metabolismo celular. La otra forma de heterogeneidad genética es la heterogeneidad alélica. Aquí diferentes tipos de mutaciones del mismo gen causan uno o más fenotipos diferentes. La fibrosis quística, asociada con secreciones espesas, enfermedad pulmonar crónica y malabsorción) es causada por mutación en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*, por sus siglas en inglés, n. del t.). Una delección de tres pares de bases denominada $\Delta F508$ es responsable de alrededor del 70 por ciento de las mutaciones *CFTR* en la población blanca, y más de 600 mutaciones diferentes causan el 30 por ciento restante de los casos.⁴⁰ El caso del gen *ret* muestra que trastornos completamente diferentes pueden ser causados por mutaciones diferentes del mismo gen. Lo mismo es verdad para las mutaciones de los genes del receptor de factor de crecimiento de fibroblastos.⁴¹ Diferentes mutaciones del gen que codifica al receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR2*, por sus siglas en inglés, n. del t.) pueden originar el síndrome de Apert (asociado con craniosinostosis y sindactilia), el síndrome de Crouzon (asociado con craniosinostosis y órbitas poco profundas) o el síndrome de Pfeiffer (asociado con craniosinostosis, pulgares anchos y primeros ortijos grandes). El síndrome de Pfeiffer puede ser causado también por mutaciones en el *FGFR1*. El descubrimiento de las bases genéticas para los trastornos clínicos con frecuencia pone en duda los esquemas antiguos de clasificación clínica y demuestra que fenotipos que se superponen pueden ser causados por mutaciones de genes que codifican proteínas con funciones que también se superponen.

La importancia médica de la mutación genética se aplica no solo a los trastornos hereditarios, sino también a mutaciones somáticas que se adquieren después de la concepción. Es probable que se desconozca el rango completo de los efectos fenotípicos causados por las mutaciones somáticas, pero mucho se ha aprendido sobre mutaciones que originan las propiedades fenotípicas de las células neoplásicas. Los genes cuyos productos contribuyen a las neoplasias se conocen como oncogenes.⁴² Los oncogenes dominantes son activados por mutaciones que afectan su intensidad de transcripción, estabilidad proteica o actividad biológica. Algunos mecanismos de la activación de los oncogenes no ocurren en los genes relacionados con las enfermedades hereditarias. Estos mecanismos incluyen traslocaciones que yuxtaponen oncogenes con promotores activos y amplificación del gen, en la que un gen o grupo de genes se replica decenas a cientos de veces en una célula.

Los oncogenes recesivos también se conocen como genes supresores de tumores. Estos genes ejercen su efecto solo cuando han mutado ambas copias, causando ausencia del producto. Las mutaciones de los genes supresores de tumores suelen ser deleciones o mutaciones truncadas que eliminan la actividad de la proteína. La pérdida de la actividad de un gen supresor de tumores puede influir en la etiología de un cáncer. Las personas que nacen con una mutación heterocigota tienen un mayor riesgo de cáncer porque el paso que limita hacia la aparición de la neoplasia será la pérdida de la copia restante del gen. En algunos casos las mutaciones heterocigotas pueden asociarse con efectos fenotípicos, principalmente alteraciones congénitas.

Trastornos genéticos en la población

Todos los humanos comparten la carga de la enfermedad genética, pero el espectro de padecimientos no es el mismo en todas las poblaciones. El estudio de las influencias sobre la frecuencia de la enfermedad genética en las diferentes poblaciones es el tema de la genética de población. Estas influencias incluyen mutación, selección, migración y el fenómeno conocido como el efecto de fundador (ver adelante).

Algunos genes están sometidos a una tasa relativamente alta de mutaciones nuevas. Por ejemplo, la prevalencia de neurofibromatosis tipo 1 es de alrededor de uno por 3,500 personas y el 50 por ciento de los casos se debe a una mutación nueva.⁴³ Los trastornos que se originan de una mutación nueva se distribuyen en todo el mundo, sin predilección racial o étnica. Aunque la frecuencia elevada de mutaciones debe originar un aumento gradual en la frecuencia del padecimiento, se llega a alcanzar un equilibrio entre los nuevos casos que se originan por mutación y la pérdida de alelos mutantes de la población como resultado de la selección (v.gr., muertes tempranas, infertilidad o menor capacidad para reproducirse).

Si la tasa de mutación es baja, el trastorno genético será poco frecuente, pero las fuerzas de selección o el efecto de fundador pueden causar una frecuencia aberrantemente alta en poblaciones específicas. En algunas circunstancias la selección puede favorecer a un alelo mutante sobre el alelo nativo (normal). El mejor ejemplo lo constituyen las mutaciones de la globina responsables de la anemia de células falciformes o de la talasemia. La heterocigosidad para las variantes de la globina tienden a conferir una resistencia relativa al paludismo.³³ Esto preserva las mutaciones en estado heterocigoto en ciertas partes del mundo en donde el paludismo es prevalente. La ventaja de los heterocigotos también se ha propuesto como un mecanismo para mantener las mutaciones de la fibrosis quística, en este caso para mantener una resistencia relativa a la pérdida de líquido causada por la toxina del cólera.⁴⁴

El efecto de fundador es otra manera por la que mutaciones específicas son confinadas a poblaciones específicas. Este ocurre cuando un pequeño número de individuos fundan una población nueva que permanece relativamente aislada. Los alelos recesivos que son raros en la población de origen pueden volverse más prevalentes en los fundadores de la nueva población. Se piensa que este es el mecanismo responsable de la prevalencia de alelos para enfermedad de Tay-Sachs, de Canavan y de Gaucher en los judíos Ashkenazi. El efecto de fundador puede explicar también porqué mutaciones de globina específicas (v.gr., células falciformes en África y beta-talasemia en la región del Mediterráneo) predominan en diferentes regiones del llamado cinturón del paludismo.

El reconocimiento de la predilección étnica para la enfermedad genética es importante en la práctica clínica. Las frecuencias de portadores para las enfermedades recesivas pueden variar mucho en las diferentes poblaciones. Las personas cuyos antecedentes étnicos les confieren un mayor riesgo de ser portadores de un trastorno específico deben someterse a escrutinio para determinar el riesgo de tener un hijo afectado. En muchos de estos padecimientos es posible realizar diagnóstico prenatal.

Conclusión

El siglo XX será recordado en la historia de la medicina como la era en la que se comprendieron las bases moleculares para el desarrollo normal y la función celular. Los cambios en la integridad del programa genético, sean heredados o adquiridos somáticamente, son la raíz o contribuyen en virtualmente todos los aspectos de la patología humana. Al aclararse la estructura y función del genoma humano, podrá contarse con las herramientas para definir la patogenia molecular de esencialmente todos los aspectos de la enfermedad. Será tarea de las siguientes generaciones de científicos médicos el integrar esta información en un cuadro de función normal y anormal, y es seguro suponer que la práctica médica se modificará en mucho al surgir nuevos conocimientos.

Reconocimientos

Figuras 1 a 3 George Kelvin.

Figuras 4,5,7,9,11,12 y 13 Dimitry Schidlovsky.

Figura 6 Micrografía cortesía del Dr. Jorge J. Yunis, Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Minnesota Medical School.

Figura 8 Talar Agasyan.

Figura 10 Tom Moore.

Bibliografía

1. Koenig M, Monaco AP, Kunkel LM: The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. Cell 53:219, 1988 [PMID 3282674]
2. Johns DR: Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: mitochondrial DNA and disease. N Engl J Med 333:638, 1995
3. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AMS, et al: Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA(Lys) mutation. Cell 61: 931, 1990 [PMID 2112427]
4. ISCN 1995: An International System for Cytogenetic Nomenclature. Mitelman F, Ed. S. Karger, Basel, 1995
5. Krishna Murthy DS, Farag TI: Recurrent regular trisomy-21 in two Bedouin families: parental mosaicism versus genetic predisposition. Ann Genet 38:217, 1995 [PMID 8629809]
6. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers MS: Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. JAMA 249:2034, 1983 [PMID 6220164]
7. Antonarakis SE: Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. Down Syndrome Collaborative Group. N Engl J Med 324:872, 1991

8. Hook E: Issues in analysis of data on paternal age and 47,+21: implications for genetic counseling for Down syndrome. *Hum Genet* 77:303, 1987
9. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR: DNA sequencing with chain-termination inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 74:5463, 1977 [PMID 271968]
10. Southern EM: Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol* 98:503, 1975
11. Botstein D, White RL, Skolnick M, et al: Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Hum Genet* 32:314, 1980 [PMID 6247908]
12. Murray JC, Buetow KH, Weber JL, et al: A comprehensive human linkage map with centimorgan density. Cooperative Human Linkage Center (CHLC). *Science* 265:2049, 1994
13. Hudson TJ, Stein LD, Gerety SS, et al: An STS-based map of the human genome. *Science* 270:1945, 1995 [PMID 8533086]
14. Schuler GD, Boguski MS, Stewart EA, et al: A gene map of the human genome. *Science* 274:540, 1996
15. Orkin SH: Reverse genetics and human disease. *Cell* 47:845, 1986
16. Monaco AP, Neve RL, Colletti-Feener C, et al: Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. *Nature* 323:646, 1986 [PMID 3773991]
17. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al: Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 245:1066, 1989 [PMID 2475911]
18. Cawthon RM, Weiss R, Xu G, et al: A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell* 62:193, 1990 [PMID 2114220]
19. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, et al: Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 249:181, 1990 [PMID 2134734]
20. Cockburn DJ, Munro EA, Craig IW, et al: Mapping of X chromosome translocation breakpoints in females with Duchenne muscular dystrophy with respect to exons of the dystrophin gene. *Hum Genet* 90:407, 1992 [PMID 1483697]
21. Korenberg JR, Chen X-N, Schipper R, et al: Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:4997, 1994 [PMID 8197171]
22. Dewald G, Stallard R, Bader PI, et al: Toward quality assurance for metaphase FISH: a multi-center experience. *Am J Med Genet* 64:539, 1996 [PMID 8870919]
23. Rose EA, Glaser T, Jones C, et al: Complete physical map of the WAGR region of 11p13 localizes a candidate Wilms' tumor gene. *Cell* 60:405, 1990
24. Li LH, Krantz ID, Deng Y, et al: Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 16:243, 1997

25. Oda T, Elkahloun AG, Pike BL, et al: Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 16:235, 1997 [PMID 9207787]
26. Rand EB, Spinner NB, Piccoli DA, et al: Molecular analysis of 24 Alagille syndrome families identifies a single submicroscopic deletion and further localizes the Alagille region within 20p12. *Am J Hum Genet* 57:1068, 1995 [PMID 7485156]
27. Hall JG: Genomic imprinting: review and relevance to human disease. *Am J Hum Genet* 46:857, 1990
28. Cassidy SB: Conference report: first international scientific workshop on Prader-Willi syndrome and other chromosome 15q deletion disorders. *Am J Med Genet* 42:220, 1992
29. Knoll JHM, Lalande M: Cytogenetic and molecular studies in the Prader-Willi and Angelman syndromes: an overview. *Am J Med Genet* 46:2, 1993
30. Kishino T, Lalande M, Wagstaff J: UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet* 15:70, 1997 [PMID 8988171]
31. Matsuura T, Sutcliffe JS, Fang P, et al: De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome. *Nat Genet* 15:74, 1997 [PMID 8988172]
32. Ledbetter DH, Engel E: Uniparental disomy in humans: development of an imprinting map and its implications for prenatal diagnosis. *Hum Mol Genet* 4:1757, 1995 [PMID 8541876]
33. Orkin SH: Disorders of hemoglobin synthesis: the thalassemias. *The Molecular Basis of Blood Diseases*. Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Leder P, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1987, p 106
34. Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, et al: An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics* 2:90, 1989
35. Ashley CT Jr, Warren ST: Trinucleotide repeat expansion and human disease. *Ann Rev Genet* 29:703, 1995
36. McInnis MG: Anticipation: an old idea in new genes. *Am J Hum Genet* 59:973, 1996
37. Prockop DJ, Baldwin CT, Constantinou CD: Mutations in type I procollagen genes that cause osteogenesis imperfecta. *Adv Hum Genet* 19:105, 1990 [PMID 2193488]
38. Eng C: Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung's disease. *N Engl J Med* 335:943, 1996
39. Povey S, Burley MW, Attwood J, et al: Two loci for tuberous sclerosis: one on 9q34 and one on 16p13. *Ann Hum Genet* 58:107, 1994 [PMID 7979156]
40. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al: Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 245:1073, 1989 [PMID 2570460]
41. Cohen MM Jr: Craniosynostoses: phenotypic/molecular correlations. *Am J Med Genet* 56:334, 1995

42. Weinberg RA: Oncogenes, antioncogenes, and the molecular bases of multistep carcinogenesis. *Cancer Res* 49:3713, 1989
43. Carey JC, Baty BJ, Johnson JP, et al: The genetic aspects of neurofibromatosis. *Ann NY Acad Sci* 486:45, 1986 [PMID 3105404]
44. Gabriel SE, Brigman KN, Koller BH, et al: Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in the cystic fibrosis mouse model. *Science* 266:107, 1994 [PMID 7524148]
45. Yunis JJ: Chromosomes and cancer: new nomenclature and future directions. *Hum Pathol* 12:500, 1981
46. Recombinant DNA, 2nd ed. Watson JD, Gilman M, Witkowski J, et al. Scientific American Books, New York, 1992
47. Mullis KB: The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Sci Am* 262(4): 56, 1990

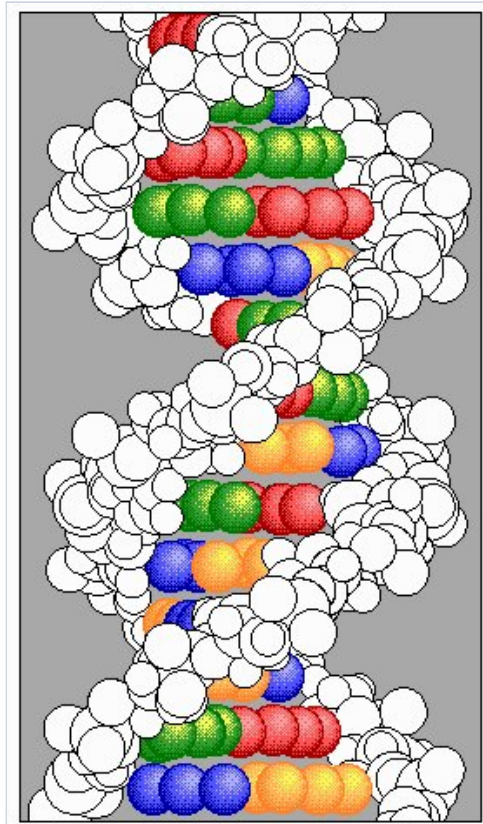


Figura 1 Estructura de la molécula de ADN La molécula de ADN consiste en una doble hélice antiparalela constituida por nucleótidos, cada uno formado por un grupo fosfato, un azúcar y una base. Los eslabones azúcar-fosfato de las cadenas del ADN están unidas por las bases púricas y pirimídicas. Una sola base unida a una molécula de desoxirribosa-fosfato constituye un desoxirribonucleótido.

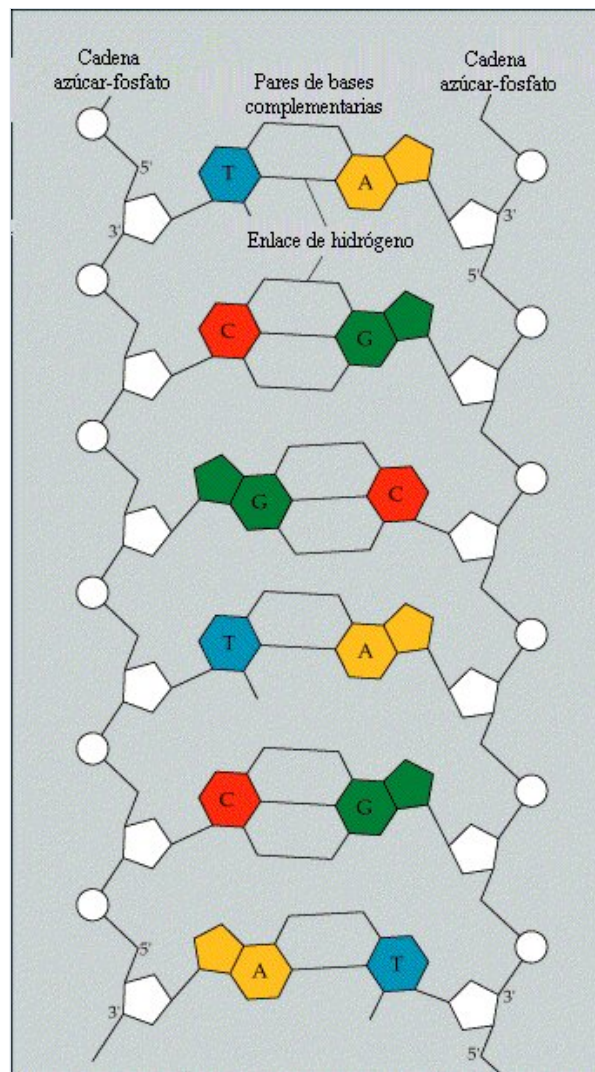


Figura 2 Molécula de ADN: bases púricas y pirimidínicas En la molécula de ADN las secuencias repetidas de desoxirribosa (pentágonos blancos) y unidades fosfodiéster (círculos blancos) proporcionan apoyo estructural. Las secuencias variables de bases pirimidínicas y púricas codifican la información genética. Las purinas son guanina (verde) y adenina (naranja), las pirimidinas son timina (azul) y citosina (rojo).

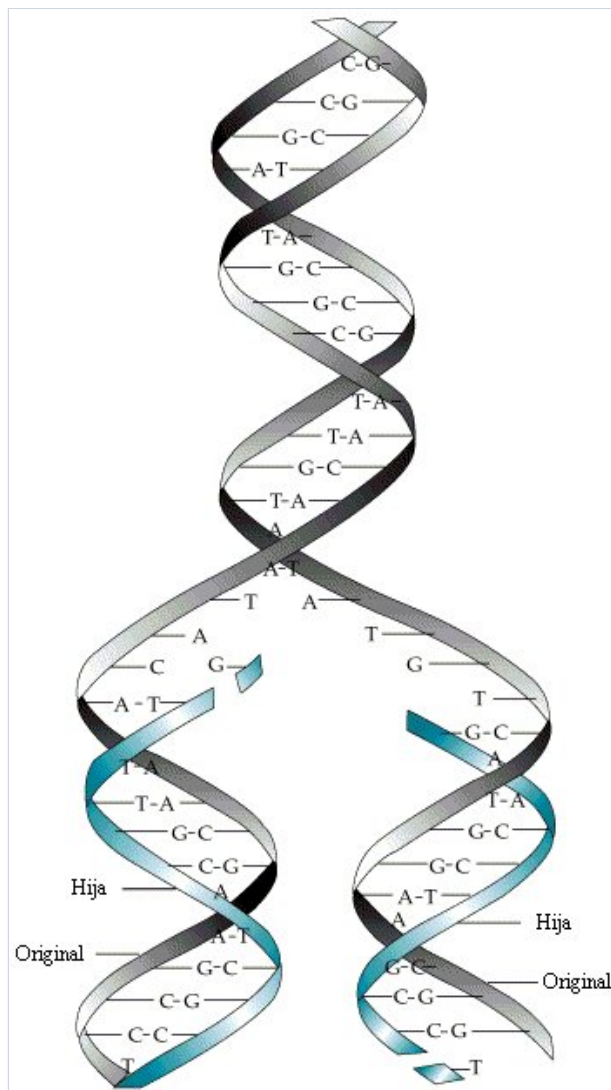


Figura 3 Proceso de replicación del ADN En la replicación, las dos cadenas de la molécula original de ADN (gris) se separan al desunirse las bases de pares. Las cadenas hijas (azules) se forman cuando la guanina (G) se aparea con la citosina (C) y la adenina (A) con la timina (T). La orientación de las dos cadenas es antiparalela, de modo que las cadenas crecen en direcciones opuestas.

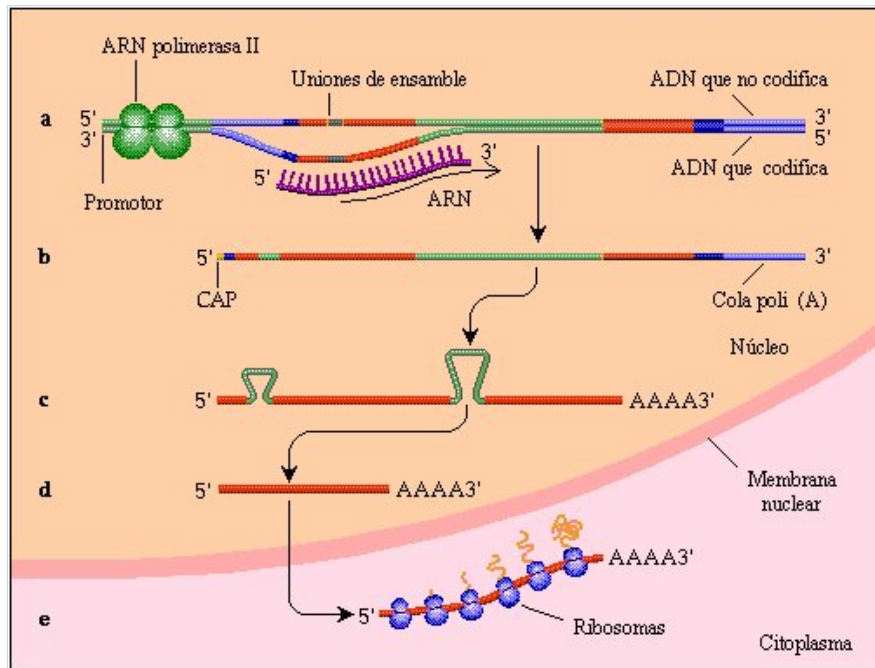


Figura 4 Síntesis de la beta-globina (a) El gen de la beta-globina contiene tres exones (naranja) separados por dos intrones (verde). Los límites entre los exones y los intrones se conocen como uniones de ensamble y contienen secuencias específicas de nucleótidos que se requieren para la unión adecuada de los exones. La síntesis del ARN mensajero (ARNm) a partir del gen de la globina se realiza en dirección 5' a 3'. La enzima ARN polimerasa II (verde oscuro) de una a una región promotora (verde claro) localizada 200 a 300 pares de bases en dirección 5' o hacia arriba del punto en el que comienza la síntesis de ARNm. (b) El ARNm comienza con un residuo 7-metilguanosina, conocido como sitio CAP, e incluye una región 5' no traducida (morado), una región de exones e intrones y una región 3' no traducida (morado). Casi todos los ARNm que codifican proteínas terminan en sus extremos 3' con una tira de alrededor de 200 residuos de adenina [conocidos como cola poli (A)], que se agregan 18 a 20 pares de bases adelante a partir de una señal AAUAAA en la región 3' no traducida. (c) Después de que se sintetiza el ARNm pero antes de que deje el núcleo los intrones son eliminados y los exones se ensamblan juntos para formar el ARNm maduro (d). (e) Una vez que el ARNm maduro alcanza el citoplasma, se une a los ribosomas y se traduce en la proteína.

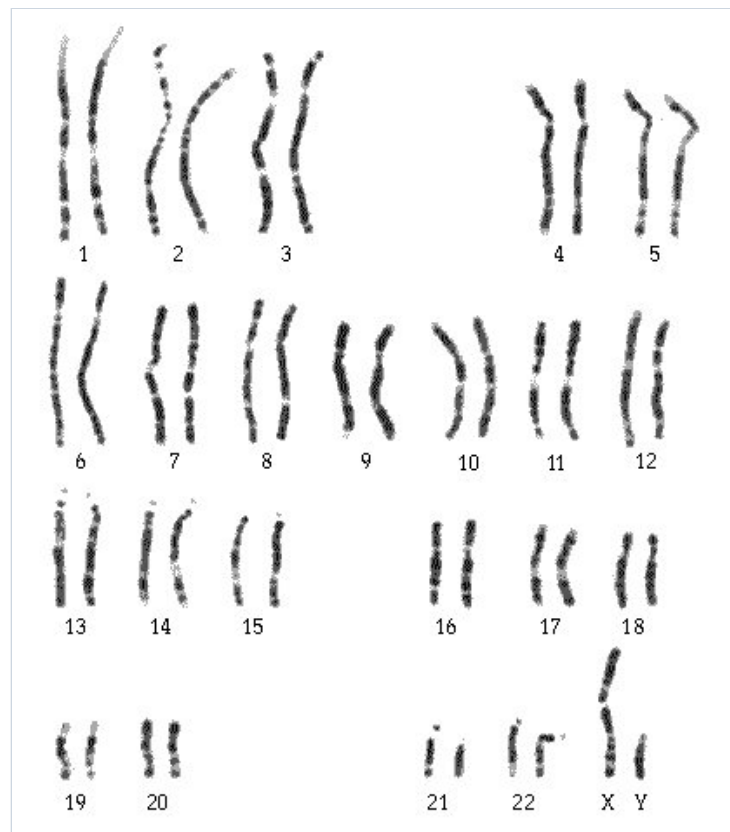


Figura 6 Cariotipo humano La tinción de Giemsa muestra alrededor de 850 bandas por grupo haploide en este cariotipo de un varón normal. 45

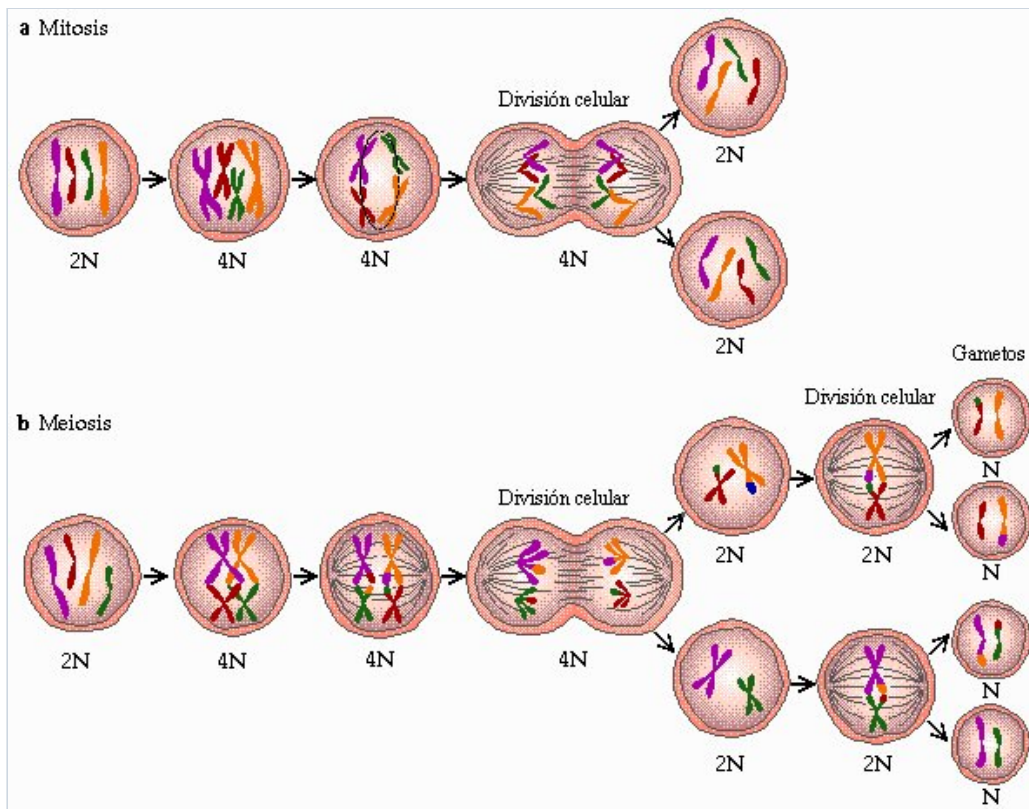


Figura 7 Mitosis y meiosis celular (a) La mitosis, o división celular somática, causa dos células hijas idénticas que tienen cada una el mismo número de cromosomas que la célula original (i.e., número diploide). (b) En la meiosis, o división celular sexual, se producen cuatro gametos que tienen cada uno la mitad del número de cromosomas de la célula original (i.e., número haploide). En la meiosis las cromátides forman uniones conocidas como quiasma y los segmentos de las cromátides se entrecruzan. 46

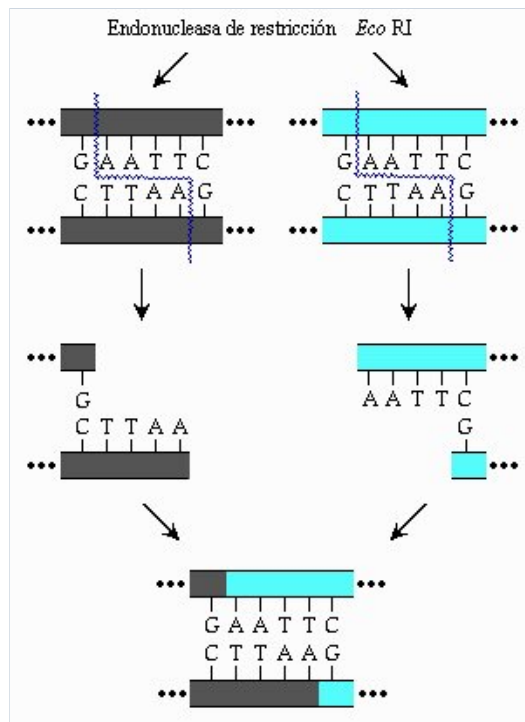


Figura 8 Endonucleasa de restricción *Eco* RI La endonucleasa de restricción *Eco* RI realiza cortes escalonados pero simétricos en el ADN, dejando colas de cuatro bases en el extremo de cada fragmento. Estos extremos tienden a unirse a otra cola de una sola cadena complementaria, independientemente del origen del ADN, por lo que se les denomina extremos pegajosos.

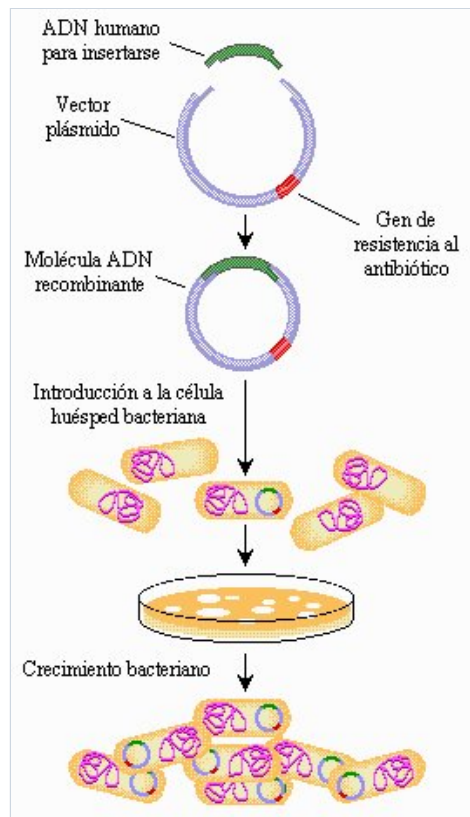


Figura 9 Clonación del ADN Los fragmentos de restricción del ADN humanos generados por digestión del ADN cromosómico por una endonucleasa de restricción (v.gr., Eco RI) pueden insertarse en un vector de clonación, como un plásmido de *Escherichia coli*. El plásmido contiene un sitio de reconocimiento para Eco RI y un gen bacteriano que confiere resistencia antibiótica. Después de que la Eco RI corta el plásmido, los fragmentos de ADN humano y el plásmido lineal pueden unirse en forma covalente por la acción de la enzima ADN ligasa. El plásmido puede replicarse dentro de una bacteria huésped para producir muchas copias del fragmento de ADN y la bacteria en sí se reproduce. Las bacterias crecen en placas que contienen antibióticos para seleccionar las células que contienen copias del plásmido con el ADN inserto. El ADN humano (v.gr., un gen) puede entonces recuperarse cuando se digiere el plásmido de ADN cosechado por medio de la Eco RI. 46

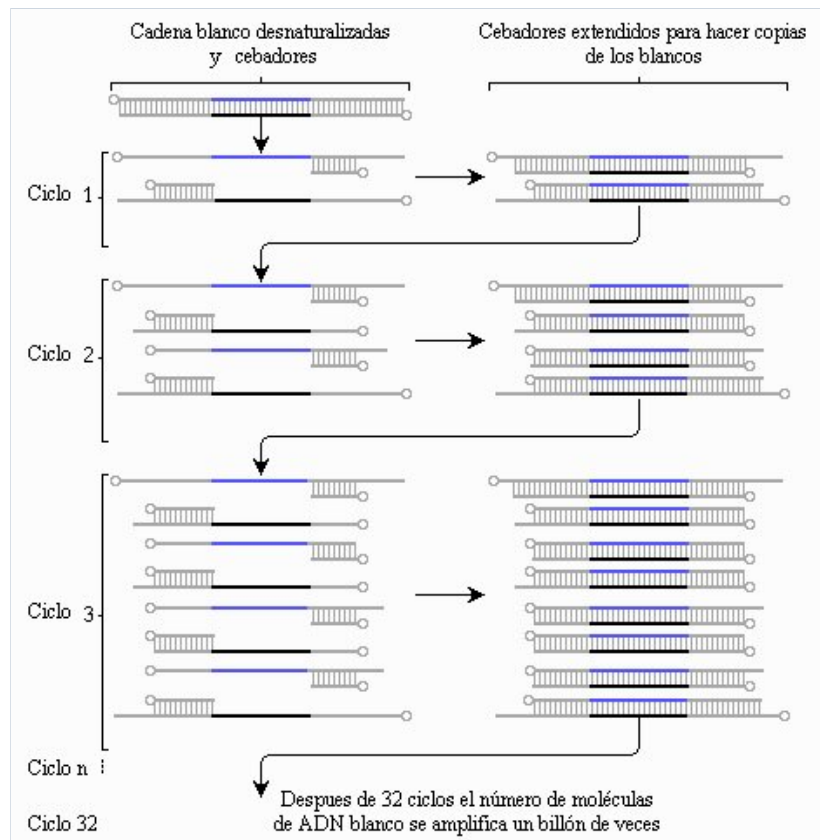


Figura 10 Reacción en cadena de la polimerasa Las cadenas en cada ADN blanco doble se separan por calor y después se enfrían para producir los cebadores oligonucleótidos de una sola cadena que son complementarios a las secuencias terminales de las cadenas opuestas para unirse a esas secuencias. La ADN polimerasa amplifica los cebadores (i.e., agrega nucleótidos) usando las cadenas de ADN blanco como templates. De esta manera duplica las cadenas originales de ADN que se producen en cada ciclo y la cantidad de ADN blanco duplex aumenta en forma exponencial.

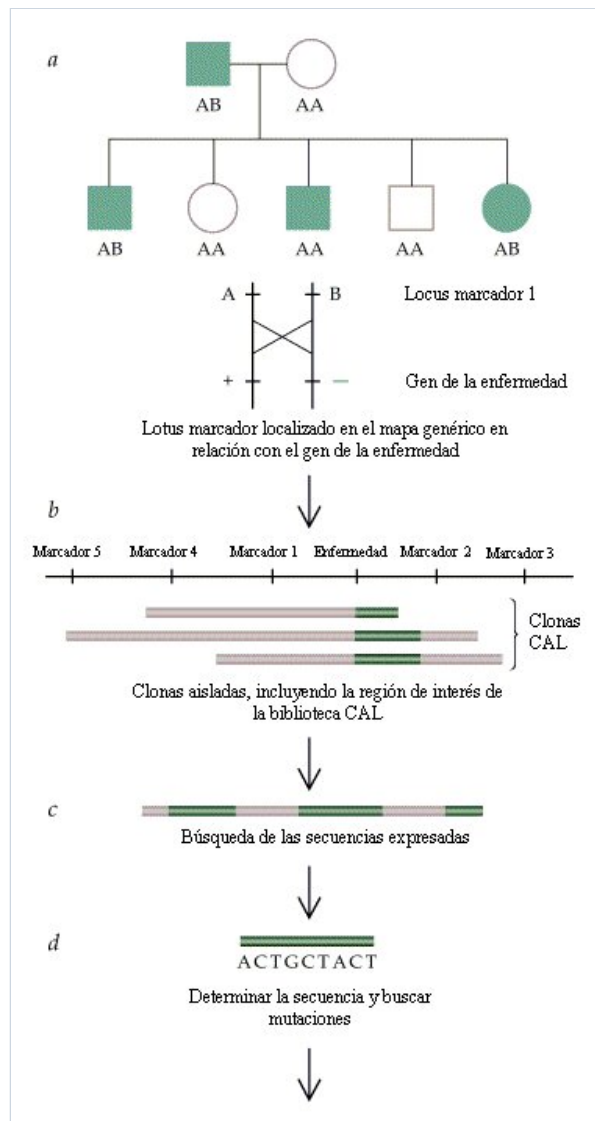


Figura 11 Creación de un mapa genético La clonación posicional se usa para identificar un gen con base en su localización en el genoma. Primero se localiza el gen por su relación con marcadores polimórficos de localización conocida. (a) En este ejemplo el padre está afectado por un padecimiento de herencia dominante (cuadro sólido). Es heterocigoto para el locus marcador 1, que incluye dos alelos, A y B. La madre es homocigota AA. El primer hijo y la última hija heredaron el alelo B del padre junto con el padecimiento, el niño que heredó el alelo A del padre no está afectado. El niño de enmedio heredó el alelo A del padre y está afectado, lo que es manifestación de un evento de recombinación genética. Se prueban varios marcadores polimórficos para producir un mapa genético de la región que rodea al gen de la enfermedad. (b) El mapa genético está relacionado con un mapa físico, mostrado aquí como un grupo de clonas de cromosomas artificiales de levaduras (CAL). (c) Las clonas que incluyen los marcadores de interés se aíslan y se identifican las secuencias expresadas a lo largo de las clonas. (d) Estas secuencias son probadas después buscando mutaciones en personas afectadas con el trastorno genético.

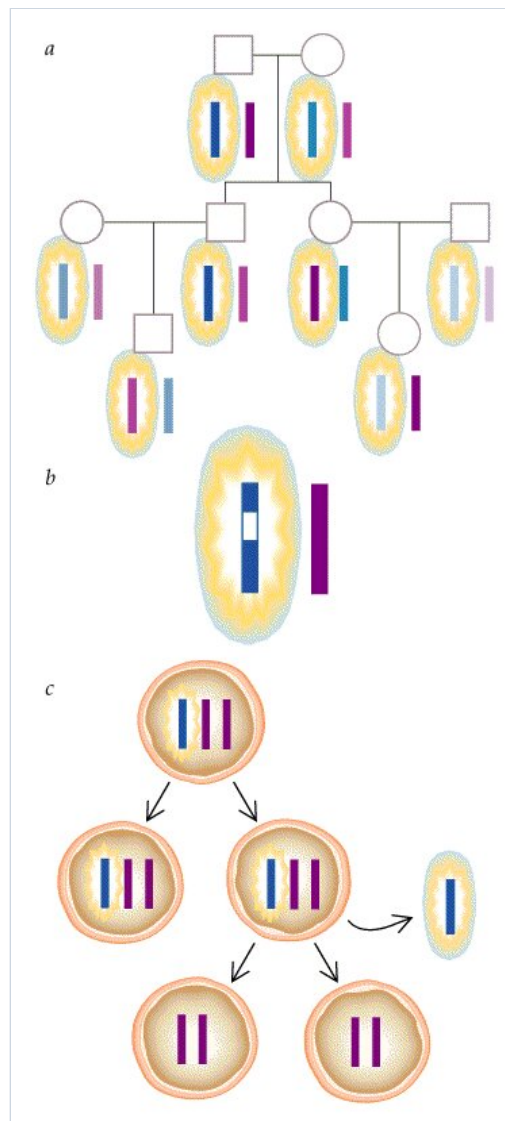


Figura 12 Loci impresos Algunos loci genéticos se expresan solo a partir de los alelos materno o paterno y se les denomina loci impresos. (a) En este ejemplo se expresa la copia paterna. El loci impreso es redefinido en cada generación, de modo que siempre es el alelo derivado del padre el que se expresa en una persona, incluso si no se expresó en el padre. (b) La delección de la copia que se expresa de un alelo impreso dará origen a un fenotipo, como en el caso del síndrome de Prader-Willi. (c) El fenotipo también puede originarse como consecuencia de una disomía unipaterna. En este ejemplo un cigoto trisómico sufre mitosis no disyuncional, dejando dos copias de la secuencia derivada de la madre que no se expresa.

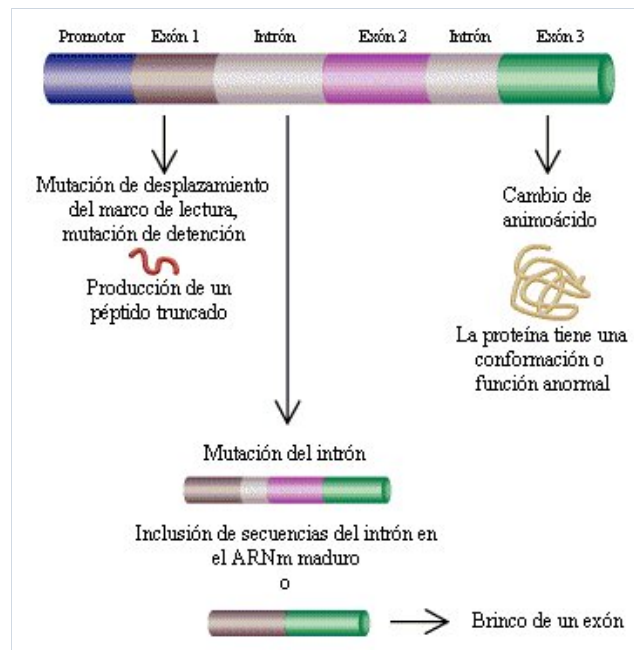


Figura 13 Efectos de las mutaciones en la expresión del gen Las mutaciones en diferentes sitios en un gen pueden producir diferentes efectos en la expresión genética. Las mutaciones del promotor causan un nivel de transcripción disminuido o aumentado. Los cambios de una base dentro de un exón pueden originar la sustitución de un aminoácido que cambia la conformación o función de una proteína. Las mutaciones en un intrón pueden causar un ensamble aberrante, con inclusión de cierta secuencia del intrón en el ARNm procesado (i.e., maduro) o brinco de un exón. Las mutaciones con desplazamiento del marco de lectura o de detención causan la producción de un péptido truncado.

VIII DIAGNOSTICO Y CONSEJO GENETICO

DRA. ROBERTA A. PAGON

Las pruebas genéticas se han vuelto cada vez más útiles para los clínicos por su relación costo-eficacia, su sensibilidad, por constituir herramientas no invasivas para diagnosticar personas sintomáticas, pero el diagnóstico temprano de personas asintomáticas en riesgo, para la detección de portadores y para el diagnóstico prenatal de enfermedades genéticas.

Aunque las pruebas genéticas incluyen el análisis del ADN, ARN, cromosomas, proteínas y ciertos metabolitos, es la aplicación de las pruebas basadas en el ADN para el diagnóstico y consejo genético de los trastornos hereditarios el aspecto que ha dominado en los años 90. La eficacia de las pruebas genéticas se basa en la destreza técnica con la que se realizan, la destreza clínica con la que se aplican e interpretan y el interés del paciente en los resultados. Como con todas las demás pruebas médicas, las pruebas genéticas dependen del contexto específico. Antes de realizarlas, el clínico debe poder contestarse la siguiente pregunta: ¿Por qué estoy realizando esta prueba a este paciente en este momento?

Las pruebas genéticas difieren de las pruebas médicas tradicionales en que los resultados implican recurrencia del riesgo para el paciente individual y o su familia. Una prueba genética positiva siempre implica la necesidad de referir al paciente para consejo genético. Algunas pruebas genéticas se usan solo para toma de decisiones personales y se adaptan al modelo de atención médica tradicional.

En esta subsección se analiza la detección de alteraciones genéticas a través de las pruebas basadas en ADN y la interpretación adecuada para la atención del paciente y consejo genético. Se realiza énfasis en las mutaciones de línea germinal que están presentes desde el momento de la concepción y que tienen efectos fenotípicos, implicaciones para la reproducción o ambos. Las mutaciones de línea germinal contrastan con las mutaciones somáticas, que son la base de ciertos trastornos adquiridos, como muchos cánceres. Las mutaciones somáticas, con excepción del mosaicismo denominado de línea germinal, en el que las mutaciones afectan a las gónadas, no son hereditarias y no se analizan en esta subsección.

Definición y clasificación de las pruebas genéticas

Las pruebas basadas en ADN se dividen en dos categorías amplias, directas e indirectas. Las pruebas directas se refieren a la identificación positiva de alteraciones genéticas que causan enfermedad y que establecen el estado genético de la persona independientemente de conocer la historia familiar o el estado de riesgo previo. Las pruebas indirectas se basan en el análisis de asociación, en el que las secuencias de ADN sirven como marcadores para rastrear un gen dentro de una familia. Las pruebas indirectas se usan cuando el análisis directo del ADN no es posible porque no se conoce el gen o porque el gran número de mutaciones conocidas impide la identificación positiva de la mutación específica que causa la enfermedad en una familia determinada. El análisis de asociación solo puede determinar el estado genético de una persona asintomática dentro del contexto de un estudio muy estructurado de las muestras de ADN de una familia y con la certeza absoluta de que se tiene el diagnóstico clínico correcto en esta familia.

En la evaluación de los pacientes y sus familias la información de las pruebas genéticas pueden usarse dentro de un paradigma médico, un paradigma de consejo genético o ambos. En el paradigma médico las pruebas genéticas

proporcionan a los pacientes y a sus médicos información que influye en forma directa en el manejo médico. Son importantes los aspectos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, costo-eficacia y riesgo recurrente. Las pruebas diagnósticas establecen o confirman un diagnóstico en una persona determinada. Una prueba diagnóstica directa basada en el ADN se basa en el conocimiento de las alteraciones genéticas que causan la enfermedad y en la capacidad para detectarlas en muestras de tejido, generalmente sangre. Las pruebas predictivas se emplean para identificar, entre los familiares asintomáticos con riesgo, a las personas que portan el gen que causa la enfermedad. La prueba predictiva se considera presintomática cuando es cierto que todas las personas que tienen el gen alterado presentarán síntomas y predisponente cuando la penetrancia del gen es reducida y menos del 100 por ciento de las personas con el gen alterado estarán afectadas. En el modelo médico de pruebas genéticas la detección temprana y la intervención médica oportunas reducen la morbimortalidad.

En el paradigma del consejo genético, las pruebas genéticas proporcionan a las personas información para tomar decisiones personales, que pueden incluir planes respecto a reproducción. Los aspectos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y riesgo de recurrencia son tan importantes como en el modelo médico, pero la relación costo-eficacia no puede evaluarse cuando la prueba se usa solo para tomar decisiones. En el paradigma de consejo genético las pruebas predictivas se usan para el diagnóstico presintomático y predisponente de las personas con riesgo de la enfermedad y para las cuáles no existen intervenciones médicas posibles. Las pruebas de portadores se usan principalmente para identificar a los portadores de genes de padecimientos autosómico recesivos y ligados al cromosoma X. No existen aspectos relacionados con la salud para los portadores de genes autosómico recesivos porque se espera que permanezcan asintomáticos, lo mismo que la mayoría de las mujeres portadores de genes recesivos ligados al cromosoma X. Las pruebas prenatales se emplean para evaluar a los fetos con riesgo alto de sufrir una enfermedad genética por la historia familiar o para evaluar a fetos en los que se desconoce el riesgo pero en quienes se sospecha un trastorno genético por datos sugestivos durante el embarazo.

En esta subsección se emplean enfermedades específicas para demostrar el papel de las pruebas genéticas en los paradigmas de consejo médico y genético [*ver tabla 1*].

Tabla 1 Uso de las pruebas basadas en ADN para ciertos padecimientos hereditarios

Nombre de la enfermedad	Paradigma médico		Paradigma de consejo genético		
	Diagnóstico	Predictivo	Predictivo	Detección de portadores	Diagnóstico prenatal
Enfermedad de Huntington	X		X		X
Ataxia de Friederich	X	X	X	X	X
Factor V de Leiden	X	X			X
Distrofia muscular de Duchenne Distrofia muscular de Becker	X		X	X	X
Poliposis adenomatosa familiar		X			X
Retinoblastoma		X			X
Cáncer de mama		X	X		X
Fibrosis quística		X		X	X

Paradigma de pruebas médicas

PRUEBAS DIAGNOSTICAS DIRECTAS BASADAS EN EL ADN EN PERSONAS SINTOMATICAS

Alta sensibilidad y especificidad

Las 11 enfermedades de repetición de trinucleótidos, causadas por la presencia de un número anormalmente grande de repeticiones de trinucleótidos dentro de un gen, son ejemplos de las enfermedades para las que existen pruebas directas basadas en el ADN que son muy sensibles y específicas [ver tabla 2].¹ Las pruebas para estos padecimientos miden el tamaño de la repetición (i.e., número de repeticiones de trinucleótidos presentes). La relación costo-eficacia no se discute por la metodología de laboratorio que se emplea en la prueba. Debido a que se conocen ya las bases de genética molecular de las enfermedades por repetición de trinucleótidos, se ha redefinido el espectro de la enfermedad para varios de estos padecimientos. El establecimiento del diagnóstico requiere de pruebas moleculares, pero la sensibilidad y especificidad de la prueba para la enfermedad es del 100 por ciento. Por ejemplo, en la ataxia espinocerebelosa tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph), se reconocen cuatro fenotipos que se superponen pero se relacionan con la edad. El espectro de la afección clínica varía de espasticidad o predominio de datos extrapiramidales (rigidez, distonía, movimientos involuntarios) con datos cerebelosos (ataxia, oftalmoplegia) en pacientes jóvenes, a predominio de parkinsonismo y neuropatía en pacientes mayores de 40 años. Los diferentes fenotipos clínicos derivan todos de una

mutación en el mismo gen.²

Tabla 2 Enfermedades por repetición de trinucleótidos^{1,2}

Nombre de la enfermedad	Tipo de repetición	Modo de herencia	Alelos normales*	Alelos de permutación (intermedios)*	Alelos anormales*	Estabilización por interrupción de la repetición	Efecto paterno	Mosaicismo somático
Atrofia muscular espinal y bulbar ligada al X	CAG	RLX	9-33		38-75	No	Pat>mat	No
Enfermedad de Huntington	CAG	AD	9-26	27-35	36-121	No	Pat>mat	Sí
Atrofia palidolusiana dentadorrubral	CAG	AD	3-36		49-88	No	Pat>mat	Sí
Ataxia espinocerebelosa tipo 1 (AEC1)	CAG	AD	6-36		39-81	Sí (CAT)	Pat>mat	Sí
AEC2	CAG	AD	15-34		34-64	Sí (CAA)	Pat=mat	ND
AEC3	CAG	AD	12-40		60-84	No	Pat=mat	Sí
AEC6	CAG	AD	4-16		21-30	No	?	ND
AEC7	CAG	AD	6-17		34-200		Pat>mat	
Síndrome del X frágil locus A	CGG	DLX	< 55	55-220	> 200	Sí (AGG)	Mat>pat	Sí
Síndrome del X frágil locus E	GCC	DLX	6-35		> 220			
Distrofia miotónica	CTG	AD	5-27		> 50		Mat>pat	
Ataxia de Friederich	GAA	AR	8-22		120-1,700			Ocasional

* Los alelos se describen por el tamaño de la repetición de trinucleótidos.

AD-autosómico dominante AR-autosómico recesivo mat-materno pat-paterno RLX-recesivo ligado al X

Otro ejemplo de este fenómeno se demostró en un estudio reciente que examinó el valor predictivo de la prueba molecular para la ataxia de Friederich (FRDA) en 187 pacientes con ataxia autosómica recesiva de inicio en la infancia.³ De estos pacientes, solo 60 por ciento tuvo datos que se consideraron típicos por los criterios de diagnóstico estrictos. Todos los pacientes con datos típicos y 46 por ciento de los pacientes con presentaciones atípicas tuvieron expansiones GAA en el gen *frataxin* consistentes con el diagnóstico de FDRA. Para acomodar el criterio diagnóstico molecular, el espectro fenotípico de la FDRA se amplió para incluir el inicio a edad más avanzada y la conservación de los reflejos tendinosos profundos.

Aunque existe una correlación burda entre el número de repeticiones de trinucleótidos y la severidad y edad de inicio de la enfermedad, el valor predictivo positivo del número de repeticiones para estos datos es menor del 100 por ciento. Esto no es importante cuando la prueba que mide el número de repeticiones se usa para el diagnóstico de una persona sintomática, pero sí lo es cuando la prueba se emplea como predictiva y para consejo sobre el riesgo de recurrencia. El consejo sobre el riesgo de recurrencia en los trastornos de repetición de trinucleótidos depende no solo de la genética mendeliana habitual sino también de un riesgo empírico de mayor expansión genética (i.e., aumento en la longitud de la repetición del trinucleótido) durante la meiosis. Por motivos desconocidos, esta puede estar influenciada por el sexo del padre transmisor. Por ejemplo, es probable que la expansión sea mayor cuando la madre transmite el alelo expandido en el síndrome del X frágil y la distrofia miotónica, y cuando el padre lo transmite en la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Kennedy, la atrofia dentadorrubral-palidolusiana o las ataxias espinocerebrillosas tipos 1 y 3.¹ El riesgo de mayor expansión puede depender de la longitud total de la región de repetición del trinucleótido y de la presencia de diferentes secuencias estabilizadoras dentro o adyacentes al gen.

Alta sensibilidad, baja especificidad y bajo valor predictivo positivo

El análisis de la mutación del factor V de Leiden, la prueba genética más solicitada en la actualidad, es un ejemplo de prueba directa basada en el ADN que tiene un 100 por ciento de sensibilidad, pero con especificidad y valor predictivo positivo bajo. La mutación específica en el factor V de coagulación, llamado factor V de Leiden, consiste en la sustitución de una glutamina por una arginina en el codón 506.⁴ Por definición la prueba que detecta esta mutación es 100 por ciento sensible. El factor V de Leiden causa resistencia a la proteína C activada, un anticoagulante natural que permite que la sangre extravascular coagule mientras se mantiene la fluidez intravascular.⁴ Los datos epidemiológicos apoyan una predisposición a las tromboembolias venosas primarias y recurrentes en los heterocigotos al factor V de Leiden. Se calcula que el 5 por ciento de las personas de raza blanca son heterocigotas para este factor y que alrededor del 20 por ciento de todas las personas con tromboembolias venosas son heterocigotas también.⁵ Los heterocigotos con la mutación tienen un riesgo 2.4 veces mayor de sufrir tromboembolias recurrentes que los pacientes sin la mutación. El factor V de Leiden está presente en más de la mitad de las familias con la llamada tendencia trombofílica, esto es, en las que varios miembros de la familia tienen trombosis venosas profundas que suelen ser múltiples, de inicio temprano o sin factores de riesgo claros.⁶ Se supone que en estas familias existen otros factores de riesgo, algunos genéticos y otros ambientales.

Vandenbroucke y colaboradores han puesto en duda la conveniencia de realizar escrutinio en población de riesgo alto, como las mujeres que usan pastillas anticonceptivas y embarazadas.⁷ Las investigaciones indican que las recomendaciones de tratamiento de los heterocigotos al factor V de Leiden se han enfocado a familias con riesgo alto para quienes el riesgo de tromboembolia puede ser muy diferente que para las familias con riesgo bajo. Además, la suspensión de los anticonceptivos orales y el uso de anticoagulantes durante el embarazo tienen riesgos por sí que pueden superar el de tromboembolia.⁷ A pesar de la facilidad de la prueba y de la alta prevalencia del gen, el bajo valor predictivo positivo del factor V de Leiden fuera de situaciones clínicas bien definidas hace difícil la interpretación de los resultados de la prueba en personas con bajo riesgo. Vandenbroucke y colaboradores⁷ concluyeron que la situación clínica del paciente y de los miembros de la familia es la que regirá el consejo del médico, más que la presencia o ausencia de la mutación.

Baja sensibilidad, alta especificidad y alto valor predictivo positivo

El análisis de mutación del ADN de leucocitos en el diagnóstico de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) y de la distrofia muscular de Becker (DMB) es un ejemplo de prueba directa de análisis de ADN en la que la sensibilidad es menor al 100 por ciento pero la especificidad y el valor predictivo positivo son altos.⁸ En estas enfermedades la heterogeneidad alélica reduce la capacidad para detectar todas las mutaciones que causan enfermedades, disminuyendo

así la sensibilidad de la prueba. La heterogeneidad alélica (en ocasiones denominada heterogeneidad mutacional) se refiere a la situación en la que más de una mutación (alelo) en un locus que causa una enfermedad produce un fenotipo determinado. Alrededor del 70 por ciento de los varones con DMD tienen una delección en el gen de la *distrofina*, causando un desplazamiento de marco y la no producción de la proteína distrofina.^{9,10} La detección de una mutación de cambio de marco es suficiente para establecer el diagnóstico de DMD. Cuando no se detecta delección la prueba diagnóstica consiste en la biopsia de músculo usando técnicas de inmunohistoquímica y microscopía electrónica para visualizar la proteína distrofina en el área del sarcolema. La ausencia de distrofina es diagnóstica de DMD.

La DMB es alélica a la DMD, esto implica que los dos padecimientos son causados por mutaciones diferentes en el mismo locus. La DMB es más rara que la DMD y tiene un inicio más tardío y curso más leve que la DMD. También ocurren delecciones en el gen de la *distrofina* en alrededor del 70 por ciento de los varones con DMB, pero son mutaciones de lectura dentro del marco las que causan la producción de una proteína truncada. La función muscular y el pronóstico son mejores para los pacientes con DMB que para los que tienen DMD. La biopsia de músculo tiene el mismo papel en los pacientes con sospecha de DMB y sin mutaciones detectables en el gen de la *distrofina*. En este caso se detecta distrofina en el sarcolema, pero en menor cantidad.

El uso de la prueba de distrofina ejemplifica también el valor predictivo positivo de la prueba de ADN a través de la correlación genotipo-fenotipo de mutaciones de desplazamiento de marco y de mutaciones dentro del marco.

Existe un ahorro considerable si se compara la prueba de análisis del ADN de leucocitos, que cuesta varios cientos de dólares, sobre la biopsia muscular abierta, que requiere de un cirujano, un anestesiólogo, un patólogo y personal auxiliar. Además, para el consejo sobre el riesgo a los familiares mujeres de los pacientes con DMD y DMB se requiere el resultado del análisis de mutación de por lo menos un varón de la familia afectado.

PRUEBAS PREDICTIVAS EN PERSONAS ASINTOMÁTICAS CON RIESGO

En las personas asintomáticas con riesgo, la sensibilidad de la prueba puede ser menor al 100 por ciento, pero la especificidad y el valor predictivo positivo deben ser altos. El costo-eficacia de una prueba predictiva se demuestra al disminuir la morbimortalidad en pacientes con riesgo alto por medio de la detección temprana y el tratamiento, y al evitar que personas que no tienen el gen sean sometidas a protocolos de escrutinio que pueden ser costosos y agresivos. Los padecimientos en esta categoría son principalmente cánceres autosómico dominantes [ver tabla 3].¹¹ Aunque las pruebas presintomáticas y de predisposición tienden a diferenciarse entre sí, los aspectos a considerar tienden a ser los mismos cuando el gen investigado confiere un alto riesgo de un padecimiento en una población con riesgo bajo (v.gr., retinoblastoma). Puede no requerirse un análisis de mutación para establecer el diagnóstico en el probando cuando el padecimiento se diagnostica por datos clínicos. Sin embargo, se requiere evaluar un familiar afectado para determinar si puede identificarse la mutación que causa la enfermedad con propósito de estudiar a los familiares asintomáticos con riesgo.

Tabla 3 Síndromes de cáncer autosómico dominante para los que existen pruebas genéticas disponibles

Enfermedad de Von Hippel-Lindau	Neoplasias endócrinas múltiples tipo 1
Poliposis adenomatosa familiar	Carcinoma medular del tiroides
Cáncer de colon y recto hereditario sin poliposi	Cáncer de mama
Retinoblastoma	Melanoma
Neoplasias endócrinas múltiples tipo 2A y 2B	

Pruebas presintomáticas

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es un padecimiento autosómico dominante en el que la penetrancia de las mutaciones en el gen que causa la enfermedad es del 100 por ciento. Los portadores del gen desarrollan adenomas en el colon y el recto, iniciando alrededor de los 16 años. El número de adenomas aumenta a cientos o miles y se desarrolla cáncer de colon y recto a una edad promedio de 39 años. La edad promedio de muerte es a los 42 años en los pacientes no tratados. El diagnóstico temprano reduce la morbilidad y aumenta la expectativa de vida al mejorar la vigilancia y por medio de una colectomía profiláctica oportuna. En la PAF la prueba basada en ADN del gen *APC* puede usarse para identificar a los portadores de la mutación que causa la enfermedad entre los familiares con riesgo.¹² Sin embargo, el ensayo disponible en la actualidad de una proteína sintetizada in vitro puede identificar la mutación del gen *APC* truncado en solo el 80 por ciento de las familias con PAF.

Debe estudiarse primero un familiar sintomático para establecer el diagnóstico molecular en la familia. Los resultados se reportan como "positivos" cuando se identifica una mutación truncada y como "sin mutación encontrada" cuando no se identifica ésta. Solo las familias en las que un miembro afectado tiene un resultado positivo pueden someterse a la prueba basada en ADN de los familiares asintomáticos con riesgo. Al evaluar a los familiares con riesgo se dice que un resultado es positivo cuando se encuentra la mutación del probando en el familiar y negativa cuando ésta no existe. En estas circunstancias, la prueba de *APC* tiene un valor predictivo positivo del 100 por ciento y un valor predictivo negativo del 100 por ciento para los familiares con alto riesgo de PAF. En el 20 por ciento de las familias en las que no se identifica una mutación del gen *APC* en un familiar afectado, la prueba predictiva de *APC* no puede usarse en los familiares asintomáticos con riesgo alto. La probabilidad de tener PAF se calcula por medio del análisis del pedigree, aunque el estado genético actual de cada familiar se considera indeterminado.

Pruebas de predisposición

El retinoblastoma es un ejemplo de un padecimiento en el que la penetrancia del gen mutado que causa la enfermedad es menor del 100 por ciento. Este padecimiento es causado por mutaciones en el gen *RB1* y puede heredarse en forma autosómica dominante. En promedio, la penetrancia e las mutaciones del gen *RB1* es del 90 por ciento (i.e., 90 por ciento de las personas con la mutación genética que causa la enfermedad desarrollan retinoblastoma). Se ha demostrado una buena relación costo-eficacia y la mejor evolución por medio del uso de una prueba predictiva.¹³

La mejor evolución se define como la conservación de la visión en las personas con riesgo alto por la detección temprana y el tratamiento de los tumores oculares y la reducción de la morbilidad a través de la detección temprana de tumores secundarios no oculares.¹¹ La detección temprana del retinoblastoma, mientras el tumor es pequeño, permite tratamientos agresivos que destruyen el tumor pero conservan la visión. Antes de la disponibilidad de pruebas de

genética molecular, la orientación sobre el riesgo de recurrencia para los padres de un niño o para un adulto con retinoblastoma era empírico y se basaba en la historia familiar positiva o negativa y la presencia de tumores únicos o múltiples. Se requería un protocolo de vigilancia si el niño tenía un riesgo de 6 por ciento de desarrollar un retinoblastoma (padre o hermano con retinoblastoma unilateral esporádico), un 40 por ciento de riesgo (padre con retinoblastoma bilateral) o un riesgo de 90 por ciento (persona con mutación *RB1* demostrada). La secuenciación del gen *RB1* detecta mutaciones en hasta el 80 por ciento de los pacientes con retinoblastoma bilateral o hereditario.¹⁴ Aunque costosa y difícil, la prueba de secuenciación del gen es necesaria para establecer el diagnóstico molecular en el sujeto. Debido a la extensa heterogeneidad alélica, la secuenciación del gen es la prueba estándar de oro para la detección de las mutaciones del gen *RB1*. Por lo tanto, un adulto con retinoblastoma puede someterse al análisis de la mutación del *RB1* para planear el tratamiento de su descendencia con riesgo. Cuando se identifica una mutación *RB1* en el sujeto la descendencia puede ser evaluada en forma prenatal o al nacimiento para determinar su estado genético y la necesidad de exámenes oftalmológicos frecuentes. Cuando no se identifica la mutación en el adulto el riesgo de recurrencia es empírico y toda la descendencia debe ser evaluada periódicamente por un oftalmólogo. La relación costo-eficacia se demuestra al evitar a los niños con riesgo alto protocolos de escrutinio innecesarios y costosos cuando no se demuestra la mutación del gen *RB1* presente en su familia.¹⁵

Paradigma de consejo genético

PRUEBAS PREDICTIVAS

Las pruebas predictivas para un padecimiento en una persona asintomática son adecuadas cuando no existen intervenciones médicas para alterar el curso del padecimiento.

Diagnóstico presintomático

La enfermedad de Huntington es un ejemplo de este tipo de padecimiento. La mutación del gen tiene una penetrancia del 100 por ciento. La detección del estado genético entre las personas con riesgo de enfermedad de Huntington permiten a los que han heredado el gen alterado y a los que no tomar decisiones personales y sociales informadas. Estas decisiones pueden referirse a estilo de vida, empleo, finanzas personales y planeación familiar. El ofrecer pruebas genéticas a personas con riesgo de un padecimiento no tratable, debilitante y fatal es un aspecto muy delicado. El diagnóstico molecular debe confirmarse siempre en el familiar sintomático antes de ofrecer la prueba a los familiares asintomáticos con riesgo. Debido a que no puede ofrecerse ninguna intervención médica, deben anticiparse y manejarse las necesidades psicoemocionales de la persona. En un trabajo reciente, la Sociedad Nacional de Consejeros Genéticos de los EUA enfatizaron que la educación previa a la prueba y el consejo genético son necesarios y de que debe realizarse seguimiento posterior al informe de la prueba.¹⁶ El informar a los pacientes sobre resultados normales requieren la misma preparación y consejo que sobre resultados anormales. La orientación al paciente antes de la prueba debe analizar el valor predictivo positivo de la misma, en especial en relación con la edad de inicio y la severidad de la enfermedad. Aunque la mayor longitud de las repeticiones suele asociarse con inicio más temprano y mayor severidad, la longitud de las repeticiones no siempre predice el inicio o severidad. Además, los pacientes con un número intermedio de repeticiones de trinucleótidos (36 a 39 repeticiones CAG) pueden tener un riesgo genético indeterminado. Los tamaños de las repeticiones en este rango se consideran de poca penetrancia porque pueden causar síntomas de la enfermedad pero no siempre lo hacen dentro de la expectativa de vida normal.² Por lo tanto, el paciente que se ha preparado para escuchar un resultado negativo o positivo puede encontrarse en la misma posición de incertidumbre que antes de la prueba.

En las personas asintomáticas que se someten a pruebas genéticas debe tenerse en cuenta también la necesidad de confidencialidad de los resultados y la posible discriminación en empleo y cobertura de seguros.¹⁷ No se recomienda

realizar pruebas genéticas predictivas en niños asintomáticos por la preocupación de que se les etiquete en forma inapropiada en un momento en que no pueden aún emplear esta información para toma de decisiones personales o de tipo reproductivo.¹⁸

Pruebas de predisposición

Las pruebas de predisposición para un padecimiento son adecuadas cuando se asocian con una población con riesgo alto y cuando se desconoce la eficacia de las medidas para disminuir el riesgo en las personas con mutaciones que causan predisposición. Las pruebas de predisposición para cáncer de mama por el análisis de mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2* pueden considerarse dentro de esta categoría porque la eficacia de las medidas para disminuir el riesgo de cáncer en los portadores de mutaciones predisponentes *BRCA1* y *BRCA2* se desconocen.¹⁹ Además, la alta prevalencia de cáncer de mama en la población general obliga a recomendar el escrutinio riguroso para detección temprana en todas las mujeres, sin importar si la mujer en riesgo no tiene la mutación *BRCA1* o *BRCA2* identificada en su familiar.

El dilema ocasionado por el papel indeterminado de las pruebas de *BRCA1* y *BRCA2* para disminuir la morbilidad por el cáncer de mama puede resultar un problema que se repita en las pruebas genéticas de las enfermedades comunes. El cáncer de mama, como otros padecimientos comunes como la enfermedad arterial coronaria, la diabetes mellitus y la enfermedad de Alzheimer, se consideran por los genetistas como padecimientos complejos. Los padecimientos complejos tienen múltiples etiologías, incluyendo genes que se heredan en forma aislada, genes múltiples con efecto aditivo que interactúan con influencias ambientales con frecuencia no bien definidas y cambios ambientales o genéticos adquiridos. Los genes únicos heredables pueden representar una contribución relativamente pequeña a la incidencia global y morbilidad por los padecimientos comunes.

Esto parece ser cierto para el cáncer de mama, que afecta a una de cada nueve mujeres, solo el 5 a 10 por ciento de los casos de cáncer de mama se atribuyen a mutaciones en genes aislados, incluyendo el *BRCA1* y el *BRCA2*. Para las mujeres con familiares que se sabe tienen la mutación *BRCA1* pero que han resultado negativas para esta mutación conocida en la familia, la posibilidad de desarrollar cáncer de mama sigue siendo de uno en nueve. Por tanto, la paciente tiene la misma necesidad de vigilancia estrecha que la población general. Además, la detección de la mutación *BRCA1* o *BRCA2* puede no alterar el protocolo de vigilancia para el cáncer de mama que se recomienda en todas las mujeres. Sin embargo, pueden considerarse opciones para la prevención del cáncer de mama (v.gr., mastectomía bilateral) bajo un punto de vista diferente para las portadoras de mutaciones *BRCA1* o *BRCA2*. Se ha aconsejado tener precaución porque el valor predictivo de las mutaciones del *BRCA1* o *BRCA2* no se comprende bien y pueda exagerarse por riesgos más altos y espectros de enfermedad diferente en familias con riesgo alto que fueron estudiadas al inicio. Esto es lo mismo que sucede respecto a la prueba del factor V de Leiden.

Existen preocupaciones serias respecto a la detección de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* y el consejo apropiado para las mujeres con riesgo, la interpretación de los resultados positivos y negativos y la consideración de la mastectomía profiláctica.

PRUEBAS DE PORTADORES

Trastornos autosómico recesivos

En los trastornos autosómico recesivos las pruebas pueden usarse para diagnosticar a una persona asintomática, evaluar personas asintomáticas con riesgo y detectar portadores y fetos afectados. Aunque el gen que causa el padecimiento autosómico recesivo puede estar bien caracterizado, la heterogeneidad alélica puede disminuir la sensibilidad de la prueba basada en el ADN por debajo de los niveles aceptables para uso diagnóstico, porque puede no ser técnicamente

factible identificar a todas las posibles mutaciones que causan enfermedad. Sin embargo, es posible que la detección de los portadores y las pruebas prenatales se realicen solo por pruebas basadas en ADN, que proporcionan información para toma de decisiones reproductivas que de otro modo no serían accesibles [ver tabla 4].

Tabla 4 Detección de portadores por medio de pruebas basadas en ADN	
• Fibrosis quística • Fenilcetonuria • Hiperplasia suprarrenal congénita • Enfermedad de Tay-Sachs	• Enfermedad de glucoproteínas deficientes en carbohidratos • Beta-talasemia

La fibrosis quística (FQ) es un ejemplo de un padecimiento autosómico recesivo de este tipo. Aunque el descubrimiento de mutaciones que causan enfermedad en el gen *CFTR* ha originado nuevas pruebas para la FQ y redefinido el espectro del padecimiento, los criterios diagnósticos tradicionales para la FQ clásica aún son válidos.²⁰ El diagnóstico de FQ se establece cuando el cloro en el sudor es de 80 nmol/L o mayor en presencia de datos clínicos característicos (enfermedad gastrointestinal o pulmonar típica y quizá azospermia obstructiva). En los casos dudosos puede ser útil el análisis de las mutaciones del *CFTR* para establecer el diagnóstico; sin embargo, el genotipo solo no puede establecer o descartar el diagnóstico de la enfermedad. Algunas personas con dos alelos anormales pueden tener otra mutación que mitigue el efecto del alelo anormal. Otros pueden tener FQ clásica sin una mutación *CFTR* que cause enfermedad detectable por heterogeneidad alélica. La heterogeneidad alélica en la FQ es extensa, y se conocen más de 500 mutaciones que causan enfermedad. Sin embargo, los laboratorios clínicos pueden evaluar sólo alrededor de 70 mutaciones, que corresponden al 90 por ciento de los alelos anormales. Con este método el 1 por ciento de los pacientes con FQ no tendrán alelos anormales detectables y el 18 por ciento tendrán solo un alelo anormal detectable.²⁰

Cuando se identifican dos alelos que causan la enfermedad en el sujeto, ambos padres deben ser estudiados para determinar qué padre porta qué alelo. Después pueden evaluarse los familiares de la madre y del padre en busca del alelo correspondiente. Cualquier familiar que sea portador de un alelo que causa enfermedad tiene la opción de que se realice la evaluación en su cónyuge con el panel clínicamente disponible de los 70 alelos más comunes que causan la enfermedad. Las parejas en las que ambos padres son portadores de alelos que causan la enfermedad tienen un 25 por ciento de posibilidad de tener un hijo que herede las dos mutaciones del *CFTR* anormal. Cuando el cónyuge no tiene mutaciones identificables, el riesgo de portador puede calcularse usando un análisis de Bayes.²¹

Cuando solo se identifica un alelo que causa la enfermedad en el sujeto, puede usarse una combinación de una prueba directa (análisis de mutación) y una indirecta (análisis de asociación). Para el padre que porta el alelo que causa la enfermedad, la evaluación de los familiares se realiza como ya se describió. Para el padre que ha transmitido una mutación *CFTR* no identificada, puede usarse un análisis de marcadores de ADN muy relacionados para rastrear la mutación que causa la enfermedad en la familia. El uso de marcadores muy relacionados o intragénicos puede ser más fácil que realizar una investigación extensa y costosa para buscar el alelo específico que causa la enfermedad. Las suposiciones adecuadas al usar análisis de asociación en los padecimientos autosómico recesivos son que las nuevas mutaciones del gen son extraordinariamente raras y que ambos padres de una persona afectada son portadores del gen. El análisis de asociación requiere de las muestras de sangre de ambos padres y del niño afectado. Para poder usar los resultados del análisis de

asociación para consejo genético los marcadores deben ser informativos. Esto es, los dos cromosomas del padre deben distinguirse en el locus *CFTR*. El análisis de asociación puede usarse en la prueba prenatal de los embarazos con riesgo y para la detección de portadores en toda la familia. Los cónyuges de los portadores pueden ser estudiados. Es importante hacer notar que las personas sin historia familiar de FQ (v.gr., cónyuge de un portador conocido) pueden ser evaluadas solo por métodos directos y no por análisis de asociación. Para las familias en las que no se identifica un alelo que cause enfermedad en el sujeto, el análisis de asociación puede usarse para rastrear ambos alelos *CFTR* causantes de enfermedad.

Aunque el uso de pruebas basadas en ADN es sensible y específico en las familias con riesgo alto, su uso para escrutinio de población en busca de portadores es problemático. Las pruebas basadas en ADN se han discutido en forma extensa y el Colegio Americano de Genética Médica ha recomendado su uso para el consejo genético de personas con riesgo alto pero afirma que se requieren más estudios antes de que se instituyan como método de escrutinio en población general.^{22,23}

Trastornos recesivos ligados al cromosoma X

En los trastornos recesivos ligados al cromosoma X las pruebas basadas en ADN pueden usarse para diagnosticar a varones sintomáticos y a las pocas mujeres sintomáticas, así como para detectar mujeres portadoras y fetos varones afectados. Como en los trastornos autosómico recesivos, las pruebas basadas en el ADN suelen ser la única opción para la detección de portadores y las pruebas prenatales. Las situaciones que aumentan la complejidad a la prueba de portadores para los padecimientos recesivos ligados al X son la alta frecuencia de nuevas mutaciones de genes y la posibilidad de mosaicismo de línea germinal. Las nuevas mutaciones del gen aparecen de un solo óvulo o un solo espermatozoide. El mosaicismo germinal consiste en la presencia de una mutación en algunas células de línea germinal (óvulos o espermatozoides) que no se encuentran en otras células de línea germinal o células somáticas. Una mujer con un mosaicismo de línea germinal para una mutación genética da un resultado negativo en los leucocitos pero puede tener más de un niño afectado.

La distrofia muscular de Duchenne es un ejemplo de un padecimiento recesivo ligado al X. La detección de portadores en la DMD puede ser problemática porque un número significativo de varones con DMD son casos únicos en una familia. Existen las siguientes tres probabilidades del mismo peso para los varones con DMD que tienen historia familiar negativa: (1) El varón afectado tiene una mutación genética nueva. En este caso su madre no porta el alelo que causa la enfermedad y sus familiares mujeres no tienen riesgo de ser portadoras del alelo alterado. (2) Su madre porta una mutación genética nueva. Esto coloca a sus hijas, pero no hermanas, con riesgo de ser portadoras del alelo alterado. (3) Su abuela materna porta una nueva mutación genética. Esto hace que sus hijas puedan ser portadoras del alelo alterado. Por lo tanto, en las familias en las que existe un solo caso de DMD, el consejo sobre el riesgo de recurrencia depende de establecer cuáles de las mujeres son portadoras de la mutación que causa la enfermedad.

Se usa el siguiente paradigma de pruebas y consejo sobre el riesgo de recurrencia: se realizan pruebas de ADN en el sujeto varón con DMD para establecer el diagnóstico molecular. Cuando se identifica una mutación en el gen de la *distrofina* se busca la misma mutación en una muestra de sangre de la madre del sujeto. Cuando ella tiene la misma mutación que su hijo, se le aconseja sobre el riesgo de que el 50 por ciento de sus hijos se afecten y sus hijas sean portadoras. Es adecuado investigar en la abuela la presencia de la misma mutación que causa la enfermedad. Cuando la prueba en la madre del sujeto es negativa para esta mutación existen dos posibilidades: el hijo tiene una mutación genética nueva o la madre tiene mosaicismo de línea germinal, que ocurre en alrededor del 20 por ciento de las mujeres en esta situación. Si el hijo tiene una mutación genética nueva, la madre no tiene mayor riesgo de tener otros hijos afectados ni las otras mujeres en la familia serán portadoras. Si la madre tiene mosaicismo de línea germinal, tiene riesgo de tener hijas portadoras y más hijos afectados. Sin embargo, sus hermanas no tienen riesgo de ser portadoras.

Cuando no se identifica la mutación en el varón afectado el análisis de asociación para la detección de portadores es más eficaz cuando existe por lo menos otro varón afectado en la familia y se pueden obtener muestras de ADN. Como en todos los estudios de asociación, los marcadores ADN usados para rastrear el gen no pueden determinar si el alelo en el locus es normal o anormal. El estudio de asociación en sí no puede detectar mutaciones genéticas nuevas y puede usarse solo para aclarar el estado genético de la descendencia de las mujeres que se sabe son portadoras del alelo que causa la enfermedad.

PRUEBAS PRENATALES

Historia familiar positiva

Se dispone de pruebas en fetos usando metodologías basadas en ADN que pueden ofrecerse a las parejas con riesgo de tener un hijo con un padecimiento autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al X en los que se ha identificado una mutación (o mutaciones) genética específica en la familia. La evaluación genética previa debe establecer la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de las pruebas disponibles, y debe ofrecerse consejo genético para proporcionar a la familia una oportunidad de revisar sus opciones de reproducción. Para proporcionar información oportuna sobre suspensión del embarazo, la prueba de ADN debe realizarse en tejidos obtenidos de las vellosidades coriónicas entre las 9 y 11 semanas de gestación o por amniocentesis en las 16 a 18 semanas de gestación.

Datos que sugieren un trastorno genético

Las pruebas prenatales con metodologías basadas en el ADN pueden ser parte de la evaluación diagnóstica de un feto que no se sabe que tenga riesgo aumentado para un trastorno genético pero que es evaluado por alteraciones detectadas durante la vigilancia habitual del embarazo. Cuando se detectan datos sospechosos al inicio del embarazo puede realizarse diagnóstico basado en el ADN si se considera la suspensión del embarazo. Cuando las alteraciones no son aparentes sino hasta el tercer trimestre el diagnóstico debe iniciarse con fines de planear el tratamiento perinatal. Por ejemplo, los datos por ultrasonidos de obstrucción intestinal con meconio hiperecoico justifican un análisis de mutación del *CFTR*. Esta prueba puede realizarse en el ADN de amniocitos obtenidos por amniocentesis después de la semana de gestación 16 cuando el tiempo no es un problema o por leucocitos obtenidos de una muestra percutánea de sangre umbilical cuando el resultado se requiere en forma urgente.

Consulta genética

La evaluación genética y el consejo consecuente son parte integral de las pruebas genéticas. La consulta genética es tan importante para la atención del paciente con un trastorno genético como la prueba en sí. ²⁴⁻²⁶ La evaluación genética es el proceso de información que pone en contacto al paciente y su familia con un trastorno genético conocido o sospechoso. El consejo genético es el proceso de ayudar a los pacientes a comprender la naturaleza y causa del trastorno heredado y a colocar al paciente en posición de poder tomar decisiones médicas y personales informadas. ^{24,26,27}

Los genetistas son los principales encargados de proporcionar evaluaciones y consejo genético. Entre ellos se incluyen médicos, consejeros y enfermeras especializados. Los médicos genetistas tienen un entrenamiento de posgrado en genética médica en un programa reconocido y están certificados por el *American Board of Medical Genetics* (en EUA). Los consejeros en genética tienen un grado de maestría en consejo genético obtenido en un programa acreditado y están certificados por el *American Board of Medical Genetics* o el *American Board of Genetic Counseling*.

La evaluación genética consiste en reunir información antes de una visita clínica y durante la parte inicial de la misma,

que suele tener 1 hora de duración. Esto incluye obtener la siguiente información sobre el paciente o su familia: el motivo de envío, la historia familiar, incluyendo los familiares en primero y segundo grado del paciente, información adicional directa familiar respecto al diagnóstico conocido o sospechado proporcionada por el paciente u otros familiares, historia prenatal y perinatal, historia médica previa e información sobre crecimiento, desarrollo, educación y empleo. Además, se evaluará la función familiar, identificando aspectos éticos potenciales y se realizará un examen físico del paciente y si es necesario de otros familiares.

Una vez reunida toda la información se proporcionará consejo genético. El análisis con el paciente y su familia debe incluir un resumen de la información obtenida, el diagnóstico posible y el grado de certeza con base en la información disponible, las pruebas y evaluaciones que se recomiendan para establecer el diagnóstico o tratamiento del paciente, la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de dichas pruebas, la historia natural del padecimiento, incluyendo el pronóstico, el patrón de herencia, incluyendo la penetrancia y expresividad y el riesgo de recurrencia de las personas afectadas y con riesgo, incluyendo las opciones reproductivas y de diagnóstico prenatal. Se analizarán el tratamiento médico y la necesidad de referir a un especialista médico apropiado, lo mismo que aspectos psicológicos incluyendo una guía para el paciente y la familia y la existencia de servicios de apoyo en la comunidad. También deben tratarse aspectos concernientes al resto de la familia. Los familiares que vivan en otros sitios deben ser referidos a los servicios genéticos disponibles en su localidad. Las visitas clínicas y las sesiones de consejo genético deben acompañarse de resúmenes detallados susceptibles de ser distribuidos a la familia y otros médicos. Con frecuencia se envían cartas de resumen a los familiares. Se planea un seguimiento a corto plazo para contar con los resultados de las pruebas u otra información y un seguimiento a largo plazo (intervalos de 2 a 5 años) para el tratamiento de rutina y la actualización de los datos.

Dificultades con las pruebas basadas en ADN para los trastornos hereditarios

FALTA DE CONOCIMIENTO DE LA DISPONIBILIDAD DE LA PRUEBA

Para muchos trastornos hereditarios no se dispone de pruebas de genética molecular porque no se conoce el gen o genes causales. En otros casos se conoce el gen pero la sensibilidad de la prueba es menor que la de la evaluación clínica y la prueba sólo se realiza con fines de investigación (v.gr., síndrome de Marfán). Con frecuencia se conoce el gen y aunque existe la posibilidad teórica de una prueba clínica, los laboratorios no la ofrecen por el alto costo de estas pruebas que son complejas y que se realizan en un volumen muy bajo por lo raro de los padecimientos. En otros casos se conocen los genes causales y las pruebas existen solo en áreas de investigación, aunque en un futuro se dispondrá de pruebas clínicas (v.gr., para la cardiomiopatía hipertrófica autosómico dominante).^{28,29} La rápida transmisión de pruebas de los laboratorios de investigación a la práctica clínica hace difícil incluso para los que están familiarizados en las pruebas genéticas mantenerse al tanto de los nuevos adelantos. Para quienes no están familiarizados con las pruebas genéticas y su aplicación en la atención de los pacientes la labor es aún más complicada.³⁰

El servicio de pruebas genéticas Helix (206-527-5742) en el Children's Hospital and Regional Medical Center de Seattle está diseñado para remediar este aspecto.³¹ El servicio Helix sirve como un directorio para ayudar a los profesionistas en atención para la salud a identificar los laboratorios clínicos y de investigación que ofrecen pruebas sobre padecimientos hereditarios. Para abril de 1998 Helix contenía la lista de más de 550 enfermedades para las cuáles se ofrecían pruebas en más de 330 laboratorios. Los laboratorios clínicos se definen como los que examinan muestras humanas y reportan los resultados para fines de diagnóstico, prevención o tratamiento de pacientes individuales, y deben estar autorizados por los CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) en los EUA.³² Los laboratorios de investigación no proporcionan resultados de las pruebas para usarse en la atención de pacientes y están exentos de la regulación de los CLIA. El Helix fue fundado por la *National Library of Medicine* (NLM) de los *National Institutes of Health* (NIH) y el *Maternal Child Health Bureau* (MCHB) de la Health Resources and Services Agency (HRSA) de los EUA. Los laboratorios se inscriben en Helix sin cargo y tampoco cuesta el uso del directorio.

COMPLEJIDAD DE LAS METODOLOGIAS DE LAS PRUEBAS Y LOS MODOS DE HERENCIA

Los médicos pueden no estar familiarizados con el uso y limitaciones de las pruebas con base en ADN para la atención de sus pacientes. Giardiello y colaboradores²⁵ determinaron que casi el 20 por ciento de los clínicos que solicitaron pruebas de APC para la PAF usaron la estrategia equivocada. Estos investigadores observaron también que el 34 por ciento de los clínicos que ordenaron la prueba fueron incapaces de identificar e interpretar los resultados falsos negativos. Varios conceptos genéticos que son intrínsecos para el uso correcto de las pruebas pueden ser confusos: (1) la heterogeneidad del locus, en el que un fenotipo idéntico es causado por mutaciones en más de un locus (v.gr., se sabe que genes en tres diferentes loci causan la esclerosis tuberosa), por lo que la prueba negativa en un locus no descarta la enfermedad; (2) heterogeneidad alélica, en la que múltiples mutaciones que causan la enfermedad en un locus reducen la sensibilidad de la prueba molecular a un nivel por debajo del aceptable para usarse en el diagnóstico, aunque no para consejo sobre el riesgo de recurrencia; y (3) los fenotipos son redefinidos con base en los datos genéticos moleculares (v.gr., enfermedades con repetición de trinucleótidos, FQ y las distrofinopatías, incluyendo DMD, DMB y cardiomiopatía dilatada ligada al X).

GeneClinics: Base de Conocimientos sobre Genética Médica, que es un proyecto apoyado por los NIH y desarrollado por la Universidad de Washington, está diseñado para ayudar a los clínicos a relacionar la información de las pruebas genéticas para la atención de los pacientes. Consiste en perfiles de enfermedad revisados por expertos que contienen resúmenes sobre la información de las pruebas genéticas que es importante para el diagnóstico, tratamiento y consejo genético de los pacientes y familias con enfermedades hereditarias.

CONFUSION ENTRE PRUEBAS DIAGNOSTICAS Y PRUEBAS PARA LA TOMA DE DECISIONES PERSONALES

La superposición de estos dos paradigmas puede causar confusión en relación con aspectos de costo-eficacia, necesidad médica, privacidad y discriminación. Así como la aplicación de las pruebas para la atención del paciente depende del contexto, la consideración de estos aspectos sociales se basa también en las circunstancias específicas.

MUCHOS PACIENTES CON ENFERMEDADES GENETICAS NO SON REFERIDOS A SERVICIOS ESPECIALIZADOS

Giardiello y colaboradores determinaron que solo el 18 por ciento de los pacientes a los que se pidió una prueba predictiva de PAF, un padecimiento autosómico dominante con penetrancia del 100 por ciento y riesgo asociado de cáncer de 100 por ciento a los 40 años, recibió consejo genético. Una investigación reciente de 600 médicos de atención primaria en Oregon reveló que el 20 por ciento de los internistas no sabía si existía algún servicio genético a quien consultar. Además, la mayoría consideró que no necesitaba referir a sus pacientes para consejo genético y prefirió ofrecer por sí mismo la orientación sobre el riesgo.³³ Se ha enfatizado la necesidad de que los médicos de atención primaria comprendan y usen los servicios genéticos.^{30,34,35} Posibles explicaciones respecto a la subutilización de los servicios genéticos son la llamada brecha terapéutica entre el diagnóstico y la predicción de las enfermedades y la posibilidad de tratar o prevenirlas,³⁶ la restricción real o aparente de las políticas de reembolso a los profesionistas de la salud y la preocupación por aspectos sociales y éticos que parecieran hacer que las pruebas genéticas se salgan del campo de la medicina tradicional.³⁷ El cambio en el uso de algunas pruebas genéticas del papel diagnóstico al papel de escrutinio (v.gr., factor V de Leiden) puede desplazar la importancia de las pruebas de la evaluación de familiares con riesgo y consejo genético hacia un papel más amplio relacionado con atención para la salud de la población general.

Conclusión

No existe duda de que con el progreso continuo del Proyecto Genoma Humano, el entusiasmo del medio por reportar

nuevos descubrimientos de genes y otros adelantos genéticos, el mayor acceso del paciente a la información (en especial por Internet) y la posibilidad de dirigir el mercado de las pruebas genéticas hacia el público, el uso cuidadoso de las pruebas genéticas será esencial para una buena práctica médica y el uso adecuado del consejo genético será indispensable para la mejor atención del paciente.

Bibliografía

1. La Spada AR: Trinucleotide repeat instability: genetic features and molecular mechanisms. *Brain Pathol* 7:943, 1997
2. Nance MA: Clinical aspects of CAG repeat diseases. *Brain Pathol* 7:881, 1997
3. Durr A, Cossee M, Agid Y, et al: Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 335:1169, 1996 [PMID 8815938]
4. Majerus PW: Bad blood by mutation. *Nature* 369:14, 1994
5. Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA, et al: The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506®Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 336:399, 1997 [PMID 9010145]
6. Briet E, van der Meer FJ, Rosendal FR, et al: The family history and inherited thrombophilia. *Br J Haematol* 87:348, 1994 [PMID 7947278]
7. Vandenbroucke JP, van der Meer FJM, Helmerhorst FM, et al: Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* 313:1127, 1996
8. Reitter B, Goebel HH: Dystrophinopathies. *Sem Pediatr Neurol* 3:99, 1996
9. Yau SC, Bobrow M, Mathew CG, et al: Accurate diagnosis of carriers of deletions and duplications in Duchenne/Becker muscular dystrophy by fluorescent dosage analysis. *J Med Genet* 33:550, 1996 [PMID 8818939]
10. Yamagishi H, Kato S, Hiraishi T, et al: Identification of carriers of Duchenne/Becker muscular dystrophy by a novel method based on detection of junction fragments in the dystrophin gene. *J Med Genet* 33:1027, 1996 [PMID 9004137]
11. Offit K: *Clinical Cancer Genetics: Risk Counseling and Management*. Wiley-Liss, New York, 1998
12. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al: Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 112:594, 1997 [PMID 9024315]
13. Gallie BL: Predictive testing for retinoblastoma comes of age. *Am J Hum Genet* 61:279, 1997
14. Lohmann DR, Brandt B, Hopping W, et al: The spectrum of RB1 germ-line mutations in hereditary retinoblastoma. *Am J Hum Genet* 58:940, 1996 [PMID 8651278]

15. Noorani HZ, Khan HN, Gallie BL, et al: Cost comparison of molecular versus conventional screening of relatives at risk for retinoblastoma. *Am J Hum Genet* 59:301, 1996 [PMID 8755916]
16. McKinnon WC, Baty BJ, Bennett RL, et al: Predisposition genetic testing for late-onset disorders in adults: a position paper of the National Society of Genetic Counselors. *JAMA* 178:1217, 1997
17. Pokorski RJ: Insurance underwriting in the genetic era. *Am J Hum Genet* 60:205, 1997
18. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. ASHG/ACMG Report. *Am J Hum Genet* 57:1233, 1995
19. Burke W, Daly M, Garber J, et al: Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer: II. *BRCA1* and *BRCA2*. *JAMA* 277:997, 1997
20. Stern RC: The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 336:487, 1997
21. Curnow RN: Carrier risk calculations for recessive diseases when not all the mutant alleles are detectable. *Am J Med Genet* 52:108, 1994
22. Genetic Testing for Cystic Fibrosis. NIH Consensus Statement 1997, Apr 14-16, 15(4):1
23. ACMG Statement on Genetic Testing for Cystic Fibrosis. ACMG Consensus Statement 1997, Oct 28
24. Assessing Genetic Risks: Implications for Health and Social Policy. Andrews LB, Fullarton JE, Holtzman NA, et al, Eds. National Academy Press, Washington, DC, 1994
25. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, et al: The use and interpretation of commercial *APC* gene testing for familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 336:823, 1997
26. Marymee K, Dolan CR, Pagon RA, et al: Development of critical elements of genetic evaluation and genetic counseling for genetics professionals and perinatologists in Washington State. *J Genetic Counseling* 7:133, 1998
27. Schneider KA: Counseling about Cancer: Strategies for Genetic Counselors. Katherine A. Schneider, Boston, Massachusetts, 1994
28. Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 350:127, 1997
29. Yu B, French JA, Jeremy RW, et al: Counseling issues in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Genet* 35:183, 1998 [PMID 9541100]
30. Cotton P: Prognosis, diagnosis, or who knows? Time to learn what gene tests mean. *JAMA* 273:93, 1995
31. Sikorski R, Peters R: Genomic medicine: Internet resources for medical genetics. *JAMA* 278:1212, 1997 [PMID 9340374]
32. Clinical improvements amendments. *Federal Register*. February 28, 1992; 57:40
33. Stephenson J: As discoveries unfold, a new urgency to bring genetic literacy to physicians. *JAMA* 278:1225, 1997

34. Touchette N, Holtzman NA, Davis JG, et al: Toward the 21st Century: Incorporating Genetics into Primary Health Care. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997
35. Seashore MR, Wappner RS: Genetics in Primary Care & Clinical Medicine. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 1996
36. Holtzman NA, Watson MS: Promoting safe and effective genetic testing in the United States: final report of the task force on genetic testing. National Institutes of Health/Department of Energy, Sept 1997
37. McCrary SV, Allen B, Moseley R, et al: Ethical and practical implications of the human genome initiative for family medicine. Arch Fam Med 2:1158, 1993