



NEXO

Revista del
HOSPITAL
ITALIANO
de
Buenos Aires.



Volumen XVI

Número 1

Junio 1996

INDICE

Editorial	4
Utilidad del Metabolismo Hepático de la Lidocaina como Prueba de Función Hepática en Pacientes con Enfermedades Crónicas del Hígado	5
Galdame O, Solange G, Sorroche P, et al.	
Cardiopatía Isquémica	10
Cagide A.	
Cáncer Colorrectal Hereditario No Asociado a Poliposis: Implicancias Clínico - Quirúrgico y Genéticas de una Patología poco Sospechada	16
Vaccaro CA.	
Envejecimiento Renal: Conceptos Actuales	21
Musso CG.	
Ateneo Anatomoclínico	25



Alplax[®] Alprazolam 0.25 · 0.5 · 1

EL LIMITE
CONFIABLE
A UNA
COMPLEJA
REALIDAD

AMPLIA EL
ESPECTRO
DE LOS
ANSIOLITICOS
TRADICIONAL

PRESENTACION:

Envases con 30 y 60 comprimidos ranurados conteniendo 0.25, 0.50 y 1 mg de Alprazolam.

Envase con 30 comprimidos multirranurados conteniendo 2 mg de Alprazolam.

"No podemos cambiar el mundo pero sí el precio que pagamos por observarlo"

Eliot R.S.

Gador 
Al Cuidado de la V



NEXO
Revista del HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires

Director:

Dr. Carlos Fustiñana

Comité Editorial:

Dr. Fernando Althabe; Dr. Pablo Argibay; Lic. Norma Caffaro de Hernández; Bibliotecaria María del Rosario Revello, Dr. Adolfo Rubinstein, Dr. Enrique R. Soriano.

Consejo Editorial:

Dres.: Enrique M. Beveraggi, Arturo Cagide, Mario Cámara, Luis J. Catoggio, José M. Ceriani Cernadas, Juan A. De Paula, Francisco Eleta, Gunther Fromm, Raúl Gutman, Roberto Kaplan, Ricardo Mastai, Marcelo Mayorga, Domingo Múscolo, Titania Pasqualini, Mario Perman, Juan C. Puigdevall, José Ramirez, Jorge Sívori, José Tessler.

DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E
INVESTIGACION

Jefe:

Dr. Enrique S. Caruso.

Sub - Jefe:

Lic. Norma Caffaro de Hernández.

Editor responsable:

Publicación del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450 (1181) Capital Federal.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, sin el permiso del editor y de los autores.

Diagramación: Claudia I. Fattor.

Producción y realización gráfica:

Hospital Italiano de Buenos Aires

HOSPITAL ITALIANO
DE
BUENOS AIRES

Director:

Dr. Jorge Sívori

Vicedirector:

Dr. Héctor Marchitelli

Vicedirector Administrativo:

Dr. Pablo Pedro Zavaglia

Directores Honorarios:

Dr. Francisco Loyúdice, Dr. Enrique M. Beveraggi

CONSEJO DIRECTIVO
EJERCICIO 1995/1996

Presidente:

Ing. Juan Mosca

Vicepresidente Primero:

Sr. Antonio Macri

Vicepresidente Segundo:

Ing. Franco A. Livini

Consejeros:

Sr. Roberto Bacanelli, Dr. Enrique M. Beveraggi, Sr. Alfredo Biasutto, Sr. Domingo Cutuli, Ing. Roberto Chioccarelli, Ing. Bartolo Denaro, Dr. Raúl Droznes, Dr. Arturo Lisdero, Sra. Beatriz de Rocca y Sr. Eduardo D. Tarditi.

Revisores de Cuentas:

Titulares: Dr. Eduardo Cariglino, Dr. Alberto R. Levy, Sr. Santos O. Sarnari.

Suplentes: Sr. Franco E. Caffarone, Dr. Ricardo J. Demattei.

EDITORIAL

Premiar la actividad científica es uno de los más genuinos estímulos que puede brindarse a un profesional. Este es el objetivo que se fijaron las autoridades de la Institución al crear los "Premios Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires", patrocinados por IMSA S.A. e Ingeniero Roberto Rocca.

Nuestro Hospital, próximo a cumplir un siglo y medio de actividad, ha obtenido un reconocido y bien ganado prestigio en la comunidad. A través del tiempo, fundamentalmente en los últimos 50 años, sus profesionales alcanzaron el mejor nivel científico y académico, tanto dentro del ámbito nacional como del extranjero. No dudamos que está plenamente justificado que se hayan destinado estos Premios para ellos.

En cierta forma la plétora de premios existentes, particularmente en nuestro país, actúa en forma negativa respecto del real valor de los mismos. Los otorgados por nuestro Hospital establecen algunas condiciones particulares que merecen ser destacadas.

Los trabajos presentados debían ser "inéditos de investigación clínica", con la clara intención de evitar los trabajos casuísticos o de simple estadística.

Los Premiados debían ser publicados en la Revista del Hospital. Es justamente cuando un trabajo merece un premio que resulta imprescindible su publicación, debe darse la mayor divulgación de sus contenidos, hecho poco común en nuestro país. En este número de la Revista se concreta la publicación del trabajo que mereció el primer Premio, "*Utilidad del Metabolismo Hepático de la Lidocaina como Prueba de Función Hepática en Pacientes con Enfermedades Crónicas del Hígado*".

Por último la existencia de un aporte económico es un incentivo necesario que puede facilitar el desarrollo de otras experiencias de investigación.

La elección del Jurado constituyó un aspecto especial que debe ser subrayado. Se buscó la designación de destacadas personalidades médicas, sin vinculación directa con el Hospital, y con alto nivel científico. Con sólo mencionar a los Dres. Alberto Agrest, Guillermo Jaime Etcheverry y Vicente Gutierrez observamos que se cumplió con ese objetivo. Debemos agradecer la valiosa colaboración que nos han brindado.

Es en los momentos de crisis, como la que atraviesa el Sistema de Salud en la Argentina, cuando más tenemos que ocuparnos en estimular y proteger las actividades de investigación, único basamento cierto de todo progreso médico.

Nuestro Hospital, particularmente el Departamento de Docencia e Investigación, realiza el mayor esfuerzo posible para que ello se lleve a cabo.

Dr. Enrique S. Caruso

UTILIDAD DEL METABOLISMO HEPATICO DE LA LIDOCAINA COMO PRUEBA DE FUNCION HEPATICA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES CRONICAS DEL HIGADO[@]

Omar Galdame*, Solange Gerona*, Patricia Sorroche**, Eduardo Mullen***, Juan Torres *, Patricia López*, Ricardo Mastai*.

RESUMEN

Los avances alcanzados en el manejo de los pacientes con enfermedades crónicas del hígado han llevado a desarrollar nuevos métodos que permitan evaluar en forma no invasiva la función hepática. En este sentido nuestro estudio ha sido dirigido a determinar la utilidad clínica del test de monoetilglicinexilidida (MEGX) en una serie amplia de pacientes con enfermedad crónica del hígado, y su relación con el índice de actividad histológica evaluado mediante el índice de Knodell. Asimismo, se evaluó el papel de esta prueba de función hepática en la monitorización de una pauta terapéutica con interferón. Para ello se incluyeron 35 pacientes con hepatitis crónica, 40 con cirrosis hepática de diferentes etiologías y 10 personas sanas. La concentración plasmática de MEGX fue medida mediante inmunoanálisis de fluorescencia polarizada luego de 15 minutos de haberse administrado lidocaína por vía endovenosa (1 mg/kg). La concentración de MEGX fue significativamente superior en los sujetos sanos (71.8 ± 7.3 ng/ml) que la observada en pacientes con hepatitis crónica (50.8 ± 5.3 ng/ml, $p < 0.05$) y cirrosis (14.7 ± 2.6 ng/ml, $p < 0.05$). Una disminución en la producción de MEGX se observó en forma paralela a un mayor deterioro de la función hepática, evaluada mediante la clasificación Child-Pugh (A: 17.9 ± 4.6 vs C: 8.8 ± 1.5 ng/ml, $p < 0.05$). Todos los pacientes con una concentración de MEGX menor a 20 ng/ml presentaron una cirrosis confirmada por el hallazgo histológico. Se observó una correlación inversa entre la producción de MEGX y el índice de actividad histológica ($r = 0.63$, $p < 0.05$). En pacientes respondedores a la terapia con interferón se comprobó una mejoría en forma paralela del MEGX y el score de Knodell. Nuestros resultados demuestran que el test de MEGX es una prueba cuantitativa simple y segura de función hepática. Asimismo, nos ha permitido tanto identificar diferentes estadios evolutivos de la enfermedad como así también monitorizar la respuesta terapéutica en pacientes con hepatitis crónica.

INTRODUCCION

Durante los últimos años, tanto los avances observados en el manejo de las enfermedades crónicas del hígado como así también la incorporación del trasplante hepático ha llevado a desarrollar nuevos métodos que permitan una mejor evaluación de la función hepática en pacientes con hepatitis crónica y

cirrosis. En la actualidad, es bien conocido que el aumento de la bilirrubina y transaminasas no se relaciona con la gravedad de la enfermedad y que los niveles séricos de albúmina y protombina permanecen normales en pacientes con hepatitis crónica hasta estadios muy avanzados de la enfermedad. Estos hechos han llevado a incorporar a la biopsia hepática como elemento fundamental en la evaluación de las hepatopatías crónicas y en la respuesta terapéutica a diferentes fármacos. Sin embargo, es importante destacar que los hallazgos obtenidos en las biopsias pueden no representar los cambios que ocurren en el resto del parénquima hepático⁽¹⁾

Nuevos métodos han sido introducidos en la

[@]Trabajo distinguido con el Primer Premio del concurso NEXO Revista del HOSPITAL ITALIANO de Buenos Aires.

*Sección de Hígado, Servicio de Clínica Médica, **Laboratorio Central y *** Servicio de Patología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Gascón 450 Cap. Fed. (1181) Bs. As. Argentina.

evaluación de la función hepática en pacientes con cirrosis hepática. Entre ellos se incluyen el aclaramiento plasmático del verde de indocianina⁽²⁾, cafeína⁽³⁾, antipirina⁽⁴⁾ y galactosa⁽⁵⁾. Sin embargo la mayor parte de estas técnicas son de difícil aplicabilidad. Recientemente, la determinación del metabolismo hepático de la lidocaína a su principal metabolito (monoetilglicinexilidida) ha demostrado ser un método que permite evaluar, en forma rápida y reproducible, la función hepática⁽⁶⁾. Hasta la actualidad, la mayor utilidad de este nuevo método ha sido en la evaluación de los hígados de donantes para un eventual trasplante ortotópico⁽⁷⁾. Asimismo, ha permitido identificar a los pacientes con enfermedades crónicas del hígado con mayor riesgo a desarrollar complicaciones⁽⁸⁾ además de poseer un valor predictivo de mortalidad en pacientes, pediátricos y adultos, que se encuentran en lista de espera de trasplante hepático^(9,10).

El objetivo del presente trabajo ha sido determinar la utilidad del test de MEGX y su relación con los hallazgos bioquímicos e histológicos en pacientes con enfermedades crónicas del hígado. De igual manera, se investigó el efecto de la administración de interferón sobre la función hepática, evaluada mediante el metabolismo de la lidocaína, en pacientes con hepatitis crónica por virus C.

PACIENTES Y METODOS

Pacientes

Se estudiaron 75 pacientes consecutivos que fueron evaluados en nuestra Sección en el período junio 1994-1995. El diagnóstico de hepatitis crónica se basó en la presencia de hipertransaminasemia asintomática durante por lo menos 6 meses. Se excluyeron del estudio todos aquellos pacientes cuya etiología de la hepatitis crónica fuera déficit de alfa 1 antitripsina, hemocromatosis o enfermedad de Wilson. Asimismo, fueron excluidos todos los pacientes que tenían al momento de la evaluación una ingesta de alcohol superior a 60g/día, como así también aquellos que ingerían fármacos enzimoinductores (bloqueantes H₂, fenobarbital, etc). Por último, se incluyeron los pacientes con hepatitis crónica autoinmune que tomaban corticosteroides.

Cincuenta y cinco pacientes eran de sexo masculino y 20 femenino, y su edad media fue de 48 ± 4 años. Como grupo control se estudiaron 10 personas

sanas, cuya edad promedio fue 35 ± 3 años. En todos los pacientes estudiados se registraron los resultados de las pruebas hepáticas y hallazgos histológicos, el diagnóstico etiológico (marcadores virales, autoanticuerpos, etc.) de la enfermedad hepática, el antecedente de tabaquismo y consumo de alcohol, como así también los medicamentos que estaban tomando en el momento de efectuar el test. En la Tabla 1 se resumen los datos clínicos y bioquímicos de los sujetos sanos, utilizados como grupo de control y de los pacientes con hepatitis crónica y cirrosis. Por último en 20 pacientes con hepatitis crónica por virus C se investigó el efecto de la administración de interferón (4.500.000 U/3 veces por semana durante 6 meses) sobre la función hepática evaluada mediante el test de MEGX.

Análisis histológico

Todas las biopsias hepáticas fueron analizadas por el mismo anatómo patólogo (EM). El índice de actividad histológica fue expresado de acuerdo con los criterios de Knodell⁽¹²⁾.

Método

En pacientes en decúbito supino se inyectó 1 mg/kg. de peso de lidocaína por vía intravenosa durante 2 minutos. Luego de 15 minutos se extrajeron 5 ml de sangre y se separó por centrifugación el suero para luego efectuarse la medición de la concentración de MEGX.

Tabla 1: Datos clínicos y de laboratorio en los sujetos controles y en los pacientes con hepatitis crónica y cirrosis hepática.

	Controles (n= 10)	Hepatitis crónica (n= 35)	Cirrosis (n= 40)
Edad (años)*	35±3	42±4	52±3
Sexo (M/F)	8 / 2	25/10	30/10
Bilirrubina total (mg/dl)	1,0±0,3	1,4±0,6	2,1±1,8
GOAT (UI)*	20±3	128±14	60±12
GPT (UI)*	29±4	198±25	75±17
Albúmina (g/dl)	4,5±0,3	3,7±0,5	3,2±0,7
Quick (%)*	90±1	75±4	58±9

* Media ± ES.

La misma se realizó mediante un inmunoanálisis automatizado de fluorescencia polarizada con un analizador TDx (Laboratorios Abbot, Diagnostic Division, North Chicago, IL).⁽⁶⁾ Este método se basa en la modificación de la polarización de la fluorescencia ligada al anticuerpo específico, cuando este reacciona con el MEGX. Los coeficientes de variación intra e interensayo de la determinación de MEGX en nuestro laboratorio han sido inferiores al 2 %.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media \pm ES. El análisis estadístico se realizó mediante el test de la t de Student y el test de Anova para comparaciones múltiples. Las correlaciones se realizaron utilizando el coeficiente de Pearson. Una $p < 0.05$ fue considerada significativa.

RESULTADOS

En la Tabla 2 se observa que los pacientes con hepatitis crónica y cirrosis hepática presentaban una concentración sérica de MEGX significativamente menor que los sujetos sanos. En los pacientes con cirrosis hepática el grado de deterioro de la función hepatocelular se evaluó mediante la clasificación de Child - Pugh⁽¹³⁾. Una correlación altamente significativa se observó entre la producción de MEGX y el score de Child - Pugh ($r = 0.61$, $p < 0.05$). La concentración de MEGX fue inversamente proporcional al score de Child - Pugh demostrando que la producción de MEGX se encuentra muy disminuída en pacientes con una enfermedad hepática muy avanzada (Tabla 3). No se observó ninguna correlación entre los test estandar de función hepática (bilirrubina, tiempo de protombina y

albúmina) y el metabolismo hepático de lidocaína.

Al examinar los resultados del test en relación al índice de actividad histológica se apreció que existía una correlación inversa entre la concentración de MEGX y el score de Knodell ($r=0.63$, $p<0.05$). Asimismo, en los pacientes que presentaban un MEGX menor de 20 ng/ml se constató, mediante el hallazgo histológico, que tenían una cirrosis hepática. Diez pacientes con hepatitis crónica por virus C con respuesta positiva al interferon (normalización de las transaminasas), presentaron un test de MEGX significativamente superior (46.8 ± 4.3 ng/ml) que el observado en condiciones basales (33.4 ± 3.5 ng/ml, $p < 0.05$).

La dosis de lidocaína del presente estudio ha sido similar a la que se utiliza en el tratamiento de las arritmias ventriculares post infarto de miocardio⁽¹⁴⁾. Un porcentaje importante (80%) de los sujetos controles y pacientes presentaron efectos adversos leves: acufenos y parestesias periorales. Los mismos comenzaban al concluir la administración de lidocaína y cedían espontáneamente en unos 5 minutos.

DISCUSION

Nuestro estudio ha sido dirigido a evaluar la utilidad del test de MEGX como prueba cuantitativa de función hepática en una amplia serie de pacientes con enfermedades crónicas del hígado. El MEGX es un metabolito de la lidocaína, droga ampliamente utilizada en el tratamiento de las arritmias ventriculares, formado por la N-destilación oxidativa de la lidocaína (aminoetilamida) por la acción de las enzimas del sistema citocromo P-450 hepático⁽⁶⁾. La lidocaína es una droga de alta extracción hepática, lo que sugiere que el aclaramiento del MEGX depende fundamentalmente del flujo sanguíneo hepático⁽¹⁵⁾. Sin embargo, en pacientes con cirrosis el aclaramiento de este fármaco está más en relación con la capacidad metabólica hepática que con cambios en el flujo sanguíneo. Por tanto se considera que la determinación de la concentración sérica de lidocaína constituye un índice de la capacidad funcional hepática.

Hasta la actualidad diversos estudios han demostrado que el test de MEGX es un buen método para evaluar la viabilidad de los hígados de donantes para un eventual trasplante ortotópico de hígado⁽⁷⁻⁹⁾. Nuestros resultados confirman, por otra parte, que el test del MEGX es una prueba simple y segura para evaluar en forma cuantitativa la función hepática en

Tabla 2: Comparación de los valores del test de MEGX en sujetos controles y en pacientes con hepatitis crónica con y sin cirrosis.

<i>Concentración sérica de MEGX (ng/ml)</i>	
Controles (n= 10)	71,8 \pm 7,3
Hepatitis crónica (n= 35)	50,8 \pm 5,3 *
Cirrosis hepática (n= 40)	14,7 \pm 2,6 **

*Media \pm ES, * $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$ con respecto a los valores del grupo control*

Tabla 3: Metabolismo hepático de la lidocaína y su relación con el grado de función hepatocelular, evaluada mediante la clasificación de Child-Pugh, en pacientes con cirrosis.

<i>Concentración sérica de MEGX (ng/ml)</i>	
Cirrosis hepática	
clase A (n= 20)	17.9 ± 4.6
clase B (n= 9)	15.6 ± 5.9
clase C (n= 12)	8.8 ± 1.5 *

*Media ± ES, * p < 0.05 con respecto a clase A.*

pacientes con diferentes grados de hepatopatía. Asimismo se ha observado un paralelismo entre los hallazgos histológicos y la concentración sérica de MEGX en pacientes con hepatitis crónica. Por último, en un grupo pequeño de pacientes el test del MEGX ha permitido monitorizar el efecto del interferón sobre la función hepática.

Diversos estudios, realizados en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia renal, han demostrado que tan sólo el 3% de la lidocaína que se administra por vía endovenosa se elimina en forma intacta por la orina⁽¹⁶⁾, como así también que la producción de MEGX no se encuentra modificada en la falla renal⁽¹⁷⁾. Sin embargo, la concentración sérica de la lidocaína puede verse afectada con el uso de fármacos que inducen el citocromo P-450 IIIA⁽¹⁸⁾ o que compitan por su metabolismo hepático⁽¹⁹⁾. En este sentido, en el presente estudio el test de MEGX fue realizado en pacientes que se encontraban hemodinámicamente estable y que no ingerían fármacos con potente efecto inductor (fenobarbital, dexametasona, etc). La excepción establecida ha sido la administración de corticoides en pacientes con hepatitis crónica de etiología autoinmune. En este sentido, estudios experimentales y clínicos^(19,20) han demostrado que los corticoides inducen la expresión del gen P-450, sin embargo, este hecho es poco probable en nuestro estudio debido a la correlación que se observó entre la actividad histológica y la producción de MEGX en este grupo reducido de pacientes.

En el presente estudio se ha observado que el test de MEGX ha sido capaz de diferenciar el grupo de sujetos sanos de aquellos que presentaban una hepatitis crónica con o sin cirrosis. Es de destacar que existen algunas limitaciones, ellas se basan en la imposibilidad de detectar diferencias en la producción

de MEGX entre los pacientes con hepatitis crónica y los pacientes cirróticos que corresponden a la clase A de la clasificación de Child-Pugh. Sin embargo, este test ha sido de gran utilidad para poder discriminar pacientes con hepatitis crónica y cirróticos que presentaban un grado avanzado de enfermedad (clase C). Por otra parte, no se observó ninguna correlación significativa entre el test del MEGX y los valores de laboratorio habitualmente utilizados como pruebas de función hepática, (niveles plasmáticos de bilirrubina, albúmina y tiempo de protombina). Estos datos sugieren que la determinación del metabolismo hepático puede ser una prueba simple para evaluar estadios evolutivos de la enfermedad hepática crónica.

Durante los últimos años importantes avances se han realizado en el tratamiento de las enfermedades hepáticas relacionadas al virus C, entre ellos la introducción del interferón es probablemente el más relevante⁽²¹⁾. Hasta la actualidad, el efecto del interferón ha sido evaluado mediante el uso de test de laboratorio estandar que, probablemente, no reflejen adecuadamente los cambios que ocurren en la función hepática. En este sentido, en nuestro estudio hemos observado una mayor producción de MEGX en los pacientes que tuvieron buena respuesta al interferón. Estos datos sugieren que el estudio del metabolismo hepático de la lidocaína puede ser de utilidad en el monitoreo de nuevas opciones terapéuticas en pacientes con enfermedades crónicas del hígado.

Por último, en un grupo pequeño de pacientes hemos observado que el hallazgo de un test de MEGX inferior a 10 ng/ml se asociaba a una mayor mortalidad. Similares resultados han sido recientemente comunicado por otros autores^(10,11). En estos estudios la producción de MEGX ha tenido un mayor valor predictivo de sobrevida que la clasificación de Child-Pugh y el aclaramiento del verde de indocianina.

En resumen, nuestro estudio demuestra que el test de MEGX es de utilidad para el reconocimiento precoz de la progresión a cirrosis de los pacientes con hepatitis crónica. Estudios prospectivos longitudinales comparando la producción de MEGX y los hallazgos bioquímicos e histológicos son necesarios para definir el papel de este test tanto en el seguimiento y en monitoreo de opciones terapéuticas en pacientes con enfermedades crónicas del hígado como así también en la elección del momento más adecuado para enviar a los pacientes a realizar un trasplante hepático.

SUMMARY

Recent advances in the management of chronic liver diseases have made it increasingly important to develop non invasive test of liver function. Our study was addressed to evaluate the clinical value of the monoethylglycinylidide (MEGX) test as a quantitative liver function test in patients with chronic liver disease, and its relationship with the Knodell histological index. We measured the serum MEGX concentration 15 min. after intravenous administration of a single dose of lidocaine (1 mg/kg) in 35 patients with chronic hepatitis, 40 patients with cirrhosis and 10 normal controls. The MEGX concentration in controls was 71.8 ± 7.3 ng/ml, which was significantly higher than 50.8 ± 5.3 ng/ml in patients with chronic hepatitis and 14.7 ± 2.6 ng/ml in those with cirrhosis ($p < 0.05$). A decline in MEGX production was observed with worsening Child-Pugh class: from 17.9 ± 4.6 ng/ml for class A patients to 8.8 ± 1.5 ng/ml for patients with Child-Pugh class C disease ($p < 0.05$). Patients with a MEGX production lower than 20 ng/ml had a cirrhosis in the biopsy. A linear correlation was observed between MEGX production and the Knodell histological index ($n = 0.63$, $p < 0.05$). In patients underwent repeat testing after treatment of interferon for a chronic hepatitis C an improvement in MEGX production was observed (from 46.8 ± 4.3 ng/ml to 33.4 ± 3.5 ng/ml, $p < 0.05$). In conclusion, the MEGX formation test reflects the severity of hepatic dysfunction, making it valuable in the quantitative evaluation of the liver function. Also, it prove to be a useful test to assess response to drug treatment in patients with chronic hepatitis.

REFERENCIAS

1. Soloway RD, Baggenstoss AH, Schoenfeld LJ, et al. Observer error and sampling variability tested in evaluation of hepatitis and cirrhosis by liver biopsy. *Dig Dis* 1971; 16:1082-1086.
2. Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L, et al. The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and a test of hepatic function. *Clin Sci* 1961; 21: 43-57.
3. Demond PV, Patwardham RV, Johnson RF, et al. Impaired elimination of caffeine in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 193-197
4. Andreasen PB, Ranek L, Statland BE, et al. Clearance of antipyrine dependence of quantitative liver function. *Eur J Clin Invest* 1974; 4: 129-134.
5. Tygstrup N. Determination of the hepatic elimination capacity (Lm) of galactose by single injection. *Scand J Clin Lab Invest* 1966; 18(supl.): 118-125.
6. Oellerich M, Raude E, Burdelski M, et al. Monoethylglycinylidide formation kinetics: a novel approach to assessment of liver function. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 845-853.
7. Schroeder TJ, Gremse DA, Mansour ME, et al. Lidocaine metabolism as an index of liver function in hepatic transplant donors and recipients. *Transplant Proc* 1989; 21: 2299-2301.
8. Shiffman ML, Fisher RA, Sanyal AJ, et al. Hepatic lidocaine metabolism and complications of cirrhosis. Implications for assessing patient priority for hepatic transplantation. *Transplantation* 1992; 55: 830-835.
9. Lautz HU, Oellerich M, Burdelski M, et al. Assessment of short-term prognosis in liver transplant candidates with postnecrotic or biliary cirrhosis. *Transplant Proc* 1991; 23: 1572-1574.
10. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, et al. Predictors of one year pretransplant survival in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 1029-1034.
11. Gremse DA, A-Kader HH, Schroeder TJ, et al. Assessment of lidocaine metabolite formation as a quantitative liver function test in children. *Hepatology* 1990; 12:565-569.
12. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-435.
13. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649.
14. Wyman MG, Lalka D, Hammersmith L, et al. Multiple bolus technique for lidocaine administration during the first hours of an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1978; 41: 313-317.
15. Huet PM, Villeneuve JP. Determinants of drug disposition in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1983; 3: 913-918.
16. Keenaghan JB, Boyes RN. The tissue distribution, metabolism and extraction of lidocaine in rats, guinea pigs, dogs and man. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 180: 454-463.
17. Collinsworth KA, Strong JM, Atkinson AJ, et al. Pharmacokinetics and metabolism of lidocaine in patients with renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 59-64
18. Guengerich FP. Characterization of human microsomal cytochrome P-450 enzymes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1989; 29: 241-264.
19. Feely J, Wilkinson GR, Mc Allister CB, et al. Increased toxicity and reduced clearance of lidocaine by cimetidine. *Ann Intern Med* 1982; 96: 592-594.
20. Watkins PB, Murray SA, Winkelman LG, et al. Erythromycin breath test as an assay of glucocorticoid-inducible liver cytochromes P-450. *J Clin Invest* 1989; 83: 688-697.
21. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. *N Eng J Med* 1989, 321:1501-1506.

CARDIOPATIA ISQUEMICA: UN NUEVO ESCENARIO

Arturo Cagide*

El progreso del conocimiento científico no puede graficarse por una recta de ascenso continuo. En efecto, queda mejor representado por una pendiente escalonada donde al nivel superior se accede por un hallazgo original. Alcanzada la nueva plataforma permanece estático por algún tiempo, con pequeñas innovaciones que no son tales sino ajustes menores sobre el mismo modelo conceptual. Sólo un "enfoque desafiante e innovador" permitirá elevarse al escalón siguiente.

En cardiopatía isquémica estamos, desde mi punto de vista, en los albores del cambio de escenario.

La figura 1 ilustra en forma simplificada como interpreta el cardiólogo clínico la enfermedad coronaria: uno o más frecuentemente repetidos episodios súbitos e inesperados de isquemia miocárdica de variable expresión clínica, seguidos de una fase final de progresión sostenida hacia la cardiopatía isquémica crónica.

Las crisis episódicas, ahora englobadas bajo el concepto de síndrome isquémico (SIA), comprenden la angina inestable, el infarto "no Q" y el infarto "Q". La cardiopatía isquémica crónica conduce a la angina progresiva, habitualmente refractaria, con insuficiencia cardíaca asociada. La fisura o accidente de placa con trombosis subsecuente es el evento determinante e impredecible del SIA. El compromiso global de la circulación coronaria y su repercusión miocárdica, son el sustrato fisiopatológico de la enfermedad coronaria crónica. La estrategia se fundamenta terapéutica en los antiagregantes, anticoagulantes, vasodilatadores y revascularización

EL OTRO ESCENARIO

Acontecimientos confluentes, como un conocimiento detallado de la evolución de la lesión aterosclerótica junto a estudios clínicos controlados

*Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Gascón 450 Cap. Fed. (1181) Bs. As. Argentina.

recientes, nos permiten desde el episodio agudo proyectarnos hacia la fase inicial de la enfermedad y en sentido inverso, hacia la probable evolución ulterior con la intención de detener o modificar la historia natural de la cardiopatía isquémica.

La figura 2 integra en un modelo simplificado la patogénesis de la enfermedad con los estudios clínicos recientes. Veamos:

En la secuencia de fenómenos celulares que desde el daño endotelial inicial conducen al cuadro clínico del SIA pueden considerarse diferentes fases que describiremos en apretada síntesis.

Progresión de la placa

1) Injuria endotelial secundaria a factores mecánicos (shear stress) en sectores susceptibles del árbol coronario o al tabaquismo, diabetes, hipertensión etc.

2) Ingreso de lípidos sanguíneos (colesterol LDL) al espacio subendotelial y posterior oxidación.

3) Adhesión y traspaso de la membrana endotelial por parte de monocitos con transformación ulterior a macrófagos. En ese proceso participan mecanismos celulares mediados por expresión genética actualmente bajo investigación.

4) Mayor oxidación y carga lipídica de los macrófagos que degeneran en "foam cells", cuya degradación final libera al espacio extracelular ésteres de colesterol.

5) Desde aquí la evolución puede adoptar dos caminos:

a) formación de una *placa vulnerable* con alto contenido lipídico limitada hacia la luz por la cápsula fibrosa pasible de ruptura.

b) predominancia del proceso reconstructivo por migración de células musculares lisas con fibrosis y progresión a la cronicidad.

Figura 1: Se ilustra la evolución de la enfermedad como episodios de insuficiencia coronaria aguda con una fase final o coronariopatía crónica.

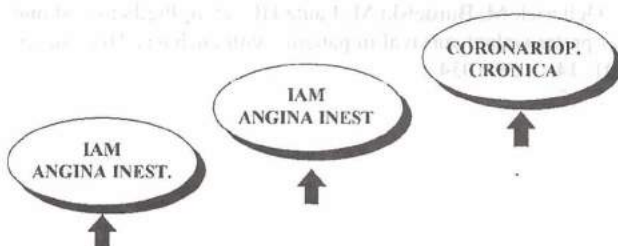
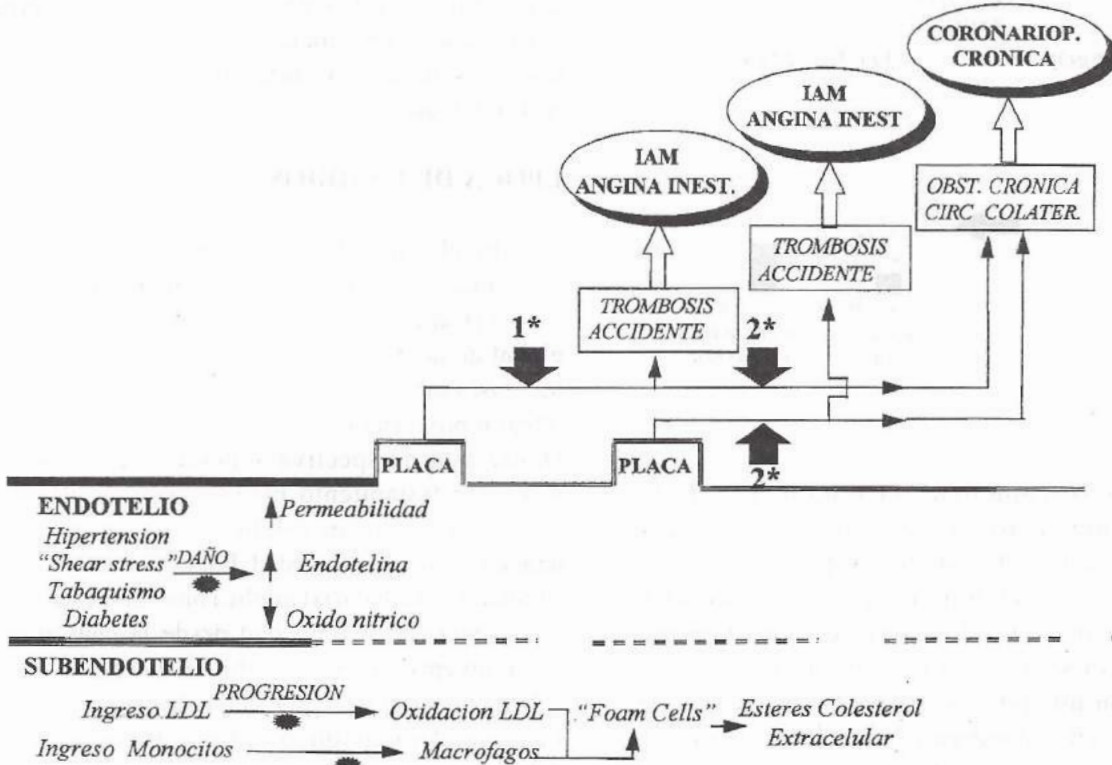


Figura 2: El daño endotelial y las alteraciones celulares y fisicoquímicas en el subendotelio son el sustrato fisiopatológico del cuadro clínico. Con ● se ilustran diferentes mecanismos moleculares y celulares susceptibles de tratamiento. 1* y 2* destacan los estadios clínicos en prevención primaria y secundaria.



Accidente de placa

La placa vulnerable se caracteriza por un magma lipídico limitado por la cápsula fibrosa, potencialmente débil en sus extremos u "hombro" debido a la posible lisis del tejido conectivo por los macrófagos (teoría inflamatoria).

La ruptura vacía el contenido lipídico hacia la luz con exposición del tejido conectivo y consecuente trombosis parcial o total.

ESTUDIOS CLINICOS CONTROLADOS

Sin embargo, fueron los ensayos clínicos quienes hicieron un aporte sustancial a la teoría fisiopatológica de la aterosclerosis. (figura 2).

Si bien es abundante la información disponible desde tiempo atrás, dos estudios recientes en prevención secundaria⁽¹⁾ y primaria⁽²⁾ resultaron fundamentales por tratarse de "datos" de incuestionable valor estadístico y traslado inmediato a la práctica asistencial.

Las figuras 3 y 4 resumen ambos estudios en

cuanto al efecto sobre la colesterolemia, las variables clínicas y el tiempo requerido para inducir ese beneficio. La figura 5 grafica el resultado global.

DESAFIANDO LO CLASICO

Un nuevo estudio en prevención secundaria⁽³⁾ cuyo resultados serán dados a conocer en los próximos

Figura 3: Relación entre el descenso del colesterol y el efecto clínico en prevención primaria⁽¹⁾.

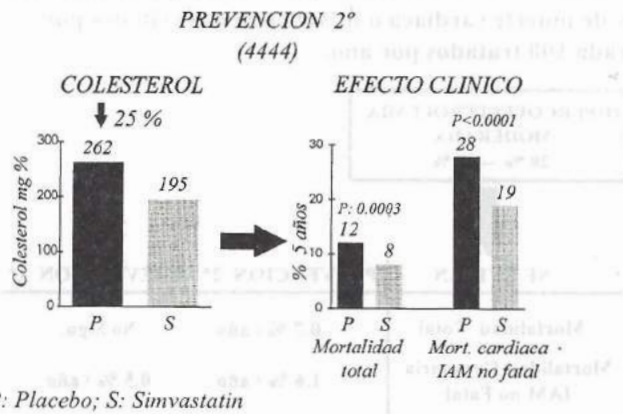
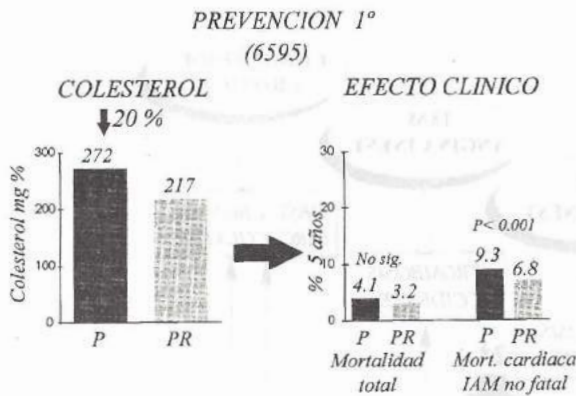


Figura 4: La relación de la figura 3, en este caso en prevención primaria. (2)



P: Placebo; PR: Pravastatin

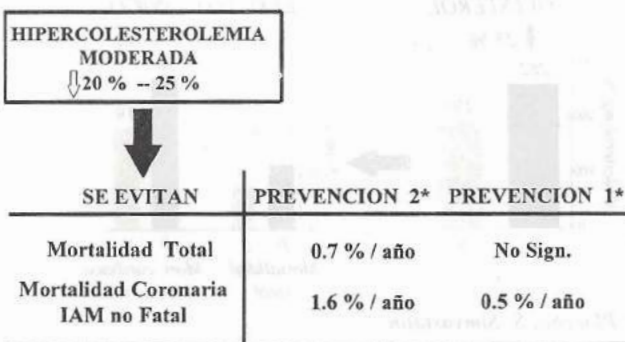
meses podría revolucionar el tratamiento de la colesterolemia (obsérvese que no decimos hipercolesterolemia). El estudio CARE randomizó a placebo/pravastatin 4159 pacientes con antecedentes de coronariopatía y niveles normales o ligeramente elevados de colesterol. En 1402 enfermos los valores basales fueron inferiores a 201 mg/%, por lo que de comprobarse en ese subgrupo un efecto favorable podría concluirse que un descenso del colesterol a valores subnormales induce un beneficio clínicamente relevante.

CONCLUSION

Es posible en tiempos terapéuticos relativamente breves, el *tratamiento etiológico* de la aterosclerosis coronaria.

2) El sustrato del efecto clínico es la disminución de la velocidad de progresión de la placa aterosclerótica, pero sobre todo, la regresión desde un

Figura 5: Se ilustra el número absoluto de muerte total y de muerte cardíaca o infarto no fatal evitados por cada 100 tratados por año.



estado de vulnerabilidad para la ruptura, actuando entonces como profilaxis de su accidents.

3) La relación entre beneficio clínico y reducción del colesterol puede ser tipo "j" en prevención primaria, pero lineal en prevención secundaria (figura 6). Esta hipótesis tiene profundas implicancias clínicas y fisiopatológicas

EPOCA DE CAMBIOS

En el diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica ocurriran "cambios" significativos.

1) Cambio "cultural" en cuanto a la interpretación global de la enfermedad. Los episodios agudos y sus interfases subclínicas se acoplaran en un modelo clínico integral proyectado a la práctica asistencial cotidiana. Desde esta perspectiva superar el episodio agudo mediante tratamiento médico o revascularización constituirá sólo un eslabón mas en la estrategia terapéutica de la enfermedad. Por definición, prevención (primaria o secundaria) implica una condición de riesgo en ausencia de enfermedad desde la cual es posible evitar un episodio agudo súbito e inesperado. Tal vez, debería incorporarse el concepto de diagnóstico precoz. La placa aterosclerótica y la placa a riesgo de fisura deben interpretarse aún en ausencia de síntomas, como la manifestación inicial de la enfermedad pasible de diagnóstico y tratamiento.

2) Cambios en los criterios diagnósticos, que adoptarán otras modalidades. La detección y configuración de la placa, la velocidad de progresión e

Figura 6: Relación teórica entre colesterol basal y reducción del riesgo clínico resultante del descenso farmacológico de aquél. En prevención secundaria es posible obtener un beneficio clínico con un descenso del colesterol a valores subnormales.

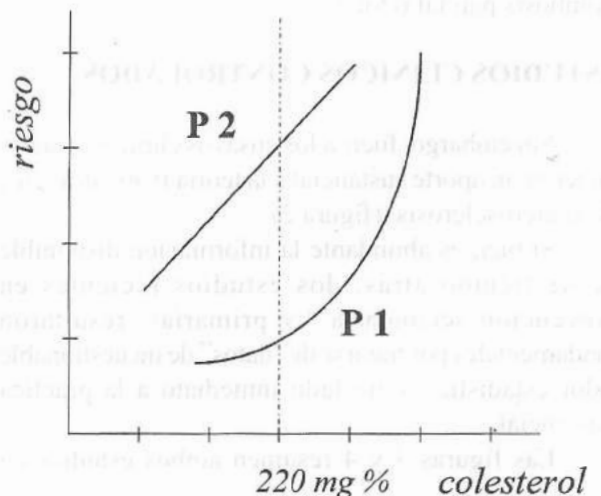


Figura 7: Se grafica el efecto clínico dependiente de la interacción entre el riesgo clínico, el colesterol basal y su descenso farmacológico.



inminencia de ruptura, podrá detectarse en imágenes (resonancia, ecografía) de alta resolución. La búsqueda de marcadores celulares y humorales (actividad inflamatoria, protrombogénica y trombolítica) y su interacción con factores genéticos estará destinada a la detección subclínica o precoz de la enfermedad.

3) Cambios en la estrategia terapéutica futura, ya que, sin perjuicio del desarrollo de nuevas drogas trombolíticas, anticoagulantes y antiplaquetarias, es seguro que los fármacos hipolipemiantes ocuparán un lugar destacado. El interés excluyente por los estudios clínicos controlados en angina inestable e infarto agudo se desplazará hacia "trials" con nuevas drogas que afecten el metabolismo lipídico y los mecanismos celulares de la enfermedad.

La interacción riesgo clínico / colesterol basal / descenso farmacológico del colesterol será motivo de un análisis minucioso (figura 3). La confiabilidad en la estimación del *grado de beneficio* requiere muchos miles de pacientes con la intención de estrechar el intervalo de confianza; los efectos colaterales constituyen una cuestión central en estrategias farmacológicas prolongadas.

Otras alternativas terapéuticas (antioxidantes, antiinflamatorios) estarán destinadas a actuar en las diferentes fases evolutivas como el daño endotelial, el desarrollo de la placa y su posterior fisura.

Desde esta perspectiva la fisiopatología, el diagnóstico y la terapéutica, los costos e inversiones y el interés del médico y de los laboratorios farmacéuticos se desplazarán, desde el enfoque excluyente por los cuadros agudos, hacia la prevención o mejor hacia el diagnóstico precoz. La Unidad Coronaria y los procedimientos de revascularización rivalizarán con el tratamiento dirigido a frenar la

progresión de la placa aterosclerótica.

PREVENCIÓN Y COSTOS

Prevención no es sinónimo de reducción de costos. En efecto, no es seguro que los gastos en el tratamiento de un elevado número de individuos sanos quede balanceado por una menor tasa de revascularización, internación en unidad coronaria o empleo de prótesis endovasculares.

La relación costo/beneficio es el núcleo del problema. Las estrategias diagnóstico/terapéuticas ya comentadas podrían aplicarse en prevención secundaria, pero su generalización al individuo sano entra en el terreno de las utopías.

Sólo la preselección de subgrupos de riesgo fundamentada en variables epidemiológicas de costo reducido, justifica el empleo de técnicas diagnósticas más sofisticadas. De modo que de estos mismos procedimientos no deberían disponerse en forma indiscriminada, sino con criterios claramente diferenciados

No debe olvidarse que la generalización de las estrategias de prevención no dependen solamente del criterio médico/sanitario, sino del rédito económico que de ello resulta. El análisis de la relación riesgo/beneficio quedará de este modo sometido a esta formidable presión. En términos de contradicciones no es improbable que coexistan como medidas de difusión masiva, la necesidad de controlar la tensión arterial y el colesterol, con la promoción sostenida del consumo de tabaco.

En definitiva el escenario será diferente pero el cardiólogo clínico decidirá a quiénes y en que forma tratar. Su elección estará, como hoy, impactando la relación entre el beneficio y el costo. Pero lógicamente ese impacto será mínimo si se lo compara con el resultante de una estrategia epidemiológica instrumentada desde Salud Pública. Este tema es también patrimonio del médico asistencial.

BIBLIOGRAFIA

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4s). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
2. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
3. Pfeffer MA, Sacks FM, Moyé LA, et al. Cholesterol and recurrent event: A secondary prevention trial for normolipidemic patients. *Am J Cardiol* 1995; 76: 98c-106c.

CUANDO EL PROBLEMA ES LA TENSION

VALIUM®

Diazepam

RELAJANTE MUSCULAR

LLEVA CALMA
AL MUSCULO

- Cefaleas tensionales^(1,2)
- Dorsalgias^(1,2)
- Lumbalgias^(1,2)
- Cervicalgias^(1,2)

Una presentación para cada cuadro y paciente:

VALIUM comprimidos 5 mg, envase con 20.

VALIUM comprimidos 10 mg, envases con 20 y 50.

VALIUM ampollas, envase con 6.

Indicaciones: Comprimidos: tratamiento sintomático de la ansiedad; excitación y tensión emocional debida a estados psiconeuróticos o a desórdenes situacionales transitorios. Coadyuvante en el tratamiento de desórdenes psíquicos y orgánicos pronunciados. Ampollas: Sedación de base antes de medidas terapéuticas muy estresantes o intervenciones tales como cardioverión, cateterización cardíaca, endoscopia, procedimientos radiológicos, intervenciones quirúrgicas menores, reducción de dislocaciones o fracturas, biopsias, quemaduras, etc. Medicación preoperatoria de pacientes ansiosos o tensos. Estados de excitación asociados con ansiedad aguda y pánico; tales como agitación motora y delirium tremens. Estado de mal epiléptico y otros estados convulsivos (telanos, eclampsia). Otras indicaciones: Tratamiento de espasmos musculares reflejos, espasticidad por lesiones de interneuronas espinales y supraespinales, espasmos de origen cerebral y paraplejas, atetosis y síndrome de rigidez muscular. **Dosificación:** Adultos: 5-20 mg por día, según la severidad de los síntomas. Recomendaciones especiales para pacientes ancianos, niños y para su empleo en anestesiología y en otras indicaciones, se hallan en la literatura especializada. **Contraindicaciones:** Historia conocida de hipersensibilidad a las benzodiazepinas o dependencia a otras sustancias, incluyendo el alcohol. Excepción: reacciones agudas de privación. Hipercapnia crónica severa. **Precauciones:** Miastenia grave. El alcohol puede potenciar los efectos indeseables de ambos agentes. Insuficiencia cardiorrespiratoria conocida. Después de tratamientos prolongados y altas dosis pueden aparecer síntomas de privación y ocurrencia de dependencia. **Otros efectos:** Mareos, fatiga, somnolencia, debilidad muscular (según la dosis). **Muy raras:** elevación de las transaminasas séricas, esterilidad, efectos secundarios paratiroideos. **Bibliografía:** 1) Greenblatt, D.J. et al. New England J. Med. 291: 1011-1015, 1239-1243, 1974. 2) Data on file. Hoffmann - La Roche 1995.

Roche

Productos Roche S. A. Q. e. I.
Fray J. Sarmiento 2350 - 1636 - Olivos (Prov. de Buenos Aires)

Se halla a disposición de los señores profesionales amplia información sobre composición, posología, indicaciones, contraindicaciones, efectos colaterales y secundarios, precauciones y advertencias del producto Valium. Para informaciones específicas contactar, vía Internet, al Asesor Médico Dr. Daniel Ciriano (Dirección Internet: daniel.ciriano@roche.com) o vía fax al N° (00541) 762-8011. Valium®=marca registrada. Impreso en la República Argentina. Sin valor comercial.

Dilatrend®

Carvedilol

El betabloqueante

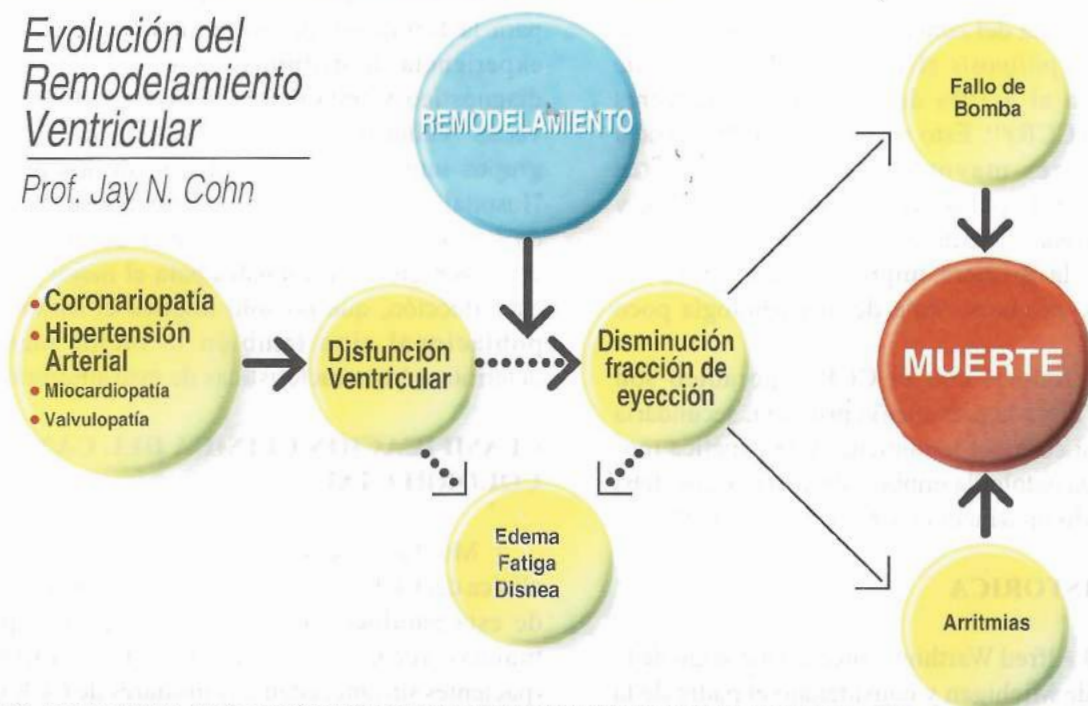
con

mayor
futuro

- ✓ EVITA REMODELAMIENTO PRECOZ EN PACIENTES POST-INFARTO
- ✓ EVITA REMODELAMIENTO A LARGO PLAZO EN HIPERTENSION

Evolución del Remodelamiento Ventricular

Prof. Jay N. Cohn



Ref.: Prof. Jay N. Cohn, Conferencia de la 45th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology 1996.



Therapeutics

BOEHRINGER MANNHEIM Argentina S.A.

Viamonte 2213
1056 Buenos Aires
Argentina

Tel. & Fax: 951-0023/6
952-6081/3
952-4899
952-5168

CANCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS (CCHNAP): IMPLICANCIAS CLINICO- QUIRURGICO Y GENETICAS DE UNA PATOLOGIA POCO SOSPECHADA.

Carlos A. Vaccaro*

INTRODUCCION

La incidencia del *cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNAP) o Síndrome de Lynch* alcanza al 4-10% del total de los cánceres colorrectales (CCR)⁽¹⁾. Esto representa una frecuencia de 8 a 10 veces mayor que la de los tumores desarrollados en la poliposis adenomatosa familiar y colitis ulcerosa⁽²⁻⁵⁾. Sin embargo, a pesar de lo mencionado, la primera impresión (aún entre los especialistas), es que se trata de una patología poco frecuente.

Las diferencias con el CCR esporádico son sustanciales. Tanto la prevención primaria, secundaria y terciaria, así como el tratamiento y la genética molecular que esta patología implica, determinan que deba ser considerado un cáncer colorrectal "diferente".

RESEÑA HISTORICA

En 1913 Alfred Warthin⁽⁶⁾, médico patólogo de la Universidad de Michigan y considerado el padre de la genética del cáncer, publicó el relato de su costurera quien le aseguró que moriría de un cáncer colónico o

ginecológico a una temprana edad ya que "la mayoría de mi familia murió de estos cánceres". Efectivamente, ella falleció de un cáncer de endometrio. Esta familia conocida como "*Familia G*", fue extensamente estudiada por Warthin⁽⁷⁾ y más tarde por Hauser y Weller⁽⁸⁾, encontrándose una agregación de cáncer de colon (en ausencia de adenomatosis familiar múltiple), estómago y endometrio. La importancia de esta primera descripción no fue realmente valorada hasta una publicación de Henry Lynch en 1966 sobre dos familias con transmisión autosómica dominante para tumores colorrectales y que introdujo el término de «*Síndrome de Cáncer Familiar*»⁽⁹⁾. Luego de esta comunicación, los datos de la *Familia G* fueron enviados a Lynch para su actualización, lográndose un seguimiento de 75 años en los que fueron estudiados 650 miembros y hallándose 108 tumores malignos y 13 de los cuales fueron múltiples. Luego de estos primeros reportes, aparecieron varios autores comunicando su experiencia, lo que motivó que en el año 1990 se reunieran en Amsterdam los principales referentes de la patología para la formación del *International Collaborative Group on Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (ICG on HNPCC)*⁽⁴⁾. Los objetivos para la formación de este grupo fue la de reunir la experiencia de distintos centros y fijar pautas de diagnóstico y tratamiento. En la actualidad existen varias "Clínicas" y "Unidades" que funcionan como grupos interdisciplinarios dentro de los principales Hospitales y Universidades ocupándose de este tipo de tumores hereditarios. A partir de ellas han sido creados registros nacionales para el mejor manejo de esta afección, que no sólo implica el asesoramiento poblacional sino también la mejor manera de determinar las características de este síndrome.

CLASIFICACION CLINICA DEL CANCER COLORRECTAL

Muchas veces sub-valorada, la clasificación clínica del CCR es fundamental para el correcto manejo de esta patología. El mero interrogatorio permite, muchas veces, clasificar al CCR en *esporádico* (pacientes sin antecedentes familiares de CCR), *familiar* (pacientes con 1 o 2 familiares con CCR o pólipos adenomatosos), y *hereditario no asociado a poliposis*. A pesar de la importancia y simpleza que esto implica, está bien establecido que en la práctica existe un marcado déficit en este aspecto. Esto es advertido por Warthin⁽⁶⁾ ya en el año 1931 con su investigación sobre

*Sector de Coloproctología del Servicio de Cirugía General, Hospital Italiano de Buenos Aires. Gascón 450 Cap. Fed. (1181) Bs. As. Argentina

las historias clínicas en diferentes centros quirúrgicos. En ellas, menos del 1% de los pacientes operados por cáncer referían antecedente familiar de carcinoma. Sin embargo, cuando los pacientes fueron sujetos a un interrogatorio más minucioso, este antecedente se elevó al 50%. Esto representa una alerta que todo médico relacionado directa o indirectamente al CCR debería tener presente.

El examen endoscópico determina la existencia o ausencia de una enfermedad inflamatoria o algún síndrome de adenomas múltiple. De esta forma, el interrogatorio y la endoscopia, rápidamente permiten diferenciar distintos tipos de CCR, los que difieren en varios aspectos de su prevención y tratamiento. En la tabla 1 se detalla la incidencia relativa de los mismos.

Tabla 1: Incidencia relativa de los diferentes tumores colorrectales

<i>Tipo Clínico de Cáncer</i>	<i>% sobre el total</i>
<i>Colorrectal</i>	
• Esporádico	80%
• Familiar	10%
• Hereditarios:	
- No Asociado a Poliposis	6%
- Poliposis Adenomatosa Familiar	1%
- Poliposis Adenomatosa Atenuada	Raro
- Sínd. Adenoma Plano Hereditario	Raro
• Secundario a enfermedad inflamatoria	2%

TERMINOLOGÍA

El término original de Síndrome de Cáncer Familiar fue reemplazado por el de *Cáncer Colorrectal Hereditario No Asociado a Poliposis* (*hereditary non polyposis colorectal cancer*). El término de "no asociado a poliposis", excluye a los tumores desarrollados en pacientes con poliposis adenomatosa familiar (poliposis familiar múltiple), síndrome de adenoma plano hereditario y poliposis atenuada. Sin embargo puede ser sincrónico a otros pólipos (habitualmente en un número menor a 10)⁽¹⁰⁾. También se conoce a esta enfermedad como *Síndrome de Lynch I y II*. Esta denominación facilita la diferenciación entre los afectados por tumores exclusivamente de colon y recto (Lynch I) y aquellos con asociación de tumores

extracolónicos (Lynch II)⁽¹¹⁾

El CCHNAP junto a los desarrollados en adenomatosis familiar múltiple, poliposis adenomatosa atenuada y síndrome de adenoma plano hereditario, forman el grupo de *tumores colorrectales hereditarios*⁽¹⁰⁾.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL CCHNAP

En 1990 se establecieron los 3 criterios diagnósticos, conocidos como "Criterios de Amsterdam"⁽⁴⁾: 1) 3 ó más familiares consanguíneos deberían tener un cáncer colorrectal histológicamente verificado, siendo uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos; 2) afectación de por lo menos 2 generaciones; 3) 1 ó más de los casos debería ser diagnosticado antes de los 50 años. La desventaja que representa establecer el diagnóstico con el cumplimiento estricto de estos criterios es el potencial subdiagnóstico, ya que el paciente puede no tener familiares o tenerlos pero desconociendo su estado o con fallecimiento prematuro por otras causas. Además, por definición, todo afectado por una mutación «de novo» no presenta tales antecedentes. Por otra parte, el número de afectados, como la necesidad de 2 generaciones afectadas, implican indefectiblemente años de evolución, tiempo que puede ser determinante en el pronóstico de la enfermedad. A estas limitaciones se les suma una variable que suele presentarse en la práctica: debe o no ser considerado como "afectado" un miembro en el que sólo se encuentra un pólipo pre-neoplásico. Esto es difícil de establecer por la alta incidencia de pólipos "esporádicos", y no está bien definido en la literatura.

CARACTERÍSTICAS ANATOMO-CLÍNICAS

- *Afectación temprana*: el promedio de edad de los pacientes afectados es de 45 años, cifra considerablemente menor al promedio de los tumores esporádicos (65 años). El 80% se presenta antes de los 50 años, con un 12% antes de los 30. Menos del 1% ocurre luego de los 70 años⁽¹⁾.

- *Localización tumoral*: la tendencia a la ubicación proximal al ángulo esplénico (69% vs. 23 en los esporádicos)⁽¹⁾ tiene una implicancia práctica: la rectosigmoidoscopia flexible, método de comprobada eficacia en la prevención secundaria de los tumores esporádicos, no es un buen método de estudio. La video colonoscopia total es de elección debiéndose complementar con un colon por enema doble contraste

cuando la misma no ha sido completa.

- *Sincronicidad y metacronicidad*: la incidencia de tumores sincrónicos es mayor que en los esporádicos (18% vs. 5%). así como el desarrollo de tumores metacrónicos (24% vs 8%), con un 50% de posibilidad de desarrollar un nuevo tumor a los 10 años⁽¹⁾. Esta última característica, justifica las resecciones colónicas ampliadas (colectomía total o subtotal) aún cuando por la localización podría efectuarse una resección segmentaria (ej. hemicolectomía).

- *Hallazgos anatomopatológicos*: la lesión premaligna son los adenomas. Estos se presentan en una edad mas temprana y tienen un comportamiento mas agresivo⁽¹²⁾. Presentan una mayor incidencia de displasia moderada y severa así como un mayor componente vellosos⁽¹³⁻¹⁴⁾.

La lesión cancerosa se caracteriza por un patrón de crecimiento exofítico y reacción peritumoral tipo Crohn. Múltiples variables asociadas clasicamente a un mal pronóstico oncológico (componente mucinoso, células en anillo de sello, poca diferenciación histológica), se presentan en una proporción mayor que en los CCR esporádicos^(13,15). Por el contrario, presentan una significativa mayor proporción de tumores diploides⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

- *Sobrevida alejada*: a pesar de que la mayoría de las variables anatomopatológicas de mal pronóstico predominan en el CCHNAP, este se asocia a una mejor supervivencia⁽¹⁵⁾. La diferente genética implicada así como la tendencia a la diploidia han sido sugeridas como posibles causales⁽¹⁷⁾.

- *Tumores malignos extracolónicos*: el espectro de tumores extracolónicos es amplio y no está completamente definido. En su mayoría son adenocarcinomas que se caracterizan, a semejanza del

CCR, por su presentación en edades mas tempranas que sus formas "esporádicas". En la tabla 2 puede observarse esta diferencia etaria y el aumento del riesgo relativo para diferentes tumores⁽¹⁸⁾.

El tumor mas frecuentemente asociado es el adenocarcinoma de endometrio seguido por el adenocarcinoma gástrico. En la tabla 3 se detalla la incidencia de los diferentes tumores encontrada por Mecklin y colaboradores⁽¹⁹⁾ en un estudio sobre 40 familias en las que se identificó un total de 315 miembros afectados.

Como fuera mencionado y a pesar de lo detallado en las tablas 2 y 3, existe cierta controversia en qué tumores realmente forman parte del espectro del síndrome de Lynch II. Especificamente la bibliografía es contrapuesta^(5,19,20) en los tumores de mama, pulmón y páncreas. Mayor consenso existe en la no asociación con tumores vesicales, de cuello uterino, linfohemáticos, cerebrales y laríngeos. El infrecuente síndrome cutáneo de Muir-Torre (carcinoma, adenoma e hiperplasia sebácea, carcinoma de células basales y/o queratoacantoma en asociación con tumores viscerales) ha sido comunicado en ciertas familias de Lynch⁽²¹⁾. Futuros y mas extensos estudios epidemiológicos determinarán las verdaderas asociaciones.

BASES GENÉTICAS Y MOLECULARES

La transmisión del CCHNAP se realiza en forma autosómica dominante⁽¹⁰⁾. Se estima que la penetrancia es del 80%⁽²⁰⁾. Por lo tanto puede observarse afectación fenotípica en el árbol familiar pero no en los padres.

La genética difiere de los otros CCR. Mientras la totalidad de las adenomatosis familiar múltiple y la

Tabla 2: Riesgo relativo para diferentes tumores y edad de presentación.

<i>Localización Tumoral</i>	<i>Riesgo Relativo</i>	<i>Edad media (CCHNP)</i>	<i>Edad media (Esporádico)</i>
Endometrio	*	46	60
Intest. Delgado	25x	53	65-70
Uréter (transicionales)	22x	56	66
Hepatobiliar	4.9x	66	65-70
Estómago	4.1x	54	65-70
Ovario	4x	40	60
Renal (transicionales)*	3.2	66	

* Fue utilizado para identificar los miembros afectados por lo que no puede ser calculado.

Tabla 3: Frecuencia de las diferentes neoplasias en familias con síndrome de Lynch.

<i>Localización Tumoral</i>	<i>N</i>	<i>(%)</i>
Colorrectal	300	
Utero		(63%)
Estomago	40	(28%)
Mama	29	(6%)
Biliopancreático	8	(6%)
Ovario	18	(4%)
Tracto urinario	4	(3%)
Sarcomas	10	(2%)
Piel	8	(2%)
Intestino Delgado	5	(1%)
Pulmón	300	(63%)

* Porcentaje calculado unicamente sobre mujeres

mayoría de los CCR esporádicos izquierdos se desarrollan por la vía de "perdida de heterogenicidad" (loss of heterozygosity-LOH) involucrando a los oncogenes (K-ras) y genes supresores (APC, DCC, MCC), el CCHNAP se desarrolla por la vía de "errores de replicación" (replication errors-RER). Los genes implicados son del tipo reparador (mismatch repair genes) cuya función es detectar y corregir los errores producidos durante la replicación de ADN. La mutación de los mismos se traduce en una acumulación de errores de replicación en segmentos de ADN llamados "microsatélites", produciendo una inestabilidad del gen ("inestabilidad microsatélite"). La manera exacta de como esto se produce es desconocida, pero este proceso parece ser independiente del descrito para los oncogenes y supresores en el desarrollo del CCR esporádico⁽²²⁾. Esta secuencia es responsable del 20% de los CCR, incluyendo la mayoría de los tumores proximales y todos los HNPCC. Hasta la fecha se han reconocido 4 genes asociados al CCHNAP: el hMSH2 en el cromosoma 2p, el hMLH1 en el cromosoma 3p, el hPMS1 en el cromosoma 7p y el hPMS2 en el 2q. La identificación de 2 de estos genes permite diagnosticar entre el 70 y el 90% de los CCHNAP (comunicación aún no publicada de John Allen, de la Universidad de Minnesota)

En base a la bibliografía consultada se concluye que: 1) el identificar los genes responsables en una familia permitiría individualizar los miembros con

riesgo de enfermedad pudiéndose, por un lado, valorar entre la colectomía profiláctica versus una colonoscopia anual y, por otro, excluir del riguroso protocolo a los miembros no portadores (Lynch HT, Natural History, Molecular Genetics and Management of the Lynch Syndrome, no publicado); 2) En las familias que no tienen un gen identificado, el hecho de que hasta el presente no exista ningún marcador que permita excluir la enfermedad con un 100% de seguridad, hace que un estudio genético negativo aislado no sea suficiente como para excluir la posibilidad de desarrollar el síndrome.

PAUTAS DE VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

Las pautas para la prevención y seguimiento del Síndrome de Lynch I, si bien con algunas variantes, están bien definidas^(4,5,25,26,28). El "screening" debe comenzarse entre los 20 y 25 años con una colonoscopia total o con un estudio de colon por enema doble contraste combinado con una rectosigmoideoscopia. Ante la presencia de pólipos se deberán resear los mismos y repetir los estudios al año. De no encontrarse patología el intervalo puede extenderse a 1, 2 ó 3 años, dependiendo de la calidad del estudio previo. La realización de Haemocult semestrales ha sido aconsejada por algunos autores⁽¹¹⁾. La incidencia de tumores diagnosticados después de los 60 años (14%) justifican extender la vigilancia hasta los 75 años (o de por vida) dependiendo del estado del paciente.

Los hijos de pacientes que han desarrollado un cáncer de colon derecho antes de los 35 deben tener una vigilancia estricta aunque todavía no bien establecida⁽²⁷⁾.

El óptimo "screening" para las neoplasias extracolónicas en miembros de familias con síndrome de Lynch II aún no está determinado⁽²⁵⁾. Las normas aconsejadas para vigilar el cáncer de endometrio son: examinación pélvica y biopsia endometrial por aspiración desde los 25-35 años repetidas cada 1-3 años^(4,11). Algunos autores recomiendan complementar con una ecografía endovaginal y CA-125 en las familias con antecedente de cáncer ovárico⁽⁵⁾

La anexohisterectomía total profiláctica es altamente aconsejada en las pacientes que se operan de CCR durante su menopausia. Incluso hay autores que la recomiendan sin hacer mención de la edad de las pacientes⁽¹¹⁾ e incluyendo pacientes en que "el CCR está controlado"⁽²⁵⁾.

La incidencia de carcinoma biliopancreático hallada por Mecklin⁽²⁰⁾, hacen concluir a este autor que la endoscopia digestiva alta debe ser incluida como parte de la evaluación pre-operatoria y el seguimiento del CCHNP. Ante una ecografía hepática patológica sugiere efectuar una colangiografía percutánea, aunque probablemente una por vía retrograda sería mas conveniente.

En un futuro cercano, el diagnóstico genético permitirá diferenciar a los miembros de una familia portadores de genes mutados y que por lo tanto deban someterse a una intensa vigilancia (u optar por una colectomía profiláctica)⁽²⁹⁾ y aquellos que solo deben seguir las pautas aconsejadas para la población general.

Finalmente, la educación y el asesoramiento genético debe comenzarse desde la adolescencia y debe incluir información sobre los riesgos de la enfermedad y las ventajas de su prevención.

CONCLUSIONES

El CCHNAP es una patología frecuente y habitualmente subdiagnosticada aún en centros especializados, lo que se debe tanto a la falta de educación médica poblacional así como a la falta de alerta entre los propios médicos.

La genética molecular permitirá saber si un individuo debe o no ajustarse a las pautas de prevención específicas. La formación de un grupo multidisciplinario, con el objetivo de centralizar la información y determinar las pautas de prevención, es la mejor forma de manejar esta afección. El Sector de Coloproctología del Servicio de Cirugía General, se haya trabajando en su formación y está a disposición de todo profesional con inquietudes al respecto.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María Gabriela Obregón, Jefa de la Sección de Genética del Departamento de Pediatría y al Dr. Carlos Sarsoti, médico del Servicio de Ginecología, por el asesoramiento en sus respectivas especialidades.

REFERENCIAS

1. D'Emilia JC, Rodriguez-Bigas MA, Petrelli NJ. The clinical and genetic manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1995; 169: 368-372.
2. Vasen HFH, Mecklin JP, Meera Khan P, et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Lancet* 1991; 338: 877.
3. Lynch HT, Lynch JF: *Cancer of the colon rectum and nus.* New York:

McGraw-Hill, 1995; 61-82.

4. Vasen HFA, Mecklin JP, Meera Khan P, et al. The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424-425.
5. Lynch HT: Cancer control problems in the Lynch syndromes. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 254-260.
6. Warthin AS: Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. *Arch Intern Med* 1913, 12: 546-555
7. Warthin AS: Heredity of carcinoma in man. *Ann Intern Med* 1931; 4: 681-696.
8. Hauser IJ, Weller CV: A further report on the cancer family of Warthin. *Am J Cancer* 1936; 27: 434-449.
9. Lynch HT, Shaw MW, Manguson CW. Hereditary factors in two large midwestern kindred. *Arch Intern Med* 1966, 117: 206-212.
10. Lynch HT, Watson P, Smyrk TC. Colon cancer genetics. *Cancer* 1992; 70: 1300-1312.
11. Lynch HT, Watson P, Kriegler M, et al. Differential diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome 1 and Lynch syndrome 2). *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 372-377.
12. Love RR. Adenomas are precursor lesions for malignant growth in non-polyposis hereditary carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 8-12.
13. Mecklin JP, Sipponen P, Jarvinen HJ. Histopathology of colorectal carcinoma and adenoma in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 849
14. Jass JR, Steward SM, Shroeder D, et al. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer in New Zealand. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992, 4: 523-527.
15. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum and pathology of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 104: 1535-1549.
16. Kouri M, Laasonen A, Mecklin JP, et al. Diploid predominance in hereditary non-polyposis colorectal carcinoma evaluated by flow cytometry. *Cancer* 1990; 65: 1825-1829.
17. Frei JV: Hereditary Nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome 2): Diploid malignancies with prolonged survival. *Cancer* 1992; 69: 1108-1111.
18. Watson P, Lynch HT: Extracolonic cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 677-685.
19. Mecklin JP, Jarvinen HJ, Virolainen M. The association between cholangiocarcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1112-1114.
20. Itoh H, Houlston RS, Harocopos C, et al. Risk of cancer death in first-degree relatives of patients with hereditary non-polyposis cancer syndrome (Lynch type 2): a study of 130 kindreds in the United Kingdom. *Br J Surg* 1990; 77: 1367-1370.
21. Lynch HT, Lynch PM, Pester J, et al. The cancer family syndrome: rare cutaneous phenotypic linkage of Torres's syndrome. *Arch Intern Med* 1981; 141: 607-611.
22. Shibata D: Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persist after transformation. *Nature Genetics* 1994,6:273-281.
23. Vasen HF, Mecklin JP, Watson P, et al. Surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an international cooperative study of 165 families. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 1-4.
24. Vasen H, Jager H, Menko FH, et al. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer: A study of 22 kindreds in The Netherlands. *Am J Medicine* 1989; 86: 278-281.
25. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108: 1405-1411.

ENVEJECIMIENTO RENAL: CONCEPTOS ACTUALES

Carlos G. Musso*

RESUMEN

El proceso de envejecimiento genera una serie de cambios tanto estructurales como funcionales a nivel renal. Entre los primeros se hallan la instalación de la gloméruloesclerosis, el surgimiento de la circulación aglomerular, la membrana podocitaria y la tubulización de la capa parietal de la cápsula de Bowman, así como la formación de los divertículos tubulares. La reducción de los proteoglicanos en el parénquima renal podría vincularse con la aparición de la fibrosis intersticial y los microtrombos arteriolares que se observan en este grupo etario. Con respecto a los cambios funcionales, existe una reducción del filtrado glomerular, la tolerancia a las sobrecargas ácidas y la autorregulación de la perfusión renal, así como del Tm tubular para la glucosa y los fosfatos. Por otra parte, en los ancianos se suelen hallar alteraciones en el manejo hidroelectrolítico.

El conocimiento de todos estos cambios se torna necesario para una mejor comprensión de las diferencias que las entidades nosológicas del anciano presentan respecto de las del adulto, así como para permitir una mejor y más racional terapéutica en los gerontes.

INTRODUCCION

El proceso de envejecimiento humano trasciende el concepto de simultáneo y global. Este fenómeno es en realidad el producto de una multiplicidad de procesos que se van desarrollando asimétricamente en los distintos parajes del cuerpo de un individuo. Servirá a modo de ejemplo la presente revisión, en la cual nos ocuparemos de describir algunas características del envejecimiento a nivel renal.

CAMBIOS ESTRUCTURALES

Con el transcurso de los años el riñón disminuye progresivamente su peso, pudiendo llegar a perder hasta un 30 % en el lapso comprendido entre los 30 a los 90 años⁽¹⁻²⁾.

Paralelamente se van desarrollando cicatrices en distintas partes de su superficie, las cuales no producen deformación calicial alguna. Estas características permiten diferenciar claramente a las cicatrices seniles de aquellas originadas en procesos pielonefriticos, las

cuales presentan características opuestas a las mencionadas⁽³⁾.

A **nivel glomerular** se instala un proceso de gloméruloesclerosis, el cual se inicia aproximadamente a los 30 años de edad, produciendo una pérdida progresiva de unidades glomerulares, las cuales terminan siendo reemplazadas por material hialino (llegándose a perder de esta manera hasta un 25 % de la dotación glomerular)^(4,5). La causa de este proceso no se conoce aun, pero si se han documentado factores que lo empeoran⁽⁶⁾:

- Sobrealimentación
- Dieta hiperproteica
- Exceso de sal en la dieta
- Andrógenos
- Sexo masculino
- Ablación renal parcial
- Irradiación renal
- Suplementos tiroideos
- Timectomía

Existen otros cambios, secundarios a la senescencia, que se producen a nivel glomerular:

- Reducción en el número de capilares de la red glomerular, asociado a un engrosamiento de las membranas basales de los mismos⁽⁷⁾.
- Degeneración glomerular (secundaria a la

*Residente de 4º año de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Valle 115 Piso 1º depto. 3 Cap. Fed. (1424) Bs. As. Argentina.

gloméruloesclerosis) conlleva a la atrofia tanto de la arteriola aferente como eferente. A nivel de la zona yuxtamedular este fenómeno se acompaña de la formación de un canal directo entre ambos vasos, surgiendo de esta forma un circuito vascular, que por no pasar a través de un glomérulo en su camino hacia la médula, se lo denomina *circulación aglomerular*.⁽⁸⁾

- Los podocitos presentan fusión de sus pies, conformando así una nueva estructura a la que se designa *membrana podocitaria*. A raíz de estos cambios el número total de poros glomerulares disminuye, alcanzando aquellos que quedan, mayor tamaño. Por otra parte cada uno de estos poros, al disminuir los proteoglicanos glomerulares, poseen menor número de cargas aniónicas, de modo que disminuye la capacidad eléctrica de los mismos para repeler las proteínas plasmáticas (aniones). La concomitancia de estos fenómenos antes mencionados, darían como resultado que los ancianos posean una mayor tendencia a presentar proteinuria.⁽⁹⁾

- Las células parietales de la cápsula de Bowman adquieren un aspecto similar al de las células del túbulo proximal (tubulización). Este fenómeno se produce como respuesta adaptativa a la proteinuria, ya que a raíz de estos cambios no sólo el túbulo proximal participa de la reabsorción proteica sino también las células parietales glomerulares.⁽⁹⁾

Con respecto a los cambios a *nivel tubular*, se observa un proceso de degeneración grasa en los mismos.⁽¹⁰⁾

Se describe también la aparición de divertículos, sobre todo a nivel tubular distal, postulándose como mecanismo que contribuye a su formación, la presencia de una membrana basal débil asociada al hecho de que los túbulos distales (al estar en estrecha relación con la mácula densa), recibirían el pulso arteriolar transmitido, generándose de esta manera una forma de herniación tubular que daría origen a los divertículos mencionados^(11,12). A partir de estos divertículos, pueden desarrollarse otras patologías tales como focos infecciosos urinarios, quistes renales y fibrosis medular.⁽³⁾

La proteinuria, producto de las alteraciones estructurales glomerulares, obligaría a los túbulos proximales a hiperreabsorber las proteínas filtradas. De esta manera, se postula que este exceso en la incorporación de proteínas a dichos túbulos provoca un efecto deletéreo sobre los mismos y sería la causa de los cambios atróficos que en ellos se describen.⁽⁹⁾

Existe en *el intersticio renal* un aumento en el

número de células inflamatorias (linfocitos y polimorfonucleares) así como una disminución del contenido de proteoglicanos. A estos factores se los vincula con la aparición de fibrosis a nivel medular.⁽³⁻⁹⁾

Con respecto a la *vasculatura renal*, ésta sufre un proceso de esclerosis (independiente del eventual efecto de la HTA sobre los mismos) consistente en un engrosamiento de la íntima y atrofia de la media.⁽³⁾ La formación de microtrombos contribuiría a la oclusión de las pequeñas arterias. A partir de la disminución en el riñón senil del heparansulfato, con propiedades anticoagulantes, se postula este hecho como un factor generador de los microtrombos.⁽¹³⁾

Los cambios vasculares no serían la causa del proceso de glomeruloesclerosis, sino que ambos procesos, al transcurrir en forma paralela, parecen distintos aspectos de un mismo fenómeno.⁽³⁾

CAMBIOS FUNCIONALES

Los cambios funcionales que acompañan al envejecimiento son tantos como los estructurales y en gran medida secundarios a ellos. A continuación mencionaremos los principales:

- A partir de la pérdida de unidades glomerulares comienza a caer el filtrado en forma lineal a razón de aproximadamente 8 ml/min./1,73 m² por década.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Es importante destacar que 1/3 de la población no participa de este proceso⁽¹⁶⁾. Si bien, como antes se dijo, los ancianos sufren la reducción de filtrado glomerular inherente a la edad, poseen además una *reserva funcional* que les permite aumentar dicho filtrado basalmente bajo, si algún estímulo apropiado lo exige (por ejemplo: una sobrecarga de aminoácidos)⁽¹⁷⁾

- El flujo renal cae aproximadamente un 50 % entre los 20 y 90 años. Esta caída en la perfusión no es uniforme siendo más significativa a nivel cortical y produciéndose una redistribución de la misma a favor de la médula⁽¹⁸⁾. Por otra parte, se altera el mecanismo de autorregulación de la perfusión renal, lo cual sumado a que existe una disminución de la producción de energía a nivel mitocondrial en las células tubulares torna al riñón senil muy susceptible al daño isquémico^(19,20)

- El Tm tubular a ciertas sustancias está disminuido, de modo que dichas sustancias se pierden más fácilmente. Tal es el caso de la glucosa y el fosfato.^(21,22)

- En el asa gruesa de Henle, porción ascendente, existe una disfunción de la bomba luminal Na-K-2Cl.

Esto lleva a una menor reabsorción de sodio por alteración del transporte electroneutro antes mencionado, con lo cual aumenta la natriuresis y disminuye la hipertonicidad medular: como es sabido esta última, adquiere carácter de elemento fundamental para una adecuada capacidad de concentración urinaria.⁽²³⁾

El incremento de la natriuresis puede deberse también a otros factores tales como: el aumento del accionar de las prostaglandinas renales⁽²⁴⁾ y de los factores atriales⁽²⁵⁾, así como a la caída de los niveles plasmáticos y el accionar de la renina y la aldosterona.⁽²³⁾

La disminución en la capacidad de concentración depende, además de lo antes mencionado, del aumento del flujo medular producto de la hiperfiltración glomerular y la circulación aglomerular que lavan el gradiente medular.^(23,8)

Con respecto al manejo hídrico y electrolítico, el anciano presenta diferencias significativas respecto de los adultos. Por todos los mecanismos anteriormente enunciados, ante la reducción en el aporte de *agua y sal* el geronte se deplecciona fácilmente de estos elementos, así como ante su sobrecarga retrasa su excreción.⁽¹⁰⁾

En cuanto al **potasio**, debe tenerse en cuenta que, la reducción de la masa muscular implica una caída importante en el contenido total de este ión. La excreción de potasio por unidad glomerular se encuentra aumentada debido a la hiperfiltración de los nefrones remanentes, sin embargo la excreción total de este ión está disminuída.^(10,26)

De lo mencionado anteriormente, puede inferirse que drogas como los diuréticos de asa puedan producir más fácilmente hipokalemia y que los anti-inflamatorios no esteroideos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y el amiloride, por el contrario, puedan conducir a la hiperkalemia.

Con el envejecimiento, el **magnesio** es mal absorbido y excesivamente perdido por orina, trastornos que como es de esperar, producen una mayor tendencia a la hipomagnesemia. Por otra parte, la incompetencia por parte del asa de Henle para

reabsorber sodio puede contribuir a la pérdida urinaria de magnesio, dado el manejo conjunto que ambos iones poseen a dicho nivel. Fármacos de uso frecuente, como la digoxina, laxantes, y aminoglucósidos, pueden acentuar la hipomagnesemia.⁽²⁷⁾

La vitamina D requiere para su activación final de su hidroxilación a nivel renal a la forma 1-25

dihidroxicolecalciferol. Este proceso se encuentra disminuído en el anciano, pudiendo ser uno de los factores que contribuye a sus problemas de descalcificación.⁽¹⁰⁾

Los ancianos presentan una menor tolerancia a las sobrecargas ácidas, cuya eliminación requiere mucho más tiempo para lograrse que en los adultos, debido a defectos en la amoniogénesis renal.⁽²⁸⁾

CONCLUSION

De todo lo antes expuesto concluimos que la anatomo-fisiología renal del anciano dista mucho de ser similar a la del adulto, y que el avance en el conocimiento de estos cambios, permitirá comprender mejor las notables diferencias con las entidades nosológicas clásicas del adulto, así como también deberá permitir una mejor y más racional terapéutica en este grupo etario cada vez más numeroso.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Profesor Juan Macías Núñez por su inestimable orientación y guía durante mi rotación en Nefrología Geriátrica en el Hospital Universitario de Salamanca, así como también al Dr. Roberto Kaplan por su colaboración en el desarrollo de la investigación en Geriátrica.

BIBLIOGRAFIA

1. Tauchi H, Tsuboi K, Okutani J. Age changes in the human kidney of the different ages. *Gerontología* 1971; 17: 87-97.
2. Brown WW, Davis BB, Spry LA, Wongsurawat N, Malone JD, Domoto DT. Aging and the kidney. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1790-1796.
3. Mc Lachlan M. Anatomic structural and vascular changes in the aging kidney. In: Macías Núñez J, Cameron JS. *Renal function and disease in the elderly*. London: Butterworths, 1987; 3-26.
4. Kaplan C, Pasternack B, Shah H, et al. Age related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol* 1975; 80: 227-234.
5. Elias H, Henning A, Schwartz D. Stereology: applications to biomedical research. *Physiol Rev* 1971; 51: 158-200.
6. Anderson S, Meyes TW, Brenner BM. Mechanisms of age-associated glomerular sclerosis. In: Macías Núñez J, Cameron JS. *Renal function and disease in the elderly*. London: Butterworths, 1987; 49-66.
7. Ljungqvist A, Lagergren C. Normal intrarenal arterial pattern in adult and ageing human kidney. A microangiographical and histological study. *J Anat* 1962; 96: 285-300.
8. Takazura E, Sawabu N, Handa A, et al. Intrarenal vascular changes with age and disease. *Kidney Int* 1972; 2: 224-230.
9. López Novoa J, Montañez I. Changes in renal function and mor-

phology in aging laboratory animals. In: Macias Nuñez J, Cameron JS. Renal function in the elderly. London: Butterworth, 1987; 162-170.

10. De Toro Casado R, Macias Nuñez JF. Características fisiológicas del envejecimiento renal: consecuencias clínicas. *Am Med Interna* 1995; 12: 157-159.

11. Baert L, Steg A. Is the diverticulum of the distal and collecting tubules a preliminary stage of the simple cyst in the adult? *J Urol* 1977; 118: 707-710.

12. Darmarj E, Offer J, Woodhouse M. The parameters of the ageing kidney. *J Pathol* 1973; 109: 195-207.

13. Murata K, Horiuchi Y. Age-dependent distribution of acidic glycosaminoglycans in human kidney tissue. *Nephron* 1978; 20: 111-118.

14. Davies D, Shock N. Age changes in glomerular filtration rate effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950; 29: 496-507.

15. Rowe J, Andres R, Tobin J, et al. The effects of age on creatinine clearance in man: a cross sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976; 31: 155-163.

16. Lindeman R. Renal hemodynamics and glomerular filtration and their relationship to ageing. In: Martinez Maldonado M. Hypertension and renal disease in the elderly. Boston: Blackwell, 1992; 10-25.

17. Fliser D, Zeier M, Nowack R, et al. Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1371-1377.

18. Hollenberg N, Adans D, Soloman H, et al. Senescens and the

renal vasculature in normal man. *Circ Res* 1974; 34: 309-316.

19. Chapman A, Legrain M. Acute tubular necrosis and interstitial nephritis. In: Hamburger. *Nefrology*. New York, 1979; 383.

20. Lameire N, Verspeelt J, Vanholder R, et al. A review of the pathophysiology, causes and prognosis of acute renal failure in the elderly. *Geriatr Nephrol Urol* 1991; 1: 77-91.

21. Miller J, McDonald R, Shock N. Age changes in the maxima rate of tubular reabsorption of glucose. *J Gerontol* 1952; 7: 196-200.

22. Frocht A, Fillit H. Renal disease in the geriatric patient. *J Am Geriatr Soc* 1984; 32: 28-43.

23. Macias Nuñez JF, Cameron JS. Renal function in the elderly. In: Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, et al. *Oxford text book of clinical nephrology*. Oxford: Oxford University Press, 1992; vol. 1: 56-70.

24. Strandhoy J, et al. Effects of prostaglandins E1 y E2 on renal sodium reabsorption and starling forces. *Am J Physiol* 1974; 53: 389-392.

25. Bricker N. Sodium homeostasis in chronic renal disease. *Kidney Int* 1982; 21: 886-897.

26. Cox J, Shalaby W. Potassium changes with age. *Gerontology* 1981; 27: 340-341.

27. Seelig M, Preuss H. Magnesium metabolism and perturbations in the elderly. *Geriatr Nephrol Urol* 1994; 4: 101-111.

28. Taberero Romo J. Proximal renal function and renal acidification in the aged. In: Macias Nuñez JF, Cameron JS. *Renal function and disease in the elderly*. London: Butterworths, 1987; 143-161.

**ATENEO
ANATOMOCLINICO
SERVICIOS DE
ANATOMIA
PATOLOGICA Y
MEDICINA INTERNA**

Dra. Margarita Telenta* y
Dr. Marcelo Mayorga**

COORDINADORES DEL ATENEO: Dra. María Guadalupe Pallotta*** y Dr. Esteban Langlois****

ATENEO N° 3 AÑO 1995

MEDICO PRESENTADOR: Dr. Carlos Musso

MEDICOS COMENTADORES : Dr. Pablo Argibay, Dr. Enrique Beveraggi

A. PATOLOGICA: Dr. Eduardo Mullen

PRESENTACION DEL CASO

Se trata de una paciente de 60 años de edad, sexo femenino con antecedentes de hipertensión arterial y de patología renal (no especificada), a quien se le practicó una colecistectomía laparoscópica en un hospital de la provincia de Misiones.

Cursó el postoperatorio inmediato sin complicaciones y es dada de alta al 4º día. Reingresa cuatro días después con cuadro de vómitos y fiebre que resuelve con tratamiento médico.

Tres días después es dada de alta y reingresa a los veinte días por igual cuadro clínico (fiebre y vómitos). Se realiza una tomografía axial computada (TAC) abdominal hallándose una colección

subhepática por lo que se reinterviene quirúrgicamente drenándosele la colección y realizándosele una gastroenteroanastomosis. Evoluciona tórpidamente con un cuadro compatible con sepsis y luego de 15 días de internación en terapia intensiva es derivada a nuestro hospital.

Los únicos datos de laboratorio de que disponemos de esta última internación son dos muestras de hemocultivos negativos y un examen directo del material de la herida quirúrgica que muestra escasos diplococos gram positivos.

Al ingreso en la terapia intensiva de nuestro hospital la paciente se encontraba lúcida, normotensa, taquipneica (frecuencia respiratoria 20), febril, oligúrica (diuresis: 33 cm³/hora) y débito por sonda nasogástrica de 100 cm³/hora. Al examen físico presentó como únicos datos positivos: cicatrices abdominales medianas y para medianas supra e infraumbilicales, heridas de drenaje de pared y dolor en flanco derecho a la palpación. El resto del examen físico consta en la historia como normal.

Laboratorio: Na/K: 138/2,8; estado ácido base (EAB) 7,59/49/21/60/95/47,6 urea: 76 , rx. tórax: normal. La paciente es uro y hemocultivada .

Se realiza carga con ClK⁺ sulfato de Mg⁺⁺ y se inicia plan amplio de hidratación con ClNa. Una nueva TAC abdominal muestra: derrame pleural bilateral, colección subhepática, retroperitoneal y en parte pararenal anterior derecha, con imágenes de burbujas en su interior, hígado graso, páncreas: cuerpo y cola aspecto normal, pero con la cabeza y el proceso uncinado de esta, de tamaño aumentado, quiste renal izquierdo. Riñones que en apariencia no presentan alteración de los contornos ni de su tamaño.

Comenzó el tratamiento con 1gr. de ceftriaxone 1gr. de ornidazol EV. La paciente fué intervenida quirúrgicamente hallándose una colección purulenta en el espacio de Morrison, con pancreatitis y peritonitis purulenta. Además de drenarse la colección y de lavarse el peritoneo, se realizó desobstrucción de la gastroenteroanastomosis a nivel del mesocolon.

Luego de la cirugía la paciente reingresó a terapia intensiva, donde se le colocó un catéter de Swan-Ganz, hallándose las siguientes mediciones: tensión arterial media: 70 mmHg; volumen minuto: 6l/min.; frecuencia cardíaca: 120 lat/min.; aurícula derecha: 5 mmHg; presión pulmonar sistólica: 40 mmHg; presión pulmonar diastólica: 10 mmHg; presión pulmonar media: 20 mmHg; presión capilar: 5 mmHg; resistencia periférica: 855 dinas/seg/cm.

* Jefe del Servicio de A. Patológica; ** Jefe del Servicio de Clínica Médica; *** Jefe de la Sección de Oncología. Servicio de Clínica Médica; **** Médico del Servicio de Clínica Médica Hospital Italiano de Buenos Aires. Gascón 450 Cap. Fed. (1181) Bs. As. Argentina.

Nuevo Laboratorio: Hematocrito 26%; reticulocitos 1%; frotis: macro y microcitosis con hipocromia; recuento de blancos 8500/mm³, fórmula relativa: cayados 10%, neutrófilos 70%, linfocitos 21%; plaquetas 126000/mm³; eritrosedimentación 45 mm; creatininemia 2.50 mg/dl; urémia 70 mg/dl; uricemia 8.2 mg/dl; bilirrubina total 1.2 mg/dl; bilirrubina directa 0.6 mg/dl; transaminasa glutámico oxalacética 13 UI/L; transaminasa glutámico pirúvica 6 UI/L; fosfatasa alcalina 203 UI/L; Gamaglutamil-T 38 UI/L; colesterolemia 50 mg/dl; proteinemia 5g/dl.

La paciente fué tranfundida con tres unidades de glóbulos rojos concentrados, y se le infundieron coloides y cristaloides, realizando un balance acumulativo positivo de 20 litros en cuatro días desarrollando edemas y quemosis.

Nuevo Laboratorio: Hematocrito 26%; Na 137 meq/l; K4,2 meq/l; Cl 98 meq/l; EAB 7,39 / 55 /+7/ 50/85,2 /33; anión restante 6; A. láctico: 4 ; creatininemia: 4.55 mg/dl; uremia 79; colesterolemia 24; proteinemia 3g/dl; tiempo de Quick 30%; KPTT 43s.

La paciente comenzó a requerir apoyo inotrópico, para mantener TA (dopamina, dobutamina), pese a lo cual se deteriora hemodinámicamente y fallece al quinto día de su ingreso.

Hemocultivos: 2/2. El material de la cirugía: no ingresa a bacteriología. La anatomía patológica de este muestra: 1) secuestro peripancreático, 2) secuestro necrótico retroperitoneal.

DISCUSION

Dr. Pablo Argibay

La paciente hizo una tomografía en Misiones. En dicha TAC se observó la colección que se menciona en la historia clínica. Es una tomografía prequirúrgica y la colección con burbujas se ubicó en la cabeza del páncreas.

En una segunda TAC postquirúrgica (primera cirugía en Misiones), se observó la misma colección.

La paciente, ingresó al Hospital estable y comenzó a deteriorarse rápidamente, por lo cual se traslado a UTIA para reanimarla antes de operarla (diagnóstico: colección intraabdominal). El día previo a la cirugía le hicimos otra tomografía donde encontramos la mencionada colección. Se la comparó con la anterior y se observó una apariencia similar, (la misma colección en relación con la cabeza del páncreas,

con aire en su interior y aparentemente con contenido líquido y sólido).

La paciente fue operada en falla multiorgánica, con un cuadro de abdomen agudo. En la cirugía encontramos una peritonitis diseminada. Se observó poco material purulento, con muchos restos necróticos, que hizo pensar en necrosis pancreática.

Poniendo la mano por debajo del duodeno páncreas en la movilización se sacaron moldes de material necrótico con características de "masilla" pancreática. Se interpretó como el residuo de una pancreatitis necrótica hemorrágica, y se realizó un lavado peritoneal y se le desobstruyó la gastroenteroanastomosis. Se colocó una malla y no se suturó la pared (abdomen abierto pero contenido). La enferma no se recuperó en terapia intensiva y murió en falla multiorgánica

La impresión quirúrgica de ese momento fue que la paciente tenía una pancreatitis necrótica hemorrágica abscedada, que no fue resuelta en la cirugía inicial en Misiones, y no nos quedó claro porque se le efectuó una gastroenteroanastomosis, aunque presumimos que se puede haber interpretado la tumoración pancreática como maligna.

Dr. Musso

Voy a comenzar realizando una descripción lineal del caso para efectuar luego un análisis más profundo en algunos puntos de mayor importancia de la secuencia histórica.

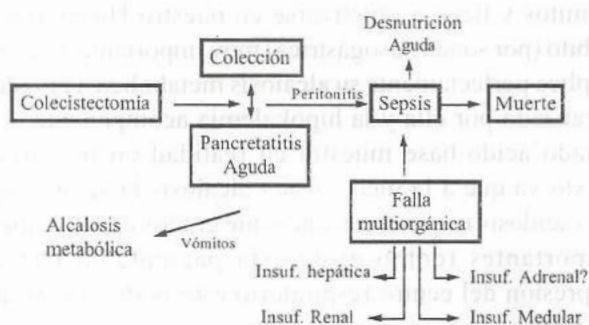
Todo comenzó con una cirugía de vesícula de la cual no sabemos en que situación se realizó, si era una operación electiva de cálculos vesiculares o si se trataba de una colecistitis aguda que se operó en ese momento o había sido tratada previamente con antibióticos. Pero si podemos decir que se realizó una colecistectomía y que en el momento de la cirugía no se describió ninguna patología concomitante (por ejemplo una pancreatitis) de modo que estamos autorizados a pensar que no había una colecistopancreatitis en el momento de su primera intervención quirúrgica.

Luego hallamos la aparición de dos patologías: colección purulenta abdominal y pancreatitis. Estos son objetivables ya que están documentados imaginológicamente en una tomografía axial computada y en el parte quirúrgico de la intervención realizada en este Hospital. Además tenemos una cirugía en Misiones que encuentra una colección intraabdominal y una posterior en Buenos Aires que

halla además de ésta una peritonitis purulenta, lo cual nos habla claramente de una progresión de la entidad inicial que de ser un proceso contenido, pasó a ser uno diseminado, con el empeoramiento que ello implica.

De esta forma, la paciente evolucionó hacia una sepsis (y hablo de sepsis y no de respuesta inflamatoria inespecífica asociada a pancreatitis ya que considero que existen pruebas suficientes como para atribuir el inicio de la respuesta inflamatoria a un foco infeccioso intraabdominal, ejemplo, el hallazgo de una colección purulenta). La sepsis llevó a la falla multiorgánica, el shock y finalmente al óbito de la paciente.

En el siguiente esquema resumo la evolución de la enfermedad:



Luego de exponer la interpretación lineal de lo sucedido voy ahora a detenerme en el análisis de algunos puntos principales. Con respecto al proceso intraabdominal o proceso central, uno podría interpretar lo ocurrido como una complicación de una cirugía biliar en cuyo caso y conociendo la historia de esta paciente las opciones posibles son:

- 1- Colección post-operatoria
- 2- Pancreatitis aguda post-operatoria
- 3- Cuerpo extraño
- 4- Lesión de vía biliar.

Comenzaré descartando rápidamente las dos últimas opciones a fin de explayarnos luego en las dos iniciales.

Lesión de vía biliar:

a) Se descarta dado que en ningún momento de la historia se describió en la paciente la presencia de: 1) ictericia, 2) coleperitoneo (observado en las reintervenciones), 3) lesión de vía biliar (observada en las reintervenciones)

b) Con respecto a la presencia de un cuerpo extraño: no se describe su hallazgo en ninguna de las partes de sus reintervenciones quirúrgicas y si de

haber estado se terminó perdiendo en medio del magma de la colección purulenta, jamás podremos saberlo.

c) Con respecto a las hipótesis de la colección y la pancreatitis sabemos que son los más fuertes ya que están objetivados como lo dije anteriormente.

La pregunta es: ¿ambas entidades son fenómenos paralelos o uno de ellos desencadenó el otro?. Es sabido que una pancreatitis aguda puede evolucionar con complicaciones infectológicas como colecciones o abscesos. Pero es casi imposible que un absceso primario genere por continuidad una pancreatitis. Al respecto por ejemplo hay estudios hechos en animales en donde se han inyectado bacterias en páncreas normales y estos no desarrollan inflamación ni infección, ya que un páncreas indemne tiene gran capacidad para resistir la infección. Sin embargo si ese páncreas está alterado en su estructura e irrigación (por ejemplo por una pancreatitis) en ese caso se torna sumamente susceptible a la infección. Por lo cual si creyéramos en la hipótesis de que el proceso inicial fue una colección purulenta tenemos que pensar que ella no generó la pancreatitis sino que pudo sobreinfectar a un páncreas inflamado por otro mecanismo, distinto de la colección. Cuando observamos este caso hallamos sobrados factores de riesgo para que esta paciente hubiese desencadenado una pancreatitis.

1- Seguramente era portadora de litiasis vesicular (lo que motivó su intervención)

2- Las cirugías en general son factor de riesgo para la pancreatitis ya sea mediado por la hipotensión, anestésicos, manipulación pancreática durante la cirugía, etc.

3- Recordemos que a la paciente se le encuentra una subobstrucción en el asa diferente de la gastroenteroanastomosis, la cual se libera en la cirugía realizada en Buenos Aires. Estas suboclusiones de asa diferente pueden generar un mecanismo valvulado que desencadena hipertensión luminal en el duodeno con reflujo a nivel de los conductos pancreáticos y secundariamente pancreatitis.

Concluimos entonces que la pancreatitis de la paciente se originó en un mecanismo distinto de la colección abdominal y que ésta, a lo sumo, pudo haber complicado el curso de la misma pero no iniciarlo. Con respecto a la colección abdominal, luego de una cirugía de este tipo, ésta puede estar constituida por:

1- Sangre (hematoma) (secundaria a la deficiencia de alguna sutura de un vaso o su falta)

2- Infecciosa (pus) (secundaria a perforación intestinal, translocación bacteriana, etc)

3- Bilis (secundaria a lesión de vía biliar)

Con respecto a la última opción, ya dije que no hay datos para sostener una lesión de la vía biliar por lo cual la descarto. Si hubo una colección de sangre, esta evolucionó hacia la sobreinfección como lo demuestra el material drenado por los cirujanos. Los hematomas son buenos candidatos a la sobreinfección ya que la degradación de la hemoglobina que contienen favorece la replicación bacteriana y perjudica la taxia de los fagocitos.

Otra opción es que desde su inicio haya sido una colección infecciosa con gérmenes provenientes de una perforación intestinal de una translocación bacteriana o traídos a la cavidad abdominal por los mismos cirujanos.

Para poder determinar los gérmenes implicados tendríamos que tener cultivo de dicho material ya que estos gérmenes podrían ser intrínsecos (propios del intestino) o extrínsecos (ejemplo: flora intrahospitalaria). La presencia de gas en la colección tampoco es un dato que nos permita deducir agente etiológico ya que no sólo los anaerobios tienen capacidad de producirlo sino también otros gérmenes como los bacilos gram negativos o inclusive ser de origen no infeccioso, por ejemplo: ser secundario a perforación intestinal o la misma laparotomía.

De todos modos, la colección, haya sido o no infecciosa desde su origen, terminó siéndolo y generando a su vez la sepsis de la paciente.

Un interrogante que uno se plantea es si se trataba la paciente de un huésped inmunocompetente pregunta que realizó al observar en los laboratorios su marcada hipocolesterolemia o su citopenia relativa.

Sin embargo hablamos de una paciente que soportó un mes y medio de sepsis y de quien tenemos laboratorios de sus últimos 5 días de vida por lo cual uno tiende a pensar que en su inicio se trató de una infección en huésped inmunocompetente y que asimismo, en los laboratorios a las consecuencias de una sepsis prolongada. Luego de analizar el punto central de la historia voy a hablar de algunos puntos satélites de la misma.

1- Desnutrición aguda:

La paciente era obesa (como se observa en la tomografía computada) sin embargo, bioquímicamente se muestra desnutrida (hipocolesterolemia,

hipoproteinemia, etc., y con un importantísimo hígado graso en la TAC). Cursó un mes de sepsis y fue sometida a cuatro cirugías sin recibir en ningún momento alimentación parenteral. Los pacientes sépticos o traumatizados, realizan un catabolismo primordialmente protéico (aminoácidos como sustrato de la gluconeogénesis) ya que la principal fuente de energía la constituyen la glucosa obtenida de las proteínas y no los cuerpos cetónicos. Esto explica que puedan seguir siendo obesos y presentar simultáneamente una importante desnutrición protéica como parece ser el caso de nuestra paciente.

2- Alcalosis metabólica:

La paciente durante toda su enfermedad presentó vómitos y llegó a objetivarse en nuestro Hospital un débito (por sonda nasogástrica) muy importante, lo cual explica perfectamente su alcalosis metabólica, el grado alcanzado por ella y la hipokalemia acompañante. El estado ácido-base muestra en realidad un trastorno mixto ya que a la mencionada alcalosis la acompaña una acidosis respiratoria, dado que grados de alcalemia importantes (como el de esta paciente) generan depresión del centro respiratorio esto podría explicar su patrón mixto en el ácido-base.

No podemos avanzar mucho más en el análisis de su medio interno ya que el valor del cloro plasmático evidentemente está mal medido ya que éste posee un valor excesivamente alto para las cifras de bicarbonatemia de la paciente.

3- Sepsis más hipovolemia:

La paciente presenta un cuadro de sepsis corroborado tanto por la historia evolutiva de su enfermedad, sus signos clínicos como las mediciones del catéter de swan-ganz, ahora bien, con respecto a estos últimos en realidad son mixtos (al sumar al patrón de sepsis uno de hipovolemia) como lo demuestran las resistencias periféricas al no ser lo esperadamente bajas para una situación de sepsis de enclavamiento bajas en el contexto de presiones el alto débito por SNG así como el 3° espacio abdominal justifican la hipovolemia.

4- Falla multiorgánica:

Participan de ella: a) *Hígado*: como lo demuestran la hipocolesterolemia, la hipoproteinemia, el quick bajo, etc. esto podría deberse no sólo a sepsis sino

además a la misma desnutrición; *b) Riñones:* como lo muestran la elevación de los valores de urea y creatinina así como el desarrollo de la , la anatomía de los mismos en la TAC no se observó alterada por lo cual uno podría pensar que esta insuficiencia es aguda y no crónica. Entre las causas generadoras de la misma además de la sepsis tenemos la hipokalemia y probablemente el haber recibido aminoglucósidos por su infección intraabdominal. *c) Médula Osea:* Uno esperaría que la paciente tuviese leucocitosis en el contexto de la sepsis que cursaba, sin embargo presentaba anemia, plaquetas en el límite inferior y leucopenia relativa. Este "freno" medular podría deberse a la misma sepsis y a un déficit vitamínico originado en la desnutrición. Como cuarto órgano partícipe de esta falla multiorgánica podríamos mencionar (aunque sin pruebas concretas sobre ello) las glándulas suprarrenales, ya que uno se pregunta con esas cifras de colesterolemia tan bajas y siendo el colesterol sustrato para la síntesis de esteroides ¿cuál sería la capacidad de respuesta hormonal frente al stress que implica un sepsis prolongada de esta paciente? Seguramente baja. Esto podría explicar el derrumbe de la paciente luego de la última intervención quirúrgica donde de una sepsis pasó a un shock séptico.

EN RESUMEN

La interpretación de la residencia es que el cuadro parece corresponder al de una paciente que luego de una colecistectomía presenta como complicación la aparición de una colección purulenta intraabdominal y una pancreatitis, que evoluciona a través de una sepsis al shock y muerte. Como causa más probable de la aparición de dicha colección postulamos el pasaje de gérmenes desde el intestino a la cavidad abdominal por perforación intestinal o translocación bacteriana así como creemos que la pancreatitis fue un fenómeno paralelo al anterior originado, tal vez, secundariamente a la cirugía.

Dr. Beveraggi

Conocí a la enferma cuando estaba en terapia intensiva. Estuve en la sala de operaciones y presencié la autopsia. Sólo haré comentarios que no hacen al diagnóstico final. Nosotros tenemos tabulados entre los años 1981 y 1994, 61 enfermos atendidos por complicaciones abdominales infecciosas secundarias a pancreatitis aguda; de estos, 16 se murieron de los

cuales tenemos 12 autopsias, en las que tuve participación. Esta enferma con diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar fue operada de urgencia (a 1 hora de iniciado el cuadro), efectuándosele una colecistectomía.

Dicha conducta sigue los conceptos básicos preconizados en el mundo por el Dr. Acosta, quien sostiene que en las pancreatitis agudas biliares, una rápida desobstrucción canalicular mejora el porvenir de esta patología.

En este momento una inmensa mayoría de los cirujanos preconizamos una conducta mucho más expectante y no intervencionista, indicando procedimientos invasivos quirúrgicos o endoscópicos, únicamente frente a diagnósticos ciertos de colangitis aguda, para desobstruir la vía biliar.

Esta demostrado que los enfermos que se operan precozmente tienen un índice mayor de complicaciones infecciosas abdominales, pues la apertura del abdomen, la exploración y a veces los drenajes que se dejan, favorecen la posibilidad de infección del líquido peripancreático, siempre existente en una pancreatitis aguda. La evolución de esta paciente (cirugía precoz) y posterior infección abdominal corroboraría dichos conceptos.

Aplicando conceptos muy globales podríamos decir que el 90% de las pancreatitis biliares evolucionan muy bien con reposo digestivo y buena perfusión tisular (buena hidratación).

Hay un 10 % que no evolucionan bien y que rápidamente y con fines docentes aconsejamos dividirlos en dos grupos: *en el primero* agrupamos pancreatitis super agudas (intoxicación enzimática) que desarrolla fallas multiorgánicas sin infección (respuesta inflamatoria aguda generalizada) con altísima mortalidad y algunas terapéuticas casi experimentales, *en el segundo* agrupamos las pancreatitis que tienen complicaciones abdominales infecciosas post pancreatitis, estas son más frecuentes entre la 2ª. y 3ª semana. Cuanto más cerca del ataque inicial se producen estas infecciones abdominales peor es su pronóstico.

Esta enferma se fue de alta y muy pocos días después se reinternó con fiebre y vómitos y luego ustedes conocen la historia y evolución de esta paciente.

Sólo merece destacarse la importancia que la TAC tiene en el diagnóstico, manejo y seguimiento de estos pacientes.

ANATOMIA PATOLOGICA

Los principales hallazgos de esta autopsia se centraron en la cavidad abdominal donde se observó una importante colección necrohemorrágica a nivel retroperitoneal en la región peripancreática con presencia de adherencias peritoneales firmes entre epiplón mayor, páncreas, estómago duodeno y aorta abdominal.

Se reconoció una perforación de la pared duodenal en su primera porción que comunicaba con dicha colección hemática.

En los cortes histológicos se observó una importante paniculitis con marcada hemorragia predominantemente peripancreática e infiltrados inflamatorios polimorfonucleares que rodeaban vasos de gran calibre y filetes nerviosos. En otros sectores había fibrosis con presencia de infiltrados mononucleares. El tejido adiposo mostró adipocitos jóvenes reactivos al proceso inflamatorio y focos de citoesteatonecrosis en la grasa peripancreática.

Los cortes histológicos del páncreas mostraron

parénquima con estructura general conservada, leve edema intersticial y escasos infiltrados inflamatorios mononucleares.

El hígado microscópicamente estaba aumentado de tamaño con un peso de 1900g., cápsula lisa y brillante con parénquima amarillento de consistencia blanda. Histológicamente se observó una degeneración grasa masiva principalmente macrovacuolar.

A nivel del aparato respiratorio los pulmones mostraron áreas enfisematosas con predominio en los lóbulos superiores, así como membranas hialinas, neumonocitos hiperplásicos y sectores de neumonitis descamativa.

Diagnósticos anatomopatológicos finales:

1. Perforación de pared posterior duodenal
2. Peritonitis Aguda
3. Absceso Retroperitoneal
4. Distress pulmonar séptico
5. Hígado con degeneración grasa masiva

EL DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION INFORMA

Diagnóstico por Imágenes en el Aparato Respiratorio

Organiza: Servicio de Diagnóstico por Imágenes
Desde 1/7/96 al 4/7/96. *Inscripción en Resonancia Magnética*

Intensivo de Auditoría Médica

Organiza: FEIAS
Desde: 12/7/96 al 7/9/96

Básico de Arancelamiento y Facturación

Organiza: FEIAS
Desde 15/7/96 al 20/7/96

Eco-Doppler Obstétrico Periférico Pelviano

Organiza: Servicio de Diagnóstico por Imágenes
Desde 5/8/96 al 8/8/96. *Inscripción en Resonancia Magnética*

Biología Molecular Teórico - Práctico

Organiza: Unidad de Medicina Experimental
Desde 6/8/96 al 9/8/96 (*Teórico*)
Desde 12/8/96 al 15/8/96 (*Práctico*)

Patología para el Diagnóstico por Imágenes

Organiza: Servicio de Diagnóstico por Imágenes
Desde 26/8/96 al 29/8/96. *Inscripción en Resonancia Magnética*

AITP (Atención Inicial en Trauma Pediátrico)

Organiza: Servicio de Cirugía Pediátrica
Desde 30/8/96 al 31/8/96

Básico de Arancelamiento y Facturación

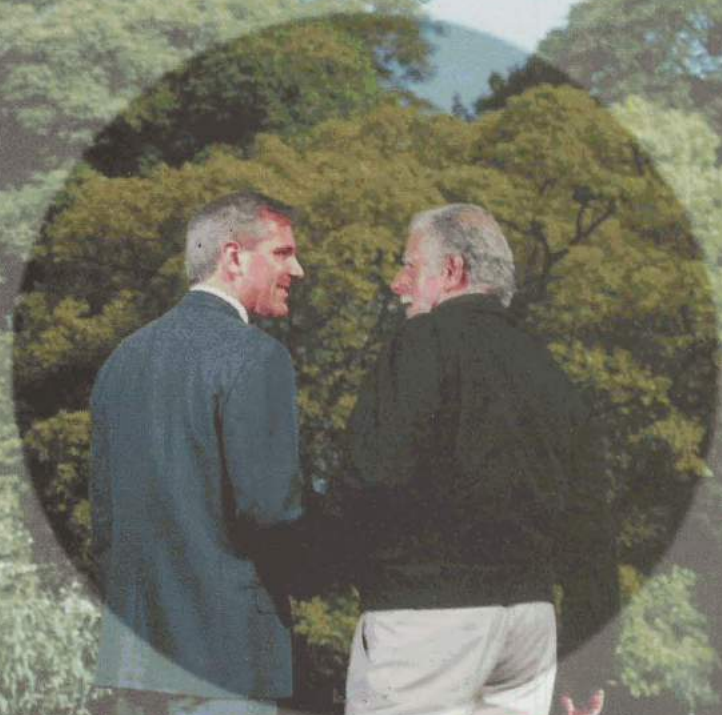
Organiza: FEIAS
Desde 9/9/96 al 14/9/96

Informes: Secretaria del Departamento de Docencia e Investigación Gascón 450 Cap. Fed. (1181) T.E.: 959-0200 de lunes a viernes de 8:30 a 13:00 y 14:00 a 16:00

Cuando la clave es reducir el riesgo...

LO IMPORTANTE ES

EL EQUILIBRIO LIPIDICO



**PAMI
50%**

CON Lopid

EL GEMFIBROZIL ORIGINAL

...el mejor resultado

**Lopid
600**

El Gemfibrozil Original

Gemfibrozil 600 mg
1 comprimido con el desayuno
y 1 comprimido con la cena.
Envases con 30 y 60 comprimidos.

Lopid UD
GEMFIBROZIL (UNICA DOSIS)

Gemfibrozil 900 mg
1 comprimido por día, media hora
antes de la cena.
Envases con 15 y 30
comprimidos recubiertos.



PARKE-DAVIS

TODA LA VIDA



Un nuevo concepto en la terapia
reductora del colesterol...

LA PREVENCIÓN PRIMARIA



PRAVACOL[®]
PRAVASTATIN

Consulte la totalidad de la información acerca de la eficacia, contraindicaciones y efectos colaterales, al Representante o al Departamento Médico de



Bristol-Myers Squibb

Carlos Pellegrini 1365 • RB, • Capital Federal
Tel. 394 5500/5509/5526/5534.

Indicaciones: Hipercolesterolemia.

Dosis sugerida: 10 mg por día, antes de acostarse.
En casos severos esta dosis puede aumentarse hasta un máximo de 40 mg/día.

Presentación: Envase con 30 comprimidos de 10 mg.