

reordenamiento del gen MLL, sin duplicación en tándem del gen FLT3 ni mutación del gen NPM1. Con el diagnóstico de LMA subtipo M2 de la clasificación *French-American British Cooperative Group* (FAB), la paciente inició tratamiento quimioterápico de inducción con el esquema IDICE (citabina, idarubicina y etopósido) al que fue resistente, por lo que se requirieron 2 nuevos ciclos de rescate, alcanzando solamente una respuesta parcial. Como efectos adversos: toxicidad hematológica grado 4, mucositis grado 3, candidiasis sistémica y aspergilosis pulmonar. Posteriormente, se realizó trasplante de médula ósea alogénico de donante no emparentado sin presentar enfermedad injerto contra huésped, con una evolución desfavorable, falleciendo 2 meses después.

Aunque las manifestaciones infiltrativas sobre el SNC de las leucemias agudas son frecuentes, la aparición de DIC como primera manifestación clínica es un hallazgo muy poco comunicado. Hay autores² que consideran la DIC como la primera afectación leucémica del SNC, incluso con examen del líquido cefalorraquídeo y resonancia magnética cerebral normales.

La monosomía del cromosoma 7 y la inversión del cromosoma 3q21:q26 en la LMA constituyen un síndrome endocrino-hematológico infrecuente, pero documentado en la literatura médica, y que predispone a la aparición de DIC. La fisiopatología de la DIC secundaria a LMA no está bien definida. Se postula que la alteración endocrina puede ser secundaria a: infiltración de células leucémicas en el eje hipotálamo-hipofisario, hemorragia, trombosis, infección o migración anómala de mieloblastos leucémicos a dicha región. También se han propuesto alteraciones plaquetarias que afecten al transporte de vasopresina^{1-3,5,7,8}, o bien a disregulación de factores de transcripción⁶ con el consiguiente desarrollo de DIC en pacientes con LMA.

Las LMA con las características genéticas descritas previamente y asociadas a DIC, son una entidad con alta refractariedad al tratamiento quimioterápico, con menor respuesta, supervivencias más cortas y peor pronóstico vital.

Bibliografía

- Calretas S, Leitao S, Cortesao E, Espadana AI, Santos RM, Porto A. Acute myelogenous leukemia presenting as diabetes insipidus. *Acta Med Port.* 2004;17:405-8.

- Wossmann W, Borkhardt A, Gossen R, Gobel FJ, Reiter A. Acute myeloid leukemia presenting with diabetes insipidus. *Eur J Pediatr.* 2002;161:161-2.
- Fernández I, De La Maya ME, Escalante RM, Marchante I, Pérez G, Hidalgo J, et al. Leucemias agudas y diabetes insípida. *Endocrinología.* 1997;44:296-7.
- Curley C, Kennedy G, Haughton A, Love A, McCarthy C, Boyd A. Acute myeloid leukemia, the 3q21q26 syndrome and diabetes insipidus: A case presentation. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2010;6:77-9.
- Breccia M, Petti MC, Ottaviani E, Mancini M, D'Elia GM, Mecarrocchi S, et al. Diabetes insipidus as first manifestation of acute myeloid leukemia with EVI-1-positive, 3q21q26 syndrome and T cell-line antigen expression: what is the EVI-1 gene role? *Br J Haematol.* 2002;118:438-41.
- Harb A, Tan W, Wilding GE, Batiwalla M, Sait S, Wang E, et al. Acute myeloid leukemia and diabetes insipidus with monosomy 7. *Cancer Genet Cytogenet.* 2009;190:97-100.
- Keung YK, Buss D, Powell BL, Pettenati M. Central diabetes insipidus and inv(3)(q21q26) and monosomy 7 in acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 2002;136:78-81.
- Muller CI, Engelhardt M, Laudemberger J, Kunzmann R, Engelhardt R, Lubbert M. Myelodysplastic syndrome in transformation to acute myeloid leukemia presenting with diabetes insipidus: due to pituitary infiltration association with abnormalities of chromosomes 3 and 7. *Eur J Haematol.* 2002;69:115-9.
- Lavabre-Bertrand T, Bourquard P, Chiesa J, Bertheas MF, Lefort G, Taib J, et al. Diabetes insipidus revealing acute myelogenous leukemia with a high platelet count, monosomy 7 and abnormalities of chromosome 3: a new entity? *Eur J Haematol.* 2001;66:66-9.
- Joseph MC, Levin SE. Leukemia and diabetes insipidus. Case report with unexpected effect of cortisone. *BMJ.* 1956;1:1328-31.

Marina Portela^a, Lago Pinal^b, Salameo Olga^c
y Belén Dalama^{a,*}

^a Servicio de Endocrinología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^c Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bdalama@vhebron.net (B. Dalama).

doi:10.1016/j.endonu.2011.11.012

Cirugía metabólica: a propósito de 3 casos

Metabolic surgery: report of three cases

La diabetes mellitus ha sido tratada como una enfermedad crónica pero en la actualidad podría considerarse una enfermedad en la que es posible una remisión. En este sentido, definiríamos remisión como la consecución de unos objetivos glucémicos por debajo del intervalo diabético en ausencia de tratamientos farmacológicos activos o quirúrgicos. Se puede distinguir entre la remisión parcial: Hemoglobina glicosilada (HbA1c) por debajo de 6,5% y glucosa en ayu-

nas entre 100 y 125 mg/dl. O también remisión completa: HbA1c en intervalo normal y glucosa en ayunas por debajo de 100 mg/dl durante más de un año sin tratamiento farmacológico activo.

Para la remisión de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tendríamos 2 posibilidades: cirugía metabólica/bariátrica o conseguir un esfuerzo por parte del paciente en los cambios de estilo de vida mediante pérdida de peso y ejercicio físico¹.

Los objetivos de tratamiento en un paciente que consigue una remisión parcial o completa deben ser los mismos en sus comorbilidades (hipertensión arterial o dislipemia) que

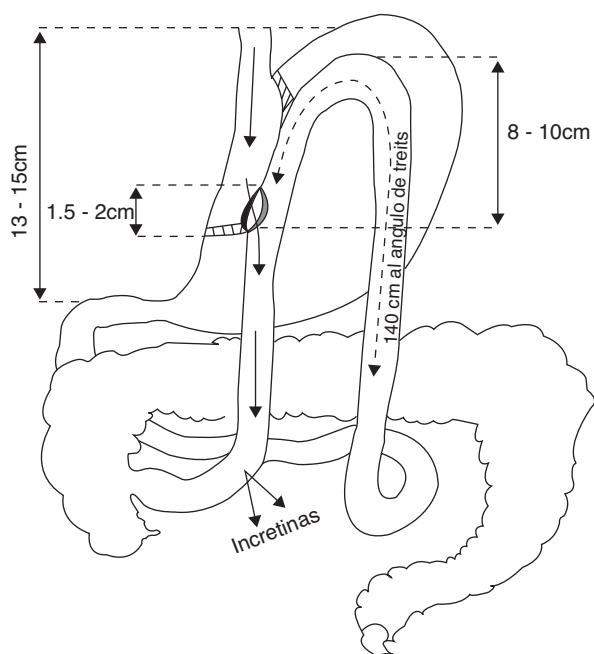


Figura 1 Anastomosis gastroyeyunal latero-lateral.

en un paciente con diabetes aunque se podrían considerar otros objetivos menos estrictos cuando la remisión dura más de cinco años¹.

Presentamos en esta comunicación 3 casos de pacientes a los que se les ha realizado bypass gástrico vía laparoscópica con anastomosis gastroyeyunal latero-lateral (fig. 1)². Todos los pacientes eran seguidos en nuestras consultas pero no hemos participado de la indicación quirúrgica.

Varón de 70 años, con DM2 de 22 años de evolución, en tratamiento con insulina desde hacía 12 años. Otros antecedentes personales eran infarto agudo de miocardio en 2 ocasiones, hipercolesterolemia, polineuropatía diabética y disfunción eréctil. Presentaba control variable de glucemias. Previo a la intervención quirúrgica presentaba índice de masa corporal (IMC) 33,5 kg/m² con HbA1c 6,4% y péptido C de 0,88 ng/ml sin hipoglucemias, en tratamiento con mezcla al 30% de insulina aspártica y NPH a dosis de 34-12-26, atorvastatina, ezetimibe, valsartan y AAS. Se realizó bypass gástrico con anastomosis por vía laparoscópica, acudiendo 3 meses después con IMC 27,3 kg/m² y HbA1c 7,7% realizando tratamiento con insulina glargina 20 unidades diarias y metformina 850 mg diarios.

Varón de 58 años, con DM2 de 14 años de evolución, en tratamiento con insulina hacía 5 años. Como antecedentes personales presentaba hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tos secundaria a IECA, insuficiencia cardíaca atribuida a uso de rosiglitazona y angor hemodinámico por crisis hipertensiva. Llevaba control variable de glucemias en su evolución. Previo a la intervención quirúrgica tenía IMC 33,8 kg/m², péptido C 0,90 ng/ml (1,1-5 ng/ml) y HbA1c 7,9% en tratamiento con combinación de insulina lispro al 25% con 24 unidades en desayuno y 30 en cena, doxazosina, atorvastatina y AAS. Tras el bypass gástrico acudió sin tratamiento de ningún tipo a consultas un mes después con un IMC 30,4 kg/m², TA 186/91 mmHg y HbA1c 7%. Tras dejar de

acudir a consultas, a los 4 meses de la cirugía presentaba HbA1c 10%.

Varón de 56 años, con diabetes inicialmente diagnosticado de DM2 de 11 años de evolución con debut en forma de cetoacidosis diabética. Llevaba tratamiento variable con insulino terapia y antidiabéticos orales. Hace 10 años se objetivaron antiGAD positivos, modificando el diagnóstico a diabetes mellitus tipo LADA. Desde hacía 8 años en tratamiento con insulina e irregular en sus visitas. Cinco años antes presentaba HbA1c 9,2%, modificando su pauta insulínica anterior a pauta bolo-basal con insulina glargina y aspártica y dejando de acudir a consultas. Se realizó bypass gástrico con valores analíticos de péptido C 0,06 ng/ml y HbA1c 8,6%. Un mes después de cirugía ingresó con un episodio de cetoacidosis diabética grave tras haber abandonado el tratamiento insulínico.

Los 3 casos presentados pueden verse como un fracaso en los resultados obtenidos tras la realización de la CM en relación con la no adecuada indicación de la técnica. En los 2 primeros casos, básicamente debido al tiempo de evolución de la enfermedad y de la necesidad de tratamiento insulínico, siendo en el tercero la ausencia absoluta de secreción insulínica debido a la diabetes tipo LADA.

Es absolutamente necesario considerar la fisiopatología de la diabetes mellitus y los mecanismos potenciales por los que un paciente puede ser subsidiario de una remisión de su enfermedad tras la realización de estas técnicas quirúrgicas. Y así establecer unas indicaciones para este tipo de tratamiento.

La CM se apoya en que la mejoría de la diabetes mellitus se produce en ocasiones en días o semanas tras la realización de una cirugía bariátrica habitual antes de que se haya producido la pérdida de peso³. Los posibles mecanismos implicados en la mejoría de la diabetes de manera independiente a la pérdida de peso serían los relacionados con el efecto de incremento en las incretinas reguladoras (GLP-1, GIP) que incrementarían los valores de péptido C mejorando la función pancreática⁴.

La posición de la I Cumbre para la Cirugía de Diabetes en la que formaron parte endocrinólogos, diabetólogos, cirujanos e investigadores básicos establecieron unos criterios de consenso⁵. Se referían a que se necesita promover ensayos clínicos randomizados para establecer la cirugía gastrointestinal como tratamiento de la DM2 tanto en seguridad como eficacia indicando criterios de selección más allá del índice de masa corporal. Solamente el 66% de los delegados cualificados que participaron en la cumbre lograron el consenso para el tratamiento en pacientes con IMC inferior a 35 kg/m².

En el año 2008 se publicó un estudio realizado en 20 pacientes con tiempo de evolución de su DM2 de 5,3 años(2-8) y con IMC medio de 27,1 kg/m² (25-30) en el que pasaban de tener HbA1c 8,8% de media(7,5-10,2) a tener HbA1c 6,8%(5,8-7,9) a los 6 meses tras la exclusión duodenoyeyunal por vía laparoscópica presentando mejoría en los niveles de péptido C⁶. Aunque presentaban mejor evolución tras la cirugía los pacientes que llevaban menor desarrollo de su diabetes y mejores cifras de péptido C, la mayoría no conseguían los criterios de remisión de enfermedad anteriormente expuestos.

Posteriormente se publicó una base de datos con 109 participantes con IMC entre 30-35 kg/m² que realizaban

tratamiento farmacológico para la diabetes y que se les sometió a la realización de un bypass gástrico⁷. Es interesante en este estudio el establecimiento de una escala de comorbilidad mediante la que el 61% de los pacientes con SCORE 2 (controlados con medicación oral) pasan a estar sin medicación tras 24 meses de seguimiento. Por otro lado, el 50% de pacientes con SCORE 4 (controlados con medicación oral e insulina) pasan a no necesitar tratamiento para el control de su enfermedad. No obstante, no se manejaron marcadores bioquímicos en su evolución.

Ante las evidencias actuales no parecen suficientemente claros los mecanismos fisiopatológicos independientes del peso que conducirían a la remisión o si acaso mejoría de la enfermedad diabetes. Ni tampoco se pueden establecer unas indicaciones claras de intervención quirúrgica en este tipo de pacientes, al menos con normopeso o con IMC menores de 35 kg/m². Aunque sí parece claro que marcadores de reserva pancreática y un corto tiempo de evolución de la DM2 podrían sugerir mejores candidatos a una CM con el fin de mejorar los resultados de remisión de enfermedad. Para ello necesitaremos ensayos clínicos randomizados al respecto siendo deseable la participación de endocrinólogos y cirujanos generales en la realización de los mismos.

Asimismo, se nos plantea el interrogante de si a pesar de poderse conseguir los objetivos de remisión de enfermedad, esto influiría en el impacto que tendría en mejorar las complicaciones derivadas de la diabetes (retinopatía, nefropatía, neuropatía o complicaciones macrovasculares).

Bibliografía

1. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello T, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009;32:2133–5.
2. García-Caballero M, Carbajo M. One anastomosis gastric bypass: a simple, safe and efficient surgical procedure for treating morbid obesity. *Nutr Hosp*. 2004;19:372–5.
3. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995;222:339–50.
4. Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med*. 2010;61:393–411.
5. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE. The Diabetes Surgery Summit Consensus Conference. Recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2010;251:399–405.
6. Ramos AC, Galvao MP, Moyses de Souza Y, Galvao M, Murakami AH, Silva AC, et al. Laparoscopic duodenal-jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI < 30 kg/m² (LBMI). *Obes Surg*. 2009;19:307–12.
7. DeMaría EJ, Winegar DA, Pate VW, Hutcher NE, Ponce J, Pories WJ. Early postoperative outcomes of metabolic surgery to treat diabetes from sites participating in the ASMBS Bariatric Surgery Center of Excellence Program as reported in the bariatric outcomes longitudinal database. *Ann Surg*. 2010;252:559–67.

David Peñalver Talavera*, María Peralta Watt y
José Luis Temprano Ferreras

*Unidad de Endocrinología, Hospital Virgen del Puerto,
Plasencia, Cáceres, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

david.penalver@ses.juntaextremadura.net

(D. Peñalver Talavera).

doi:10.1016/j.endonu.2011.11.013