

Clínica, diagnóstico y terapéutica del vértigo posicional paroxístico benigno

Benign paroxysmal positional vertigo: clinical diagnosis and treatment

José Antonio López Escámez, Columnista Experto de SIIC
Responsable Grupo Investigación Otorlogía y Otoneurología CTS495, Hospital de Poniente de Almería, El Ejido, España



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Benign paroxysmal positional vertigo is the most common vestibular disorder and it has a significant impact in health-related quality of life. The disease is probably caused by the accumulation of lithiasis material from the otolithic membrane of the utricle. Patients experience multiple short crises of vertigo lasting seconds when they lay or turn in bed. There are several clinical variants affecting posterior, horizontal or anterior canal and in some cases vestibular lithiasis can occur in two canals simultaneously. The diagnosis is performed by video-oculographic recording of positional nystagmus during positional testing to identify the canal affected. There are specific treatment maneuvers for each clinical variant, which are highly effective at short term.

Key words: BPPV, vestibular system, vestibular training

Resumen

El vértigo posicional paroxístico benigno es el trastorno vestibular más frecuente y tiene un impacto significativo sobre la calidad de vida relacionada con la salud. La enfermedad se origina probablemente por la acumulación de un material litiasico procedente de la membrana otolítica del utrículo. Los pacientes sufren múltiples crisis de vértigo cortas que duran segundos cuando se acuestan o se dan la vuelta en la cama. Existen varias formas clínicas que pueden afectar los conductos posterior, horizontal o anterior y que en algunos casos afectan dos conductos simultáneamente. El diagnóstico se realiza mediante el registro videooculográfico del nistagmo posicional al realizar las pruebas posicionales para localizar el conducto afectado. Existen maniobras terapéuticas específicas para cada variante clínica, las cuales presentan una elevada efectividad a corto plazo.

Palabras clave: VPPB, sistema vestibular, rehabilitación vestibular

Introducción

El vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB) es el trastorno vestibular más frecuente y tiene un tratamiento muy efectivo. Se caracteriza por episodios de vértigo de breve duración asociados al nistagmo característico que permite identificar el conducto semicircular afectado.^{1,2} El conducto semicircular posterior es la variante clínica más frecuente, aunque los conductos anterior y lateral también pueden estar afectados.^{3,4} La etiología se atribuye a la aparición de fragmentos procedentes de la membrana otolítica del utrículo en los conductos semicirculares. Estos fragmentos, denominados canalitos, están formados por otoconias y material proteico y modifican las propiedades hidrodinámicas de la endolinfa, provocando una sobreestimulación del neuroepitelio de las crestas ampulares. El diagnóstico de VPPB del conducto posterior se basa en la observación de un nistagmo posicional característico durante la prueba de Dix-Hallpike.^{5,6}

El tratamiento del VPPB del conducto semicircular posterior es la maniobra de reubicación de partículas, que fue descrita por John Epley y que fue simplificada posteriormente.^{1,2} El tratamiento es una secuencia de movimientos de la cabeza y el tronco que permite la rotación del conducto semicircular posterior en un plano que posibilita el desplazamiento de los canalitos desde el conducto al utrículo, donde se inactiva.¹

La eficacia de este tratamiento en ensayos clínicos controlados está demostrada, con una efectividad elevada para la negativización de la prueba de Dix-Hallpike: OR = 5.67 (intervalo de confianza del 95%: 2.21-14.56), favorable al tratamiento.⁷ Sin embargo, la historia natural del VPPB es poco conocida y el vértigo puede recurrir después de un tratamiento inicialmente efectivo. En la actualidad se estima que el porcentaje de recurrencia anual es del 15% y no existe información de que la

maniobra de reubicación de partículas pueda reducir las recurrencias a largo plazo.⁸

Diagnóstico clínico

El VPPB es informado por los pacientes como un ataque de vértigo rotatorio de unos segundos de duración, precipitado por ciertos movimientos o cambios de posición de la cabeza. Los movimientos más comúnmente referidos son el giro en la cama, la extensión del cuello o la inclinación de la cabeza hacia delante. Los pacientes pueden identificar el lado afectado o un movimiento de la cabeza que desencadena los síntomas (por ejemplo, cuando se gira en la cama a la derecha, pero no a la izquierda, se precipita la crisis, lo que indica que el oído derecho está involucrado).

La crisis de vértigo dura 10 a 30 segundos, sin embargo algunos pacientes la perciben durante varios minutos. La razón de esta variación se debe probablemente a la sobrevaloración de la duración de las crisis que suelen realizar los pacientes. A veces presentan varias crisis separadas entre sí, que son informadas como una sola crisis; otras veces los pacientes se refieren a las náuseas y el mareo o desequilibrio que persiste varias horas después de una crisis, lo que dificulta el diagnóstico. Aunque el 80% comunica una sensación rotatoria, hasta el 47% describen la sensación de flotar.⁹ Los episodios de vértigo tienen lugar durante varias semanas (23%) o durante el curso de un día (52%).⁹

Algunos pacientes refieren cefalea, náuseas y mareo, y en numerosos casos sensibilidad a los movimientos de la cabeza en todas direcciones. Además, muchos presentan ansiedad y pueden desarrollar conductas de evitación del movimiento que les provoca las crisis de vértigo.

Conducto semicircular posterior

La maniobra o prueba de Dix-Hallpike fue descrita por Charles Hallpike en 1952 y se usa para el diagnóstico del VPPB del conducto posterior.⁵ La figura 1 representa de forma esquemática la secuencia de movimientos de la prueba de Dix-Hallpike. El paciente está inicialmente sentado mirando al frente, se gira su cabeza 45° hacia el oído explorado, seguidamente el paciente se coloca en decúbito supino, con la cabeza girada 30° bajo la horizontal, y se observan los ojos del paciente: aparece un nistagmo típico de breve latencia (1-5 segundos) y duración limitada (típi-

Recepción: 11/5/2006 - Aprobación: 27/12/2006

Primera edición, www.sicisalud.com: 7/1/2007

Participó en la investigación: María Isabel Molina, Hospital de Poniente de Almería, El Ejido, España.

Agradecimiento: A todos los pacientes que han acudido en busca de nuestra ayuda y han confiado en el tratamiento posicional.

Enviar correspondencia a: Dr. José A. López Escámez. Área Integrada de Cirugía, Grupo de Otorlogía y Otoneurología CTS495, Hospital de Poniente de Almería, 04700, El Ejido, España.

camente < 30 s). Con los ojos en posición neutra, el nistagmo tiene un componente vertical, con la fase rápida hacia arriba, y un componente torsional con la fase rápida hacia el oído afectado. La dirección del nistagmo se invierte cuando el paciente se vuelve a sentar, y el nistagmo se fatiga si se repite la maniobra.⁵ El paciente describe vértigo o sensación de hundimiento y la intensidad de los síntomas no siempre es proporcional a la respuesta nistágmica.



Figura 1. Prueba de Dix-Hallpike para el conducto posterior izquierdo.

Conducto semicircular horizontal

La observación de un nistagmo horizontal de dirección cambiante al situar al paciente en decúbito supino permite establecer el diagnóstico de VPPB del conducto semicircular horizontal. Para explorar este conducto, el paciente se coloca en decúbito supino y se gira su cabeza 90° hacia el oído explorado (maniobra de McClure).¹⁰ En la mayoría de los casos aparece un nistagmo horizontal, sin componente vertical, geotrópico, con la fase rápida hacia el oído explorado. A continuación, se gira la cabeza hacia el otro oído, para identificar un nistagmo horizontal de dirección opuesta al anterior, esto es geotrópico. Este nistagmo indica que el canalito se encuentra libre en el conducto lateral, lo que se denomina canalolitiasis, y es lo más frecuente.

En algunos casos puede aparecer un nistagmo ageotrópico de dirección cambiante, lo que indica que la litiasis se encuentra adherida a la cúpula (cupulolitiasis).¹¹

El nistagmo del conducto horizontal presenta características cinéticas diferentes si se compara con el nistagmo vertical torsional del canal posterior. Este nistagmo horizontal es de latencia más corta (0-3 s), la intensidad es mayor, la duración puede ser superior a 1 minuto y la adaptación de la respuesta o fatiga es menor que la observada en el nistagmo posicional del conducto posterior.

Conducto semicircular anterior

La variante anterior se considera la forma menos común de VPPB, con una frecuencia del 1% al 11%.¹²⁻¹⁴ La baja incidencia de litiasis del conducto anterior se atribuye a las características anatómicas del laberinto. Las partículas del conducto anterior pueden eliminarse debido a que el brazo posterior del canal anterior desciende directamente dentro de la cruz común y el utrículo. Se caracteriza por un nistagmo posicional con batidas hacia abajo, con un pequeño componente torsional geotrópico o ageotrópico en respuesta a la prueba de Dix-Hallpike¹³ o a la «maniobra de la cabeza colgando».¹⁴ La estimulación del conducto anterior genera una respuesta oculomotora con contracción del músculo recto superior ipsilateral y el músculo oblicuo inferior contralateral, que produce el nistagmo vertical hacia abajo.

El diagnóstico se realiza con las pruebas posicionales: la maniobra de Dix-Hallpike estimula los canales verticales posterior y anterior. La maniobra de cabeza en hiperextensión en decúbito (cabeza colgando) en línea media puede ser útil para demostrar

el nistagmo vertical que bate hacia abajo, sugerente de VPPB del canal anterior.¹⁴ El diagnóstico diferencial entre las dos variantes verticales se basa en la dirección del componente vertical de la fase rápida de la respuesta nistágmica durante la prueba de Dix-Hallpike.

El nistagmo espontáneo o posicional hacia abajo se observa en la malformación de Arnold-Chiari, en lesiones de la fosa posterior o en la atrofia sistémica múltiple con tres formas de presentación: parkinsonismo, cerebelar y autonómica (tipo Shy-Drager). Por esto se recomienda realizar resonancia magnética con gadolinio para descartar una lesión del sistema nervioso central.

VPPB en varios conductos semicirculares

La litiasis puede presentarse simultáneamente en varios conductos semicirculares, lo que puede dificultar su diagnóstico y tratamiento. El empleo de la videooculografía para el registro del nistagmo posicional en pacientes con VPPB posibilitó la determinación del eje de rotación del nistagmo y la identificación de los conductos implicados en su generación.^{13,15} Además, esta tecnología demostró que la incidencia de nistagmo posicional atípico en individuos con VPPB es superior a las estimaciones realizadas previamente.¹⁶ El nistagmo posicional atípico incluye las variantes de los conductos anterior y horizontal, así como el nistagmo posicional múltiple (observado en varias pruebas posicionales), que sugiere la existencia de litiasis simultánea en varios conductos semicirculares.¹⁷

Nuestra serie de casos con registro videooculográfico encontró un 41% de VPPB del conducto posterior unilateral; un 21% de casos con litiasis del conducto horizontal, y un 17% de individuos con afección del conducto anterior. Además, el 20% presentaba nistagmo posicional múltiple durante las pruebas posicionales, lo que corresponde a una lesión que afecta varios conductos; cinco casos fueron VPPB del conducto posterior bilateral y otros dos pacientes presentaron nistagmo posicional que bate hacia abajo en la prueba de Dix-Hallpike a derecha e izquierda, así como en la maniobra de hiperextensión cefálica, compatible con un VPPB del conducto anterior bilateral. Sin embargo, siete individuos de nuestra casuística presentaron nistagmo posicional de dirección cambiante, con componente horizontal y vertical, que no podía ser explicado sobre la base de la lesión de un solo conducto semicircular. Estos pacientes con nistagmo posicional múltiple presentaron patrones nistágmicos cambiantes durante su seguimiento, lo que confirma la complejidad de estos casos.¹⁷

Tratamiento

El tratamiento del VPPB ha cambiado drásticamente durante los últimos 25 años. En la década del '70, los pacientes empleaban sedantes vestibulares para los síntomas y eran advertidos de no realizar los movimientos que provocasen el vértigo. En 1980, Thomas Brandt propuso unos ejercicios de habituación, en los que el paciente repetía los movimientos que provocaban la crisis de vértigo, con el objetivo de conseguir una adaptación de la respuesta de los núcleos vestibulares.¹⁸ Estos ejercicios posicionales de habituación, que causan la liberación y dispersión de las partículas situadas en la cúpula o libres en el conducto, son mal tolerados por muchos pacientes y no evitan la recurrencia de las crisis.

En la actualidad, el tratamiento del VPPB tiene por objetivo transportar las partículas litiasicas desde el conducto semicircular afectado hasta el utrículo. Las maniobras fueron inicialmente descritas por Alain Semont, en 1988,¹⁹ y John Epley, en 1992,¹ en forma independiente. Semont proponía una maniobra basada en la aceleración mediante desplazamientos realizados en una camilla para conseguir la dispersión de las partículas, que fue denominada maniobra liberadora de partículas.¹⁹ Los resultados publicados inicialmente fueron excelentes, sin embargo, muchos clínicos encuentran esta maniobra difícil de realizar en ancianos y en pacientes obesos.

La maniobra descrita por Epley, con las modificaciones posteriores realizadas por Lorne Parnes,² conocida como maniobra de reposición de partículas, se ha hecho la más popular y se emplea como tratamiento del VPPB (Figura 2). Inicialmente, la maniobra se realizaba con sedación y el empleo de un vibrador mastoideo. En la maniobra de Epley, los pacientes se mueven secuencialmente en 5 posiciones, con el objetivo de desplazar los canalitos me-

dianter la fuerza de la gravedad desde el conducto posterior hacia el utrículo. En la práctica, se emplea una versión modificada de esta maniobra, denominada «de reposición de partículas», con tres posiciones y eliminando la sedación y el vibrador mastoideo.

VPPB del conducto posterior

En la Figura 2 se examina el laberinto del lado izquierdo. Se inicia en posición sentada, con la cabeza rotada 45° hacia el lado explorado (S); seguidamente, se desplaza la cabeza y el tórax como en la maniobra de Dix-Hallpike (1) y los canalitos se desplazan por gravedad dentro del conducto posterior, manteniéndose esta posición durante 1-2 minutos. A continuación, se gira la cabeza hacia el lado derecho (2), con la cabeza colgando y el cuello extendido, lo que causa que las partículas se muevan, hasta que el paciente se sitúa con la cara hacia el suelo (3), y este movimiento hace que las partículas entren en la cruz común de los conductos anterior y posterior. Finalmente, el paciente se sienta (4) y las partículas dispersas entran en el utrículo, realizando una flexión final del cuello (5).

John Epley propone que la maniobra sea repetida hasta que no se induzca el nistagmo, como medio de comprobar la eficacia del tratamiento. Sin embargo, esto es discutible, pues la repetición de la secuencia produce una adaptación de la respuesta nistágmica, que se conoce como fatiga.

Aunque durante muchos años se recomendaba al paciente que evitase el decúbito durante las 48 horas posteriores al tratamiento, para prevenir que las partículas se introduzcan de nuevo en el conducto, esta medida no parece incrementar su eficacia.

VPPB del conducto semicircular lateral

Se describieron numerosas técnicas para el tratamiento del VPPB del conducto horizontal. La más simple es la maniobra posicional prolongada desarrollada por Vannucchi y col.¹⁹ El paciente se sitúa en decúbito lateral hacia un lado, con el oído afectado hacia arriba durante 12 horas. En los 35 pacientes de esta serie, la eficacia fue del 90%, aunque 6 de ellos evolucionaron a VPPB del conducto posterior.

El «barril rodado» fue descrito por Epley,²⁰ implica que el paciente gira 360° sobre la camilla. La posición inicial es decúbito supino hasta la posición de decúbito lateral, quedando el conducto lateral perpendicular al suelo. El paciente es rotado desde el oído afectado, en incrementos de 90°, hasta que el giro se completa. Esto determina el movimiento de las partículas dentro del conducto horizontal hasta el utrículo.

Lempert y Tiel-Wilck propusieron la «maniobra de la barbacoa». ²¹ Aquí, el paciente comienza con su cabeza girada completamente hacia el oído afectado. El paciente es rápidamente gira-

do desde el oído afectado, en incrementos de 90°, hasta un total de 270° o 360°, sosteniendo la cabeza en cada posición durante un minuto. Esta maniobra hace que las partículas migren directamente dentro del utrículo por inercia o gravedad. La «maniobra de la barbacoa» originariamente fue descrita sólo para la variante con nistagmo geotrópico, pero puede usarse también para el tratamiento de la forma ageotrópica.

La maniobra liberadora de Gufoni fue descrita para la variante ageotrópica de VPPB del conducto horizontal.²² Se basa en la hipótesis de que las partículas libres se sitúan en el brazo anterior del conducto horizontal; la maniobra introduce las partículas dentro del brazo posterior del conducto y de éste pasan al utrículo. Desde la posición de sentado, el paciente es tumbado con el oído afectado hacia abajo, después se gira la cabeza 45° hacia arriba, estas dos posiciones se mantienen 2 minutos, después el paciente retorna a la posición de sentado.

VPPB del conducto semicircular anterior

La experiencia acumulada sobre el tratamiento del VPPB del conducto semicircular anterior es limitada y los trabajos publicados son series cortas de pacientes, lo que cuestiona sus resultados. En la afección del canal anterior las técnicas de reposición habitualmente usadas son la maniobra de Epley o la maniobra de Epley contralateral al oído afectado.²³

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida se define como la percepción del individuo acerca de su situación vital en el contexto cultural y los sistemas de valores en el cual vive, e incluye un amplio espectro de dominios como el estado de salud, los recursos económicos, la situación laboral, las relaciones sociales y las actividades de ocio.²⁴ La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) mide la porción de la calidad de vida determinada por la salud de la persona.

Nosotros diseñamos un estudio prospectivo de cohortes para evaluar el resultado del tratamiento y la CVRS en pacientes con VPPB del conducto semicircular posterior tratados mediante maniobra de reubicación de partículas.²⁵

Se incluyeron 50 pacientes con VPPB del conducto posterior. Todos fueron tratados mediante la maniobra específica y las recurrencias fueron evaluadas mediante la prueba de Dix-Hallpike a los 30, 180 y 360 días después del tratamiento. Los resultados fueron evaluados mediante el porcentaje de pacientes con prueba de Dix-Hallpike negativa y las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios SF-36 (cuestionario de salud general)²⁶ y Dix-Hallpike-S (cuestionario específico de vértigo y mareo),²⁷ adaptados al español.²⁸

La maniobra de Dix-Hallpike resultó negativa en el 80% (40/50) de los individuos a los 30 días. Diez, siete y cinco de los pacientes presentaron una prueba de Dix-Hallpike positiva a los 30, 180 y 360 días, respectivamente. El VPPB persistente fue observado en el 5% (2/50) de los casos al año de seguimiento, a pesar de la repetición del tratamiento. Las recidivas (Dix-Hallpike positiva después de un tratamiento con éxito) se observaron en el 7.5% (3/50) de los pacientes a los 6 meses y al año, por lo que la efectividad del tratamiento fue del 88% después de un año de seguimiento.²⁵

Antes del tratamiento, la puntuación media estandarizada para cada escala del cuestionario SF-36 fue comparada con datos normalizados de la población española de referencia; se encontraron diferencias para todas las escalas, excepto para la vitalidad.²⁹ Después del tratamiento, los pacientes mejoraron sus puntuaciones en los cuestionarios SF-36 y Dix-Hallpike-S, lo que indica una recuperación de la CVRS a los 30 días. Las puntuaciones de las dimensiones físicas del SF-36 mejoraron desde el día 30 hasta el año. Asimismo, la puntuación del Dix-Hallpike-S fue significativamente mejor después del tratamiento ($p < 0.001$).²⁵

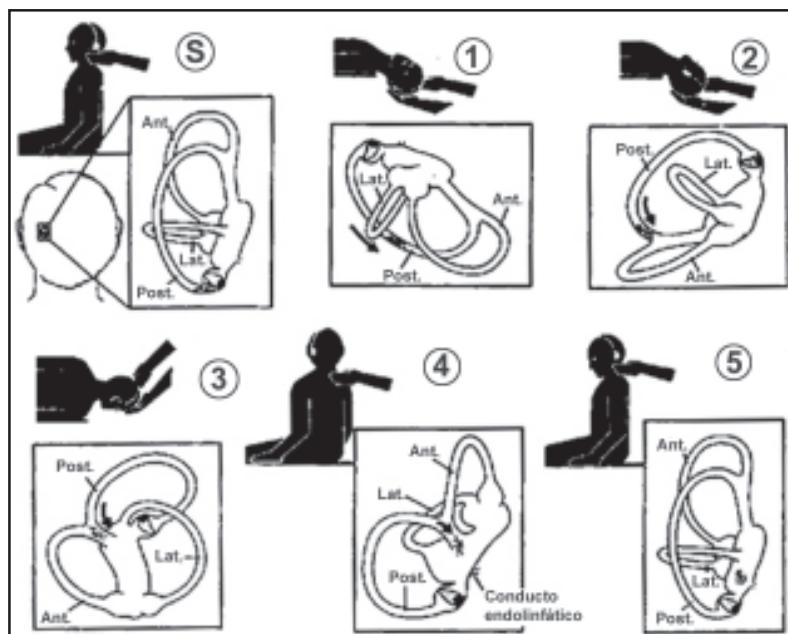


Figura 2. Maniobra de reposición de partículas descrita por Epley para el tratamiento del VPPB del conducto posterior izquierdo.

Los pacientes con VPPB experimentan una disminución de la CVRS que se recupera después del tratamiento. Aunque se observaron recidivas en el 7.5% de los individuos, éstas no afecta-

ron la calidad de vida a los 6 meses o al año y la mejora de las funciones social y física, así como la salud mental percibida se mantuvo después del tratamiento.²⁵

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siicsalud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Epley J. The canalith repositioning procedure for treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 107:399-404, 1992.
- Parnes L, Price-Jones R. Particle repositioning maneuver for benign paroxysmal positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 102:325-31, 1993.
- Herdman SJ. Advances in the treatment of vestibular disorders. *Physical Therapy* 77:602-618, 1997.
- Korres S, Balatsouras DG, Kaberos A, Economou C, Kandiloros D, Ferekidis E. Occurrence of semicircular canal involvement in benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol* 23:926-932, 2002.
- Dix MT, Hallpike CS. The pathology, symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 61:987-1016, 1952.
- Baloh RW, Sakala SM, Honrubia V. Benign paroxysmal positional nystagmus. *Am J Otolaryngol* 1:1-6, 1979.
- Hilton M, Pinder D. The Epley (canalith repositioning manoeuvre) for benign positional vertigo. *Cochrane Database Syst Rev* 1. CD003162; 2002.
- Núñez RA, Cass SP, Furman JM. Short- and long term outcomes of canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122:647-52, 2000.
- Kentala E, Pykko I. Vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol Suppl* 543:20-2, 2000.
- McClure JA. Horizontal canal BPV. *J Otolaryngol* 14:30-5, 1985.
- Baloh RW, Jacobson K, Honrubia V. Horizontal semicircular canal variant of benign positional vertigo. *Neurology* 43:2542-9, 1993.
- Honrubia V, Baloh RW, Harris MR, et al. Paroxysmal positional vertigo syndrome. *Am J Otol* 20:465-70, 1999.
- Aw ST, Todd MJ, Aw GE, et al. Benign positional nystagmus. A study of its three-dimensional spatio-temporal characteristics. *Neurology* 64:1897-905, 2005.
- Bertholon P, Bronstein AM, Davies RA, et al. Positional down beating nystagmus in 50 patients: cerebellar disorders and possible anterior semicircular canalithiasis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:366-72, 2002.
- Hayashi Y, Kanzaki J, Etoh N et al. Three-dimensional analysis of nystagmus in benign paroxysmal positional vertigo. New insights into its pathophysiology. *J Neurol* 249:1683-8, 2002.
- Nakayama M, Epley JM. BPPV and variants: improved treatment results with automated, nystagmus-based repositioning. *Otolaryngol Head Neck Surg* 133:107-112, 2005.
- López Escámez JA, Molina MI, Gamiz MJ, Fernández Pérez AJ, Gómez M, Palma MJ, Zapata C. Multiple positional nystagmus suggests multiple canals involvement in benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol* 125:95-61, 2005.
- Brandt T, Daroff RB. Physical therapy for benign paroxysmal positional vertigo. *Arch Otolaryngol* 106:484-485, 1980.
- Semont A, Freyss G, Vitte E. Curing the BPPV with a liberatory maneuver. *Adv Otorhinolaryngol* 42:290-3, 1988.
- Vannucchi P, Giannoni B, Pagnini P. Treatment of horizontal semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo. *J Vestib Res* 7:1-6, 1997.
- Epley JM Positional vertigo related to semicircular canalithiasis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 112:154-61, 1995.
- Lempert T, Tiel-Wilck K. A positional maneuver for treatment of horizontal canal benign positional vertigo. *Laryngoscope* 106:476-8, 1996.
- López Escámez JA, Molina MI, Gámiz MJ. Anterior semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo and positional down beating nystagmus. *Am J Otolaryngol* 27:173-8, 2006.
- Szabo S. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) assessment instrument. In: Spilker B (ed). Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp. 355-362, 1996.
- López Escámez JA, Gámiz MJ, Fernández Pérez A, Gómez Fiñana M. Long-term outcome and of relapses and health-related quality of life in benign paroxysmal positional vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 262:507-511, 2005.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30:473-483, 1992.
- Jacobson GP, Calder JH. A screening version of the dizziness handicap inventory (DHI-S). *Am J Otol* 19:804-808, 1998.
- Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, De la Fuente L. Valores poblacionales de referencia de la versión española del cuestionario de salud SF-36. *Med Clin (Barc)* 111:410-416, 1998.
- López Escámez JA, Gámiz MJ, Fernández Pérez A, Gómez Fiñana M, Sánchez Canet I. Impact of treatment on health-related quality of life in patients with posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol* 24:637-641, 2003.

Importancia de la activación trigeminovascular y la inflamación neurogénica en la migraña

Focus on migraine: consolidated acquisitions and new insights on trigeminovascular activation and neurogenic inflammation



Paola Sarchielli, Columnista Experta de SIIC
Confirmed Researcher, Clínica Neurologica, Dipartimento di Specialità Medico Chirurgiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia, Italia



Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Activation of the trigeminovascular system is thought to play a pivotal role in the induction and maintenance of migraine attack. Neurogenic inflammation consequent to its activation has been proposed as a central pathogenic mechanism for migraine. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) release and nitric oxide (NO) production are the most relevant events in neurogenic inflammation underlying the headache phase of migraine. Strong evidence in animal models and clinical investigation have focused on anti-migraine compounds that limit events induced by activation of trigeminal neurons, in particular, CGRP release and meningeal vasodilation. They include effective drugs for acute migraine treatment, such as triptans, ergot derivatives, non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors, and also anti-migraine preventive drugs, such as valproate, topiramate and botulinum toxin type A. Moreover, compounds that abort migraine attack by precisely targeting CGRP have recently shown promising results in clinical trials. Accumulating data support the occurrence of transitory inflammatory events consequent to trigeminovascular activation involving a transient increase of some proinflammatory cytokines, adhesion molecules and interleukin (IL)-8, the enhancement of nuclear factor kappa B (NFκB) activity and up-regulation of inducible NO synthase (iNOS). Based on these findings, drugs targeting the inflammatory response by selective inhibition of NFκB-driven transcription or downstream proinflammatory gene expression offer promising approaches to the treatment of migraine.

Key words: trigeminovascular activation, neurogenic inflammation, calcitonin gene-related peptide, nuclear factor κB mediated inflammatory events

Resumen

Se considera que la activación de las vías trigeminovasculares desempeña un papel crucial en la inducción y el mantenimiento de la crisis migrañosa y se ha propuesto que la inflamación neurogénica, consecutiva a dicha activación, es uno de los mecanismos patogénicos principales de la cefalea. La liberación del péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) y la producción de óxido nítrico (NO) son los eventos más importantes del proceso inflamatorio neurogénico subyacente a la fase de dolor de la migraña. Los hallazgos firmes provenientes de modelos animales y de la investigación clínica se centran en los agentes antimigrañosos que limitan los eventos inducidos por la activación de las neuronas trigeminales, en particular, la liberación de CGRP y la vasodilatación a nivel meníngeo. Tales compuestos incluyen fármacos efectivos para el tratamiento agudo de la migraña, como los triptanos, los derivados del cornezuelo de centeno, los agentes antiinflamatorios no esteroides o los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), y también los medicamentos preventivos antimigrañosos, como el valproato, el topiramato y la toxina botulínica tipo A. Además, algunos compuestos que eliminan la crisis migrañosa al actuar específicamente sobre el CGRP mostraron resultados promisorios en ensayos clínicos recientes. Existen datos crecientes sobre la presencia de fenómenos inflamatorios transitorios, secundarios a la activación trigeminovascular, que comprenden el aumento temporal de algunas citoquinas proinflamatorias, moléculas de adhesión e interleuquina 8 (IL-8), el incremento del factor nuclear kappa B (NFκB) y el aumento de la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS). De acuerdo con estos hallazgos, los fármacos con efecto sobre la respuesta inflamatoria, que inhiban selectivamente la transcripción mediada por el NFκB o la expresión de genes proinflamatorios, representan estrategias promisorias para el tratamiento de la migraña.

Palabras clave: activación trigeminovascular, inflamación neurogénica, péptido relacionado genéticamente con la calcitonina, eventos inflamatorios mediados por el factor nuclear κB

Introducción

La activación trigeminovascular es uno de los mecanismos patogénicos bien establecidos y mejor definidos de las crisis migrañosas.^{1,2} Las observaciones realizadas en estudios preclínicos establecieron que la activación de las fibras sensitivas trigeminales resulta en inflamación neurogénica dolorosa de los vasos meníngeos (a nivel dural), la cual es mediada por la liberación de

neuropéptidos sensitivos y se caracteriza por extravasación de proteínas plasmáticas, vasodilatación, activación plaquetaria y desgranulación de los mastocitos.^{3,4} Aunque esta respuesta inflamatoria de origen neural parece estar asociada con mecanismos independientes de la taquinina en los roedores, tales mecanismos tendrían escasa o ninguna participación en especies de mamíferos, incluidos los seres humanos, en los cuales la vasodilatación neurogénica estaría mediada mayormente por el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).⁵

En la presente revisión analizamos algunos de los conocimientos más trascendentes respecto de la activación trigeminovascular y la inflamación neurogénica, obtenidos tanto en modelos animales como en seres humanos. La investigación de los autores, relativa a estos temas, se integrará con las nociones de otros investigadores, de acuerdo con un enfoque novedoso según el cual la vasodilatación neurogénica dolorosa de los vasos meníngeos no constituye un mero fenómeno "estéril", sino que, por el contrario, es un componente fundamental del proceso inflamatorio durante la fase de dolor de la migraña.

Recepción: 26/9/2006 - Aprobación: 13/4/2007

Primera edición, www.sicisalud.com: 27/4/2007

Participaron en la investigación: Francesca Coppola, University of Perugia, Perugia, Italia.

Cristiana Rossi, University of Perugia, Perugia, Italia.

Antonio Baldi, University of Perugia, Perugia, Italia.

Ilenia Corbelli, University of Perugia, Perugia, Italia.

Katuscia Nardi, University of Perugia, Perugia, Italia.

Monica Acciarresi, University of Perugia, Perugia, Italia.

Agradecimiento: A John A. Toomey, por la edición de la versión en inglés, y a Marisa M. Morson, por su ayuda técnica.

Enviar correspondencia a: Paola Sarchielli, Clínica Neurologica, Dipartimento di Specialità Medico Chirurgiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia, 06156, Perugia, Italia.

Neuropéptidos sensitivos de las vías trigeminales y migraña

Sobre la base del hallazgo de niveles incrementados de CGRP en muestras de sangre provenientes de la vena yugular externa y de la circulación general, en pacientes adultos y jóvenes con migraña, durante las crisis, esa sustancia fue señalada como el marcador más específico de activación de las vías trigeminovasculares en dicha afección.⁶⁻⁹ Tal aumento se produce en ausencia de modificación de ciertos marcadores de activación de los sistemas parasimpático o simpático, como el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el neuropéptido Y, respectivamente.

Nuestro grupo también halló elevación del CGRP y de la neuroquinina A (NKA) en sangre extraída de la vena yugular interna durante las crisis, en pacientes con migraña sin aura (MSA), en comparación con los períodos libres de cefalea; este hecho apoya la liberación de neurotransmisores no sólo en la circulación extracraneal, sino también en la intracraneal.¹⁰ Además, hallazgos adicionales de Ashina y col.¹¹ sugieren el aumento de los valores del CGRP incluso en sangre venosa obtenida a nivel cubital, en pacientes migrañosos examinados durante los períodos sin cefalea, lo cual fue atribuido a alteración prolongada o permanente del control vascular neurogénico, en las personas que sufren migrañas.

De manera inesperada, resultados recientes comunicados por el grupo de Olesen, no respaldaron la existencia de diferencias significativas en los niveles de CGRP en muestras de sangre de las venas yugular externa o cubital, ya sea durante las crisis de MSA o entre ellas, o entre dichos sitios de extracción.¹² En consecuencia, los autores concluyeron que los hallazgos previos de incremento del CGRP en sangre extraída de las venas cubital o yugular externa no pudieron ser confirmados y que ese compuesto no puede utilizarse como marcador biológico para validar modelos animales o humanos de migraña.

No obstante, esa sólida afirmación no descarta el incremento del neuropéptido sensitivo en sangre de la vena yugular interna, durante las crisis, tal como lo demostró nuestro grupo; tampoco resta trascendencia a la participación del CGRP en la migraña, que es sustentada por la efectividad de los antagonistas de dicho compuesto para el tratamiento agudo de las crisis migrañosas, demostrada en ensayos clínicos.^{13,14}

Si bien la ausencia de cambio en los niveles de VIP, tanto en sangre venosa yugular externa como interna, es un hallazgo habitual en las crisis migrañosas, nuestro grupo presentó pruebas recientes que demuestran un aumento de ese péptido, vinculado con el sistema parasimpático, en un subgrupo de pacientes con migraña acompañada de signos autonómicos (enrojecimiento facial, lagrimeo, rinorrea y obstrucción nasal), durante las crisis, como expresión de la activación del reflejo trigeminal-parasimpático; esos individuos mostraron mejor respuesta a los triptanos.¹⁵ Este hallazgo clínico, relacionado con un nuevo miembro de la familia de los triptanos, el rizatriptán, concuerda con observaciones previas acerca de la manifestación más frecuente de signos autonómicos durante la fase de cefalea, en las personas con respuesta terapéutica satisfactoria al sumatriptán.^{16,17} En nuestro trabajo, ninguno de los sujetos con mal resultado clínico luego de la administración de rizatriptán había presentado signos autonómicos durante las crisis. Previamente a la administración del rizatriptán se confirmaron valores más bajos de CGRP y NKA, y ausencia de detección de VIP, en muestras de sangre venosa yugular de dichas personas, en comparación con los pacientes con respuesta terapéutica; luego del tratamiento, el primer grupo no mostró reducción de los niveles de los neuropéptidos mencionados, hecho que sí pudo ser observado en presencia de beneficio clínico.

Los resultados descritos proporcionan el correlato bioquímico y clínico para la falta o inadecuación de la respuesta a uno de los triptanos, aspecto que debería investigarse en pacientes independientemente de su respuesta a otros miembros de la familia de los antagonistas de los receptores 5-HT.^{18/19}

Participación del óxido nítrico en la activación trigeminovascular

Un mecanismo adicional, a través del cual el CGRP ejerce su efecto vasodilatador y, quizás, algésico, es la estimulación de la

formación y la liberación de óxido nítrico (NO) endotelial. Este mediador gaseoso, que posee una vida media de pocos segundos, ha sido considerado durante varios años como la principal molécula responsable de la migraña.¹⁸ Contrariamente, otras pruebas sustentan el papel primordial del NO, tanto endógeno como exógeno, en la inducción del CGRP.^{19,20} Esta conclusión se obtuvo al emplear dadores de NO, que representan el modelo más confiable de inducción de migraña en los seres humanos.²⁰

Los dadores de NO, en particular, el trinitrato de glicerol (GTN), pueden inducir cefalea precoz y desencadenar migraña tardía en pacientes migrañosos, pero no en personas que no sufren migraña.^{21,22} De acuerdo con este modelo, las concentraciones plasmáticas de CGRP se correlacionan con la cronología y la gravedad de la crisis precipitada por el GTN y tienen relación inversa con la liberación de serotonina.²³ Otras pruebas adicionales que avalan el papel central desempeñado por el NO en la migraña son el aumento de producción de dicha sustancia en pacientes con esa afección, entre las crisis y durante su curso, y el alivio de la cefalea en las dos terceras partes de los sujetos a quienes se administra un inhibidor inespecífico de la sintasa de óxido nítrico (NOS).²⁴⁻²⁶

Para aclarar la participación del NO en la fisiopatología de las crisis migrañosas, nuestro grupo investigó las modificaciones de sus metabolitos estables, los nitritos, en muestras seriadas de sangre, extraídas de la vena yugular interna, en pacientes con MSA, durante una crisis.¹⁰ Sus niveles se hallaron elevados durante el episodio, en comparación con el período sin dolor, y presentaron un pico máximo durante la primera hora posterior a la inserción del catéter. Ese incremento tuvo lugar paralelamente al aumento de los neuropéptidos sensitivos CGRP y NKA. Incluso, los niveles de prostaglandina E₂ (PGE₂) y, en menor grado, los de 6-ceto-PGF_{1α} (producto final de la PGI₂) mostraron tendencia a elevarse en las muestras de sangre venosa de la yugular interna en los pacientes examinados durante la crisis de migraña, aunque alcanzaron el valor máximo después de la primera hora y permanecieron más altos varias horas después de la crisis. Los cambios en los valores de nitritos y prostaglandinas fueron seguidos por la modificación de los mensajeros intracelulares 3', 5'-guanósil monofosfato cíclico y 3', 5'-adenosil monofosfato cíclico (AMPC), respectivamente.

Por consiguiente, estas pruebas indican la activación temprana de la vía del NO, que podría ser potenciada y mantenida por la liberación de los neuropéptidos CGRP y NKA por la red trigeminovascular, y por el aumento tardío de las prostaglandinas, con efecto algésico y vasodilatador, en el curso de la crisis migrañosa. La producción de prostaglandinas sugiere la activación de la vía de la ciclooxigenasa (COX), probablemente de origen endotelial, durante el mantenimiento de la fase dolorosa. Este evento puede deberse a los pasos en común entre los sistemas de la COX y de la NOS, al menos en la circulación cerebral, de manera tal que el NO podría promover la síntesis de PGE₂ y de PGI₂. Los hallazgos mencionados también dan fundamento a la política del empleo de la combinación de un triptano con algún agente antiinflamatorio no esteroide, sin efecto específico sobre la COX-1 o la COX-2, o con un inhibidor selectivo de la COX-2, para obtener mayor alivio del dolor y prevenir las recaídas de las crisis migrañosas, como lo demuestran observaciones clínicas recientes.^{27,28}

La eficacia de los inhibidores selectivos de la COX-2 para el tratamiento de la migraña aguda también fue demostrada últimamente.²⁹ Aunque el rofecoxib, el agente de esta clase más probado en las crisis migrañosas, fue retirado del mercado debido al incremento del riesgo de eventos cardiovasculares, su empleo representa un modelo adecuado para comprender el papel de los inhibidores de la COX-2 en el tratamiento de la migraña, dada su mejor tolerabilidad respecto de los efectos secundarios gastrointestinales.³⁰ De hecho, los datos clínicos son apoyados por hallazgos experimentales, los cuales señalan que el efecto de esta clase de fármacos sobre la transmisión dolorosa trigeminal no se limita al control de la inflamación de origen neural, sino que, además, se extiende hasta el nivel de la neurona de segundo orden de esa vía.³¹

Algunos hallazgos recientes aportaron nuevas perspectivas sobre los mecanismos celulares mediante los cuales el NO induce la síntesis y secreción de CGRP por parte de las neuronas trigeminales. Esos resultados se relacionan con los mecanismos de señalización activados por el NO para estimular de modo coordinado la síntesis

sis y liberación de CGRP, últimamente comprobados *in vitro*, en cultivos primarios de ganglios trigeminales.³² En dichos cultivos, los dadores de NO indujeron un incremento mayor de 4 veces en la liberación de CGRP, comparados con los cultivos no estimulados. De manera similar, resultaron estimuladas la actividad del promotor del CGRP y el aumento de la NOS inducible (iNOS); tales hechos sugirieron la participación de esa isoforma de la NOS, no respaldada por las pruebas experimentales anteriores, y el aumento de la forma constitutiva de la enzima. Debe mencionarse que el tratamiento simultáneo con el fármaco antimigrañoso sumatriptán suprimió en grado considerable la estimulación de la actividad del promotor y la secreción del CGRP, mediadas por el NO.

Los componentes inflamatorios de la respuesta neurogénica

Durante muchos años se ha sostenido la hipótesis de que un proceso inflamatorio estéril en las meninges, de origen neurogénico, secundario a la activación trigeminovascular, puede estar implicado en la generación o el mantenimiento del dolor en las crisis migrañosas, al generar un círculo vicioso.³³ Los primeros modelos experimentales de inflamación neurogénica se centraron en la activación de las células endoteliales de los vasos meníngeos, de las plaquetas en el torrente sanguíneo y de los mastocitos perivascuales, en estrecha asociación con las terminaciones trigeminales en la duramadre.^{2,3} No se disponía de pruebas relativas a la participación de la respuesta inflamatoria meníngea, posterior a la activación de las vías trigeminovasculares.

Con el propósito de aclarar este tema, y tomando en consideración que el NO ha sido vinculado con la inflamación y la expresi-

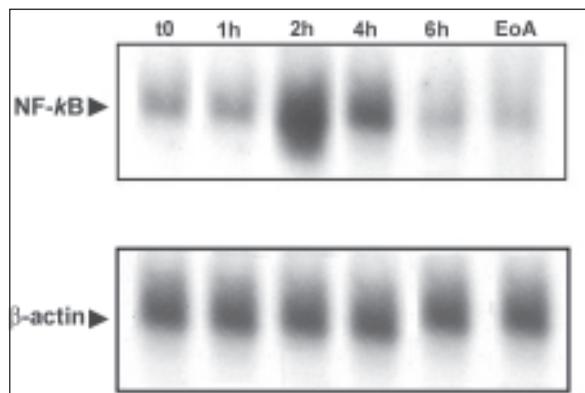


Figura 1. Valores del factor nuclear kappa B (NFκB) monitorizados mediante ensayo electroforético en gel (EMSA), en un paciente con migraña sin aura, en diferentes puntos temporales del estudio. La variación de la actividad del NFκB, controlada con EMSA, en monocitos aislados a partir de muestras de sangre venosa de la yugular interna, se muestra en el autorradiograma. La actividad del NFκB aumentó 1 hora después del inicio de la crisis, alcanzó el máximo entre las 2 y las 4 horas, y tendió a disminuir al término del episodio.

sión de citocinas, Reuter y col.³⁴ investigaron las consecuencias tardías de la infusión breve de GTN sobre la aparición de fenómenos inflamatorios meníngeos en un modelo de roedores en el que usaron dosis equiparables con el modelo humano. Dichos autores hallaron un aumento, dependiente de la dosis, del ARNm para la NOS tipo II (iNOS) en la duramadre de las ratas, y aumento de la expresión de la proteína correspondiente, a las 4, a las 6 y a las 10 horas de la infusión de GTN. Los macrófagos residentes en las meninges expresaron brevemente inmunorreactividad para la iNOS. De manera congruente con la aparición de una respuesta inflamatoria tardía, los mismos autores detectaron también inducción de la interleuquina 1β (IL-1β) en la duramadre, a las 2 y a las 6 horas, y mayor expresión de IL-6 por los macrófagos duros, así como niveles aumentados de la última citoquina en el líquido cefalorraquídeo, a las 6 horas de la infusión mencionada.

En un estudio subsiguiente, Reuter y col.³⁵ confirmaron, en el modelo en ratas, el aumento de producción de NO por parte de los macrófagos, posterior a la infusión de GTN; también demostraron que la L-N(6)-(1-iminoetil)-lisina, un inhibidor selectivo de la iNOS, modera la señal del NO, hecho que destaca la importancia de dicha actividad enzimática en la producción tardía de ese compuesto. Después de la infusión de GTN, la expresión

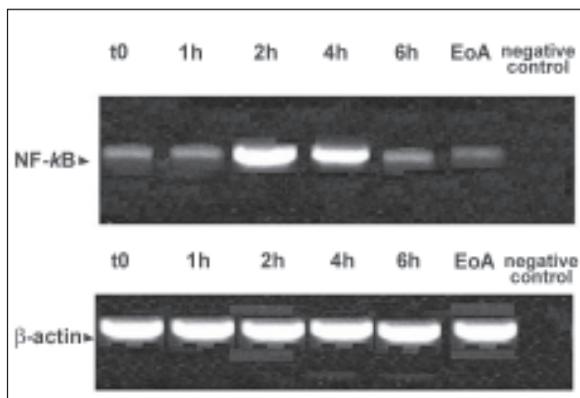


Figura 2. ARNm para el factor nuclear kappa B (NFκB) medido por transcripción inversa de la reacción en cadena de la polimerasa, en monocitos de un paciente con migraña sin aura, en distintos puntos temporales del estudio.

de la iNOS por los macrófagos de la duramadre de los roedores fue precedida por actividad significativa del factor de transcripción nuclear kappa B (NFκB), que desempeña un papel central, bien establecido, en la inducción de la iNOS y el control de la transcripción de proteínas de la fase aguda, incluidas las citoquinas, moléculas de adhesión y enzimas antioxidantes. Ese efecto se reflejó en la reducción de la proteína inhibidora IκBα, que precedió el aumento transcripcional de la iNOS, al igual que la activación del NFκB.

Sobre la base de los hallazgos experimentales mencionados más arriba, nuestro grupo investigó recientemente la actividad del NFκB, mediante el ensayo electroforético en gel (EMSA), y la expresión de IκBα, según análisis de inmunotransferencia enzimática (Western blot), en monocitos obtenidos en muestras seriadas de sangre, extraídas de la vena yugular interna, durante las crisis, en pacientes con MSA.³⁶ También se examinó la expresión de la iNOS mediante transcripción inversa de la reacción en cadena de la polimerasa. De este modo, demostramos el aumento transitorio de la actividad del NFκB en los monocitos de sangre venosa yugular de los participantes, a las 2 y a las 4 horas del comienzo de la crisis (Figuras 1 y 2). Por el contrario, se observó una reducción significativa de la expresión de IκBα en los mismos puntos temporales. Este resultado pudo deberse a la ubiquitinación y la degradación rápida de esta proteína, por el complejo IκB cinasa (IKKβ), luego de la disociación de la molécula IκBα-NFκB, tal como lo demuestra la reducción de su expresión en el momento de mayor actividad del NFκB. Además, se constató aumento diferido de la iNOS en las mismas células, que alcanzó el pico máximo entre las 4 y las 6 horas posteriores al inicio de la crisis.

Nuestros hallazgos concuerdan con los obtenidos en el modelo animal por Reuter y col.,^{34,35} aunque los resultados de esos autores se centraron en las alteraciones de los macrófagos residentes en las meninges, en tanto que nosotros extendimos las pruebas de cambios inflamatorios, si bien transitorios, a las células inmunitarias, en particular a aquellas equivalentes a los macrófagos en la circulación general, es decir los monocitos, en sangre venosa yugular de pacientes con MSA, durante crisis espontáneas de migraña. El NFκB desempeña indudablemente una función central en los eventos inflamatorios transitorios hallados durante las crisis, en los individuos con MSA, ya que ha sido vinculado directamente con la inducción de genes que codifican proteínas integrantes de la cascada inflamatoria.^{37,38}

Sin embargo, el nivel de regulación del NFκB depende de circuitos de retroalimentación negativa y positiva, intracelulares y extracelulares, específicos de cada célula.³⁹ De este modo, los eventos inflamatorios inducidos por el NFκB pueden resultar estables y autopetruados, como en ciertas enfermedades inflamatorias o autoinmunes, o pueden ser transitorios, como en el caso de la migraña, tal como lo sugieren nuestros resultados. El aumento del estrés oxidativo y la estimulación de la producción de NO endotelial podrían ser responsables de la activación temprana del NFκB, durante las crisis migrañosas; en cambio, dicho factor puede ser responsable de una respuesta proinflamatoria transitoria, que incluye el aumento temporal de la expresión de la iNOS, y quizá de la COX, así como de algunas citoquinas proinflamatorias (IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa [FNT-α])

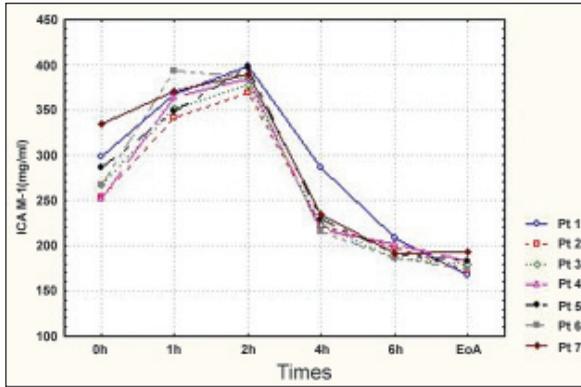


Figura 3. Variación de los niveles de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) (ng/ml), en diferentes puntos temporales, en muestras de sangre de la vena yugular interna, de cada paciente con migraña sin aura.

y moléculas de adhesión. En ese sentido, debe mencionarse una investigación reciente realizada por nuestro grupo, que demostró el incremento transitorio de la molécula de adhesión intercelular soluble (sICAM-1) y del FNT- α en sangre de la vena yugular interna, en personas con MSA evaluadas durante una crisis.⁴⁰ Dicho aumento fue seguido del descenso progresivo de los niveles de la sICAM-1 en el transcurso de la crisis (Figura 3) y de la disminución de la expresión del antígeno asociado a la función leucocitaria 1 (LFA-1) por parte de los linfocitos, hechos que apoyaron la hipótesis de la autolimitación de los eventos inflamatorios durante los episodios migrañosos.

Un hallazgo adicional de nuestro grupo, compatible con la teoría de la respuesta inflamatoria temporal durante las crisis de migraña, fue la demostración del aumento transitorio de los niveles de IL 8 (Figura 4), asociado con la elevación del CGRP y del AMPc, en sangre venosa yugular de individuos con MSA, examinados en el momento de las crisis.⁴¹ Tales hallazgos concuerdan con los resultados de investigaciones experimentales, que demostraron que el CGRP activa la expresión del gen de la IL-8, a través del factor de transcripción AP-2, el cual media el proceso de transducción en respuesta al AMPc.⁴² Aunque los valores de IL-8 están aumentados y se comprobó que ese mediador promueve el reclutamiento de leucocitos en las meninges y en la circulación cerebral, resulta poco probable la acumulación de leucocitos secundaria a la inflamación neurogénica. Por sí mismo, este mediador es insuficiente para inducir la infiltración leucocitaria de las meninges y los tejidos perivascularles. Son necesarias otras sustancias, como moléculas de adhesión, metaloproteinasas y citoquinas proinflamatorias, para coordinar una respuesta inflamatoria sostenida.

Por el contrario, todos los datos recientes obtenidos por nuestro grupo destacan la disminución de las citoquinas proinflamatorias y de las moléculas de adhesión, luego de su aumento transitorio, así como la disminución de la expresión del LFA linfocitario, asociadas con el incremento de la producción de NO y la elevación simultánea de la IL-8 (a las 4 y a las 6 horas). Todas estas modificaciones pueden sumarse para contrarrestar la migración transvascular de leucocitos a nivel meníngeo durante las crisis migrañosas, acorde al modelo de inflamación neurogénica, secundaria a la activación trigeminovascular.

La demostración de los eventos inflamatorios consecutivos a la activación del NF κ B promovió la hipótesis de que ciertos fármacos con acción sobre tales eventos, es decir que inhiban selectivamente la transcripción mediada por el factor mencionado o que reduzcan la expresión de genes proinflamatorios, ofrecerían una perspectiva terapéutica promisoriosa para la migraña. En ese sentido, Reuter y col.³⁵ destacaron dos opciones de tratamiento. Se reconoció que la aspirina, el fármaco antiinflamatorio más ampliamente usado para tratar la migraña aguda, bloquea la actividad del complejo IK κ B, además de ejercer efecto inhibitorio sobre la actividad de la COX. Como dato de interés, los derivados acetilado y no acetilado del ácido salicílico, en niveles con acción antiinflamatoria en cultivos, limitan la disponibilidad del NF κ B para la activación transcripcional.⁴³ La partenolida, agente que reduce la frecuencia de los episodios de migraña cuando se administra como tratamiento profiláctico, también inhibe la activación de la

proteína I κ B, de modo semejante a otras lactonas sesquiterpénicas.⁴⁴⁻⁴⁶ Además, puede disminuir la transcripción mediada por el NF κ B, a través de la alquilación de los homodímeros p65, lo cual impide su transactivación.⁴⁷

Conclusiones

Los datos de investigaciones recientes proponen un mecanismo neural según el cual el flujo sanguíneo extracranial se acopla con eventos cerebrales y puede tanto explicar la vasodilatación presente en la cefalea como vincular la intensa actividad metabólica cerebral con la transmisión del estímulo doloroso por el nervio trigémino.^{48,49} Una cantidad creciente de pruebas señaló el papel fundamental del CGRP en la fisiopatología de las crisis de migraña. El CGRP es liberado durante el episodio migrañoso en las terminaciones periféricas de nociceptores primarios perivascularles, en las meninges, y estimula la vasodilatación. La hipótesis actual sugiere que el CGRP y la vasodilatación meníngea relacionada producen la activación y la sensibilización de las neuronas trigeminales, lo que origina la cefalea de características migrañosas.⁵⁰ La función central desempeñada por este neuropéptido lo convierte en uno de los objetivos más importantes del tratamiento para la migraña.⁵¹

Algunos estudios de fase preclínica mostraron que ciertos fármacos para el tratamiento agudo de la migraña, como los derivados del cornezuelo de centeno, los triptanos, los opioides, la indometacina y, más recientemente, los agentes inhibidores de la COX-2, así como medicamentos preventivos, como el valproato y el topiramato, limitan la liberación de CGRP y la producción de NO. Este efecto ha sido interpretado como uno de los posibles

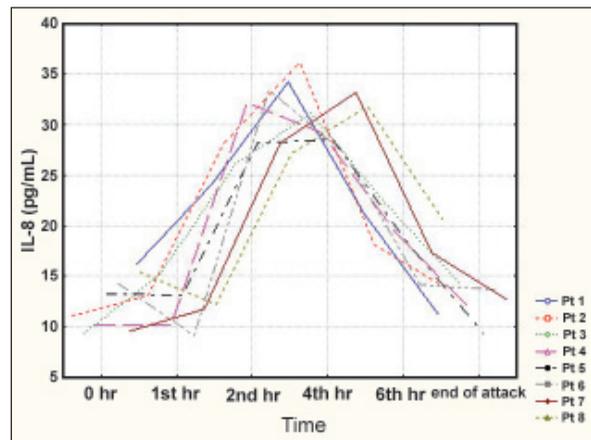


Figura 4. Gráfico de los valores de interleuquina 8 (IL-8) (pg/mL), medidos en cada punto temporal, en sangre venosa yugular interna de cada paciente con migraña sin aura, examinado durante la crisis.

mecanismos de acción responsables de la eficacia clínica de esos fármacos.⁵²⁻⁵⁶ Por el contrario, otros agentes como los antagonistas de los receptores NK1 y los inhibidores de la endotelina, que redujeron la inflamación neurogénica en estudios preclínicos, no resultaron eficaces como tratamiento agudo de la migraña en los ensayos clínicos.⁵⁷⁻⁵⁹

Otras pruebas experimentales recientes han sugerido que la efectividad de la toxina botulínica tipo A para aliviar la migraña puede deberse, al menos parcialmente, a su capacidad para suprimir la liberación del CGRP por parte de las neuronas trigeminales activadas.⁵⁹

Además, algunos estudios preclínicos recientes, basados en modelos de migraña que permiten anticipar la actividad antimigrañosa, han demostrado que el potente antagonista BIBN4096BS, el cual actúa preferentemente sobre los receptores CGRP-1, posee un gran potencial antimigrañoso.⁶⁰⁻⁶² Este efecto puede deberse a su capacidad para bloquear no sólo la vasodilatación, sino también la transmisión neuronal, según lo observado en los modelos experimentales de migraña.⁶³⁻⁶⁵

Sobre la base de estos hallazgos preclínicos promisorios, el bloqueo de los receptores para CGRP mediante el compuesto BIBN4096BS fue probado en seres humanos y se informó que resulta eficaz como estrategia antimigrañosa en un cuadro agudo, por lo que representa un nuevo enfoque, más específico, para

el tratamiento de las crisis, con perfiles de seguridad y tolerabilidad aceptables.⁶⁶ En especial, la ausencia de efecto vasoconstrictor ofrece la posibilidad real de una opción terapéutica para la migraña aguda en los pacientes con riesgo cardiovascular y cerebrovascular.⁶⁷

Sin embargo, ciertos datos recientes revelaron que ni la aplicación tópica en las meninges ni la administración sistémica del CGRP son capaces de activar o de sensibilizar los receptores meníngeos

para el dolor, aunque pueden causar incremento significativo del flujo sanguíneo dural en las ratas; estos hechos sugieren que los efectos del CGRP sobre las meninges, incluida la vasodilatación, son insuficientes para activar o sensibilizar los nociceptores meníngeos.⁶⁸ Los hallazgos descritos pueden tener trascendencia en la fisiopatología de la migraña y en la interpretación de los mecanismos de acción de los fármacos antimigrañosos, que deberán ser aclarados por futuras investigaciones.

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia* 24(Suppl 2):2-7, 2004.
- Buzzi MG, Moskowitz MA. The trigemino-vascular system and migraine. *Pathol Biol (Paris)* 40(4):313-7, 1992.
- May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 19(2):115-27, 1999.
- Williamson DJ, Hargreaves RJ. Neurogenic inflammation in the context of migraine. *Microsc Res Tech* 53(3):167-78, 2001.
- Geppetti P, Capone JG, Trevisani M, Nicoletti P, Zagli G, Tola MR. CGRP and migraine: neurogenic inflammation revisited. *J Headache Pain* 6(2):61-70, 2005.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 28(2):183-7, 1990.
- Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 33(1):48-56, 1993.
- Goadsby PJ. Neuropeptides and migraine: a useful biological marker? *Cephalalgia* 15(5):333-4, 1995.
- Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, et al. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia* 15(5):384-90, 1995.
- Sarchielli P, Alberti A, Codini M, Floridi A, Gallai V. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia* 20(10):907-18, 2000.
- Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Olesen J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain* 86(1-2):133-8, 2000.
- Tvedskov JF, Lipka K, Ashina M, Iversen HK, Schifter S, Olesen J. No increase of calcitonin gene-related peptide in jugular blood during migraine. *Ann Neurol* 58(4):561-8, 2005.
- Edvinsson L. New therapeutic target in primary headaches - blocking the CGRP receptor. *Expert Opin Ther Targets* 7(3):377-83, 2003.
- Edvinsson L. Clinical data on the CGRP antagonist BIBN4096BS for treatment of migraine attacks. *CNS Drug Rev* 11(1):69-76, 2005.
- Sarchielli P, Pini LA, Zanchin G, et al. Clinical-biochemical correlates of migraine attacks in rizatriptan responders and non-responders. *Cephalalgia* 26(3):257-65, 2006.
- Barbanti P, Fabbri G, Pesare M, Vanacore N, Cerbo R. Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. *Cephalalgia* 22(4):256-9, 2002.
- Barbanti P, Fabbri G, Vanacore N, Pesare M, Buzzi MG. Sumatriptan in migraine with unilateral cranial autonomic symptoms: an open study. *Headache* 43(4):400-3, 2003.
- Thomsen LL, Olesen J. Nitric oxide in primary headaches. *Curr Opin Neurol* 14(3):315-21, 2001.
- Akerman S, Williamson DJ, Kaube H, Goadsby PJ. Nitric oxide synthase inhibitors can antagonize neurogenic and calcitonin gene-related peptide induced dilation of dural meningeal vessels. *Br J Pharmacol* 137(1):62-8, 2002.
- Bellamy J, Bowen EJ, Russo AF, Durham PL. Nitric oxide regulation of calcitonin gene-related peptide gene expression in rat trigeminal ganglia neurons. *Eur J Neurosci* 23(8):2057-66, 2006.
- Iversen HK. Experimental headache in humans. *Cephalalgia* 15(4):281-7, 1995.
- Thomsen LL. Investigations into the role of nitric oxide and the large intracranial arteries in migraine headache. *Cephalalgia* 17(8):873-95, 1997.
- Juhász G, Zsombok T, Modos EA, et al. NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release. *Pain* 106(3):461-70, 2003.
- D'Amico D, Ferraris A, Leone M, et al. Increased plasma nitrites in migraine and cluster headache patients in interictal period: basal hyperactivity of L-arginine-NO pathway? *Cephalalgia* 22(1):33-6, 2002.
- Shukla R, Barthwal MK, Srivastava N, et al. Blood nitrite levels in patients with migraine during headache-free period. *Headache* 41(5):475-81, 2001.
- Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Olesen J. Nitric oxide synthase inhibition in migraine. *Lancet* 349(9049):401-2, 1997.
- Krymchantowski AV, Barbosa JS. Rizatriptan combined with rofecoxib vs. rizatriptan for the acute treatment of migraine: an open label pilot study. *Cephalalgia* 22(4):309-12, 2002.
- Krymchantowski AV, Bigal ME. Rizatriptan versus rizatriptan plus rofecoxib versus rizatriptan plus tofenamic acid in the acute treatment of migraine. *BMC Neurol* 4:10, 2004.
- Saper J, Dahlof C, So Y, et al; Rofecoxib Protocol 162 Study Group. Rofecoxib in the acute treatment of migraine: a randomized controlled clinical trial. *Headache* 46(2):264-75, 2006.
- Krymchantowski AV, Bigal ME. Rofecoxib in migraine. *Expert Rev Neurother* 5(1):55-61, 2005.
- Schuh-Hofer S, Tayfeh M, Reuter U, Dirnagl U, Arnold G. Effects of parecoxib on plasma protein extravasation and c-fos expression in the rat. *Headache* 46(2):276-85, 2006.
- Durham PL, Russo AF. Stimulation of the calcitonin gene-related peptide enhancer by mitogen-activated protein kinases and repression by an antimigraine drug in trigeminal ganglia neurons. *J Neurosci* 23(3):807-15, 2003.
- Edvinsson L, Uddman R. Neurobiology in primary headaches. *Brain Res Brain Res Rev* 48(3):438-56, 2005.
- Reuter U, Bolay H, Jansen-Olesen I, et al. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain* 124(Pt 12):2490-2502, 2001.
- Reuter U, Chiarugi A, Bolay H, Moskowitz MA. Nuclear factor-kappaB as a molecular target for migraine therapy. *Ann Neurol* 51(4):507-16, 2002.
- Sarchielli P, Floridi A, Mancini M, et al. NF-kappaB activity and iNOS expression in monocytes from internal jugular blood of migraine without aura patients during attacks. *Cephalalgia* 26(9):1071-79, 2006.
- Chen F, Demers LM, Shi X. Upstream signal transduction of NF-kappaB activation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 1(2):137-49, 2002.
- Tian B, Brasier AR. Identification of a nuclear factor kappa B-dependent gene network. *Recent Prog Horm Res* 58:95-130, 2003.
- Connelly L, Palacios-Callender M, Ameixa C, Moncada S, Hobbs AJ. Biphasic regulation of NF-kappa B activity underlies the pro- and anti-inflammatory actions of nitric oxide. *J Immunol* 166(6):3873-81, 2001.
- Sarchielli P, Alberti A, Baldi A, et al. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. *Headache* 46(2):200-7, 2006.
- Sarchielli P, Alberti A, Vaiarella L, et al. Chemokine levels in the jugular venous blood of migraine without aura patients during attacks. *Headache* 44(10):961-8, 2004.
- Tran MT, Ritchie MH, Lausch RN, Oakes JE. Calcitonin gene-related peptide induces IL-8 synthesis in human corneal epithelial cells. *J Immunol* 164(8):4307-12, 2000.
- Amann R, Peskar BA. Anti-inflammatory effects of aspirin and sodium salicylate. *Eur J Pharmacol* 447(1):1-9, 2002.
- Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. Feverfew as a preventive treatment for migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 18:704-8, 1998.
- Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH; Investigators. The efficacy and safety of Tanacetum parthenium (feverfew) in migraine prophylaxis—a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. *Cephalalgia* 22(7):523-32, 2002.
- Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO₂-extract (MIG-99) in migraine prevention—a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 25(11):1031-41, 2005.
- Bremner P, Heinrich M. Natural products as targeted modulators of the nuclear factor-kappaB pathway. *J Pharm Pharmacol* 54(4):453-72, 2002.
- Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang X, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 8(2):136-42, 2002.
- Dalkara T, Zervas NT, Moskowitz MA. From spreading depression to the trigeminovascular system. *Neurosci* 27 Suppl 2:S86-90, 2006.
- Arulmani U, Maassens-vandenberg A, Villalon CM, Saxena PR. Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology. *Eur J Pharmacol* 500(1-3):315-30, 2004.
- Durham PL. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache* 46 Suppl 1:S3-8, 2006.
- Durham P, Russo A. New insights into the molecular actions of serotonergic antimigraine drugs. *Pharmacol Ther* 94(1-2):77-92, 2002.
- Peroutka SJ. Neurogenic inflammation and migraine: implications for the therapeutics. *Mol Interv* 5(5):304-11, 2005.
- Cutrer FM, Moskowitz MA. Wolff Award 1996. The actions of valproate and neurosteroids in a model of trigeminal pain. *Headache* 36(10):579-85, 1996.
- Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular activation: an intravital microscopy study. *Br J Pharmacol* 146(1):7-14, 2005.
- Akerman S, Williamson DJ, Kaube H, Goadsby PJ. The effect of anti-migraine compounds on nitric oxide-induced dilation of dural meningeal vessels. *Eur J Pharmacol* 452(2):223-8, 2002.
- Goldstein DJ, Offen WW, Klein EG, et al. Lanepitant, an NK-1 antagonist, in migraine prevention. *Cephalalgia* 21(2):102-6, 2001.
- Diener HC; RPR100893 Study Group. RPR100893, a substance-P antagonist, is not effective in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 23(3):183-5, 2003.

La bibliografía completa puede consultarse en www.siisalud.com

Urotensina II en niños con enfermedades renales: nuevos aportes sobre un antiguo péptido

Urotensin-II in children with renal diseases: New messages from an ancient peptide



Ayşe Balat, Columnista Experta de SIIC
Professor in Pediatrics, Specialist in Pediatric Nephrology
Department of Pediatrics, Medical Faculty, Gaziantep University,
Gaziantep, Turquía



Artículo completo en inglés (*full text*), especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Human urotensin-II (hU-II) is one of the most potent vasoconstrictors in mammals, even more potent than endothelin. It has a wide range of vasoactive properties dependent on the anatomic site and the species studied. Although it is expressed mainly in the brain and spinal cord, it is also detected in other tissues, such as the kidney. It has been recognized for over 30 years, however only recently it has become a major focus of clinical researches. It has been suggested that U-II may have a possible autocrine/paracrine functions in kidney, and may be an important target molecule in studying renal pathophysiology. Previously, we investigated the level of U-II in children with minimal change nephrotic syndrome (MCNS), and to our knowledge there is no study about the possible role of U-II in other childhood glomerulonephritis. We firstly determined the expression of h U-II in kidneys of children with several glomerular diseases. In the lights of literature and our findings, this review describes mainly the possible role of U-II in children with renal diseases and summarizes what is known, and what must be known about the U-II.

Key words: children, glomerulonephritis, nephrotic syndrome, urotensin-II

Resumen

La urotensina II (U-II) humana es uno de los vasoconstrictores más fuertes en los mamíferos, es incluso más potente que la endotelina. Tiene un amplio espectro de propiedades vasoactivas según su localización anatómica y las especies estudiadas. Si bien se expresa fundamentalmente en el cerebro y en la médula espinal, también se la detecta en otros tejidos como el riñón. Aunque se la conoce desde hace más de 30 años, sólo recientemente se transformó en un objetivo principal de las investigaciones clínicas. Se sugirió que la U-II podría tener funciones autocrinas/paracrinas en el riñón y que podría ser una importante molécula blanco en el estudio de la fisiopatología renal. Con anterioridad investigamos el nivel de U-II en niños con síndrome nefrótico de cambios mínimos (SNCM) y según nuestro conocimiento no existe ningún estudio acerca del posible papel de la U-II en otras glomerulonefritis infantiles. En primer lugar determinamos la expresión de la U-II en riñones de niños con varias enfermedades glomerulares. En función de la literatura y de nuestros hallazgos, en esta revisión se describe esencialmente el posible papel de la U-II en niños con enfermedades renales y se resumen los conocimientos disponibles y lo que resta saber acerca de la U-II.

Palabras clave: niños, glomerulonefritis, síndrome nefrótico, urotensina II

La urotensina humana II (hU-II), un péptido cíclico de 11 aminoácidos, se aisló por primera vez de un extracto de urófisis del gobio; tiene un amplio espectro de propiedades vasoactivas que dependen de la localización anatómica y de las especies estudiadas.¹ Si bien se lo conoce desde hace más de 30 años, sólo recientemente surgió como un objetivo principal en investigación clínica.² El ARN mensajero de la prepro-urotensina-II se expresa esencialmente en el cerebro y la médula espinal pero también se detecta en otros tejidos, como riñón, bazo, intestino delgado, timo, próstata, hipófisis y glándula suprarrenal,³ placenta, cordón umbilical y células endocárdicas, endoteliales y epiteliales renales.⁴

Recientemente se vio que la U-II es un ligando para el receptor acoplado a la proteína G, GPR14; por lo que se sabe a la fecha es el péptido vasoconstrictor más potente en ciertos lechos vasculares de mamíferos, es diez veces más potente que la endotelina.^{1,5} Circula en el plasma de los individuos sanos; actúa como una hormona circulante vasoactiva² y localmente como un factor paracrino o autocrino en la regulación cardiovascular.^{2,6}

Si bien algunos estudios evaluaron los niveles plasmáticos de la U-II en distintas enfermedades, entre ellas hipertensión,⁷ insuficiencia cardíaca congestiva,^{8,9} insuficiencia renal,² síndrome nefrótico con cambios mínimos (SNCM)¹⁰ y preeclampsia-eclampsia,¹¹ se sabe poco acerca de las acciones de este péptido en el riñón, un órgano que tiene un papel central en la homeostasis cardiovascular. Se sugirió que la U-II podría ser un mediador importante en la regulación de la función cardiovascular y renal y sería un péptido interesante para investigar en el futuro; se re-

quiere más investigación para caracterizar la función de la U-II en la salud y en la enfermedad.^{2,10,12,13}

En el riñón, la U-II tiene efectos vasodilatadores y natriuréticos. Después de la infusión de hU-II sintética en la arteria renal de ratas anestesiadas se observa aumento del flujo sanguíneo renal (FSR) y del índice de filtración glomerular (IFG); efectos que pueden ser bloqueados por completo por un inhibidor de la sintasa de óxido nítrico.¹³ Algunos estudios mostraron que la disfunción renal afecta los niveles de U-II. Se vio que la concentración plasmática de U-II aumenta en la insuficiencia renal,² en la insuficiencia cardíaca congestiva,^{8,9} en la diabetes mellitus¹⁴ y en la hipertensión sistémica.⁷ Se encontró que los niveles plasmáticos estaban elevados en pacientes con disfunción renal –al doble en enfermos no dializados y tres veces en pacientes en hemodiálisis.²

Si bien se refirió que la U-II tiene participación en la permeabilidad vascular de órganos específicos, incluidos los riñones,¹⁵ no existen datos sobre el nivel de este péptido vasoactivo en las enfermedades glomerulares de la infancia. Recientemente demostramos por primera vez que la U-II estaba presente en muestras de plasma y en orina de 26 niños con síndrome nefrótico con cambios mínimos (SNCM).¹⁰ Se observaron cambios importantes en los períodos de recaída y remisión. Las concentraciones plasmáticas de la U-II durante la recidiva fueron significativamente inferiores a las registradas durante la remisión y en los controles, mientras que los niveles urinarios de U-II fueron más altos en la recaída que en la remisión (Tabla 1).

El nivel plasmático de la U-II mostró una correlación positiva significativa con la concentración plasmática de albúmina durante la remisión ($r = 0.52$; $p = 0.006$). Sin embargo, no hubo correlación entre la magnitud de la proteinuria y los niveles plasmáticos o urinarios de la U-II y no pudimos detectar ninguna relación entre los niveles de la U-II y otros parámetros clínicos o de laboratorio (como la edad en el momento de la aparición de la enfermedad, el número de recaídas, el tiempo hasta la remisión, la pre-

Recepción: 2/10/2006 - Aprobación: 5/5/2007

Primera edición, www.siic.salud.com: 8/6/2007

Agradecimiento: A Metin Karakök, del Departamento de Patología de la Universidad de Gaziantep, por su ayuda en la obtención de las figuras.

Enviar correspondencia a: Ayşe Balat, Department of Pediatrics, Medical Faculty, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Turquía.

sión arterial, la concentración de creatinina en suero y los parámetros hematológicos).

En nuestra opinión, sólo existen unas pocas razones posibles para explicar la elevada excreción urinaria de U-II. Una de ellas es la pérdida de U-II por orina ya que los niveles en plasma estaban marcadamente disminuidos en la recidiva y aumentados en los períodos de remisión en los mismos pacientes. Otra explicación posible es que el riñón sea un órgano principal en la síntesis de U-II. Debido a que se observó que los túbulos contorneados distales y las células endoteliales de los capilares renales producen U-II,¹⁶ la excreción urinaria de U-II podría derivar en parte del tejido renal. Sin embargo, a partir de este estudio no pudimos determinar el sitio (o los sitios) exacto de síntesis renal.¹⁰

Otro hallazgo interesante en este estudio es que los niveles de U-II en plasma durante la recaída y la concentración urinaria durante la recidiva y la remisión fueron inferiores a los de los controles. Aunque las muestras se tomaron durante un período sin tratamiento con esteroides, la mayoría de los pacientes (20/26) tenía enfermedad establecida y con recidivas frecuentes. Propusimos que los niveles urinarios más bajos respecto de los controles podrían obedecer al efecto residual supresor de los corticoides. Sin embargo, a partir de nuestro estudio no se pudo concluir que los esteroides suprimen la U-II.¹⁰ Esta hipótesis requiere estudios futuros más minuciosos y considero que puede ser otro tema interesante para investigar.

En dicho estudio¹⁰ en todos nuestros pacientes se realizó el diagnóstico de SNCM, la forma más benigna de las enfermedades glomerulares de la niñez, y supusimos que los cambios mar-

Tabla 1. Niveles urinarios y plasmáticos de urotensina (U-II) en niños con síndrome nefrótico con cambios mínimos y controles.

Grupos (n)	U-II plasmática (pg/ml)	U-II urinaria (pg/mg creatinina en orina)
Recaída (26)	20.11 ± 14.43*1	37.31 ± 28.43*4
Remisión (26)	38.94 ± 23.86*2	31.09 ± 21.10*5
Controles (16)	54.85 ± 38.49*3	57.13 ± 32.39*6

*1 vs. *2 p = 0.001; *1 vs. *3 p = 0.002; *2 vs. *3 p = 0.143; *4 vs. *5 p = 0.001; *4 vs. *6 p = 0.036; *5 vs. *6 p = 0.002.

cados en los niveles plasmáticos y urinarios de U-II durante la recaída podrían ser consecuencia de la proteinuria importante y que no tendrían un papel sustancial en las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la enfermedad. Por lo tanto, sería interesante investigar el posible papel de este péptido en niños con otras enfermedades glomerulares, distintas del SNCM.

Evaluamos un total de 50 biopsias de 50 niños con diversas enfermedades renales, entre ellas, 24 pacientes con enfermedad membranoproliferativa y en 6 con nefropatía membranosa (NM), 5 con nefropatía por IgA (NlgA), 5 con nefritis de Henoch-Schönlein (NHS), 4 con glomerulonefritis aguda posestreptocócica (GNAPE), 3 con glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS) y 3 con lupus eritematoso sistémico (LES). Se utilizaron como controles muestras de tejido renal *post mortem*, obtenidas de 6 niños sin anomalías renales. Todos los hallazgos que presento de aquí en más se refieren a trabajos no publicados.

Rutinariamente se realizó estudio de inmunofluorescencia y microscópico para establecer el diagnóstico histológico. Se emplearon los anticuerpos hU-II (Phoenix Peptide # 071-05, EE.UU.). La positividad en los túbulos proximales, distales y colectores, en los capilares renales, en las cápsulas de Bowman, en los capilares glomerulares, en las membranas basales, en el mesangio y en el intersticio se clasificó como débil (+), moderada (++) o grave (+++). Al menos dos patólogos en forma completamente ciega realizaron los estudios. Se determinaron los valores de presión arterial (PA, mm Hg), proteinuria (mg/m²/hora), hematuria, creatinina sérica y los niveles de electrolitos.

En riñón humano normal se comprobó una expresión leve de hU-II en glomérulos, mientras que hubo una fuerte expresión en los túbulos proximales, túbulos distales y conductos colectores (Figura 1). A diferencia de los riñones normales, en los riñones de niños con glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) hubo inmunorreactividad más intensa de U-II en la membrana basal glomerular (MBG), en el mesangio glomerular, en la cápsula de Bowman y en los túbulos (p < 0.05; Figura 2) (trabajo no publicado). Llamativamente, también observamos inmunorreactividad de U-

II en las lesiones en semiluna (SL) (Figura 3). La PA sistólica se correlacionó positivamente con la expresión mesangial de U-II (p = 0.042; r = 0.418), mientras que la PA diastólica se correlacionó con la expresión endotelial de U-II (p = 0.021; r = 0.469) en la GNMP (trabajo no publicado).

En niños con NM, la U-II se observó principalmente en la MBG y en la cápsula de Bowman (p < 0.05; Figura 4). Observamos inmunorreactividad de U-II más densa en los túbulos distales (p = 0.030), endotelio (p = 0.009) y mesangio (p = 0.002) en niños con GNMP respecto de pacientes con NM. La PA diastólica se correlacionó positivamente con la expresión de la U-II en la cápsula de Bowman (p = 0.000; r = 1) en niños con NM (trabajo no publicado).

No existen datos suficientes acerca del papel preciso de la U-II en las enfermedades renales; éste es el primer trabajo que demuestra la presencia de U-II por inmunohistoquímica (IHC) en niños con diversas patologías del riñón. Shenouda y col.¹⁶ demostraron que la U-II se expresaba esencialmente en las células epiteliales de los túbulos y conductos, con la mayor intensidad en los túbulos contorneados distales, en riñones humanos normales. Se vio inmunorreactividad moderada de U-II en las células endoteliales de los capilares renales pero sólo se observó inmunorreactividad focal en las células endoteliales de los glomérulos. Observamos los mismos resultados en los riñones normales en nuestro estudio. Estos hallazgos sugieren que la hU-II puede contribuir a la fisiopatología de los riñones de seres humanos.

Recientemente, algunos estudios sugirieron un posible papel de la U-II en fisiología humana. En peces, la U-II regula el transporte de sodio en la membrana, influye en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa¹⁷ y aumenta la secreción de cortisol.¹⁸ La U-II estimula la proliferación de las células de músculo liso vascular (CMLV)¹⁹ y el efecto mitogénico sobre las CMLV es sinérgico con el de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas.²⁰ Curiosamente, se demostró que la U-II actúa como un mitógeno en la línea de células epiteliales renales porcinas (LLCPK1).²¹

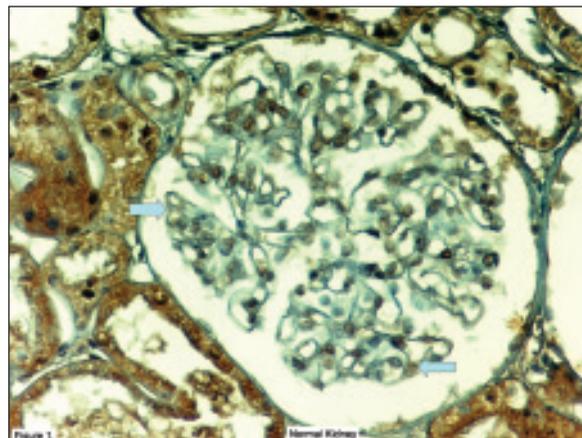


Figura 1. Localización de la inmunorreactividad de la U-II (color marrón) en riñón humano normal. Fijación débil en glomérulos, expresión abundante de U-II en los túbulos. Flechas gruesas: fijación débil; flecha negra: fijación fuerte.

Se sugirió que la U-II podría ser un mediador fisiológico importante del tono vascular y de la presión arterial en los seres humanos⁵ y que modularía el transporte transepitelial de Na/Cl en peces (epitelio de piel, opérculo, intestino y vejiga) y por lo tanto se propuso que la U-II podría tener una función en la regulación osmótica en mamíferos.²² También es un agente vasoconstrictor extremadamente fuerte en los vasos sanguíneos renales de primates, más potente que la endotelina 1.²³ Si se tiene en cuenta la correlación positiva entre la PA y la intensidad de la expresión de la U-II en el endotelio y el mesangio, es razonable sugerir que la U-II podría tener un papel importante en la regulación de la PA en la GNMP.

Aunque en un estudio experimental,¹⁵ también se sugirió que la U-II tendría un papel en la permeabilidad vascular en órganos específicos, incluso en riñones; no hay datos acerca del nivel o de la expresión de este péptido vasoactivo en las enfermedades glomerulares de la infancia. Se sabe que los componentes activados del sistema inmune inician la mayoría de las formas de las glomerulonefritis en los seres humanos.²⁴ Esencialmente, existen

dos mecanismos posibles en las glomerulonefritis primarias: interacción del anticuerpo con antígenos *in situ* en los glomérulos y unión del anticuerpo a antígenos solubles en la circulación, seguida del depósito de los inmunocomplejos en glomérulos.²⁴ El segundo mecanismo inmunológico del daño glomerular incluye la cascada de mediadores inflamatorios que son reclutados y que propagan la lesión renal después de un ataque glomerular primario. Algunos de estos mediadores tienen papeles centrales mientras que otros pueden agravar las lesiones glomerulares.²⁴ La mayoría de los mediadores secundarios incluyen citoquinas y factores de crecimiento, metabolitos reactivos del oxígeno, lípidos bioactivos (PAF y eicosanoides), proteasas y sustancias vasoactivas como la endotelina y el óxido nítrico.²⁴

Debido a que la U-II es un péptido vasoactivo que se expresa sustancialmente en los glomérulos en la GNMP y en la NM es razonable sugerir que la U-II puede tener un papel en este proceso, probablemente en los mecanismos inmunológicos secundarios de daño renal a través de una acción paracrina o endocrina. También se refirió que la U-II es un vasodilatador dependiente del óxido nítrico y un péptido natriurético en el riñón de las ratas.¹³ La expresión abundante de hU-II en los túbulos proximales y distales de los niños (pacientes y controles) también sugiere una posible función endocrina de la U-II en el destino de los electrolitos.

Curiosamente, también observamos inmunorreactividad abundante de U-II en las SL de las biopsias de algunos enfermos (trabajo no publicado). Las SL están compuestas por células grandes, edematizadas que surgen de macrófagos de origen hematológico y de células epiteliales parietales nativas.²⁵ A medida que el tiempo transcurre, las SL celulares son progresivamente reemplazadas por fibroblastos y, en los estadios más avanzados, el componente fibroblástico es reemplazado por completo por material colágeno laminar con pocas células remanentes.²⁶ Los estudios recientes sugirieron un papel mitogénico de la U-II a través de la inducción de la proliferación de células de músculo liso;^{19,20} además, se vio

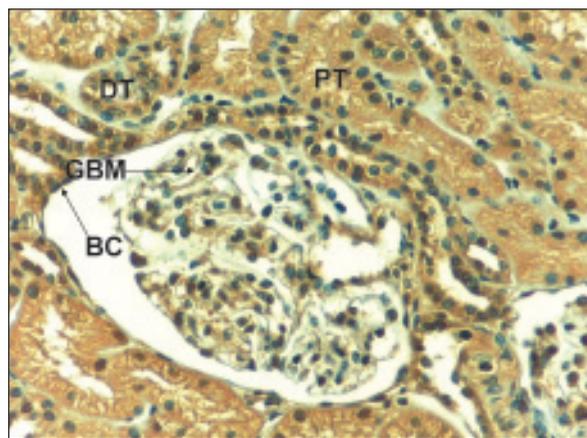


Figura 2. Localización de la inmunorreactividad de la U-II en la glomerulonefritis membranoproliferativa. Fijación en la membrana basal glomerular, en el mesangio, en la cápsula de Bowman y en los túbulos. GBM: membrana basal glomerular; BC: cápsula de Bowman; M: mesangio; PT: túbulos proximales; DT: túbulos distales.

que induce el depósito de colágeno por fibroblastos.²⁷ Aunque en este estudio no pudimos detectar qué célula o células de las SL producen la U-II consideramos que también podrían tener un papel importante en la formación de las SL.

La NM es una enfermedad mediada por anticuerpos, de patogenia incierta e imprecisa. Sin embargo, la hipótesis de que es una enfermedad autoinmune del riñón y de que los depósitos inmunes subepiteliales se forman *in situ* con un antígeno glomerular endógeno es atractiva.²⁸ Los depósitos densos en la microscopía electrónica generalmente se localizan en el lugar de la hendidura del diafragma y del espacio subepitelial, mientras que no se observan depósitos densos en el espacio subendotelial o en el mesangio; la hipertensión en el momento de inicio se asocia con una evolución menos favorable en la NM.²⁸ En nuestro estudio, la expresión de hU-II se detectó fundamentalmente en la MBG y en la cápsula de Bowman y hubo una fuerte correlación positiva entre la PA diastólica y la intensidad de la expresión de U-II en la cápsula de Bowman. Estos hallazgos motivan dos preguntas inte-

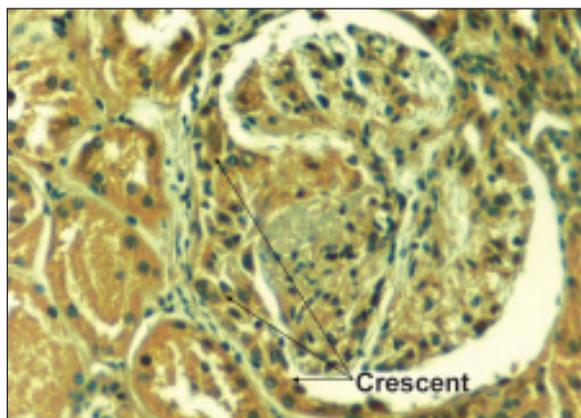


Figura 3. Localización de la inmunorreactividad de la U-II en las lesiones en semiluna.

resantes: ¿puede la U-II tener algún papel en la formación de estos depósitos al actuar como un factor mitogénico? y ¿tendría algún papel en el curso clínico de la NM al regular la PA? Sin embargo, es difícil responder estas preguntas con nuestro estudio, las hipótesis deben ser evaluadas en investigaciones futuras.

En los riñones de 5 niños con nefritis de Henoch-Schönlein (NHS) (Figura 5) y en 5 pacientes con nefropatía por IgA (NlgA) (Figura 6), similares entre sí, se comprobó inmunorreactividad más densa de U-II en la membrana basal glomerular (MBG), en el mesangio glomerular, en la cápsula de Bowman y en los túbulos proximales y distales. También observamos inmunorreactividad de U-II en las SL en niños con NHS (trabajo no publicado).

La patogenia de la NlgA y de la NHS no se conoce.²⁹ En las biopsias renales de enfermos con NHS se observan dos tipos básicos de lesión glomerular: proliferación mesangial, adhesiones capsulares y formación de SL epiteliales. Los estudios en animales mostraron un papel esencial de las citoquinas y de los factores de crecimiento (particularmente PDGF y TGF- β) en la inducción y resolución de la lesión mesangial y además existen indicios de que estas moléculas también están involucradas en la NlgA.²⁹ El patrón semejante de expresión de la U-II en la NHS y en la NlgA sugiere que la U-II también tendría una participación en la inflamación mesangial y en la formación de SL, tal como mencionamos con anterioridad. Sería interesante aumentar el número de estos pacientes y analizar la correlación entre la U-II y los hallazgos clínicos y de laboratorio de la NHS y de la NlgA.

En tres enfermos con glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) el depósito de la U-II fue similar al de pacientes con GNMP (esencialmente en la MBG y en el mesangio), pero es de destacar que también hubo una expresión abundante de U-II en las áreas escleróticas (Figura 7). La patogenia de la glomeruloesclerosis todavía no se conoce.³⁰ Varios factores, citoquinas y factores de crecimiento, la hiperlipidemia y la activación de plaquetas se asocian con aumento de la producción de matriz mesangial por parte de las células residentes. Varios datos demuestran que el creci-

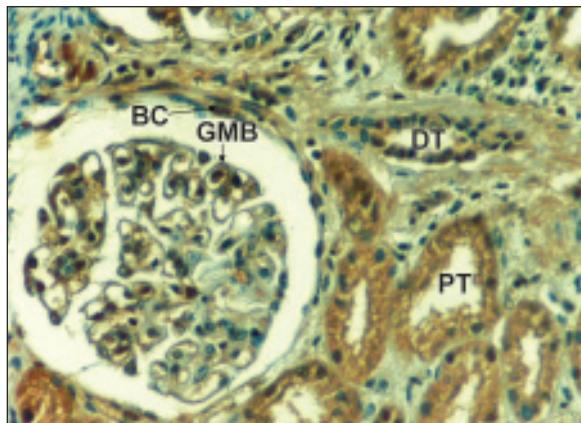


Figura 4. Localización de la inmunorreactividad de la U-II en la membrana basal glomerular y en la cápsula de Bowman en la glomerulonefritis membranosa. GBM: membrana basal glomerular; BC: cápsula de Bowman; M: mesangio; PT: túbulos proximales; DT: túbulos distales.

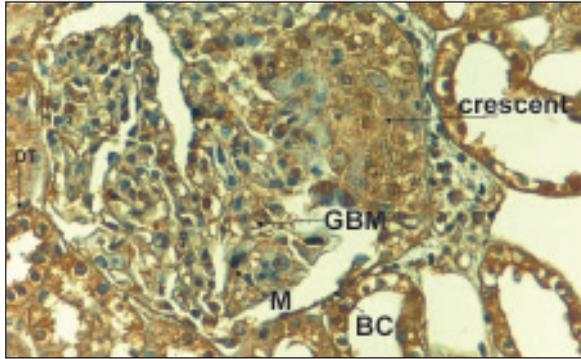


Figura 5. Localización de la inmunoreactividad de la U-II en la membrana basal glomerular, mesangio, cápsula de Bowman y túbulos en la nefritis de Henoch-Schönlein. GBM: membrana basal glomerular; BC: cápsula de Bowman; M: mesangio; PT: túbulos proximales; DT: túbulos distales.

miento glomerular anormal se asocia con la esclerosis glomerular.³⁰ Si se tiene en cuenta la expresión abundante de U-II en las áreas escleróticas podemos sugerir que la U-II también participa en la progresión de la esclerosis glomerular, probablemente como un factor de crecimiento o como un péptido inflamatorio. Esta hipótesis deberá ser evaluada en el futuro.

Cuatro de nuestros pacientes con LES tuvieron glomerulonefritis proliferativa difusa (clase IV de la OMS). Hubo expresión abundante de U-II en MBG, mesangio, cápsula de Bowman, endotelio y túbulos (Figura 8). Si bien el número de enfermos es muy pequeño, se constató una fuerte correlación entre la magnitud de la hematuria y la intensidad de la expresión de U-II en mesangio ($p = 0.000$; $r = 1$) (trabajo no publicado). Uno de estos pacientes tuvo una fuerte expresión de U-II en el endotelio; la enferma no respondió a los corticoides, a la ciclofosfamida, a la ciclosporina A ni a la plasmaféresis. El pronóstico fue muy desfavorable. La pregunta que surge es: ¿representa el depósito endotelial de U-II un factor de pronóstico adverso en pacientes con LES? Pienso que los estudios futuros con mayor número de enfermos podrán ayudar a encontrar una respuesta.

En niños con glomerulonefritis aguda posestreptocócica (GNAPE), la expresión de U-II se observó fundamentalmente en la MBG, en el mesangio (como depósitos focales segmentarios), en la cápsula de Bowman, en las SL, en los túbulos distales y en los túbulos colectores (Figura 9). La lesión glomerular aparente en la GNAPE puede estar relacionada en gran medida con los cambios en los factores físicos que determinan el flujo sanguíneo glomerular.²⁶ Las citoquinas y los radicales de oxígeno liberados en el proceso inflamatorio parecen disminuir el flujo sanguíneo glomerular y modificar la permeabilidad de la membrana basal.²⁶ Si se considera el efecto de la U-II sobre el IFG y el FSR^{13,16} y la expresión abundante en las muestras de nuestros pacientes, podemos sugerir que la U-II tiene un papel importante en la regulación del IFG, FSR y probablemente de la PA de los niños con GNAPE. Por lo tanto, una búsqueda esencial tiene que ver con la evaluación de

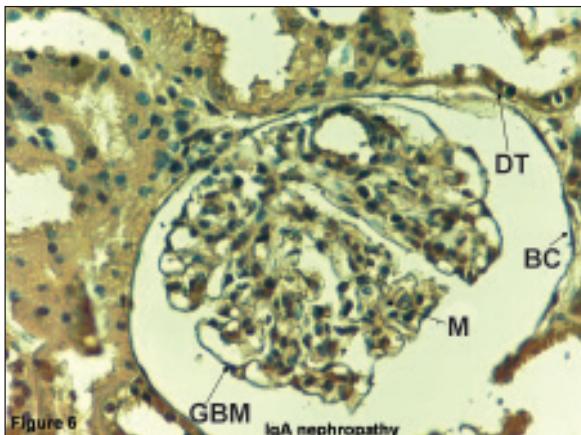


Figura 6. Localización de la inmunoreactividad de la U-II en la membrana basal glomerular, en el mesangio, en la cápsula de Bowman y en los túbulos en la nefropatía por IgA. GBM: membrana basal glomerular; BC: cápsula de Bowman; M: mesangio; PT: túbulos proximales; DT: túbulos distales.

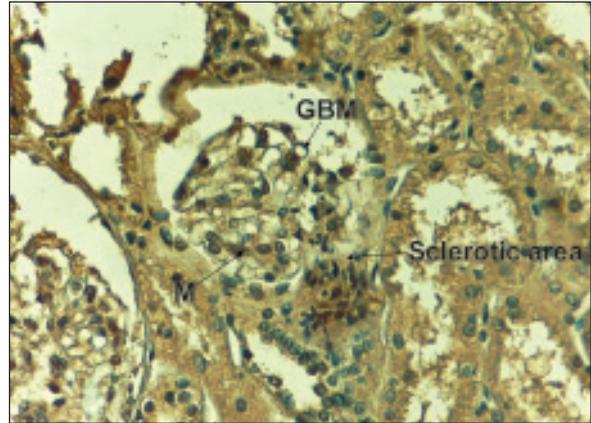


Figura 7. Localización de la inmunoreactividad de la U-II en la glomerulosclerosis focal y segmentaria. Nótese la expresión abundante de la U-II en áreas escleróticas. GBM: membrana basal glomerular; BC: cápsula de Bowman; M: mesangio; PT: túbulos proximales; DT: túbulos distales.

los niveles plasmáticos y urinarios de U-II en esos niños y buscar la correlación entre los hallazgos clínicos y de laboratorio.

Tal como mencionamos con anterioridad, la U-II puede ser un

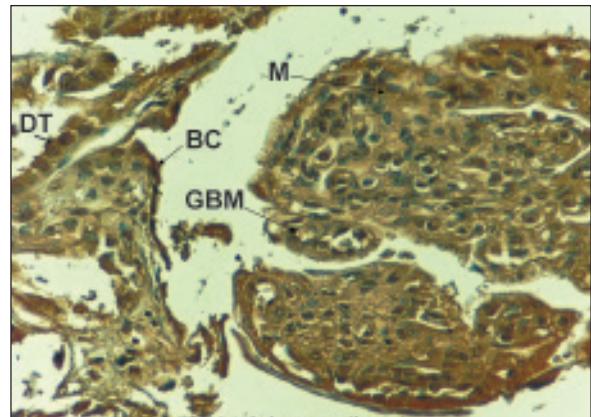


Figura 8. Expresión abundante de la inmunoreactividad de la U-II en la membrana basal glomerular, mesangio, cápsula de Bowman, endotelio y túbulos en el lupus eritematoso sistémico. GBM: membrana basal glomerular; BC: cápsula de Bowman; M: mesangio; PT: túbulos proximales; DT: túbulos distales.

importante mediador en la regulación de la función cardiovascular y renal. Recientemente también se vio que la inhibición de la U-II aumenta el flujo sanguíneo renal y retrasa la evolución de la proteinuria y del daño renal en ratas diabéticas.³¹ La creación de antagonistas de los receptores de urotensina podría ayudar a comprender el papel fisiopatológico de la U-II en varias enfermedades.

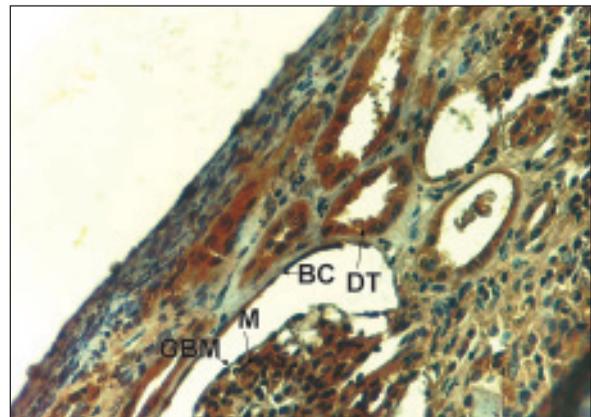


Figura 9. Localización de la inmunoreactividad de la U-II en la membrana basal glomerular, mesangio (como depósito focal y segmentario), en la cápsula de Bowman, en las semilunas y en los túbulos en la glomerulonefritis aguda posestreptocócica. GBM: membrana basal glomerular; BC: cápsula de Bowman; M: mesangio; PT: túbulos proximales; DT: túbulos distales.

En resumen, previamente demostramos que la U-II estaba presente en muestras de sangre y de orina de niños con SNCM y ahora mostramos por primera vez la expresión abundante del péptido hU-II en los glomérulos, en la cápsula de Bowman, en el mesangio, el endotelio y los túbulos del riñón de niños con distintas enfermedades renales.

Todavía no se sabe si estos cambios son primarios o secundarios a las condiciones patológicas pero los hallazgos sugieren la posible participación de este péptido vasoactivo y mitogénico en la fisiopatología de la glomerulonefritis infantil. Se necesitan estudios detallados para definir el papel exacto de este péptido en niños con enfermedades renales.

La autora manifiesta que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Pearson D, Shively JE, Clark BR, Geschwind II, Barkley M, Nishioka RS, Bern HA. Urotensin-II: a somatostatin like-peptide in the caudal neurosecretory system of fishes. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:5021-5024, 1980.
- Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Satoh F, Ito S, Kimura Y, Sasano H, Murakami O. Role of urotensin II in patients on dialysis. *Lancet* 358:810-811, 2001.
- Coulouarn Y, Lihmann I, Jegou S, Anouar Y, Tostivint H, Beauvillain JC, Conlon JM, Bern HA, Vaudry H. Cloning of the cDNA encoding the urotensin II precursor in frog and human reveals intense expression of the urotensin II gene in motoneurons of the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:15803-15808, 1998.
- Maguire JJ, Kuc RE, Wiley KE, Klein MJ, Davenport AP. Cellular distribution of immunoreactive urotensin-II in human tissues with evidence of increased expression in atherosclerosis and a greater constrictor response of small compared to large coronary arteries. *Peptides* 25(10):1767-74, 2004.
- Affolter J, Webb DJ. Urotensin II: a new mediator in cardiopulmonary regulation? *Lancet* 358:774-775, 2001.
- Bottrill FE, Douglas SA, Hiley CR, White R. Human urotensin-II is an endothelium-dependent vasodilator in rat small arteries. *Br J Pharmacol* 130:1865-1870, 2000.
- Cheung BM, Leung R, Man YB, Wong LY. Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension. *J Hypertens* 22(7):1341-1344, 2004.
- Russell FD, Meyers D, Galbraith AJ, Bett N, Toth I, Kearns P, Molenaar P. Elevated plasma levels of human urotensin-II immunoreactivity in congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H1576-H1581, 2003.
- Lapp H, Boerigter G, Costello-Boerigter LC, Jaekel K, Scheffold T, Krakau I, Schramm M, Guelker H, Stasch JP. Elevated plasma human urotensin-II-like immunoreactivity in ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 94:93-97, 2004.
- Balat A, Pakir H, Gök F, Anarat R, Sahinoz S. Urotensin-II levels in children with minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20:42-45, 2005.
- Balat O, Aksoy F, Kutlar I, Ugur MG, Iykosker H, Balat A, Anarat R. Increased plasma levels of Urotensin-II in preeclampsia-eclampsia: a new mediator in pathogenesis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 120(1):33-38, 2005.
- Ong KL, Lam KSL, Cheung BMY. Urotensin-II: Its function in health and its role in disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 19:65-75, 2005.
- Zhang AY, Chen YF, Zhang DX, Yi FX, Qi J, Andrade-Gordon P, De Garavilla L, Li PL, Zou AP. Urotensin-II is a nitric oxide-dependent vasodilator and natriuretic peptide in the rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 285(4):F792-F798, 2003.
- Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Ito S, Murakami O. Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus. *Clin Sci* 104(1):1-5, 2003.
- Gendron G, Simard B, Gobeil F, Sirois P, D'Orleans-Juste P, Regoli D. Human urotensin-II enhances plasma extravasation in specific vascular districts in Wistar rats. *Can J Physiol Pharmacol* 82:16-21, 2004.
- Shenouda A, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Localization of urotensin-II immunoreactivity in normal human kidneys and renal carcinoma. *J Histochem Cytochem* 50:885-889, 2002.
- Bern HA, Pearson D, Larson BA, Nishioka RS. Neurohormones from fish tails: the caudal neurosecretory system. I. «Urophysiology» and the caudal neurosecretory system in fishes. *Recent Prog Horm Res* 41:533-552, 1985.
- Kelsall CJ, Balment RJ. Native urotensins influence cortisol secretion and plasma cortisol concentrations in the euryhaline flounder, *Platichthys flesus*. *Gen Comp Endocrinol* 112:210-219, 1998.
- Sauzeau V, Le ME, Bertoglio J, Scalbert E, Pacaud P, Loirand G. Human urotensin-II induced contraction and arterial smooth muscle cell proliferation are mediated by RhoA and Rho kinase. *Circ Res* 88:1102-1104, 2001.
- Watanebe T, Pakala R, Katagiri T, Benedict CR. Synergistic effect of urotensin-II with mildly oxidized LDL on DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 104:16-18, 2001.
- Matsushita M, Shichiri M, Fukui N, Ozawa N, Yoshimoto T, Takasu N, Hirata Y. Urotensin-II is an autocrine/paracrine growth factor for the porcine epithelial cell line, LLCPK1. *Endocrinology* 144(5):1825-1831, 2003.
- Loretz CA, Howard ME, Siegel AJ. Ion transport in goby intestine: cellular mechanism of urotensin-II stimulation. *Am J Physiol* 249:G 284-293, 1985.
- Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyar NV, Romanic AM, Loudon CS, Foley JJ, Sauermech CF, Coatney RW, Ao Z, Disa J, Holmes SD, Stadel JM, Martin JD, Liu WS, Glover G, Wilson S, McNulty DE, Ellis CE, Elshourbagy NA, Shabon U, Trill JJ, Hay DW, Ohlstein EH, Bergsma DJ, Douglas SA. Human urotensin- II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR 14. *Nature* 401:282-286, 1999.
- Eddy AA. Immune mechanisms of glomerular injury. In: *Pediatric Nephrology*. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, pp. 641-668, 1999.
- Rosen S. Crescentic glomerulonephritis. Occurrence, mechanisms and prognosis. *Pathol Annu* 10:37-61, 1975.
- Cole BR, Salinas-Madrigal L. Acute proliferative glomerulonephritis and crescentic glomerulonephritis. In: *Pediatric Nephrology*. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, pp. 669-689, 1999.
- Tzanidis A, Hannan RD, Thomas WG, Onan D, Autelitano DJ, See F, Kelly DJ, Gilbert RE, Krum H. Direct actions of urotensin II on the heart: implications for cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Res* 93:246-253, 2003.
- Makker SP. Membranous glomerulonephropathy. In: *Pediatric Nephrology*. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, pp. 719-730, 1999.
- White RHR, Yoshikawa N, Feehally J. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. In: *Pediatric Nephrology*. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, pp. 691-706, 1999.
- Niaudet P. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. In: *Pediatric Nephrology*. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, pp. 749-763, 1999.
- Clozel M, Hess P, Qiu C, Ding SS, Rey M. The urotensin-II receptor antagonist palosuran improves pancreatic and renal function in diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 316(3):1115-1121, 2006.

Modernos conceitos (conceptos) no controle da ascariíase com enfoque no tratamento

Modern concepts in the control of ascariasis with focus on treatment



Cristiano Lara Massara, Columnista Experto de SIIC
Pesquisador, Vice Chefe do Laboratório de Helmintoses
Intestinais Centro de Pesquisa René Rachou, Fundação Oswaldo
Cruz, Belo Horizonte, Brasil



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

*Infection with *Ascaris lumbricoides* constitutes the most common helminthic disease worldwide. This fact by itself demonstrates the public health importance of this infection. Furthermore, children of ages between 5 and 10 years constitute the most infected group. Many of these individuals present a delay on physical and mental development in case of light and moderate infections. Patients with heavy infections may present clinical manifestations of different severity including death. One of the most important barriers in the control of this disease is related to its geographic distribution. Most of the infections occur in sub-tropical and tropical regions, where most developing countries are located. Furthermore, the total number of infected individuals is raising and unfortunately, the effects of treatment are not long-lasting or permanent. Therefore, efficient strategies which combine this treatment, which is cheap, save and effective, with sanitation and health education in order to achieve long-lasting positive results through infrastructural development and increased awareness of the population and its leaders is needed to achieve better control of these diseases.*

Key words: control, health education, treatment, ascariasis, *Ascaris lumbricoides*

Resumo

A ascariíase é a infecção (*infección*) mais comum entre as helmintoses. Este fato (*hecho*) já é suficiente para mostrar a importância desta doença (*de esa enfermedad*) para a saúde pública. O grupo mais infectado são (*son*) escolares entre 5 e 10 anos. Estes indivíduos apresentam atraso no desenvolvimento cognitivo e físico ao longo (*a lo largo*) da vida, se infectados com cargas baixas (*bajas*) ou médias. Em caso de infecção com cargas altas, este fato se agrava, apresentando sintomas clínicos que podem ser graves e levar até (*hasta ocasionar*) a morte. Como o número absoluto dos infectados está aumentando, especialmente em áreas tropicais e subtropicais, onde (*donde*) se encontram (*se ubican*) a maioria (*mayoría*) dos países em desenvolvimento, um dos (*uno de los*) pilares para conter (*contener*) esta endemia é o tratamento. Infelizmente os efeitos só do tratamento não são (*no son*) permanentes. Por isso, são necessárias estratégias eficazes para combinar este tratamento eficiente, barato e seguro com saneamento e educação em saúde, para obter (*obtener*) resultados positivos permanentes através de desenvolvimento da infra-estrutura e conscientização (*concientización*) da população e de seus líderes.

Palavras-chave: controle, educação em saúde, tratamento, ascariíase, *Ascaris lumbricoides*

Introdução

A infecção humana pelo *Ascaris lumbricoides* ocorre em mais de 150 países^{1,2} resultando em uma estimativa global de 1.5 bilhões (*billones*) de pessoas (*personas*) albergando o parasito.³ A maioria destas infecções ocorre (*tiene lugar*) na Ásia (73%), seguida pela África (12%) e América Latina (8%).⁴ As condições climáticas têm um importante papel na disseminação desta infecção. Geralmente a prevalência é baixa em regiões áridas e, alta, onde o clima é quente (*caliente*) e úmido (*húmedo*), sendo estas condições ideais para o embrionamento e sobrevivência dos ovos (*huevos*). Entretanto, regiões com saneamento básico precário e altas concentrações populacionais (*poblacionales*), contribuem para um aumento da prevalência e conseqüentemente um aumento da carga parasitária.

Prevalência e carga parasitária

De acordo com Crompton (1994)⁵ a prevalência da ascariíase é definida como o número de pessoas, na população, com ovos de *Ascaris* nas fezes. As estimativas (*estimaciones*) mais recentes mostram uma prevalência global de 24%. Apesar dos avanços na medicina, a prevalência global da ascariíase permaneceu (*quedó*) a mesma nos últimos 50 anos.⁶

O aumento da população mundial neste período significa também um aumento do número absoluto de pessoas infectadas. Nos países industrializados, incluindo aqueles (*incluyendo aquellos*) recentemente industrializados, a infecção pelo (*por*)

Ascaris spp. não é significativa. Dado este fato, e a prevalência global permanecendo (*quedando*) constante nas últimas décadas, um aumento da prevalência tem que ser registrado em países em desenvolvimento. A razão (*El motivo*) para esta mudança (*cambio*) está baseada no aumento da urbanização sem saneamento nestes países. No entanto, quando se trata de prevalência global, tem que ter em mente que ela é baseada em estimativas de diferentes prevalências que variam de país para país e dentro de um mesmo país entre comunidades ou regiões (*regiones*).

De acordo com a literatura, a carga parasitária significa o número de vermes (vermes) parasitando um indivíduo.^{7,8} Baseado (*En base*) na carga parasitária assume-se (*se estima*) o dano (*daño*) que é causado pelos vermes no indivíduo. Desde 1993 este dano é expresso por um número que significa a deficiência ajustada pelos anos de vida (*DALYs [disability-adjusted life years]*).⁹ Chan⁶ calculou que a carga global da doença devido ao *Ascaris* spp. é de 10.5 milhões, colocando a ascariíase como a quarta infecção mais comum entre os nematódeos e sendo maior que o número para diabetes mellitus (8 milhões).

Biologia

Conhecido (*Conocido*) vulgarmente pelas (*por las*) denominações de ascaris e lombriga (*lombriz*), é o maior nematoda do intestino humano, onde pode ser encontrado desde um único exemplar até algumas centenas.

É um parasito monoxênico que apresenta dimorfismo sexual, sendo os machos (20 a 30 cm) menores que as fêmeas (*hembras*) (30 a 40 cm). As formas adultas são longas, robustas, cilíndricas e apresentam as extremidades afiladas. No entanto deve-se mencionar que o tamanho dos exemplares está na dependência no número de parasitos albergados e do estado nutricional do hospedeiro.

Recepción: 11/4/2006 - Aprobación: 2/10/2006

Primera edición, www.siicsalud.com: 10/10/2006

Segunda edición, www.siicsalud.com, ampliada y corregida: 4/9/2007

Participó en la investigación: Martin Johannes Enk, Laboratório de Educação em Saúde, Centro de Pesquisa René Rachou, FIOCRUZ, Belo Horizonte, Brasil.

Enviar correspondencia a: Cristiano Lara Massara. Centro de Pesquisa René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, 30190-002, Belo Horizonte, Brasil.

Após acasalamento (*Luego del apareamiento*) as fêmeas produzem ovos que eliminados para o meio ambiente com as fezes (*heces*), embrionam e, quando ingeridos pelo hospedeiro, completam o ciclo de vida do parasito.

Os ovos. Um fator subestimado na disseminação da doença

Cada fêmea adulta de *Ascaris* pode produzir 200 000 ovos por dia. Eles (*Ellos*) são lançados (*lanzados*) nas fezes na forma não embrionada, tornando-se infectantes num período de 20 dias.¹⁰ Em condições adequadas, estes ovos podem manter (*mantener*) a capacidade infectiva por até um ano. Infecções (*Las infecciones*) ocorrem quando estes ovos são ingeridos com alimentos contaminados ou na ausência de higiene pessoal e/ou ambiental.

Ovos de *Ascaris* spp. são disseminados pela chuva e vento (*lluvia y viento*), bem (*así*) como pelos insetos (*insectos*) ou outros animais, como os pássaros (*pájaros*), que os transportam mecanicamente em seus intestinos e os disseminam em suas excreções.¹¹

Os ovos são muito resistentes, já foram encontrados ovos viáveis (*viabiles*) em diferentes ambientes como água do mar,¹² resíduos de esgotos (*cloacas*) mesmo após tratamento,^{13,14} em banheiros (*baños*) de escolas,¹⁵ em vegetais,^{16,17} em depósitos subungueal de hortifrutigranjeiros (*trabajadores del campo*),¹⁸ em feiras livres (*ferias ambulantes*) e restaurantes,¹⁹ representando diferentes fontes (*fuentes*) de contaminação do parasito e reforçando a importância da contaminação do meio ambiente com ovos de *Ascaris* spp em relação à manutenção da doença em uma determinada região.

Além (*Además*) desta resistência natural, os ovos de *A. lumbricoides* têm mostrado resistência a muitas substâncias físicas e químicas e a vários fatores ambientais. Massara et al.²⁰ testaram (*probaron*) seis drogas como agentes quimioterápicos: levamisol, cambendazol, pamoato de pirantel, mebendazol, praziquantel e tiabendazol e concluíram que somente o último inibiu (*inhibió*) completamente o embrionamento dos ovos após um período de 48 h do tratamento. Em estudo feito (*realizado*) por Carvalho et al.,²¹ utilizando indivíduos infectados e tratados com tiabendazol, foi confirmada a atividade intra-uterina desta droga, mostrando a ausência de embrionamento dos ovos obtidos após eliminação dos vermes.

Um estudo *in vitro* testando a ação (*acción*) do tiabendazol em ovos de *A. lumbricoides* demonstrou (*demonstró*) que a exposição dos ovos a esta droga numa concentração de 10 ppm, após um período de 48 h inibiu completamente o embrionamento.¹⁰

Em relação às substâncias químicas, os ovos de *A. lumbricoides* são capazes (*pueden*) de se desenvolver em soluções ácidas. Vários produtos químicos têm sido usados na profilaxia da ascariíase, sendo aplicadas no solo para destruir os ovos.²² Massara et al.²³ testaram a atividade de 16 detergentes e desinfetantes de uso doméstico e laboratorial na embriogênese dos ovos de *A. lumbricoides*. Somente (*Solo*) um destes produtos inibiu completamente o embrionamento em todos os tempos e diluições (*diluciones*) testadas. Cinco produtos inibiram o embrionamento em mais de 50%, seis inibiram em menos de 50% e três não tiveram nenhum efeito sobre os ovos. Por outro lado, um único produto levou (*conllevo*) ao aumento da porcentagem de embrionamento dos ovos em relação o controle.

Ovos de *A. lumbricoides* tem a capacidade de aderência (*adherencia*) em superfícies, sendo esta uma importante propriedade na transmissão do parasito. Uma vez presente como poluente (*contaminante*) no meio (*medio*) ambiente e em determinados alimentos *in natura*, estes ovos não podem ser totalmente removidos com uma simples lavagem (*lavado*). Com isso, a avaliação (*evaluación*) de substâncias quanto a sua aplicação segura em ambientes e alimentos e a sua capacidade de impedir o desenvolvimento destes ovos é de grande importância para o controle da transmissão.²³

Ascariíase. A doença e sua classificação Aspectos clínicos da ascariíase

Normalmente a ascariíase humana é pouco sintomática, sendo a severidade da doença determinada pela quantidade de vermes que são albergados pela pessoa infectada. Como o parasito não

multiplica dentro do hospedeiro (*huésped*), exposições (*exposiciones*) continuadas a ovos embrionados são responsáveis pelo acúmulo (*acumulación*) de vermes adultos no intestino.

A clínica da doença pode ser dividida em três fases: a pulmonar, a intestinal e a fase complicada.²⁴

A ascariíase pulmonar é um pneumonia auto-limitante, caracterizada por febre, tosse, dispnéia (*disnea*), chiado (*sibilancias*) e leucocitose eosinofílica. Infiltrados pulmonares podem ocorrer durante a passagem (*pasaje*) das larvas pelos pulmões (*por los pulmones*).

A ascariíase intestinal, causada pelo verme adulto, não produz necessariamente sintomas, se a infecção for leve. Infecções pesadas podem causar distensão (*distensión*) abdominal e dor (*dolor*), anorexia, náuseas, vômitos, desordem no intestino delgado, com conseqüente má absorção (*absorción*) de gorduras (*grasas*), proteínas, carboidratos e vitaminas. Em crianças subnutridas observa-se retardado no crescimento.

Complicações na ascariíase são causadas, em parte, pela maciça agregação (*acumulación masiva*) de vermes resultando em obstrução intestinal parcial ou total (*volvulus*) e intussuscepção, ou seja (*es decir*), o envelhecimento do intestino sobre ele mesmo. Crianças são mais susceptíveis a este tipo de complicação, porque anatomicamente seu intestino é menor e a carga de vermes maior. Por outro lado, complicações são resultantes da migração dos vermes. Estado febril, alimentos condimentados ou terapias com drogas podem aumentar a mobilidade desses vermes podendo haver (*existir*) migração para o apêndice, ductos biliares ou pancreáticos, causando obstrução e inflamação destes órgãos. A obstrução dos tratos biliares pode ser associada à colangite (*colangitis*) bacteriana e abscesso hepático.

O fato dos quadros clínicos da ascariíase serem geralmente inespecíficos e não reconhecidos (*reconocidos*) pelos pacientes e médicos, requer (*requiere*) que seja feito um trabalho de orientação comunitária. O desenvolvimento de conhecimento sobre a transmissão, sintomas específicos e inespecíficos e higiene pessoal, é um possível ponto (*punto*) de partida para um envolvimento (*participación*) comunitário e conseqüentemente uma diminuição da demanda em Postos de Saúde. Atividades de Educação em Saúde que são específicas para o envolvimento direto de subgrupos de uma comunidade, são de fundamental importância para se adaptar o conhecimento adquirido na realidade da comunidade e incorporar a informação ao cotidiano de cada um. Dar assistência à comunidade para desenvolver mecanismos efetivos para resolver problemas ou em outras palavras, desen-

Quadro 1. Classificação da doença.

Tipo A. Diminuição reversível do crescimento nas crianças (*niños*) e/ou redução do preparo físico nas crianças e adultos, que persiste durante a infecção. Isto denota o déficit em saúde que é recuperado completamente uma vez que o indivíduo está livre da infecção (ou a carga parasitária diminui de um certo valor) (Tabela 1). Todos os indivíduos com carga parasitária acima do valor limite mais baixo são considerados de risco da morbidade do tipo A.

Tipo B. Crescimento retardado permanente, que é uma conseqüência de infecção por toda a vida, ocorrendo somente em crianças. Isto denota um déficit que pode ser recuperado, mas somente (*solo*) parcialmente, mesmo se o indivíduo se curar. Assume-se que a morbidade do tipo B afeta (*afecta*) pequenas proporções (*proporciones*) (3%) em crianças (< que 15 anos de idade) com carga parasitária acima do valor limite mais (*más*) baixo.

Tipo C. Doença clinicamente evidente, aguda (dor abdominal ou de desconforto [*incomodidad*]), náusea, anorexia ou diarreia) de pequena duração e de média a moderada severidade, suficiente para que o indivíduo infectado necessite de cuidados médicos. Todos aqueles com carga parasitária acima (*por encima*) do valor limite mais alto estão (*se encuentran*) na faixa de risco da morbidade tipo C.

Tipo D. Complicações agudas (incluindo obstrução intestinal e suas complicações, doença biliar ou pancreática, apendicite ou peritonite) de suficiente severidade para que o indivíduo infectado seja (*sea*) hospitalizado por alguns dias. O provável número de casos de obstrução intestinal induzido pelo *Ascaris* spp foi calculado usando a relação descrita por Silva et al.²⁵ e esta foi assumida ser equivalente a 70% de todas as complicações agudas.

Tipo E. Mortalidade causada pelas complicações agudas (supõe-se que a morbidade tipo D tem uma taxa de 5% de casos fatais [*fatales*]).

Adaptado de ²⁷

volver seu senso crítico com o objetivo de “ver o problema atrás do problema”, reduzindo a carga da doença, não somente no caso da ascariíase, mas também em outras doenças parasitárias.²⁵

Classificação da doença

Com o objetivo de calcular a significância da ascariíase em uma comunidade, o espectro das possíveis conseqüências da infecção necessita ser classificado em graus (*grados*) definidos, como desenvolvido (*desarrollado*) por de Silva et al.²⁶ Esta classificação da doença é baseada em dois valores definidos de cargas parasitárias. De acordo com estes autores, cargas parasitárias acima (*por encima*) do valor mais baixo significam efeitos negativos no desenvolvimento de habilidades físicas e cognitivas, que podem ser temporários ou permanentes. Cargas parasitárias acima do valor mais alto significam um risco de desenvolver quadro clínico da doença. A idade também tem que ser considerada (Quadro 1 e Tabela 2). A carga global da ascariíase é calculada baseada neste modelo.⁶

Tratamento e modernas ferramentas (herramientas) de controle

O potencial do tratamento das helmintoses intestinais aumentou em muito com a descoberta (*el advenimiento*) dos benzimidazois. Estas drogas são altamente efetivas (*efectivas*) contra o *A. lumbricoides* e outras helmintoses intestinais.

A Organização Mundial de Saúde^{28,29} deixa claro em seus guias de tratamento as diferentes opções (*opciones*) de intervenção relacionadas a intensidade da infecção e divide as comunidades endêmicas em três categorias de intervenção, baseadas na prevalência cumulativa e na percentagem da gravidade da infecção (Tabela 2).

Tabela 1. Valores limites de carga parasitária baixa e alta segundo a idade.

Grupo etário (anos)	Valor limite de baixa carga parasitária*	Valor limite de alta carga parasitária*
0 - 5	7	15
5 - 10	15	30
10 - 15	20	40
> 15	20	40

* número de vermes por indivíduo.

Categoria 1 – Tratamento em massa – nível populacional, aplicação de anti-helmíntico, independente de idade, sexo, status da infecção ou outra característica social.

Categoria 2 – Tratamento por faixa – nível de grupo, aplicação de anti-helmíntico, onde o grupo pode ser definido por idade, sexo ou outra característica social, independente no nível de infecção.

Categoria 3 – Tratamento seletivo – nível individual, aplicação de anti-helmíntico, onde a seleção é baseada no diagnóstico efetivo da doença.

Como a infecção por *A. lumbricoides* alcança intensidade máxima entre os 5-10 anos de idade³⁰ o tratamento de escolares tem sido o método de escolha (*elección*) em larga escala nos programas de controle. A segurança (*La seguridad*) das drogas junto com ao baixo custo de compra e entrega (menos de 1 dólar/criança) tem facilitado a combinação de programas de saúde e de educação nas escolas, reduzindo (*reduciendo*) a morbidade da infecção e mostrando os efeitos positivos no desenvolvimento físico e no desempenho (*desempeño*) escolar.^{31,32}

Recentemente, têm sido desenvolvidos, programas de computador baseados em modelos matemáticos que se mostraram muito úteis (*útiles*) e com probabilidade de aplicação cada vez maior no futuro. Incluído no software de computador vem um (*hay un*) programa quantitativa, conhecida como modelo epidemiológico, que prediz (*predice*) a dinâmica da transmissão das infecções helmínticas.

Cada modelo epidemiológico é baseado no entendimento do processo biológico da infecção. Estes processos são descritos em

termos de equações matemáticas, que são decodificadas através deste software.^{34,35}

Softwares bem desenvolvidos podem ser usados em vários estágios (*estadios*) de programas de controle. Durante o estágio de planejamento (*de planificación*), pode ser aplicado para prever (*predecir*) a diminuição da prevalência e outros indicadores epidemiológicos e podem ser usados para avaliações de benefícios da intervenção, para definir metas alcançáveis e para a comparação de diferentes esquemas de intervenção. Programas podem ajudar durante a fase de intervenção do programa, monitoramento do processo e avaliação das metas quando adaptações podem ser realizadas.^{33,36}

A experiência positiva dos programas de controle em larga escala abalizou (estimuló) a OMS em recomendar o tratamento regular de pelo menos 75% de escolares com risco de morbidade até 2010.³⁷

Drogas antihelmínticas

Na lista de drogas essenciais para programas de controle de helmintos transmitidos pelo solo a OMS³⁸ recomenda quatro: albendazol, mebendazol, levamisol e pamoato de pirantel.

- Albendazol

É um componente dos benzimidazois com um amplo (*amplio*) espectro antiparasitário, principalmente para o *Ascaris* ssp. A droga é encontrada sob (*bajo*) a forma de comprimidos de 200 e 400 mg e de suspensão oral de 100 mg/5 ml. A dose (*dosis*) única de 400 mg é altamente eficaz contra ascariíase, mostrando níveis de cura e de redução de ovos de até 100%.^{39,40} Outra vantagem (*ventaja*) é seu efeito ovicida⁴¹ podendo atuar (*actuar*) de duas maneiras. Através da ligação seletiva nas tubulinas inibindo a tubulina-polimerase, prevenindo assim a formação de microtúbulos e impedindo a divisão celular. Age (*Actúa*) também impedindo a captação de glicose, inibindo a formação de ATP,

Tabela 2. Classificação da comunidade de acordo com a prevalência e intensidade da infecção de helmintos transmitidos pelo solo.²⁸

Categoria comunitária	Prevalência cumulativa (%)	Percentagem de infecções com carga pesada (%)
I – Alta prevalência Alta intensidade	Nenhuma	10
II – Alta prevalência Baixa intensidade	50*	< 10
III – Baixa prevalência Baixa intensidade	< 50	< 10

que é usado como fonte (*fente*) de energia pelo verme. A droga é pouco absorvida (*se absorve poco*) pelo hospedeiro e sua ação anti-helmíntica ocorre diretamente no trato gastrointestinal.⁴² A fração (*fracción*) absorvida é metabolizada no fígado (*higado*) tendo (*teniendo*) uma vida média de aproximadamente 9 horas. Após este período é excretada com a bile (*bilis*) através dos rins (*riñones*).^{43,45} Após a ingestão de dose única, níveis de cura e redução da taxa de ovos são relatados entre 92% e 100% dos casos.^{46,47}

- Mebendazol

É um outro derivado dos benzimidazois com ampla e efetiva atividade anti-helmíntica. É encontrada sob a forma de comprimidos de 100 e 500 mg e também em suspensão oral de 100 mg/5 ml. Uma dose única oral de 500 mg é altamente efetiva contra a ascariíase e outras doenças helmínticas. Em casos refratários, a contagem (*conteo*) de ovos nas fezes é significativamente reduzida, resultando em poucos ovos de *Ascaris* no ambiente.⁴⁸ Por isso, a droga é usada tanto para tratamento em massa quanto para individualizado nos programas de controle. O mecanismo de ação do mebendazol é o mesmo descrito para o albendazol. A absorção da droga é pequena, mas pode ser aumentada com a ingestão de alimentos gordurosos (*grasos*).⁴⁹ É metabolizada predominantemente no fígado e sua excreção pode ocorrer pela bile e pela urina.⁴⁴ Os metabólitos não mostram

atividade antiparasitária. Usualmente, a maior parte da droga é encontrada inalterada nas fezes, o que explica a excelente atividade contra os helmintos intestinais. O tratamento com mebendazol alcança níveis de cura entre 93.8% e 100% e taxa de redução de ovos entre 97.9% e 99.5%.⁵⁰

Considerações gerais (generales) sobre o uso seguro dos benzimidazóis

No caso de associação de ascariíase e ancilostomíase, o uso destes fármacos durante a gravidez é justificado. De acordo com as recomendações da OMS,² estes anti-helmínticos podem ser recomendados para o tratamento de lactantes e grávidas, somente depois de completado o primeiro trimestre de gravidez. Estas recomendações contradizem as recomendações da *European Medicines Evaluation Agency* (EMA) e FDA onde os benzimidazóis são contra indicados durante a gravidez. As diferentes opiniões são baseadas, de um lado, pela falta de evidências científicas sobre a toxicidade e teratogenicidade das drogas e, por outro, pelo impacto que as helmintíases intestinais causam na saúde pública, principalmente, em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Em extensa revisão sobre a toxicidade não clínica e farmacocinética do albendazol e mebendazol, Dayan⁴⁵ relata que a toxicidade fetal e teratogenicidade são causadas pelo albendazol em ovelhas (*ovejas*), e pelo mebendazol em ratas, mas não em outras espécies. O autor também confirma que existem dados insuficientes sobre este assunto para se fazer um julgamento (*juicio*) baseado em evidências. De Silva et al⁵¹ descrevem os efeitos benéficos do mebendazol durante a gravidez em mulheres com infecções por ancilostomídeo.

O tratamento com benzimidazóis em crianças menores que 24 meses de idade (*edad*) é outra questão (*questión*) crucial. Quando as infecções helmínticas se estabelecem em crianças nesta faixa etária (*rango etario*), e estas infecções comprometem o desenvolvimento físico e mental e o crescimento saudável (*sano*) destas crianças, o tratamento é recomendável.³⁸ De acordo com Montresor et al,⁵² o uso de benzimidazóis em crianças menores de 2 anos de idade indica benefícios a sua saúde, sendo os riscos minimizados quando a droga é corretamente administrada.

- Levamisole

É um isômero levógiro do tetramisol e tem uma boa (*buena*) eficácia contra a ascariíase. Esta droga é encontrada na forma de comprimido de 40 mg e administrada em dose única de 2.5 mg/kg. O levamisol inibe os receptores de acetilcolina causando contrações espasmódicas seguida de paralisia muscular, e

conseqüente eliminação passiva dos vermes.⁵³ A droga é completamente absorvida pelo trato gastrointestinal, alcançando níveis máximos de concentração plasmática em duas horas. É metabolizada no fígado e eliminada na urina em dois dias. Não existe evidência de teratogenicidade e embriotoxicidade em animais, e o uso deste medicamento durante a gravidez é visto como uma opção segura, mas sempre após o primeiro semestre de gestação.² Levamisole não inibe o embrião dos ovos, ao contrário, observou-se uma atividade estimuladora do desenvolvimento embrionário.^{20,54} Existem muitas evidências na literatura mostrando a eficácia do levamisol na ascariíase. Observaram-se taxas de cura entre 86% e 100% e redução da contagem de ovos nas fezes entre 96% e 99% com dose única.^{46,50}

- Pamoato de Pirantel

É um derivado de pirimidina sendo efetivo contra a ascariíase e ancilostomíase. É encontrado na forma de comprimido de 250 mg sendo administrado em dose única oral de 10 mg/kg. O modo de ação é similar ao levamisol, paralisando o verme, que é passivamente eliminado.⁵⁵ É pouco absorvido pelo trato gastrointestinal, sendo que uma pequena fração é metabolizada no fígado e eliminada na urina. A maior parte da droga é eliminada sem alteração com as fezes.⁵⁶ Testes em animais não mostraram efeitos teratogênicos, mas como outras drogas não deve ser administrada antes do primeiro trimestre de gestação.⁴⁶ Estudos não mostram efeito ovicida desta droga.^{20,54} Vários experimentos demonstraram taxas de cura, para a ascariíase, de 81%-100% e taxas de redução do número de ovos entre 82%-100%.⁴⁶

Escolha (Elección) da droga antihelmíntica nos programas de controle

De acordo com Albonico et al⁴⁶ a escolha da droga antihelmíntica em saúde pública deve ser baseada na epidemiologia local das infecções. A informação sobre a prevalência e a intensidade da infecção deve ser coletada para que os grupos populacionais de maior risco de morbidade possam se beneficiar do tratamento e o impacto das infecções helmínticas na comunidade possa ser minimizado. Entretanto, a escolha da droga anti-helmíntica para uso em programas de controle depende de índices de segurança (*seguridad*), seu efeito terapêutico (taxas de cura ou eficácia), seu espectro de atividade em relação a outras helmintoses, política de saúde local e considerações econômicas. O aspecto financeiro é de fundamental importância, como o custo da quimioterapia em larga escala pode não estar ajustado nas finanças de algumas regiões de países em desenvolvimento, apesar de um único tratamento ser estimado

em menos de u\$s 1/criança.^{57,58} Outra questão para o uso adequado de drogas anti-helmínticas é decidir quando e com qual frequência a população deve ser tratada. Os resultados de estudos epidemiológicos sobre taxas de reinfeção podem ser úteis para estabelecer esquemas de tratamento.^{59,60}

Tratamentos complementares. Plantas com atividades anti-helmínticas

A atividade anti-helmíntica das plantas é bem conhecida (*bien conocida*) na medicina tradicional em muitas regiões do mundo. Extratos de diferentes partes de plantas ou de seus frutos são preparados pelos curandeiros tradicionais, que representam o conhecimento empírico, e cultural em comunidades do mundo inteiro (*todo el mundo*). Na África, Ásia e América Latina existem algumas evidências de que estas preparações são ativas (*son activas*) contra helmintos e protozoários (Tabela 4). Testes com plantas sob (*bajo*) condições científicas foram feitos (*se realizaron*) com o objetivo de inibir o embrião de ovos de helmintos^{61,62} e testar sua atividade contra os parasitos em humanos^{63,67} e animais.^{68,70} O modo de ação ou a substância química que causa dano ao parasito foi muito pouco investigado. Entretanto, os resultados obtidos foram promissores (*promisorios*). Em geral, estas preparações mostraram poucos efeitos colaterais, níveis de toxicidade baixos, indicando segurança no seu uso.

Tabela 3. Atividade anti-helmíntica das drogas selecionadas e frequência de uso ao nível comunitário.*

Drogas §	<i>Ascaris lumbricoides</i>	Ancilostomídeos (<i>A. duodenale</i> e <i>Necator americanus</i>)	<i>Trichuris trichiura</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>	<i>Enterobius vermicularis</i>
Albendazol	4	3	2 - 3	2 - 3 [¶]	4
Levamisol	4	2 - 3 [¶]	2	2	2
Mebendazol	4	2 - 3 ^{**}	2 - 3 ^{**}	2	3 - 4
Pamoato de Pirantel	4	2 - 3 [¶]	1	1	3 - 4

Legenda: 1 = 0-19% de taxa de cura (*curación*), inseparáveis de erros técnicos associado com técnicas parasitológicas usadas em exames no campo; 2 = 20%-59% de taxa de cura, atividade moderada; 3 = 60%-89% de taxa de cura, boa atividade; 4 = > 90% de taxa de cura, atividade muito boa.

* Adaptado de «Prevenção e controle de infecções por parasitas intestinais». Technical Report Series No 749. OMS (1987), Genebra.

[¶] Atividade terapêutica estimada, em termos de taxa de cura, refere a proporção de pacientes tratados e com exame de fezes negativo no exame seguinte com uma única amostra de fezes (*muestra de materia fecal*). Repetição de exames, repetidas amostras e metodologias parasitológicas mais invasivas foram tiradas (*fuleron tomadas*) da literatura terapêutica sobre avaliações conduzidas com formulações da droga produzido pela empresa farmacêutica do composto, porque existe proteção de patente para muitos desses (*muchos de estos*) novos produtores destes compostos. Portanto pode existir uma variação na formulação farmacêutica, bioavaliabilidade e equivalência terapêutica em preparações diferentes. Raramente estas informações são disponíveis; isto precisaria de ensaios clínicos farmacológicos de larga escala e controle rígido.

§ Não foi feita (*No se hizo*) uma tentativa incluindo todas as drogas, (por exemplo, flubendazol) ou combinações de drogas para o tratamento de infecções com nematodos. As estimativas (*estimaciones*) mais altas de taxa de cura são vistas depois de aplicações de uma dose inicial mais alta ou uma vez ou durante um período de dois ou três dias. ^{**} A dose usual de mebendazol é 10 mg durante três dias, independente do peso corporal.

Tabela 4. Resumo das plantas com atividade anti-helmíntica em relação às regiões do mundo e ao

País	Planta	Preparação/substância	Parasito	Ref
Africa				
Egito	<i>Artemisia santonica</i> <i>Albissia lebbek</i> <i>Inula helenium</i>	Extrato aquoso	<i>A. lumbricoides</i>	(64)
Nigéria	<i>Jatropha curcas</i>	Látex, folhas moidas	<i>A. lumbricoides</i>	(65)
Nigéria	<i>Piliostigma thonningii</i> <i>Ocimum gratissimum</i> <i>Nauclea latifolia</i>	Extratos	<i>Ascaris spp.</i> <i>Onchocerca spp.</i>	(71)
Asia				
China	<i>An Hui Zhi Tong</i>	Decocção	<i>A. lumbricoides</i>	(68)
Índia	<i>Flemingia vestita</i>	Extrato da raiz	<i>A. suun</i>	(67)
Indonésia	<i>Carica papaya</i>	Latex	<i>A.suun</i>	(73)
América Latina				
Bolívia	<i>Carica papaya</i>	Extrato aquoso das sementes	<i>Ascaris spp.</i> <i>Ancilostoma spp.</i> <i>Trichuris spp.</i> <i>Hymenolepis spp.</i>	(70, 74)
México	<i>Zanthoxylum liebmannianum</i>	Decocção da casca do caule	<i>A. suun</i> <i>Ascaris spp.</i>	(72)
Peru	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	Extrato de folhas (Ascaridol)	<i>Ancilostoma spp.</i> <i>Trichuris spp.</i>	(66,69)
		Extrato aquoso dos		

Outras vantagens são o baixo custo e o fácil acesso, sendo às vezes, a única opção de tratamento em regiões pobres. Por tudo (todo) isso, as substâncias fitoterapêuticas representam uma ferramenta em potencial para o controle das helmintíases intestinais. São necessários, entretanto, estudos bem conduzidos, ensaios comparativos, e suporte financeiro adequado para confirmar o real valor terapêutico destas plantas no tratamento da ascariíase e de outras helmintíases.

Controle

Em geral quatro medidas são bem conhecidas para o controle das infecções com helmintos: repetidos tratamentos em massa ou por faixa etária dos habitantes de uma área endêmica; tratamento das fezes humanas que contenham ovos e serão (*serán*) usadas como fertilizantes; saneamento e, educação em saúde. O uso de drogas anti-helmínticas com capacidade ovicida deve ser adicionado a esta relação.

Infecções esporádicas com helmintos intestinais, especialmente pelo *Ascaris* spp. podem ocorrer em qualquer lugar. Este problema é visto em países desenvolvidos a todo momento, devido ao fato deles receberem imigrantes de áreas altamente endêmicas. Este fenômeno também ocorre em países em desenvolvimento, onde a migração interna representa um importante problema de saúde pública.

Segundo Barreto⁷³ a migração interna em pequena ou grande escala, e em circunstâncias imediatas, têm determinado uma contínua e considerável influência na disseminação das endemias, especialmente aquelas de origem parasitária. A disseminação de doenças pode ser causada pela introdução de indivíduos doentes em áreas indenes (*indemnes*), pela introdução de indivíduos saudáveis em áreas endêmicas, criando condições favoráveis para a proliferação de vetores (*vectores*), ou possibilitando condições sanitárias inadequadas.

É necessário considerar que os hábitos higiênicos do hospedeiro humano – neste aspecto sendo da mais relevante importância o estado socioeconômico - em conjunto com as condições favoráveis do ambiente para o desenvolvimento de estágios infectivos do

parasito podem afetar os índices das helmintíases, pela possibilidade de maior ou menor contaminação do solo com material fecal.

Educação em saúde

Em revisão, Albonico et al⁷⁴ mostraram que a maioria dos projetos emprega educação em saúde em diferentes níveis. Somente sete programas observaram especificamente o impacto da educação em saúde nas infecções helmínticas. Três deles focalizaram a ascariíase, dois aplicaram só a educação em saúde^{74,75} e somente um⁷⁵ combinou educação em saúde com quimioterapia. Os resultados mostraram que em um dos dois programas de intervenção somente com educação em saúde a prevalência de *A. lumbricoides* caiu (*descendió*) a menos de 26%. A intensidade da infecção foi reduzida a menos de 35%. Em combinação com a quimioterapia, os dois programas que observaram o impacto na infecção por *A. lumbricoides* mostraram níveis de redução de 42%-75% da prevalência e 73%-85% na intensidade.

De acordo (*según*) com Schall⁷⁶ educação em saúde para crianças é uma importante ferramenta no controle nas helmintíases, especialmente quando se considera as características da doença durante a infância, como alta prevalência, alta porcentagem de resistência ao tratamento, altas taxas de eliminação de ovos e altos níveis de reinfecção, como relatado em estudos feitos em áreas endêmicas. Todos estes fatos indicam que as crianças têm um papel importante na manutenção e na transmissão das helmintíases. Estudos mais recentes deste mesmo grupo⁷⁷ verificaram o conhecimento sobre helmintos intestinais em

110 escolares em Minas Gerais, Brasil, mostrando que as crianças tinham informações (*poseían conocimientos*) inconsistentes e confusas, a maioria delas baseadas em cuidados primários de higiene e crenças populares. Esta quantificação (*cuantificación*) de conhecimento⁷⁸ foi usada como base para o desenvolvimento de novas estratégias de educação em saúde. O conhecimento teórico deste grupo assume que a educação, vista de uma forma mais ampla contribui para criar e reforçar a responsabilidade de todos na prevenção e controle da ascariíase e de outras doenças helmínticas. Esta metodologia também reforça a importância da participação em ações coletivas (*acciones colectivas*) para melhorar (*mejorar*) as condições ambientais e de saneamento. Na infância este processo tem sido estimulado para criar os hábitos de procurar melhorar a saúde e a qualidade de vida.⁷⁹ Conseqüentemente uma abordagem multidisciplinar envolvendo sociologia, antropologia, epide-miologia e medicina é necessária para atingir (*alcanzar*) estes altos índices de cura.

Em recente revisão Asaolu et al⁸⁰ conclui que educação em saúde é uma ferramenta efetiva, simples e barata para criar ambiente adequado para o tratamento e saneamento.

Saneamento

A principal via de transmissão dos helmintos intestinais é o contato físico, no ambiente, com fezes humanas contaminadas. Na maioria das intervenções quimioterápicas, os ganhos obtidos (*ganancias obtenidas*) são rapidamente perdidos com as re-infecções, que em muitos casos podem levar a cargas parasitárias mais altas que antes do tratamento.^{46,81}

Baseado no clássico trabalho de Cram,⁸² 27 milhões de ovos podem ser encontrados no útero de uma fêmea grávida (*hembra embarazada*) de *Ascaris*. Considerando que somente os ovos do terço distal ou terminal do útero estão fertilizados, aproximadamente 9 milhões de ovos estão potencialmente infectantes por verme fêmea. Após tratamento com droga não ovicida, as fêmeas grávidas morrem (*mueren*) e são expelidas com as fezes e conseqüentemente um exorbitante número de ovos fertilizados são lançados no ambiente. Este número está diretamente rela-

cionado com a carga parasitária, significando que com um grande número de fêmeas um enorme número de ovos será lançado no ambiente sem saneamento. Este modelo teórico pode explicar a permanência de altos níveis de infecção em áreas urbanas com condições precárias de saneamento e alta densidade populacional, apesar de tratamentos regulares.

Outro fator relevante que contribui para a persistência é o uso do adubo (*abono*) humano inadequadamente tratado. Sua aplicação como fertilizante pode aumentar a produtividade na agricultura, mas representa sem dúvida um grande problema para a saúde pública.

Tendo em mente o acima mencionado, saneamento tem que ser considerado como um elemento essencial na perspectiva de controle da ascariíase e das outras parasitoses em geral. De fácil aceitabilidade o saneamento é importante na obtenção de sustentabilidade nos programas de controle. Mais que isto, os produtos devem ser adequadamente tratados com o objetivo de destruir os estágios que transmitem a infecção.

O Japão pode servir com um exemplo positivo no sucesso de programas integrados no controle da ascariíase. Com uma prevalência de 63% em 1949 e uma infra-estrutura deteriorada durante e após a II Guerra Mundial, os esforços (*esfuerzos*) de um programa integrado, que incluiu tratamento, implementação do saneamento, reconstrução do esgoto e educação em saúde da população, reforçado pelo boom econômico trouxe (*trajo*) a prevalência nacional abaixo de 0.05%.⁸³

Conclusões

O conhecimento da prevalência e da carga parasitária é fundamental para o planejamento, implantação e execução de programas de tratamento e controle, particularmente durante o processo de tomada de decisões no início das campanhas, para definir a dosagem da droga e o sistema mais eficiente a ser usado.

Outras medidas imprescindíveis (*imprescindibles*) em qualquer programa de controle de helmintos são o monitoramento e avaliação. Estas atividades dão (*brindan*) oportunidade de ajustar a implementação de programas, de resolver questões que são problemáticas, de reforçar a satisfação pessoal, de melhorar a qualidade dos programas e de documentar o impacto dos programas de saúde e seus resultados. A proposta é de usar um conjunto de indicadores importantes para comparar o impacto dos programas de controle em diferentes países. Garantindo avaliações regulares de programas através de atividades de monitoramento e avaliação as implementações futuras destas medidas podem ficar mais sustentáveis e o custo benefício pode ser otimizado.⁸⁴ Olhando o tratamento da ascariíase por uma perspectiva mais ampla, tem que se ter em mente que a quimioterapia é a melhor opção para alcançar uma rápida redução da morbidade. Saneamento e educação em saúde em combinação com participação comunitária têm um importante papel na proteção dos não infectados e na sustentação dos benefícios da quimioterapia, bem como na manutenção dos resultados positivos de programas de controle ao longo do tempo.

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Crompton DWT. *Ascaris* and ascariasis. *Adv Parasitol* 48:285-375, 2001.
2. World Health Organization. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. Technical Report Series 2002; 912. Geneva: WHO, 2002.
3. Chan MS, Medley GF, Jamison D, Bundy DAP. The evaluation of potential global mortality attributable to intestinal nematode infections. *Parasitology* 109:373-387, 1994.
4. Peters W. Medical aspects - comments and discussion. II Symposia of the British Society for Parasitology. Blackwell Scientific Press, Oxford, UK 16:25-40, 1978.
5. Crompton DWT. *Ascaris lumbricoides*. In parasitic and infection disease. Scott ME, Smith G (Eds), Academic Press, London and New York pp. 175-196, 1994.
6. Chan MS. The global burden of intestinal nematode infections - fifty years on. *Parasitol Today* 13:438-443, 1997.
7. Stephenson LS. The impact of helminth infections on human nutrition. Taylor & Francis. London and Philadelphia, 1987.
8. Nokes C, Grantham-Mcgregor SM, Sawyer AW et al. Parasitic helminth infection and cognitive function in school children. *Proc R Soc London* 247:77-81, 1992.
9. World Bank. Investing in health. World Development Report. Oxford University Press, Oxford, UK, 1993.
10. Massara CL, Ferreira, RS, Guerra HL, Carvalho OS. In vitro study action on viability of *Ascaris lumbricoides* (Lineu 1758) eggs. *Rev Soc Bras Med Trop* 34:319-322, 2001.
11. Olsen A, Permin A, Roepstorff A. Chickens and pigs as transport hosts for *Ascaris*, *Trichuris* and *Oesophagostomum* eggs. *Parasitology* 123:325-330, 2001.
12. Goulart EG, Bernardes YSMT, Lima SME et al. Contaminação enteroparasitária nas águas praianas da Baía da Guanabara. *Rev Bras Farm* 66:62-66, 1985.
13. Amaral ADF, Leal RA. Sobre o encontro de ovos viáveis de *Ascaris lumbricoides* e de *Trichuris trichiura* em adubo constituído de resíduos de esgoto. *Rev Biol Hig* 11:35-39, 1940.
14. Goulart EG, Jourdan MC, Hahnstadt TRL et al.

15. Avaliação da eficácia do tratamento de esgotos da estação da Ilha do Governador sobre as formas infectantes e infestantes dos enteroparasitas. *Folha Med* 89:9-13, 1984.
16. Oliveira CAF, Germano PML. Estudo da ocorrência de enteroparasitas em hortaliças comercializadas na região metropolitana de São Paulo, SP, Brasil. I-Pesquisa de helmintos. *Rev Saúde Pública* 26:283-289, 1992.
17. Tsuji OV, Barbosa IM, Zavala JT, Hernandez AR, Torres AP. Verduras de consumo humano como probable fuente de infección de *Toxocara* sp. para el hombre. *Bol Chil Parasitol* 52:47-50, 1997.
18. Guilherme ALF, Araujo SM, Falavigna DLM et al. Prevalência de enteroparasitas em horticultores e hortaliças da Feira do Produtor de Maringá, Paraná. *Rev Soc Bras Med Trop* 32:405-411, 1999.
19. Mesquita VCL, Serra CMB, Bastos OMP, Uchôa CMA. Contaminação por enteroparasitas em hortaliças comercializadas nas cidades de Niterói e Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 32:363-366, 1999.
20. Massara CL, Costa HMA, Souza DWC, Souza WSL, Carvalho OS. Viability of *Ascaris lumbricoides* eggs eliminated after anti-helminthic therapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 86:233-237, 1991.
21. Carvalho OS, Guerra HL, Massara CL. Development of *Ascaris lumbricoides* eggs from females eliminated after chemotherapy in man. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 87:49-51, 1992.
22. Pessoa SB, Martins AV. Superfamília *Ascaroidea*. In: *Parasitologia Médica*. Guanabara Koogan AS (Ed.), Rio de Janeiro, Brasil pp. 568-585, 1982.
23. Massara CL, Ferreira RS, Andrade LD, Guerra HL, Carvalho OS. Effects of detergents and disinfectants on the development of *Ascaris lumbricoides* eggs. *Cad Saúde Pública* 19:335-340, 2003.
24. Georgiev VS. Pharmacotherapy of ascariasis. *Exp Opin Pharmacother* 2:223-239, 2001.
25. Minkler M. Improving health through community organization. In *Health behavior and health education*. Glanz K, Lewis FM, Rimer BK (Eds.), Jossey-Bass Publishers, San Francisco, USA pp. 257-287, 1990.

26. De Silva NR, Chan MS, Bundy DAP. Morbidity and mortality due to ascariasis: re-estimation and sensitivity analysis of global numbers at risk. *Trop Med Int Health* 2:519-528, 1997.
27. De Silva NR, Guyatt HL, Bundy DAP. Morbidity and mortality due to *Ascaris*-induced intestinal obstruction. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91:31-36, 1997.
28. Montresor A, Crompton DWT, Hall A, Bundy DAP, Savioli L. Guidelines for the evaluation of soil-transmitted helminthiasis and schistosomiasis at community level. WHO CTD/SIP/98.1, 1998.
29. World Health Organization. Report of the WHO informal consultation on the use of praziquantel during pregnancy/lactation and albendazole/mebendazole in children under 24 months. WHO/CDS/CPE/PVC/2002.4.
30. Warren KS, Bundy DAP, Anderson RM et al. Helminth infection. In: disease control priorities in developing countries. Jamison DT, Mosley WH, Measham AR, Bobadilla JL (Eds), Oxford University Press, Oxford, UK pp. 131-160, 1993.
31. Partnership For Child Development: The health and nutritional status of schoolchildren in Africa: evidence from school based programmes in Ghana and Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 92:254-261, 1998.
32. Savioli L, Neira M, Albonico M et al. Treatment for intestinal helminth infection (letters). *Br Med J* 321:1226.1227, 2000.
33. Andersen RM, May RM. Helminth infections of humans mathematical models, population dynamics and control. *Adv Parasitol* 24:1-101, 1985.
34. Chan MS, Srividya A, Norman RA et al. EPiFIL: a dynamic modelo of infections and disease in lymphatic filariasis. *Am J Trop Med Hyg* 559:606-614, 1998.
35. Chan MS, Guyatt HL, Bundy DAP, Medley GF. The development and validation of an age-structured model for the evaluation of disease control strategies for intestinal helminths. *Parasitology* 109:389-396, 1994.
36. Guyatt HL, Chan MS, Medley GF, Bundy DAP. Control of *Ascaris* infection by chemotherapy: which is the most cost-effective options? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89:16-20, 1995.

La bibliografía completa puede consultarse en www.siic.salud.com

El sistema formador de quinina y su relación con los trastornos cardiovasculares

The kinin-forming system and cardiovascular disorders



Jagdish Sharma, Columnista Experto de SIIIC
Professor Department of Applied Therapeutics, Faculty of Pharmacy, Health Sciences Centre, Kuwait University, Safat, Kuwait

Abstract

Cardiovascular diseases are the most common cause of death worldwide. In Kuwait, death related to cardiovascular diseases may account for about 40%. Thus, it will be the greatest health care burden of the twenty-first century. Hypertension and diabetes are the two major risk factors in the development of cardiac hypertrophy, ischemic heart disease, cardiac failure, cardiac arrhythmias and myocardial infarction. The kallikrein-kinin components (plasma and urinary kininogens, kallikreins, kininases and kinins) are able to regulate BP and blood glucose levels via promoting; vasodilator, natriuretic effects and glucose metabolism. These components are located in the cardiac tissue, kidney and vascular smooth muscle. The kinin system is found to be abnormally depressed in various experimental animal models of hypertension and diabetes which might be responsible for inducing cardiac complications. It has been pointed out that the development of a compound having renal kallikrein-like activity may serve the purpose of excreting excessive sodium from the kidney in the treatment of hypertension. Also it has been demonstrated that transgenic mice over-expressing renal tissue kallikrein were hypotensive and that administration of aprotinin, a tissue kallikrein inhibitor, restored the BP of the transgenic mice. These findings highlight a role of tissue kallikrein in the regulation of BP. It has been proposed that tissue kallikrein gene delivery into various hypertensive models exhibits protection, such as reduction in high BP, attenuation of cardiac hypertrophy, inhibition of renal damage and stenosis. This may indicate the prospect of this kallikrein gene therapy for cardiovascular pathology. Several reports indicate that urinary kallikrein excretion is decreased in essential hypertension in humans and in models of experimental hypertension. Thus, reduced urinary kallikrein may reflect a deficiency in the endogenous kallikrein/kinin vasodilatory system that contributes to the pathogenesis of hypertension. Previous studies conducted in white and black population in the USA demonstrated that urinary kallikrein excretion is diminished in family members at risk for hereditary (essential) hypertension and that urinary kallikrein is one of the major genetic markers associated with family history of hypertension. Also evidence for genetic linkage between the kallikrein locus and blood pressure has been reported in the rat. Previous studies have suggested that diminished urinary kallikrein excretion is associated with salt sensitivity of blood pressure. Kallikrein excretion is also diminished in African-Americans and deficiency of the kallikrein-kinin renal vasodilatory system may explain many of the unique features of essential hypertension and heart diseases in some black subjects.

Key words: cardiac diseases, cardiac hypertrophy, diabetes, hypertension, bradykinin, kinin, kallikrein

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son las causas principales de muerte tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, y son consideradas como las nuevas epidemias emergentes



Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte en todo el mundo. En Kuwait, la muerte relacionada a enfermedades cardiovasculares puede llegar al 40%. De este modo, será la mayor carga para el sistema de salud del siglo XXI. La hipertensión y la diabetes son los dos factores de riesgo mayores en la producción de hipertrofia cardíaca, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas e infarto de miocardio. Los componentes del sistema caliceína-quinina (quininógenos plasmáticos y urinarios, caliceínas, quininas y quininas) regulan la PA y los niveles de glucosa sanguínea mediante estimulación de la vasodilatación, efectos natriuréticos y metabolismo de la glucosa. Esos componentes se localizan en el tejido cardíaco, riñón y células musculares lisas. El sistema quinina se encuentra deprimido anormalmente en varios modelos animales experimentales de hipertensión y diabetes que podrían ser responsables de la aparición de complicaciones cardíacas. Se ha señalado que el hallar un compuesto con actividad renal similar a la caliceína puede ser útil al propósito de excretar el exceso de sodio por el riñón en el tratamiento de la hipertensión. También se demostró que los ratones transgénicos que sobreexpresan caliceína por el tejido renal eran hipotensos y que la administración de aprotinina, un inhibidor de la caliceína tisular, restaura la PA de los ratones transgénicos. Esos hallazgos realzaron el papel de la caliceína tisular en la regulación de la PA. Se ha propuesto que el gen de la caliceína tisular entregado en varios modelos de hipertensión ejerce protección, como reducción de la PA aumentada, atenuación de la hipertrofia cardíaca, inhibición de la estenosis y del daño renal. Esto puede indicar la posibilidad de este tratamiento con gen de caliceína para trastornos cardiovasculares. Varios informes indican que la excreción urinaria de caliceína está disminuida en la hipertensión esencial en humanos y en modelos de hipertensión experimental. De este modo, la reducción de la caliceína urinaria puede reflejar una deficiencia en el sistema vasodilatador endógeno caliceína/quinina que contribuye a la patogénesis de la hipertensión. Algunos estudios previos realizados en la población blanca y negra en los EE.UU. demostraron que la excreción urinaria de caliceína está disminuida en miembros familiares con riesgo de hipertensión hereditaria (esencial) y que la caliceína urinaria es uno de los mayores marcadores genéticos asociado con historia familiar de hipertensión. También se informó la existencia de unión genética entre el *locus* de la caliceína y la presión sanguínea, en ratas. Algunos estudios sugirieron que la excreción urinaria disminuida de caliceína se asocia con sensibilidad de la presión sanguínea a la sal. La excreción de caliceína también está disminuida en afroamericanos y la deficiencia del sistema renal vasodilatador de caliceína-quinina puede explicar muchas de las características singulares de la hipertensión y de las enfermedades cardíacas en algunos sujetos de raza negra.

Palabras clave: enfermedades cardiovasculares, hipertrofia cardíaca, diabetes, hipertensión, bradiquinina, quinina, caliceína

Recepción: 9/3/2006 - Aprobación: 20/8/2006
Primera edición, www.siiic.salud.com: 18/9/2006

Segunda edición, www.siiic.salud.com, ampliada y corregida: 13/7/2007
Enviar correspondencia a: Jagdish N. Sharma, Department of Applied Therapeutics, Faculty of Pharmacy, Health Sciences Centre, Kuwait University, 13110, Safat, Kuwait.

de la era moderna. La hipertensión y la diabetes son factores principales en la génesis de las alteraciones cardiovasculares y muchas veces producen riesgo de paro cardíaco en la población general. Se ha sugerido que hay una asociación fuerte entre la prevalencia de diabetes e hipertensión en el 15% de la población.¹ De esta forma, es posible suponer que la incidencia alta de mortalidad debida a enfermedades cardíacas podría ser el reflejo del alto grado de prevalencia de hipertensión y diabetes. El presente estudio está dirigido a investigar el papel potencial de los componentes del

sistema calicreína-quinina (SCQ), el óxido nítrico (NO), el AMP cíclico y el GMP cíclico en pacientes de Kuwait con hipertensión, diabetes y otras alteraciones cardiovasculares. Esto principalmente es debido al hecho de que todos los componentes del SCQ se encontraron en el corazón y en el músculo liso vascular, lo cual puede mejorar el suministro sanguíneo local y de nutrientes hacia el corazón.²⁻⁴ Además, las propiedades cardioprotectoras del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) están mediadas y moduladas por la liberación de bradiquinina (BK).⁵⁻⁷ Se describe brevemente la participación significativa de las vías formadoras de SCQ en la hipertensión, diabetes y enfermedades cardíacas.

El sistema calicreína-quinina

La BK es un polipéptido farmacológicamente activo, el cual se libera en los tejidos y los fluidos corporales como resultado de la acción enzimática de las calicreínas sobre los quininógenos. Las quininas incluyen BK (Arg-Pro-Pro-gli-Fel-Ser-Pro-Fel-Arg), calidina (Lis-Arg-Pro-Pro-Gli-Fel-Ser-Pro-Fel-Arg) y metionil-lisil-BK (Met-Lis-Arg-Pro-Pro-Gli-Fel-Arg). La calidina y la metionil-lisil-BK son convertidas a BK por las aminopeptidasas presentes en el plasma y la orina. La quinina es rápidamente inactivada (menos de 15 segundos) por las quininasas circulantes.^{8,9} Los quininógenos son proteínas multifuncionales derivadas principalmente de la α -2 globulina. En los seres humanos, las dos formas de quininógenos son quininógenos de alto peso molecular (QAPM) y quininógenos de bajo peso molecular (QBPM).¹⁰

Esos quininógenos difieren entre sí en el peso molecular, en la susceptibilidad a las calicreínas plasmáticas y tisulares y otros fluidos corporales. La calicreína tisular se encuentra en varios órganos, como riñón, corazón y tejido sinovial.¹² Esas calicreínas difieren entre sí en el peso molecular, en la función biológica y en las propiedades fisicoquímicas e inmunológicas.¹³ La calicreína tisular se sintetiza en las células como un precursor y se reconvierte en la forma activa mediante el clivaje de un péptido amino terminal.¹⁴ La calicreína tisular activa actúa sobre la QBPM para liberar calidina. La calicreína plasmática se encuentra en la circulación en una forma inactiva, la cual se conoce como precalicreína o factor de Fletcher.¹⁵ Esta precalicreína inactiva es convertida a calicreína activa mediante el factor de Hageman activado (factor XIIa).¹⁶ También, las células endoteliales expresan un activador de la precalicreína que convierte la precalicreína en calicreína, y el factor XII es activado secundariamente a precalicreína.^{17,18} Además, la calicreína plasmática es capaz de convertir el factor XII inactivo en XIIa mediante una reacción de retroalimentación positiva.¹⁹ La precalicreína plasmática y los QAPM están presentes unidos en forma de complejo. El factor XIIa y el factor XI circulan unidos con los QAPM. De este modo, el factor XI puede ser convertido a XIa por la participación en la cascada de la coagulación intrínseca.²⁰ En las reacciones inmunológicas, el proteoglicano tisular y los mastocitos con gránulos de heparina pueden actuar como una superficie de iniciación para la activación inicial del factor de Hageman.²¹ Parece que las quininas pueden ser generadas en paralelo con la formación de trombina en el lugar de la inflamación, dado que la calicreína plasmática inactiva puede ser activada por el factor de Hageman coagulante. La familia de la calicreína tisular multigénica abarca un grupo estrechamente relacionado de genes que varían en número entre las diferentes especies de mamíferos: se identificaron 24 genes en el ratón, 20 en la rata, 3 en los seres humanos y 3 en el hámster.¹³

Se cartografiaron varios polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (PLFR) en el gen de la calicreína tisular y sus regiones reguladoras en ratas espontáneamente hipertensas (REH).²² Esos hallazgos pueden reflejar una posible diferencia en el locus del gen de la calicreína tisular entre las REH y las ratas normotensas Wistar-Kyoto (RNWK). Se ha señalado que un PLFR de la calicreína tisular es cosegregado con la presión sanguínea (PA) en la descendencia F2 de la cruce entre REH y ratas normotensas Brown Norway.²³ Este hallazgo sugiere fuertemente la posibilidad de una estrecha unión entre el locus del gen de la calicreína y el fenotipo hipertensivo de las REH. Las quininasas y las enzimas que inactivan las quininas están presentes en el plasma, células endoteliales y en los tejidos para regular las funciones fisiológicas de las quininas en el organismo. Esas se conocen como quininasas I, quininasas II o enzima convertidora de la angiotensina

(ECA) y encefalinasas.²⁴ En el plasma, la quininasas I separa la arginina C-terminal de la BK para formar des-Arg9-BK. La quininasas II produce inactivación de la BK mediante la liberación de fragmentos pentapéptidos (Arg-Pro-Pro-Gli-Fel) y tripéptidos (Ser-Pro-Fel). La Figura 1 muestra la modalidad de formación de BK y sus vías de inactivación.

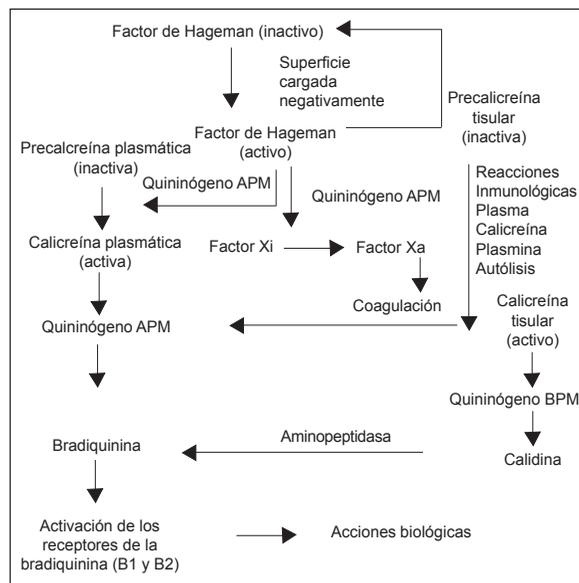


Figura 1. Modo de formación de las quininas.

El mecanismo de acción de la bradiquinina

La interacción entre las quininas y sus receptores específicos puede llevar a la activación de varios sistemas de segundos mensajeros. La estimulación del receptor de la BK en las células intactas o en los tejidos aparece como iniciadora de la vía del segundo mensajero, tales como productos del ácido araquidónico y la activación de los sistemas susceptibles al calcio.²⁵ El aumento del inositol fosfato celular por la BK involucra la activación acoplada a la proteína G de las fosfolipasas A2 y C que se utilizan en la síntesis de eicosanoides.²⁶ Es importante que la indometacina, un inhibidor de la ciclooxigenasa, es capaz de producir potenciación de las contracciones inducidas por BK en las preparaciones de

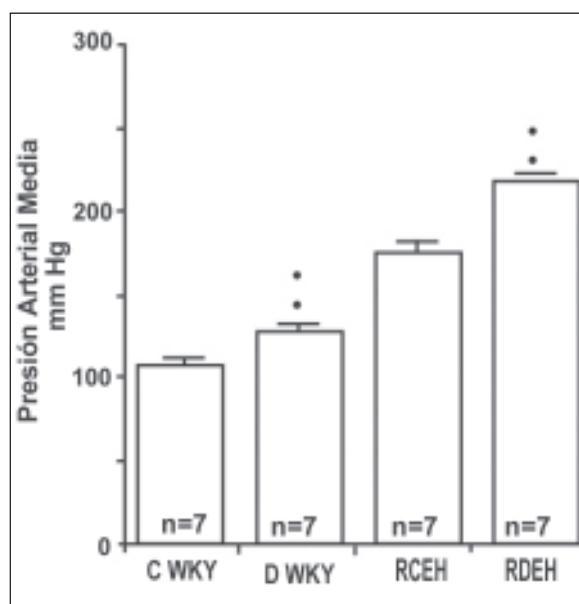


Figura 2. Cambios en la presión arterial media asociados con estreptozotocina (50 mg/kg, vía intraperitoneal) en diabetes inducida en ratas Wistar-Kyoto de 10 semanas (DWKY) y en ratas espontáneamente hipertensas (REH). Los resultados se expresan como media \pm S.E.M. El valor difiere significativamente (** $p < 0.001$) de las ratas controles Wistar-Kyoto (CWKY) y ratas controles espontáneamente hipertensas (RCEH). n representa el número de ratas utilizadas.

músculo liso de la tráquea de cobayos.²⁷ Esos hallazgos parecen sugerir que puede haber una vía no eicosanoidea para las acciones celulares y moleculares de la BK. Además, se sabe que la BK estimula en forma significativa la hidrólisis de fosfoinositida en el músculo longitudinal del íleon de cobayo, que puede resultar en el aumento de los niveles del calcio iónico citosólico e inducir una respuesta contráctil. Schini y col.²⁸ demostraron que la estimulación del receptor B2 ocasiona producción de guanosina monofosfato cíclico (GMP cíclico) en cultivos de células endoteliales de aorta de porcino. La formación de GMP cíclico puede ser una etapa importante para las acciones biológicas, como también como liberador de NO causado por la BK en las células endoteliales y en el músculo liso vascular.

El sistema caliceína-quinina en las enfermedades cardiovasculares y la diabetes

Diabetes

Varios investigadores²⁹⁻³² comunicaron alteraciones en el SCQ renal en la diabetes. Se comunicó que las ratas diabéticas moderadamente hiperglucémicas tratadas con insulina y los pacientes con diabetes mellitus muestran un aumento de la caliceína urinaria y de la excreción de BK.³⁰ La hiperfiltración renal en ratas diabéticas se redujo luego del pretratamiento con aprotinina, un inhibidor de la caliceína tisular, lo que sugiere un papel del SCQ en la condición diabética con hemodinámica glomerular aumentada.³³ Además, Vieira y col.³⁴ demostraron la conversión renal de T-quinina a BK. La conversión de T-quinina, la cual es la quinina principal en la inflamación en las ratas, puede ser una vía alternativa importante para la generación de quinina renal en las ratas diabéticas. Por otro lado, el metabolismo de la BK podría estar deteriorado y debería demostrarse si los cambios en la actividad de las quininas podrían llevar a un aumento de la excreción urinaria de BK en la diabetes. En nuestros estudios, observamos la reducción en las concentraciones de caliceína cardíaca y plas-

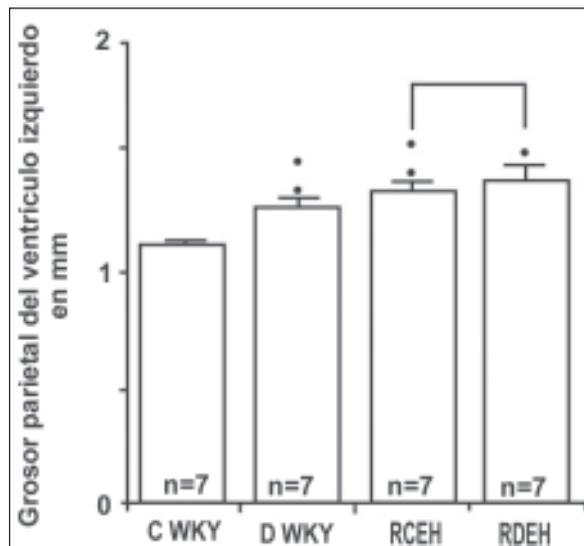


Figura 3. Grosor parietal del ventrículo izquierdo en ratas Wistar-Kyoto (CWKY) controles de 10 semanas, ratas diabéticas Wistar-Kyoto (DWKY), ratas controles espontáneamente hipertensas (RCEH) y ratas diabéticas espontáneamente hipertensas (RDEH). El grosor parietal del ventrículo izquierdo aumentó en DWKY (** $p < 0.001$) y RDEH (* $p < 0.05$) cuando se lo comparó con las ratas CWKY y RCEH, respectivamente. Los resultados se expresan como media \pm S.E.M. n representa el número de animales.

mática y de quinínogeno en ratas diabéticas normotensas e hipertensas.³⁵⁻³⁷ Esos estudios sugieren que la producción de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y la elevada presión arterial en esas ratas diabéticas podría ser el reflejo de hipoactividad del SCQ. Esos hallazgos de la investigación ciertamente se apoyan en el hecho que la síntesis reducida de caliceína tisular miocárdica significa una capacidad reducida para generar BK en ratas diabéticas.³⁸ De este modo se puede suponer que las alteraciones en el SCQ pueden contribuir a la disfunción cardíaca de la diabetes mellitus en los seres humanos. Además, se sugiere que el tratamiento con componentes del SCQ en la diabetes puede revertir

las anomalías miocárdicas observadas en los pacientes diabéticos. Recientemente, se comunicó que la actividad aumentada de precaliceína plasmática puede servir como un marcador de la neuropatía diabética hipertensiva.³⁹ Esta sugerencia debe ser más profundamente investigada, debido a que el SCQ puede ser responsable de la protección miocárdica en la diabetes.

Alteraciones cardiovasculares

Un número de observaciones se centraron en las quininas como mediadores potenciales de los mecanismos protectores cardiovasculares endógenos. Esto se debe al hecho de que el SCQ se encuentra en el corazón y en el tejido vascular.^{35-37,40,41} Las quininas se liberan bajo condiciones de isquemia.⁴² La inhibición de la biodegradación de las quininas induce efectos cardíacos benefi-

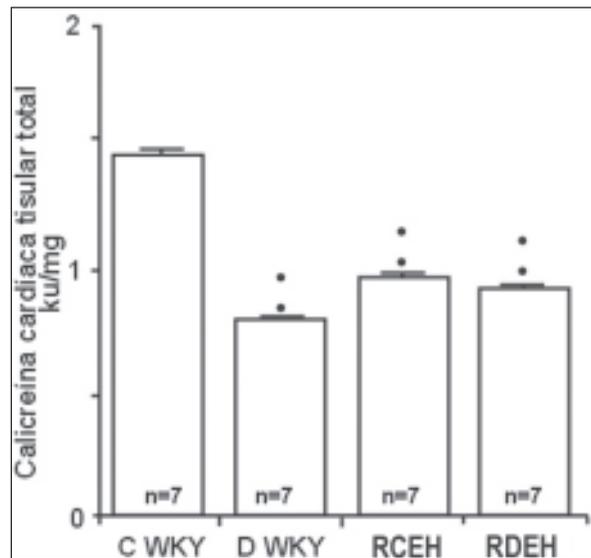


Figura 4. Cambios en la caliceína cardíaca tisular total asociada a estreptozotocina (50 mg/kg, vía intraperitoneal) en diabetes inducida en ratas Wistar-Kyoto de 10 semanas (DWKY), en ratas controles espontáneamente hipertensas (RCEH) y en ratas diabéticas espontáneamente hipertensas (RDEH). El nivel total de caliceína cardíaca tisular se redujo significativamente (** $p < 0.001$) en las ratas DWKY y RDEH contra el valor obtenido en las ratas CWKY. Sin embargo, no hubo diferencia ($p > 0.05$) entre RDEH y RCEH. Los resultados se expresan como media \pm S.E.M. n representa el número de animales.

ciosos.⁴³ Los antagonistas de la BK empeoran los efectos inducidos por la isquemia⁴⁴ y las quininas contribuyen a los efectos cardioprotectores con preconditionamiento.⁴⁵ Por otro lado, en conejos se evitó la reducción del tamaño del infarto, luego del preconditionamiento, mediante el tratamiento con Hoe 140, una BK endógena que puede simular el preconditionamiento.⁴⁵ La BK a una dosis sin efecto sobre la presión sanguínea (PA) puede prevenir la HVI en ratas con hipertensión producida por la ligadura aórtica. La reducción de la actividad cardíaca y periférica del SCQ puede ser la causa de la manifestación de la elevación de la PA en humanos y en animales experimentales.⁴⁶⁻⁵⁰ Por lo tanto, la deficiencia en los componentes de la quinina puede llevar a la manifestación de alteraciones cardiovasculares.

Hipertensión

La hipertensión es un factor de riesgo importante para la producción de enfermedades cardiovasculares, tales como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad vascular periférica y renal. Existe gran cantidad de documentación que fundamenta el papel del SCQ en la patogénesis de la hipertensión.^{46-48,50} Las acciones farmacológicas de la BK en la regulación de la PA sistémica son la vasodilatación en la mayoría de las áreas de la circulación, la reducción de la resistencia vascular periférica total y la regulación de la excreción de sodio por el riñón.⁵¹⁻⁵³ Cuando la BK es inyectada dentro de la arteria renal produce diuresis y natriuresis mediante el aumento del flujo sanguíneo renal.⁵⁴ Esas acciones de la BK se atribuyen a la liberación de PG en la circulación renal.⁵⁵ La función del SCQ en la hipertensión fue establecida por Morgoliuss y col.⁵⁶⁻⁵⁸ con la observación de que la excreción de caliceína urinaria se reduce signi-

ficativamente en pacientes y ratas hipertensas. Esto condujo a la sugerencia de que la excreción reducida de caliceína urinaria podría ser el resultado de un defecto en la generación de quinina en la hipertensión. Algunas investigaciones sobre los cambios sistémicos en el SCQ han proporcionado mayor comprensión relativa al mecanismo de varias enfermedades hipertensivas. En este contexto, se sabe que los niveles de quinínogeno y del factor potenciador de la quinina están reducidos en la hipertensión esencial y maligna.^{59,60} Puede ser que una deficiencia de los QAPM debida a una disminución de la síntesis hepática tenga lugar en un individuo en el cual se manifiesta hipertensión luego de un ejercicio moderado.⁶¹ Se ha propuesto que una deficiencia en el SCQ podría ser un factor significativo en la fisiopatología de la hipertensión. Respecto de este tema, se ha sugerido que la fun-

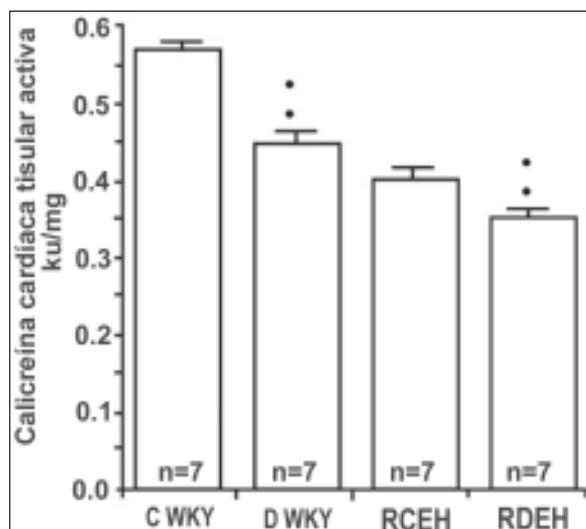


Figura 5. Cambios en la caliceína cardíaca tisular activa asociada con diabetes inducida por estreptozotocina en ratas Wistar-Kyoto (DWKY), en ratas controles espontáneamente hipertensas (RCEH) y en ratas diabéticas espontáneamente hipertensas (RDEH). El nivel de caliceína cardíaca tisular activa se redujo significativamente (** $p < 0.001$) en las ratas DWKY y en las RDEH comparadas a las ratas controles Wistar-Kyoto (CWKY). Las ratas controles espontáneamente hipertensas (RCEH) también tuvieron un nivel de caliceína cardíaca tisular activa significativamente reducido ($p < 0.001$) contra el valor medio obtenido en las ratas CWKY. Esos resultados se expresan como media \pm S.E.M. n representa el número de animales.

ción del SCQ renal es eliminar el exceso de sodio. Por consiguiente, una reducción en la generación del SCQ renal podría ser la causa en la manifestación de hipertensión como resultado de la acumulación de sodio en el organismo.^{62,63} De esta manera, la producción de un compuesto con actividad similar a la caliceína renal puede ser útil al propósito de excretar el exceso de sodio por vía renal en el tratamiento de la hipertensión. También se demostró que los ratones transgénicos que sobreexpresan caliceína tisular renal son hipotensos y que la administración de aprotinina, un inhibidor de la caliceína tisular, restaura la PA en los ratones transgénicos.⁶⁴ Nosotros demostramos la supresión de la respuesta hipotensiva a los IECA mediante aprotinina en las REH.⁶⁵ Estos hallazgos aclaran la función de la caliceína tisular en la regulación de la PA. Recientemente se propuso que la liberación del gen de la caliceína tisular en varios modelos de hipertensión tiene efectos protectores, como reducción de la PA elevada, disminución de la hipertrofia cardíaca, inhibición del deterioro y estenosis renal.⁶⁶ Esto puede señalar la importancia de un posible tratamiento con el gen de caliceína para la enfermedad cardiovascular y renal.

Los inhibidores de la quinasa II (QII) se utilizan actualmente en el tratamiento de la hipertensión clínica y experimental.^{46,67-69} Los inhibidores de la quinasa II pueden disminuir la PA mediante la inhibición de la biodegradación de la quinina, como también mediante el bloqueo de la formación de angiotensina II (AgII) en el riñón. La nifedipina, un bloqueante de los canales de calcio utilizada en el tratamiento de pacientes con hipertensión esencial, puede normalizar la excreción reducida de caliceína urinaria.⁷⁰ Sin embargo, nuestras investigaciones previas demostraron una sensibilidad diferencial por las ratas Dahl genéticamente hipertensas sen-

sibles a la sal (DSS) y las ratas Dahl genéticamente normotensas resistentes a la sal (DRS) a la acción hipotensora de la nifedipina.⁷¹ Esto podría reflejar una función más importante de la actividad renal disminuida del SCQ en las ratas DSS hipertensas que en las ratas DRS normotensas. No se sabe si una situación similar podría existir en los seres humanos predispuestos genéticamente con hipertensión. Además, Smith y col.⁷² sugirieron que las mujeres con actividad reducida del SCQ renal combinada con aumento del estímulo simpático pueden tener un riesgo aumentado de padecer hipertensión inducida por el embarazo.

Generalmente se acepta que el efecto reductor de la PA inducido por BK está mediado por los receptores B2, pero los B1 también podrían estar involucrados en situaciones especiales.⁷³ Se demostró que un agonista del receptor B2 (B5630) generalmente puede suprimir los efectos hipotensores de la BK como el captopril, un IECA.⁷⁴ Esto conduce al planteo de que la acción hipotensora de los IECA podría deberse a la activación del receptor B2.⁴⁹ La acumulación de BK luego del tratamiento con IECA con ulterior liberación de NO, PG y PGI2 puede ser responsable de la liberación de mediadores adicionales en el mecanismo de acción antihipertensiva de esas drogas en pacientes hipertensos. Sin embargo, la utilización de antagonistas de la BK puede abolir la efectividad de las drogas antihipertensivas, por consiguiente, esos fármacos deben estar contraindicados en pacientes con hipertensión.

Insuficiencia cardíaca e isquemia

La insuficiencia y la isquemia cardíacas son todavía las causas principales de muerte en los países desarrollados y en vías de desarrollo. Se consideran como la nueva epidemia emergente de las enfermedades cardiovasculares en el tercer milenio.⁷⁵ El papel de las quininas en el corazón no recibió mucha atención, a pesar del hecho de que Lochner y Parratt⁷⁶ habían comunicado tempranamente que la administración local y sistémica de BK puede aumentar el flujo sanguíneo coronario y mejorar el metabolismo

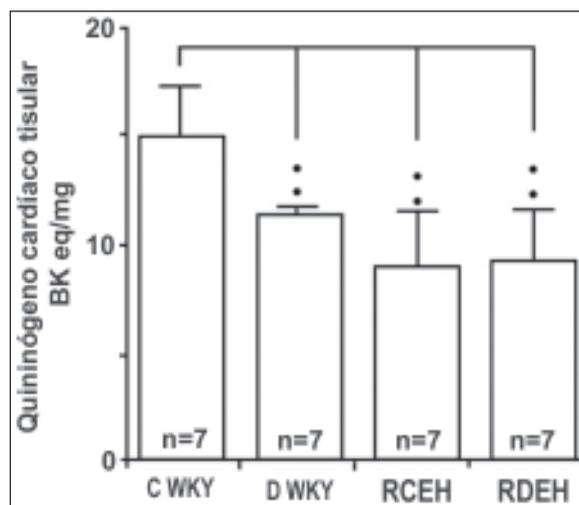


Figura 6. Niveles de quinínogeno cardíaco tisular en ratas controles Wistar-Kyoto (CWKY) de 10 semanas, ratas diabéticas Wistar-Kyoto (DWKY), ratas controles espontáneamente hipertensas (RCEH) y ratas diabéticas espontáneamente hipertensas (RDEH). El nivel medio de quinínogeno cardíaco tisular descendió significativamente (** $p < 0.001$) en las ratas DWKY, en las ratas controles espontáneamente hipertensas (RCEH) y en las ratas diabéticas espontáneamente hipertensas (RDEH) comparadas con las ratas CWKY. No se observó diferencia significativa (* $p < 0.05$) entre las ratas controles espontáneamente hipertensas (RCEH) y las ratas diabéticas espontáneamente hipertensas (RDEH). Los resultados se expresan como media \pm S.E.M. n representa el número de animales.

miocárdico. Se conoce perfectamente que los inhibidores de la ECA limitan la dilatación ventricular, retrasan la progresión de los síntomas clínicos y disminuyen la mortalidad. Esta acción beneficiosa parece estar relacionada con la formación reducida de angiotensina II (Ag II), lo que produce una disminución en la respuesta proliferativa y una reducción de la carga de presión. Además, la capacidad de los inhibidores de la ECA de evitar la degradación enzimática de las quininas representa un mecanismo relevante que contribuye a la cardioprotección.⁷⁷ Este concepto impulsó una cantidad de estudios que demostraron la presencia de

un SCQ local en el corazón.^{35-37,40} La unión de las quininas a los receptores endoteliales B2 lleva a la liberación de NO y PGI₂, lo cual ejerce efectos vasodilatadores, antiagregantes y antiproliferativos y preserva los depósitos miocárdicos de fosfatos de alta energía y glucógeno.⁷⁸ Las quininas contribuyen a mantener la homeostasis cardiovascular al contrarrestar la actividad vasoconstrictora de la Ag II.⁷⁹ Información circunstancial también sugiere que una alteración en el funcionamiento del SCQ puede contribuir a la patogénesis de la insuficiencia cardíaca. Efectivamente, la generación reducida de quinina local, así como la alteración en la formación de NO, ha sido identificada en la microvasculatura de corazones humanos con insuficiencia.⁸⁰ Además, en perros con insuficiencia cardíaca congestiva inducida por marcapaseo, el bloqueo selectivo de los receptores B2 por Hoe 140 reduce el flujo sanguíneo coronario y la contractilidad y aumenta la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo.⁸¹ De esta manera, la actividad reducida del SCQ cardíaco puede contribuir a la patogénesis de la insuficiencia cardíaca. Por otro lado, las quininas son liberadas continuamente durante la hipoxia y la isquemia cardíacas.^{82,83} Actúan como agentes cardioprotectores en perfusión y participan en el proceso del preconditionamiento isquémico.^{42,45} Hay información que sugiere que la infusión de BK dentro de la arteria coronaria de perros anestesiados reduce significativamente la gravedad de la arritmia inducida por la isquemia.⁴²

Estudios realizados en ratas, perros y seres humanos mostraron la liberación de quininas bajo las condiciones de isquemia e infarto miocárdico.^{84,85} Este proceso puede poner de manifiesto el papel de las quininas en la protección del corazón durante el infarto. Además, las investigaciones realizadas en el corazón aislado de cobayos sensibilizados con antígeno mostraron una liberación aumentada de BK dentro del seno coronario durante la anafilaxis cardíaca.⁸⁶ Este aumento local en la liberación de quinina podría ser capaz de ejercer un efecto protector sobre el corazón mediante la activación de la vía de transducción de señal para la generación de NO y PGI₂. La ligadura de la arteria coronaria de duración corta y larga en REH y RNWK mostraron que la administración de BK puede aumentar la supervivencia de esas ratas.^{87,88} Este efecto de la BK fue revertido mediante el pretratamiento con

un antagonista específico del receptor B2. En conclusión, estos resultados ciertamente apoyan la hipótesis de que el SCQ podría ser considerado como un primer mediador protector cardíaco en condiciones de isquemia. Sin embargo, investigaciones de gran alcance sobre la biología molecular y el mapeo genético del SCQ en el corazón durante la salud y la enfermedad cardiovascular pueden brindar información para responder muchos interrogantes respecto del significado del SCQ en la fisiopatología cardiovascular. Esto puede permitirnos producir tratamientos basados en el SCQ para las enfermedades cardiovasculares.

Hipertrofia ventricular izquierda

Se considera la hipertrofia ventricular izquierda como un factor de riesgo independiente en pacientes hipertensos en la inducción de alteraciones cardíacas. La BK puede contrarrestar la producción de HVI en ratas con hipertensión producida por la ligadura aórtica. Este efecto antihipertrofico de la BK fue suprimido por el tratamiento con antagonistas del receptor B2 como también por la inhibición de la síntesis de NO. De este modo, la BK tiene un papel en la protección del corazón contra la producción de HVI mediante la liberación de NO en este modelo de hipertensión inducida por ligadura de la aorta. Respecto de este tema, por primera vez nosotros demostramos que la falta del SCQ cardíaco puede ser responsable por la inducción de HVI en REH y REH con diabetes.^{36,37} Por consiguiente, se sugirió que la disminución de la calicreína tisular cardíaca y del quinínogeno cardíaco pueden ser responsables de la reducción en la generación de BK en el corazón. Por lo tanto, la deficiencia de los componentes del SCQ cardíaco puede ser la causa de la disfunción miocárdica en el mantenimiento de la PA elevada y la HVI. Es muy deseable producir compuestos estables del SCQ para evaluar su eficacia y potencia en casos de insuficiencia cardíaca, isquemia cardíaca, como también en infarto de miocardio. Las Figuras 2 y 3 muestran que la PA alta en ratas hipertensas y diabéticas se asoció con la producción de HVI.³⁶ Las Figuras 2, 3, 4, 5 y 6³⁷ muestran los cambios en la PA y los componentes cardíacos formadores de quinina asociados a la HVI en ratas hipertensas y diabéticas.

El autor manifiesta que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Abdella N, Arouj M Al, Nakhi A Al, et al. Non-insulin-dependent diabetes in Kuwait: prevalence rates and associated risk factors. *Diabetes Research and Clinical Practice* 42:187-196, 1998.
- Sharma JN. The tissue kallikrein-kininogen-kinin pathways: role in cardiovascular system. *Arch Med Res* 2005.
- Sharma JN. Does the kinin system mediate in cardiovascular abnormalities? An overview. *J Clin Pharmacol* 43:1187-95, 2003.
- Sharma JN, Sharma J. Cardiovascular properties of the kallikrein-kinin system. *Curr Med Res Opin* 18:10-17, 2002.
- Sharma JN. Contribution of kinin system to the antihypertensive action of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Adv Exp Med Biol* 247A:197-205, 1989.
- Sharma JN. Role of tissue kallikrein-kininogen-kinin pathways in the cardiovascular system. *Archives of Medical Research* 37(3):299-306, 2006.
- Sharma JN, Uma K. Effect of captopril on urinary kallikrein, blood pressure and myocardial hypertrophy in diabetic spontaneously hypertensive rats. *Pharmacology* 64:196-200, 2002.
- Sharma JN. Involvement of the kinin-forming system in pathophysiology of rheumatoid inflammation. *Agents Actions* 38 (III):343-361, 1992.
- Sharma JN, Buchanan WW. Pathogenic responses of bradykinin system in chronic inflammatory rheumatoid disease. *Exp Toxicol Pathol* 46:421-433, 1994.
- Nagayasu T, Nagasawa S. Studies of human kininogen. Isolation, characterization, and cleavage by plasma kallikrein of high molecular weight (HMW) kininogen. *J Biochem* 85:249-258, 1979.
- Leeb-Lundberg LM, Marceau F, Muller-Esterl W,

- et al. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacol Rev* 57(1):27-77, 2005.
- Sharma JN. Therapeutic prospects of bradykinin antagonists. *Gen Pharmacol* 24:267-274, 1993.
- Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev* 44(1):1-80, 1992.
- Moreau ME, Garbacki N, Molinaro G, et al. The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets. *J Pharmacol Sci* 99:6-38, 2005.
- Weiss AS, Gallin JL, Kaplan AP. Flecher factor deficiency: a diminished rate of Hageman factor activation caused by absence of prekallikrein with abnormalities of coagulation, fibrinolysis, chemotactic activity and kinin generation. *J Clin Invest* 53:622-633, 1974.
- Motta G, Rojkaer R, Hasan AAK et al. Activation of Hageman factor in solid liquid faces. A critical role of kallikrein. *J Exp Med* 138:1564-1583, 1973.
- Motta G, Rojkaer R, Hasan AAK et al. High molecular weight kininogens regulates prekallikrein assembly and activation on endothelial cells: a novel mechanism for contact activation. *Blood* 91:516-528, 1998.
- Shariat-Madar Z, Mahdi F, Schmaier AH et al. Identification and characterization of prolylcarboxypeptidase as an endothelial cell prekallikrein activator. *J Biol Chem* 277:17962-17969, 2002.
- Griffin JH, Cochrane CG. Human factor XII (Hageman factor). *Methods Enzymol* 45:56-65, 1976.
- Thompson RE, Mandle R Jr, Kaplan AP. Association of factor XI and high molecular weight kininogen in human plasma. *J Clin Invest* 60(6):1376-80, 1977.

- Silverberg M, Diehl SV. The autoactivation of factor XII (Hageman factor) induced by low-Mr heparin and dextran sulphate. The effect of the Mr of the activating polyanion. *Biochem J* 248(3):715-20, 1987.
- Woolly-Miller C, Chao J, Chao L. Restriction fragment length polymorphism's mapped in spontaneously hypertensive rats using kallikrein probs. *J Hypertension* 7:865-871, 1989.
- Pravence M, Ken V, Kunes J. Cosegregation of blood pressure with kallikrein gene family polymorphism. *Hypertension* 17:242-246, 1991.
- Erdos EG. Angiotensin I converting enzyme and the changes in our concepts through the years. *Lewis K Dhal memorial lecture. Hypertension*; 16(4):363-370, 1990.
- Farmer SG, Burch RM. Biochemical and molecular pharmacology of kinin receptors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 32:511-536, 1992.
- Burch RM. Kinin signal transduction: role of phosphoinositides and eicosanoids. *J Cardiovasc Pharmacol* 15(Suppl. 6):S44-S46, 1990.
- Akbar A, Sharma JN, Yusof APM. Potentiation of bradykinin-induced responses in the intact and denuded epithelium of guinea pig tracheal preparations. *Tissue Reactions* XX:95-100, 1998.
- Schini VB, Boulanger C, Regol D et al. Bradykinin stimulates the production of cyclicGMP via activation of B2 receptors in cultured porcine aortic endothelial cells. *J Pharmacol Expl Ther* 43:1823-1827, 1990.

La bibliografía completa puede consultarse en www.sicisalud.com

Tuberculosis de tipo adulto en los niños

Adult-type tuberculosis in children



Ben J. Marais, Columnista Experto de SIIIC
Associate Professor, Department of Paediatrics and Child Health,
Health Sciences Faculty, Stellenbosch University, Stellenbosch,
Sudáfrica

 Artículo completo en inglés (*full text*), especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

One of the fascinating aspects of childhood tuberculosis (TB) is the diverse spectrum of pathology, which necessitates accurate disease classification. This manuscript provides a brief overview of the disease diversity observed in children with TB, with particular emphasis on adult-type TB. Cavitory disease in children may result from three distinct pathologic processes; 1) poor containment within the Ghon focus (mainly very young and/or immune compromised children), 2) aspiration of virulent bacilli following eruption of a diseased lymph node into an airway with resultant caseating pneumonia and parenchymal destruction (mainly children < 5 yrs of age), and 3) from adult-type disease (mainly children > 10 yrs of age). The exact pathological mechanism underlying adult-type disease remains uncertain. The combination of a destructive cell mediated immune response together with increased organism survival and proliferation in the lung apices, may initiate a vicious circle of parenchymal destruction. This hypothesis may explain the sudden emergence of adult-type disease around puberty, as well as the typical anatomical location of the lung cavities. Most children with adult-type disease are sputum smear-positive and can be diagnosed with routine sputum smear microscopy at primary health care level. Due to the high organism load the same treatment rationale used in adults with sputum smear-positive TB would apply, which justifies the use of four drugs during the initial intensive phase. These children pose a considerable transmission risk, particularly in congregate settings such as schools, and screening of close contacts should also be considered.

Key words: children, tuberculosis, lung cavities, Ghon focus, M. tuberculosis

Resumen

Uno de los aspectos fascinantes de la tuberculosis (TB) infantil es el amplio espectro de las alteraciones histopatológicas, lo que requiere una clasificación precisa de los hallazgos. Este manuscrito proporciona un breve panorama general de la diversidad de presentaciones clínicas observadas en los niños con TB y hace hincapié particularmente en la TB que imita las formas del adulto. La enfermedad cavitaria en los niños puede ser el resultado de tres procesos anatomopatológicos distintos: 1) la escasa limitación dentro del foco de Ghon (principalmente en los niños muy pequeños o inmunocomprometidos), 2) la aspiración de bacilos virulentos luego de la erupción de una adenopatía en una vía aérea con neumonía caseosa consiguiente y destrucción del parénquima (principalmente en los menores de 5 años) y 3) la enfermedad de tipo adulto (principalmente en los niños mayores de 10 años). Es incierto aún el mecanismo fisiopatológico exacto subyacente a la enfermedad de tipo adulto. La combinación de una intensa respuesta inmune mediada por células junto con la mayor supervivencia y proliferación del microorganismo en los vértices pulmonares puede iniciar un círculo vicioso de destrucción parenquimatosa. Esta hipótesis puede explicar la aparición súbita de la enfermedad de tipo adulto alrededor de la pubertad, así como la localización anatómica típica de las cavidades pulmonares. La mayoría de los niños con enfermedad de tipo adulto tienen frotis de esputo positivos y el diagnóstico se puede realizar con la microscopia de rutina del frotis de esputo en la atención primaria. Debido a la gran carga de microorganismos se debe aplicar el mismo fundamento terapéutico utilizado en los adultos con TB con frotis de esputo positivo, lo cual justifica el uso de cuatro drogas durante la fase intensiva inicial. Estos niños plantean un riesgo considerable de transmisión, sobre todo en comunidades cerradas como las escuelas y también se debe considerar la pesquisa de los contactos cercanos.

Palabras clave: niños, tuberculosis, foco de Ghon, cavitaciones pulmonares, M. tuberculosis

Introducción

De los 8.3 millones de nuevos casos estimados de tuberculosis (TB) diagnosticados globalmente en el año 2000, se calcula que 884 019 (11%) fueron niños.¹ Los niños en las regiones endémi-

cas implican una carga enorme de enfermedad por TB,² la cual pocas veces es apreciada debido a las dificultades diagnósticas y a la mala calidad de los registros.³ Los niños pequeños pocas veces presentan TB con frotis de esputo positivo y como los esfuerzos por controlar la TB en las regiones endémicas se concentran primariamente en los casos más infecciosos, los niños a menudo son excluidos de las prácticas de registro y notificación de rutina. Es importante registrar la morbimortalidad asociada con la TB infantil porque el tratamiento es barato y eficaz. Además, la TB

Recepción: 17/11/2006 - Aprobación: 6/7/2007

Primera edición, www.siiic.info: 13/7/2007

Enviar correspondencia a: Ben J. Marais, Department of Paediatrics and Child Health, Health Sciences Faculty, Stellenbosch University, 7505, Tygerberg, Sudáfrica.

infantil es el resultado de transmisión reciente y, por lo tanto, la carga de la TB infantil refleja el nivel de control de la TB logrado en una comunidad particular.⁴ Las pautas más recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan que los programas nacionales de TB incluyan a los niños en las estadísticas nacionales de TB.⁵ Esto debe proporcionar datos más amplios sobre la TB infantil en el futuro. Una encuesta comunitaria amplia llevada a cabo en Ciudad del Cabo, Sudáfrica, indicó que el 13.7% de los casos ingresados en el registro de TB eran niños menores de 13 años; después de validar el diagnóstico de TB, se calculó que la incidencia corregida de TB infantil en esta comunidad era de 407/100 000/año.⁶

Este manuscrito proporciona un breve panorama general de la diversidad de presentaciones clínicas observadas en los niños con TB y hace especial hincapié en la TB de tipo adulto.

Diversidad de presentaciones clínicas

La TB infantil muestra un espectro diverso de presentaciones histopatológicas, con perfiles de enfermedad definidos dependientes de la edad⁷ (Figura 1). La infección primaria por *Mycobacterium tuberculosis* tiene lugar habitualmente cuando un niño inhala gotitas vaporizadas infecciosas, lo que conduce a un pro-

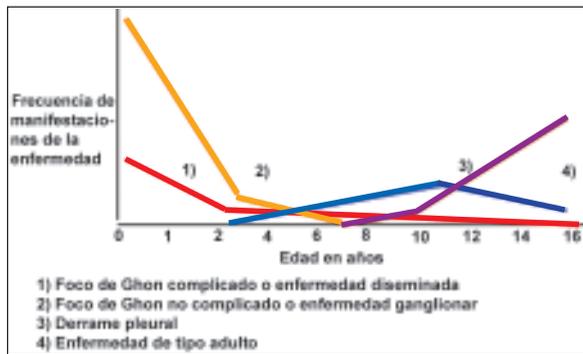


Figura 1. Manifestaciones de la TB intratorácica relacionadas con la edad en los niños, documentadas durante la era previa a la quimioterapia. (Adaptado de Marais BJ y col. *A proposed radiological classification of childhood intrathoracic tuberculosis.*)⁸

ceso neumónico localizado, denominado foco primario (de Ghon). A partir del foco de Ghon, los bacilos drenan a través de los linfáticos locales hacia los ganglios linfáticos regionales. Los lóbu-

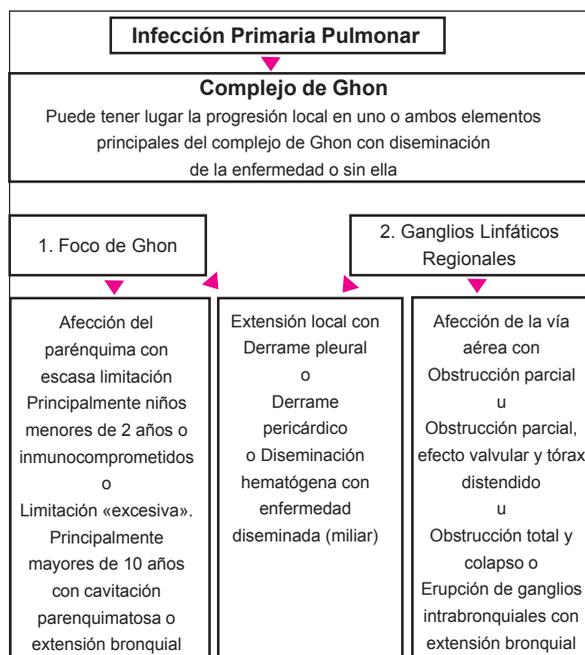


Figura 2. Diagrama de ilustración de la progresión potencial de la enfermedad luego de la infección pulmonar primaria por *M. tuberculosis*. (Adaptado de Marais BJ y col. *A proposed radiological classification of childhood intrathoracic tuberculosis.*)⁸

los superiores drenan hacia los ganglios paratraqueales homolaterales, mientras que el resto del pulmón drena hacia los ganglios perihiliares. La combinación del foco de Ghon (con cierta reacción pleural suprayacente o sin ella) y la afección de los ganglios linfáticos regionales se denomina complejo de Ghon. La progresión de la enfermedad puede tener lugar en el sitio de depósito del microorganismo (foco de Ghon), dentro de los ganglios linfáticos regionales o luego de la propagación de la enfermedad⁸ (Figura 2).

La enfermedad cavitaria en los niños puede ser resultado de tres procesos anatomopatológicos distintos. Dentro del foco de Ghon la limitación suele ser satisfactoria, pero la progresión de la enfermedad puede ser resultado de una limitación escasa o "excesiva". 1) Una limitación escasa y la proliferación sin restricciones del microorganismo pueden producir daño parenquimatoso excesivo, con ruptura final del foco de Ghon. Los lactantes y los niños VIH positivos, que tienen escasas respuestas de inmunidad celular, son más vulnerables a este tipo de cavitación, denominada enfermedad por foco de Ghon complicado⁸ (Figura 3). 2) La aspiración de bacilos virulentos luego de la erupción de una adenopatía en una vía aérea puede conducir a un proceso neumónico en expansión con destrucción del parénquima y forma-

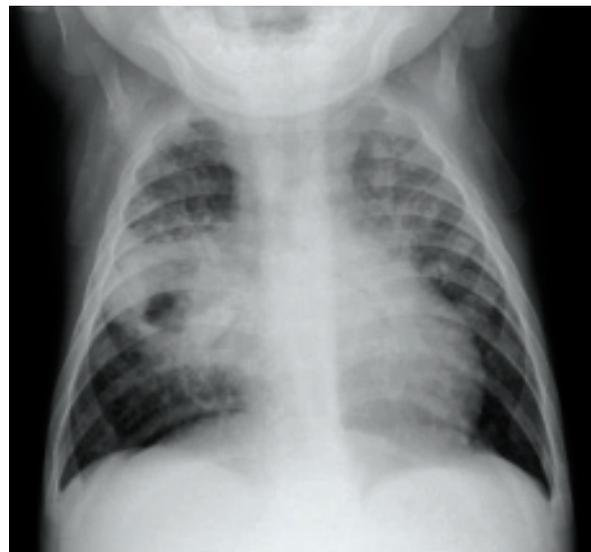


Figura 3. Foco de Ghon con escasa limitación con cavitación y extensión bronquial bilateral. (Adaptado de Marais BJ y col. *A proposed radiological classification of childhood intrathoracic tuberculosis.*)⁸

ción de cavidades. Los niños menores de 5 años son más vulnerables a presentar esta manifestación de la enfermedad debido al agrandamiento exuberante de los ganglios linfáticos y al tamaño

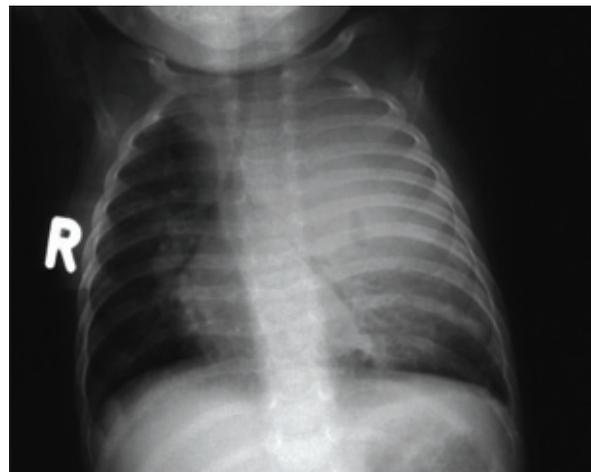


Figura 4. Compresión ganglionar de la tráquea y el bronquio fuente izquierdo; neumonía caseosa con consolidación alveolar expansiva del lóbulo superior izquierdo y área de destrucción del parénquima. (Adaptado de Marais BJ y col. *A proposed radiological classification of childhood intrathoracic tuberculosis.*)⁸

relativamente pequeño de sus vías aéreas⁸ (Figura 4). Por el contrario, los niños inmunocompetentes mayores de 10 años parecen montar una respuesta inmunitaria "excesiva" (nociva) en un intento por contener al microorganismo, lo que conduce a una enfermedad de tipo adulto⁸ (Figura 5).



Figura 5. Enfermedad de tipo adulto con múltiples cavidades en el lóbulo superior izquierdo y extensión bronquial hasta el lóbulo superior derecho. (Adaptado de Marais BJ y col. A proposed radiological classification of childhood intrathoracic tuberculosis.)⁹

Para ver la frecuencia de las distintas manifestaciones de la enfermedad en perspectiva, la Tabla 1 refleja la diversidad de enfermedades documentadas en una encuesta comunitaria de todos los niños menores de 13 años tratados por TB en zonas de alta endemicidad.⁹ Aunque sólo se documentó enfermedad de tipo adulto en el 5% de los niños tratados por TB, es probable que se trate de una subestimación importante ya que la edad de corte utilizada (menores de 13 años) habría excluido muchos niños adolescentes con enfermedad de tipo adulto.¹⁰

Enfermedad de tipo adulto

Historia natural

Algunos estudios realizados en la era previa a la quimioterapia documentaron la historia natural de la enfermedad en los niños.¹¹ El riesgo máximo y el intervalo temporal más corto desde la infección hasta la enfermedad de tipo adulto tuvieron lugar durante la adolescencia, sobre todo en las niñas en el período que rodea la menarca.¹¹ La progresión de la enfermedad habitualmente tenía lugar dentro de los 2 años (en algunos casos dentro de los 4 meses) de la infección primaria y comenzaba con síntomas mínimos como tos, pérdida de apetito y fatiga, antes de que se hicieran aparentes los síntomas típicos de la TB que incluían tos crónica, dolor torácico, somnolencia, anorexia y pérdida de peso.¹⁰ Los niños con enfermedad avanzada presentaban anemia y mostraban fiebre oscilante y hemoptisis. Un síntoma frecuente, aun en ausencia de fiebre, eran los sudores nocturnos. En la radiografía de tórax era típica una sombra homogénea redondeada inicial de 2-3 cm de diámetro situada en la vecindad de la clavícula, seguida por la destrucción del parénquima y la formación de cavidades. Estas afectaban principalmente los segmentos apicales de los lóbulos superiores e inferiores, no contenían líquido y característicamente estaban rodeadas por inflamación y fibrosis. Sin tratamiento, el pronóstico de la enfermedad de tipo adulto era malo; el 50% al 60% de los niños fallecía dentro de los 5 años del inicio de la enfermedad.¹¹

Presentación

Una serie de casos de los últimos años informó hallazgos clínicos en 8 niños de 10-15 años que recibieron el diagnóstico de TB de tipo adulto en el nivel de atención primaria.¹² Durante un período de vigilancia de 3 meses se diagnosticó un total de 65 casos de TB con frotis de esputo positivo, de los cuales 7 (10.8%) eran niños de 10 a 14 años. Un niño con derrame pleural grande tenía un frotis de esputo negativo, pero en los otros 6 el esputo fue

positivo. La relación hombre:mujer fue 2:6 y ninguno de estos niños estaba infectado por VIH. En la bibliografía previa a la quimioterapia está bien documentado que las niñas suelen contraer TB de tipo adulto a una edad menor que los varones.¹⁰ La mayoría (6/8; 75.0%) informó el contacto conocido con un caso fuente con frotis de esputo positivo en los 6-18 meses precedentes y todos asistían todavía a la escuela.¹²

La Tabla 2 describe su presentación clínica y las características de la enfermedad.¹² Dos niños informaron haber tenido eritema nodoso en el año anterior, que probablemente representó una respuesta de hipersensibilidad luego de la infección primaria por *M. tuberculosis*. Los niños con enfermedad de tipo adulto tuvieron frotis de esputo positivos, lo que indicó una carga elevada de microorganismos y alto riesgo de transmisión. Con el uso del tratamiento combinado en dosis fijas estándar se observó la resolución completa de los síntomas dentro de los 2 meses. Sólo una niña que presentaba una enfermedad extensa informó la resolución incompleta de los síntomas, pero mostró mejoría sintomática y radiológica importante, así como conversión del esputo. Ninguno de los niños tuvo TB resistente a las drogas.

Tratamiento

Las variables principales que influyen en el éxito de la quimioterapia, además de la resistencia primaria a las drogas, son la carga bacteriana y la distribución anatómica de los bacilos.¹³ La enfermedad cavitaria indica una carga bacteriana alta, lo que implica mayor riesgo de resistencia aleatoria a las drogas. Desde la perspectiva de la salud pública, los niños con TB pueden ser categorizados en tres grupos: 1) enfermedad con frotis de esputo negativo, 2) enfermedad con frotis de esputo positivo (a menudo

Tabla 1. Espectro de la enfermedad documentado en una encuesta comunitaria prospectiva de todos los niños menores de 13 años, tratados por TB en un área de alta endemicidad.

Manifestación de la TB	Total (%) n = 439
Sin TB	85 (19.4)
TB intratorácica	307 (69.9)
<i>Foco de Ghon</i>	
No complicado (con adenopatía hilar o sin ella)	16/307 (5.2)
Complicado	3/307 (1.0)
<i>Enfermedad ganglionar</i>	
No complicada	147/307 (47.9)
Complicada	
Compresión	25/307 (8.1)
Consolidación	62/307 (20.6)
<i>Pleuresía</i>	24/307 (7.8)
<i>Pericarditis</i>	1/307 (0.3)
<i>Enfermedad diseminada (miliar)</i>	15/307 (4.9)
<i>Enfermedad de tipo adulto</i>	14/307 (4.6)
TB extratorácica	72 (16.4)
<i>Linfadenitis periférica</i>	
Cervical	35/72 (48.6)
Otra	1/72 (1.4)
<i>TB del sistema nervioso central</i>	14/72 (19.4)
Meningitis	2/72 (2.8)
Tuberculoma	1/72 (1.4)
<i>TB abdominal</i>	4/72 (5.6)
<i>TB osteoarticular</i>	7/72 (9.7)
Espondilitis vertebral	8/72 (11.1)
Otra	
Piel	[25 (5.7)]
[TB intratorácica + extratorácica]	

TB – Tuberculosis

Sin TB – Radiografía de tórax no sugestiva de TB (confirmado de forma independiente por dos expertos en TB infantil), sin prueba bacteriológica ni histológica y sin TB extratorácica registrada
[TB intratorácica + extratorácica] – Los niños con TB intratorácica y extratorácica fueron incluidos en ambos grupos y por lo tanto se debe deducir esta cantidad para llegar a un total de 439 o del 100%

*Adaptado de Marais BJ y col. - *The spectrum of disease in children treated for tuberculosis in a highly endemic area*⁹

Tabla 2

Características de la enfermedad en niños de 10-14 años con diagnóstico de tuberculosis –serie de casos*

Edad	Sexo	Contacto con TB (tiempo desde la exposición)	Eritema nodoso reciente	Síntomas en el momento de la presentación: tos, dolor torácico, fiebre, sudores nocturnos, fatiga, pérdida de peso (duración ininterrumpida en semanas)	Extendido de esputo*	Clasificación radiológica de la enfermedad	Respuesta después de los primeros 2/12 meses de tratamiento
14	F	CD - madre(12-18/12)	No	Tos (>12 semanas), dolor torácico (1 semana), sudores nocturnos (8 semanas), fatiga (8 semanas), pérdida de peso (8 semanas)	++	De tipo adulto con cavitación	Asintomático 2/12 ee-
13	F	CD – madre y padre (6-12/12)	No	Tos (4 semanas), sudores nocturnos (2 semanas), fatiga (2 semanas), pérdida de peso (4 semanas)	+++	De tipo adulto con cavitación	Asintomático 2/12 ee-
10	F	Tío (6-12/12)	Sí	Tos (4 semanas), sudores nocturnos (3 semanas), fatiga (3 semanas)	++	De tipo adulto con cavitación	Asintomático 2/12 ee-
11	M	CD – Hermano (6-12/12)	No		+++	De tipo adulto con cavitación	Asintomático 2/12 ee-
12	F	No CD – Abuela (6-12/12)	Sí	Tos (8 semanas), dolor torácico (2 semanas), fiebre (2 semanas), Sudores nocturnos (6 semanas), fatiga (6 semanas)	+++	De tipo adulto con cavitación	Asintomático 2/12 ee-
13	F	CD – Tío (12-18/12)	No	Tos (5 semanas), dolor torácico (1 semana), fatiga (4 semanas), pérdida de peso (4 semanas)	+++	De tipo adulto con cavitación y derrame pleural	Mejoría pronunciada 2/12 ee-
14	M	Ninguno	No	Tos (8 semanas), dolor torácico (1 semana), fiebre (1 semana), fatiga (4 semanas), pérdida de peso (4 semanas)	+++	De tipo adulto con cavitación	Asintomático 2/12 ee-
12	F	Ninguno	No	Tos (6 semanas), sudores nocturnos (2 semanas), fatiga (4 semanas), pérdida de peso (4 semanas) Tos (1 semana), dolor torácico (2 semanas), fiebre (2 semanas), fatiga (2 semanas)	-	Derrame pleural	Asintomático

* Adaptado de una serie de casos informada por Marais BJ y col. - *Adult-type pulmonary tuberculosis in children aged 10-14 years*¹²

*Extendido de esputo, graduación por microscopía del extendido de esputo según la cantidad de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) observados, - sin BAAR por lo menos en 100 campos, ++ 1-10 BAAR por campo al menos en 50 campos, +++ > 10 BAAR por campo al menos en 20 campos.

Contacto de TBC, contacto con un caso fuente de tuberculosis con extendido de esputo positivo; CD, contacto dentro del hogar; (tiempo desde la exposición), tiempo desde el contacto conocido con un caso fuente con extendido de esputo positivo en meses; Eritema nodoso reciente, probable infección primaria por *Mycobacterium tuberculosis* en los 12 meses precedentes; BAAR, bacilos ácido alcohol resistentes; 2/12 ee-, extendido de esputo negativo después de 2 meses de tratamiento.

cavitaria) y 3) enfermedad diseminada (miliar). La enfermedad con frotis de esputo negativo habitualmente es paucibacilar y, por lo tanto, el riesgo de resistencia a las drogas es bajo. La penetración de las drogas en los sitios anatómicos es buena y está bien establecido el éxito con tres drogas (isoniazida [INH], rifampicina [RMP], pirazinamida [PZA]) durante la fase intensiva de 2 meses, y con dos drogas (INH, RMP) durante la fase de continuación de 4 meses.¹³ En presencia de una enfermedad radiológica extensa con cavitación o sin ella, o de la sospecha de resistencia a INH, se debe considerar el uso de etambutol (EMB) agregado a las tres drogas durante la fase intensiva. Una vez completada esta fase de inducción, se puede lograr la erradicación exitosa del microorganismo con la terapia intermitente (2-3 veces/semana) durante la fase de consolidación.¹³

La enfermedad con frotis de esputo positivo implica una carga elevada de microorganismos y mayor riesgo de resistencia aleatoria a las drogas.¹³ La selección de mutantes resistentes a las drogas es una preocupación particular, en la que prevalece la monorresistencia a la INH, ya que esto aumenta la probabilidad de seleccionar microorganismos resistentes a múltiples drogas. El uso de cuatro drogas (INH, RMP, PZA, EMB) durante la fase intensiva de 2 meses debe reducir este riesgo. Una vez reducida suficiente-

mente la carga de microorganismos, es suficiente la terapia intermitente (2-3 veces/semana) con INH y RMP durante la fase de continuación de 4 meses para asegurar la erradicación del microorganismo. Sin embargo, se debe tener precaución cuando la respuesta inicial a la terapia no ha sido óptima y en los pacientes infectados por VIH.¹³

La enfermedad diseminada (miliar) se asocia a menudo con afección del sistema nervioso central (SNC).¹³ Por lo tanto, es esencial considerar la penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de las drogas utilizadas en el tratamiento de la enfermedad diseminada (miliar). La INH y la PZA penetran bien en el LCR. La RMP y la estreptomycinina penetran poco en LCR, pero pueden lograr niveles terapéuticos en presencia de inflamación meníngea. El valor de la estreptomycinina está limitado por la escasa penetración en LCR y la administración intramuscular. El EMB apenas penetra en LCR, incluso en presencia de inflamación meníngea y no tiene ninguna eficacia demostrada en el tratamiento de la meningitis tuberculosa.¹³

Se desarrolló un diagrama de flujo (Figura 6) para guiar la clasificación de los pacientes individuales y su tratamiento.⁷ Se basa en la respuesta a cinco preguntas simples. 1) ¿Está el niño expuesto o infectado por *M. tuberculosis*? 2) ¿Tiene el niño una

infección activa? 3) Si el niño está expuesto o infectado, pero no tiene TB activa, ¿está indicada la quimioterapia preventiva? 4) Si el niño tiene TB activa, ¿cuál es el régimen terapéutico apropiado? 5) ¿Se debe considerar alguna circunstancia especial, como infección por VIH, repetición del tratamiento o exposición a un caso fuente resistente a drogas?

Mecanismos potenciales

La sorprendente observación de que la TB de tipo adulto sólo aparece cuando los niños ingresan en la pubertad exige una explicación. La manifestación clínica de cualquier enfermedad infecciosa depende del equilibrio entre la patogenicidad del microorganismo y la competencia inmunitaria del huésped. En la tuberculosis, se agrega una dimensión dinámica importante a este equilibrio, porque la limitación inicial del microorganismo pocas veces asegura su erradicación.⁷ El equilibrio delicado y dinámico que se establece entre el patógeno y el huésped puede ser influido por muchas variables⁷ (Figura 7). La persistencia de los bacilos inactivos en el interior de focos secuestrados (infección latente) proporciona un riesgo “siempre presente” de reactivación toda vez que el equilibrio se desplace a favor del microorganismo. Además del riesgo de reactivación luego de la infección primaria previa, los altos niveles de transmisión implican un riesgo constante de reinfección en contextos con altas cargas de bacilos.^{4,5} La enfermedad de tipo adulto puede ser el resultado de infección primaria reciente o puede seguir a la reactivación o a la reinfección.

En la TB, la variación de la dosis infectante parece de escasa importancia. Sólo es probable que las gotitas más pequeñas de aerosol, que contienen menos de 5 bacilos, alcancen las vías aéreas terminales y establezcan la infección; las gotas más grandes no son inhaladas (dado que es menos probable que queden suspendidas en el aire) o son depositadas en las vías aéreas proximales donde la infección es resistida de forma efectiva.⁷ Se conoce poco el efecto de las infecciones múltiples y la virulencia variable de los microorganismos. Se puede concebir que la virulencia fenotípica del microorganismo pueda estar afectada por la condición del frotis de esputo del caso fuente o por la exposición a factores ambientales como irradiación ultravioleta o desecamiento.⁷ También está bien documentada la variación genética en la virulencia, pero ninguna de estas variables explicaría la aparición súbita de la enfermedad de tipo adulto alrededor de la pubertad.⁷

La inmunidad del huésped incluye la respuesta inmune innata y adquirida y las defensas pulmonares locales. La protección que proporciona la respuesta inmune innata es limitada, ya que los

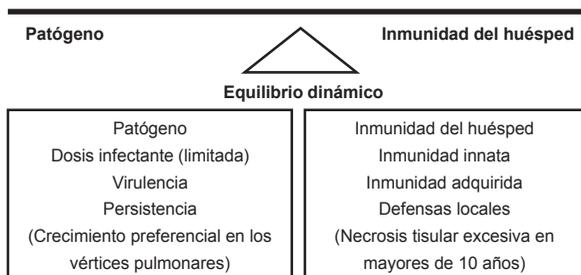


Figura 7. Diagrama de ilustración para demostrar el equilibrio dinámico entre el patógeno (*M. tuberculosis*) y la inmunidad del huésped. (Adaptado de Marais BJ y col. A proposed radiological classification of childhood intrathoracic tuberculosis.)⁸

*Adaptado de Marais BJ y col. – Diversity of disease manifestations in childhood pulmonary tuberculosis⁷

bacilos crecen sin limitaciones en el interior de los macrófagos vírgenes y la diseminación oculta es frecuente luego de la infección primaria.⁷ La inmunidad celular adquirida tiene importancia crucial para contener efectivamente al microorganismo. Como la enfermedad de tipo adulto aparece primero alrededor de la pubertad y se desarrolla relativamente poco (en la mayoría de los casos en 6 a 18 meses) después de la exposición; indica que en esta edad parece un mecanismo probable el “cambio hacia” una limitación inapropiada de una infección reciente. Aunque la maduración inmunitaria tiene lugar durante toda la infancia, los cambios principales relacionados con la limitación efectiva de *M. tuberculosis* parecen presentarse alrededor de los 2 años de edad [cuando la enfermedad diseminada (miliar) se vuelve mucho menos frecuente] y alrededor de la pubertad (cuando aparece por primera vez la enfermedad de tipo adulto).¹⁰ Los cambios hormonales que tienen lugar alrededor de la pubertad pueden ser un factor importante en la patogenia alterada, pero algunos elementos de la respuesta adquirida de la inmunidad celular parecen convertirse en una espada de dos filos; aunque es esencial para esta limitación de la enfermedad, la necrosis tisular excesiva puede ayudar a la presencia de las cavidades parenquimatosas.⁷

Este elemento destructivo de la respuesta inmune puede permitir al microorganismo aprovechar plenamente un microambiente favorable. Esto puede explicar la vulnerabilidad particular de los vértices pulmonares; 1) la proliferación de *M. tuberculosis* es aumentada por un ambiente rico en oxígeno y la tensión de oxígeno en el pulmón es máxima en los vértices, 2) aunque puede contribuir también el escaso flujo sanguíneo y la disminución de

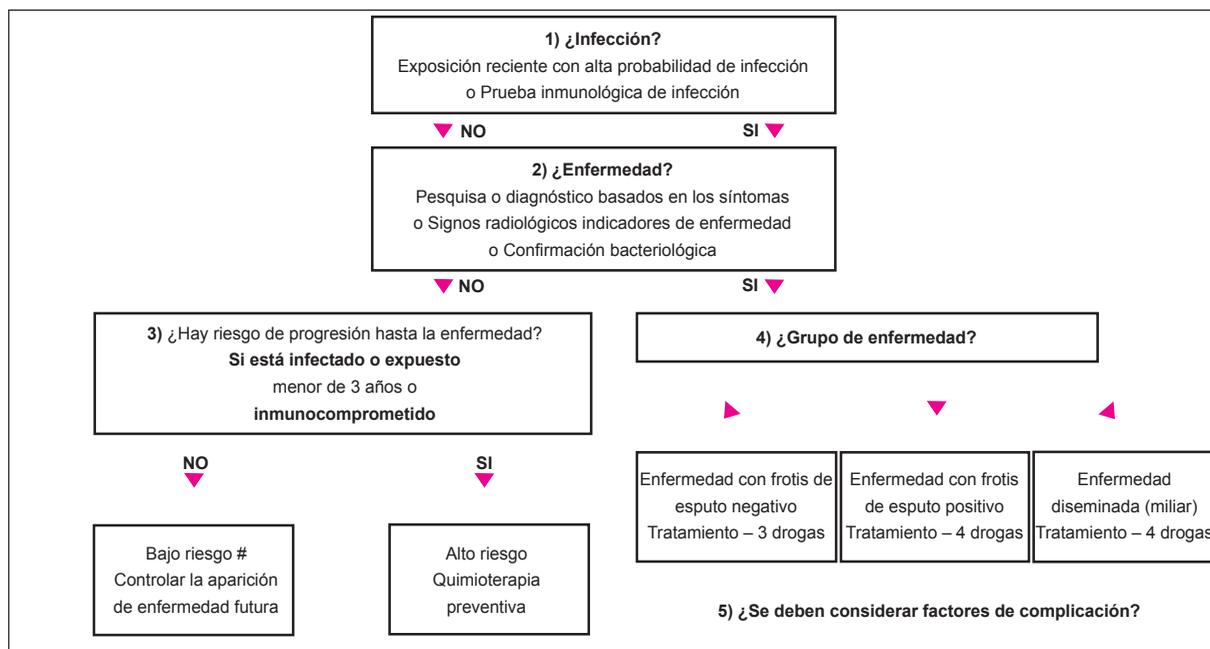


Figura 6. Diagrama de flujo para guiar el diagnóstico y el tratamiento apropiado de los niños con posible TB. (Adaptado de Marais BJ y col. A proposed radiological classification of childhood intrathoracic tuberculosis.)⁸

#En las regiones no endémicas donde el riesgo de reinfección es bajo y donde la erradicación de la TB es una meta alcanzable, sería conveniente proporcionar tratamiento preventivo a todos los individuos con una infección documentada por TB.

*Adaptado de Marais BJ y col. – Childhood pulmonary tuberculosis: Old wisdom and new challenges¹³

la formación de linfa en estas regiones.⁷ Así, la combinación de intentos destructivos al limitar el microorganismo junto con mayor supervivencia y proliferación del microorganismo en los vértices pulmonares, pueden iniciar un círculo vicioso de destrucción parenquimatosa. Esta hipótesis explicaría la aparición súbita de tuberculosis de tipo adulto alrededor de la pubertad, así como su localización anatómica.⁷

Conclusión

A pesar de nuestro conocimiento incompleto de los mecanismos subyacentes a la enfermedad, la aparición de enfermedad de tipo adulto en niños adolescentes tiene importantes conse-

cuencias para la salud pública. La mayoría de estos niños pueden ser diagnosticados con la microscopia de rutina del frotis de esputo en el nivel de atención primaria. El diagnóstico tardío plantea un riesgo importante de transmisión a la comunidad, sobre todo para sus compañeros de escuela^{14,15} y los miembros de la familia; por lo tanto, se debe realizar un frotis de esputo sin demora en todos los niños mayores de 10 años que presentan síntomas sospechosos de TB. Se debe considerar la pesquisa de los contactos cercanos y contar con las medidas preventivas, sobre todo para aquellos que corren alto riesgo de presentar enfermedad activa luego de la exposición, como en el caso de los contactos familiares que son niños muy pequeños.

El autor manifiesta que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 8:636-647, 2004.
2. Chintu C, Mudenda V, Lucas S et. al. Lung diseases at necropsy in African children dying from respiratory illnesses: a descriptive necropsy study. *Lancet* 360:985-990, 2002.
3. Donald P R. Childhood tuberculosis: out of control? *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 8:178-182, 2002.
4. Schaaf HS, Marais BJ, Hesselting AC, Gie RP, Beyers N, Donald PR. Childhood drug-resistant tuberculosis in the Western Cape Province of South Africa. *Acta Paediatrica* 95:523-528, 2006.
5. World Health Organization. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children. WHO, Geneva, Switzerland. WHO/HTM/TB/2006.371.

6. Marais BJ, Hesselting AC, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. The burden of childhood tuberculosis and the accuracy of community-based surveillance data. *Int J Tuberc Lung Dis* 10:259-263, 2006.
7. Marais BJ, Donald PR, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. Diversity of disease manifestations in childhood pulmonary tuberculosis. *Ann Trop Paed* 25:79-86, 2005.
8. Marais BJ, Gie RP, Starke JR et al. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Ped Rad* 33:886-894, 2004.
9. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS et. al. The spectrum of disease in children treated for tuberculosis in a highly endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis* 10:732-738, 2006.
10. Weber HC, Beyers N, Gie RP et al. The clinical and radiological features of tuberculosis in adolescents. *Ann of Trop Paediatr* 20:5-10, 2000.
11. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS et al. The natural

history of childhood intra-thoracic tuberculosis. A critical review of the literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 8:392-402, 2004.

12. Marais BJ, Gie RP, Hesselting AC, Beyers N. Adult-type pulmonary tuberculosis in children aged 10-14 years. *Pediatr Inf Dis J* 24:743-744, 2005.
13. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS et. al. Childhood pulmonary tuberculosis: Old wisdom and new challenges. *Am J Resp Crit Care Med* 173:1078-1090, 2006.
14. Curtis AB, Ridzon R, Vogel R et. al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a child. *N Engl J Med* 341:1491-1495, 1999.
15. Ewer K, Deeks J, Alvarez L et. al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 361:1168-1173, 2003.

La melatonina en los síndromes coronarios agudos

Melatonin in the acute coronary syndromes



Alberto Domínguez Rodríguez, Columnista Experto de SIIC
Médico Adjunto, Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos,
Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna,
España



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

In acute myocardial infarction (AMI), the break or erosion of the atherosclerotic plaque and the formation of occlusive intracoronary clot are central anatomical events that trigger AMI. The myocardial ischemia produces ultra-structural injuries in the myocardium and in the vascular microcirculation. Therefore, it is a fundamental aim in the treatment of AMI to obtain, as quick as possible, the permeability and the reestablishment of the coronary flow, but also the reperfusion of the myocardial distal tissue in the zones threatened by the thrombotic occlusion of the artery related to the infarction. It has become evident, in clinical studies carried out in human beings, that there is a relation between the existence of serum levels of melatonin and the presence of arterial coronary disease. The observation of those patients who have this condition has shown reduced night levels of melatonin. It was observed that the nocturnal concentration in patients with AMI was minor in comparison to controls. It was suggested that in patients with arterial coronary disease, the nocturnal melatonin levels are significantly limited. Nevertheless, it is necessary to explain if such a drop is a cause or a consequence of the disease. In addition, it has been described that melatonin might have a protective effect in the case of cellular injuries induced by free radicals. Thus, it avoids the injuries provoked by reperfusion in tissues with previous ischemia. The present review presents the physiological bases of melatonin in acute coronary syndromes.

Key words: melatonin, acute coronary syndrome, ischemia-reperfusion injury, free radicals

Resumen

En el infarto agudo de miocardio, la ruptura o erosión de la placa aterosclerótica y la formación de un trombo intracoronario oclusivo son los acontecimientos anatomopatológicos centrales. La isquemia miocárdica a la que estos fenómenos dan lugar provoca lesiones ultraestructurales, en el miocardio y en la microcirculación coronaria, que aparecen de forma temprana. Por lo tanto, es un objetivo fundamental, en el tratamiento del infarto agudo de miocardio, conseguir de forma lo más pronto posible no sólo la permeabilidad y el restablecimiento del flujo coronario, sino también la reperusión del tejido miocárdico distal en las zonas amenazadas por la oclusión trombótica de la arteria relacionada con el infarto. Se ha puesto en evidencia, en estudios clínicos realizados en humanos, la existencia de una relación entre los niveles séricos de la hormona circadiana melatonina y la presencia de enfermedad coronaria. En estudios recientes, se observó que pacientes con esta afección presentaban niveles nocturnos reducidos de melatonina. Sin embargo, en estos enfermos con infarto agudo de miocardio, a pesar de mantener el ritmo luz/oscuridad, su amplitud fue menor en comparación con los sujetos controles. No obstante, y hasta el momento, aún está por dilucidar si tal descenso es causa directa o consecuencia de la enfermedad. También se ha descrito entre sus acciones que la melatonina podría tener un efecto protector frente a las lesiones celulares inducidas por los radicales libres, y así evitar las lesiones provocadas por la reperusión en tejidos previamente isquémicos. El presente trabajo revisa las bases fisiopatológicas de la melatonina en los síndromes coronarios agudos.

Palabras clave: melatonina, síndrome coronario agudo, lesión isquemia-reperusión, radicales libres

Glándula pineal y melatonina

Los ritmos biológicos no constituyen un fenómeno casual ni pasivo, sino que forman parte de una adaptación al entorno, fundamental para la supervivencia de las especies. Su persistencia en situaciones de condiciones ambientales constantes implica la existencia de un "reloj endógeno" que genera los ritmos y controla la periodicidad de ciertas variables. En el hombre, las funciones de este "reloj endógeno" las desarrolla el núcleo supraquiasmático que se encuentra en las paredes del tercer ventrículo cerebral, por debajo del hipotálamo y detrás del quiasma óptico. La glándula pineal es su "transductor" neuroendocrino.¹

La glándula pineal, descrita por René Descartes hace 300 años como el lugar donde asienta el "alma", es un órgano evolutivo antiguo situado en el centro del cerebro, en la pared dorsal del diencéfalo, detrás del tercer ventrículo, que en los mamíferos ha perdido su conexión neural directa con el cerebro. Está compuesta por dos tipos celulares: pinealocitos, predominantemente, que sintetizan y secretan indolaminas (principalmente melatonina), otros péptidos y aminas biogénicas, y células de la neuroglia. La glándula pineal está sumamente vascularizada.²

A finales de los años '50 del siglo pasado, partiendo de extractos de glándula pineal bovina, se identificó la melatonina, que se denominó así debido a su capacidad para provocar la agregación

de los gránulos de melonina y así aclarar el color de la piel de las ranas.³ La biosíntesis de la melatonina se realiza a partir del aminoácido triptófano, que por acción de una triptofano hidroxilasa pasa a 5-hidroxitriptófano, que es descarboxilado, formándose la serotonina. La serotonina, por acción de dos enzimas (arilalquilamina N-acetiltransferasa e hidroxindol-O-metiltransferasa) se transforma finalmente en melatonina. Aparte de la glándula pineal, la melatonina se sintetiza en concentraciones muy diversas en otros lugares, cuyo papel, en estos momentos es todavía objeto de estudio.^{4,5} La melatonina se metaboliza por hidroxilación en el hígado, donde es conjugada a derivados sulfatados (70%-80%) o glucuronizados (5%).⁶ Estos conjugados, una vez convertidos en moléculas polares, se eliminan en orina en forma de 6-sulfatoximelatonina.⁷ Existe un metabolismo no enzimático a 3-hidroximelatonina cíclica, producto que se forma cuando la propia melatonina capta el radical libre más dañino, el ion hidroxilo.⁸

En la glándula pineal, tanto la síntesis como la secreción masiva de melatonina se producen durante la noche. La luz es el principal factor ambiental que regula la secreción de melatonina.^{2,9} El estímulo lumínico procedente de la retina se transmite a través del tracto retino-hipotalámico al núcleo supraquiasmático del hipotálamo ("reloj biológico"), y de allí al sistema nervioso simpático a través de fibras procedentes de los ganglios simpáticos cervicales. Los estímulos adrenérgicos (noradrenalina) alcanzan la glándula pineal estimulando mayoritariamente receptores beta-adrenérgicos en los pinealocitos. Esto estimula la producción de melatonina a través de un aumento intracelular del AMP cíclico. Estímulos α_1 -adrenérgicos también contribuyen a activar su secreción.^{10,11} La síntesis y liberación se estimulan por la oscuridad y se inhiben por la luz siguiendo un ritmo circadiano. Durante las

Recepción: 17/7/2006 - Aprobación: 10/2/2007
Primera edición, www.siicsalud.com: 20/3/2007

Participaron en la investigación: Pedro Abreu González, Universidad de La Laguna, San Cristóbal de La Laguna, España.

Martín Jesús García González, Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España.

Enviar correspondencia a: Alberto Domínguez Rodríguez, Hospital Universitario de Canarias, E-38320, San Cristóbal de La Laguna, España.

horas de luz las células fotorreceptoras retinianas están hiperpolarizadas, situación que inhibe la liberación de noradrenalina: el sistema retino-hipotalámico-pineal está quiescente. En la oscuridad, los fotorreceptores liberan noradrenalina –que activa el sistema– y se produce el aumento en la actividad glandular. La melatonina se libera a la corriente sanguínea por difusión pasiva, a medida que aumenta la síntesis. Su liberación tiene lugar pronto tras el comienzo de la oscuridad, produciéndose el pico de concentración sérica (60-200 pg/ml) en medio de la noche, entre las 2 y las 4 de la mañana. Posteriormente cae de forma gradual, sus concentraciones séricas son menores durante el día (10-20 pg/ml).² La amplitud de las concentraciones séricas día/noche de melatonina varía considerablemente de acuerdo con los diferentes estadios de la edad de los individuos. La mayor parte de la melatonina se encuentra en plasma unida a proteínas, con una cuarta parte circulando de forma libre.¹²

La melatonina regula diversas funciones fisiológicas y neuroendocrinas y lo hace a través de receptores específicos MT₁ (alta afinidad) y MT₂ (baja afinidad) y también intracelularmente. Inicialmente se describieron sus acciones en relación con el eje neuroendocrino-reproductivo.¹³ No obstante, numerosas observaciones realizadas posteriormente han puesto en evidencia sus múltiples funciones inmunomoduladoras, antioxidantes, oncos-táticas y con propiedades antienviejimiento.¹⁴⁻¹⁷

En los últimos años se describieron algunas de las interesantes funciones inmunomoduladoras que ejerce la melatonina, tanto en la vertiente celular como humoral. Se ha puesto de manifiesto su capacidad para incrementar de peso el timo y el bazo, aumentar la capacidad proliferativa de los linfocitos, promover el aumento del número de células *natural killer* y monocitos en la médula ósea, e incrementar el número y respuesta de las células productoras de anticuerpos.^{14,18} También se demostró que tiene la capacidad de regular la expresión génica y la producción de múltiples mediadores de la inmunidad, aumentar la capacidad de los macrófagos de presentación de antígenos a las células T, incrementar la expresión de las moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad de clase II, aumentar la producción de interleucina 1 y de factor de necrosis tumoral alfa, y regular el alza de la expresión génica del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, factor de necrosis tumoral alfa, el factor transformador del crecimiento de tipo beta (TGF-β), así como interleucina 1-β e interferón gamma, entre otras.¹⁹

De igual manera, suscita especial interés la actividad antioxidante de la melatonina, la cual se ejerce a través de la capacidad para captar directamente especies reactivas de oxígeno –sustancias altamente tóxicas– actuando como un verdadero recolector de radicales libres (*radical scavenger*). A través de esta actividad tiene la capacidad de proteger del daño oxidativo, sobre todo al ADN celular, ante ciertas circunstancias.^{15,20}

Daño miocárdico por lesión isquemia-reperusión

La disminución de la perfusión tisular por la oclusión de una arteria coronaria produce una serie de eventos que incluyen disminución de los niveles de la fosfocreatina²¹ y detención del metabolismo aeróbico seguida de inicio del metabolismo anaeróbico, lo que condiciona la generación de diferentes metabolitos tóxicos (lactato, radicales libres, etc.) para la célula.

Si la oclusión persiste en ausencia de una adecuada circulación coronaria colateral, el déficit de perfusión resultará en un daño estructural irreversible, y finalmente llevará a las células a la muerte. Si la reperusión tiene lugar antes de que el daño sea irreversible, la célula puede recuperarse. Sin embargo, en contra de lo esperado, algunas células miocárdicas sufren mayor daño una vez que el flujo coronario se ha restablecido.²² Este daño condicionado por la reperusión se relaciona, entre otras causas, con el incremento brusco de oxígeno y calcio^{23,24} que se produce después de la reperusión,²⁵ con la generación de altas tasas de radicales libres,²⁶ con disfunción mitocondrial,²⁷ con la infiltración de diversas células inflamatorias y la generación de múltiples factores humorales mediadores de la inflamación,²⁸ así como con diversos productos resultantes de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos (Figura 1).

La combinación de la isquemia-reperusión en el tejido miocárdico causa numerosas y complejas reacciones en la célula miocárdica que conducen finalmente al daño miocárdico.²⁹ Al res-

taurar el flujo sanguíneo en corazones isquémicos se producen radicales libres derivados de oxígeno, como el anión superóxido (O₂⁻), los radicales hidroxilo (HO·) y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂),

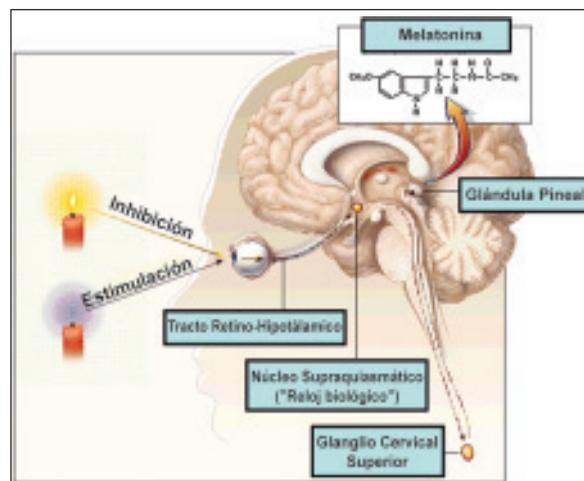


Figura 1. Representación gráfica esquemática de la anatomía de la vía retino-hipotalámico-pineal (modificado de Brzezinski A, 1997).

que poseen la capacidad de dañar la membrana celular.³⁰ La peroxidación lipídica de las membranas produce daño estructural y funcional, que condiciona un aumento en la permeabilidad de la membrana al calcio, lo que finalmente conlleva un incremento en el calcio intracelular.³¹ Los tres principales mecanismos de daño por radicales libres son la peroxidación de lípidos, la oxidación de las proteínas y la rotura del ADN. Existen dos vías mediante las cuales los radicales superóxido pueden generar radicales hidroxilo. Una de ellas involucra la participación del óxido nítrico por la formación de un compuesto denominado peroxinitrito, compuesto tóxico, inestable y muy reactivo que causa peroxidación de lípidos y daño miocárdico.³² Estudios llevados a cabo durante la realización de angioplastia coronaria transluminal percutánea demuestran la presencia de marcadores indirectos de la producción de radicales libres en la sangre del seno coronario (malondialdehído, ácido úrico y glutatión reducido).³³

Melatonina y síndrome coronario agudo

Los avances alcanzados en la terapia de reperusión en el infarto agudo de miocardio en el transcurso de la última década han sido de indudable trascendencia. Sin embargo, a pesar de alcanzarse una reperusión coronaria óptima –mediante trombólisis o intervencionismo coronario percutáneo– siguen existiendo complicaciones, en ocasiones graves, en la fase aguda del infarto agudo de miocardio. Por ello es necesario que surjan nuevos tratamientos o combinaciones de éstos que mejoren, aun más, el pronóstico clínico y la respuesta inflamatoria iniciada por la necrosis miocárdica y el daño provocado por la reperusión.²⁸

Se ha puesto en evidencia, en estudios clínicos realizados en humanos, la existencia de una relación entre los niveles séricos de melatonina y la presencia de enfermedad coronaria. Brugger y col.³⁴ demostraron que la concentración de melatonina durante la noche es 5 veces más reducida en pacientes con enfermedad coronaria que en los sujetos controles. En la misma línea de investigación, Sakotnik y col.,³⁵ con un mayor número de pacientes afectados de angina inestable, demostraron una concentración nocturna de melatonina reducida. En este mismo sentido, Girotti y col.³⁶ demostraron que la excreción urinaria de la 6-sulfatoximetatonina fue significativamente más baja en pacientes con angina inestable, en comparación con sujetos controles o pacientes con angina estable. Asimismo se demostró que los pacientes con síndrome X cardíaco tienen alterada la síntesis nocturna de melatonina.³⁷

Nuestro grupo de investigación en los últimos años ha puesto en evidencia la existencia de una relación entre los niveles séricos de melatonina y el infarto agudo de miocardio. Domínguez Rodríguez y col.^{38,39} demostraron que los niveles séricos de melatonina presentaban variaciones diurnas, con niveles nocturnos significativamente más altos que durante el día, tanto en el grupo de

sujetos control como en el grupo de pacientes con infarto agudo de miocardio. Sin embargo, en este último, con una significativa menor amplitud. Se sugirió la posibilidad de que la depleción en los niveles nocturnos de melatonina que observamos en los pacientes con infarto agudo de miocardio obedezca, al menos en parte, a su capacidad como recolector de radicales libres (*radical scavenger*) generados en las primeras 24 horas del infarto agudo de miocardio.

Dos posibles mecanismos podrían explicar los efectos antioxidantes de la melatonina en los pacientes con infarto de miocardio: 1) por acción directa de la melatonina como recolector de radicales libres, ya que tiene la capacidad de detoxificar especies reactivas de oxígeno y nitrógeno por vías no enzimáticas, que resultan en la formación de otro potente antioxidante: N(1)-acetil-N(2)-formil-5-metoxikinurenamina;⁴⁰ y 2) mediante un mecanismo de acción indirecto a través de la estimulación de varias enzimas antioxidantes y de la estabilización de la fluidez de las membranas.⁴¹

En las últimas dos décadas uno de los aspectos que ha suscitado mayor interés en el campo de la investigación cardiovascular es la relación que existe entre aterosclerosis e inflamación. Hoy en día la aterosclerosis se considera una enfermedad inflamatoria en la que interviene tanto su componente celular como humoral.⁴² Asimismo, en los últimos años se demostraron las funciones inmunomoduladoras que ejerce la melatonina.¹⁴ En este sentido, nuestro grupo es el pionero en describir el ritmo luz/oscuridad de la interleucina 6 en pacientes con infarto agudo de miocardio,⁴³ lo que sugiere que las citocinas proinflamatorias están bajo control neuroendocrino, en particular por la melatonina, atribuyéndole a ésta propiedades antiinflamatorias.⁴⁴

Por otro lado, recientemente se demostró –por técnicas de RT-PCR y *Western blot*– la existencia de receptores de melatonina (MT₁ y MT₂) en las arterias coronarias humanas y en los ventrículos; el significado de este hallazgo, en el momento actual, es incierto.⁴⁵ Asimismo se describió que la melatonina podría tener un efecto directo como protector frente a las lesiones celulares inducidas por los radicales libres, y así evitar las lesiones provocadas por la reperfusión en tejidos previamente isquémicos.¹⁵ En un estudio realizado por Domínguez Rodríguez y col.⁴⁶ se demostró la existencia de una asociación independiente entre los niveles noc-

turnos de LDL oxidadas y melatonina en los pacientes con infarto agudo de miocardio. Los autores sugieren que los niveles de melatonina en sangre, durante la noche, pueden ser requeridos, juntos con otros antioxidantes fisiológicos, para intentar mantener el estrés oxidativo lo más bajo posible en los pacientes con infarto agudo de miocardio.

Trabajos de nuestro grupo demostraron en pacientes con síndrome coronario agudo la existencia de variaciones diurnas en las concentraciones séricas de proteína C-reactiva.⁴⁷ Los niveles séricos de proteína C-reactiva fueron significativamente mayores en la fase de luz (9.00 h) en comparación con los de la fase de oscuridad (2.00 h), lo que sugiere que las variaciones luz/oscuridad de la proteína C-reactiva en relación con la interleucina 6, están, al menos en parte, bajo control neuroendocrino, en particular asociado a la relación entre la proteína C-reactiva y la melatonina.⁴⁴

Domínguez Rodríguez y col.⁴⁸ demostraron también –en un estudio publicado recientemente– que la determinación nocturna de la melatonina añade información pronóstica en pacientes con síndrome coronario agudo. En ese estudio se incluyeron 80 pacientes, 35 de los cuales presentaron eventos adversos (29 casos de insuficiencia cardíaca y 6 muertes). Los pacientes que tuvieron eventos adversos presentaban valores más bajos que los que no los tuvieron (15.1 ± 5.3 vs. 24.8 ± 8.6 pg/ml; $p < 0.0001$).

El daño miocárdico por reperfusión producido por la restauración del flujo sanguíneo se acompaña de una gran liberación de radicales libres, situación ésta que puede condicionar un daño miocárdico funcional y estructural. A este respecto se emplearon diversos procedimientos para tratar, inhibir o contrarrestar el daño por reperfusión.²⁹ Se lograron resultados beneficiosos en modelos experimentales de daño por reperfusión con melatonina.¹⁵

La evidencia científica disponible en la actualidad acerca de la relación existente entre la melatonina y el síndrome coronario agudo ha llevado a nuestro grupo a proponer un ensayo clínico, administrando melatonina intravenosa como tratamiento coadyuvante a la revascularización primaria en el infarto agudo de miocardio.⁴⁹

El objetivo principal del ensayo clínico es evaluar la eficacia de la melatonina (como *radical scavenger*) en el infarto agudo de miocardio, administrada antes de la instauración de la terapia de reperfusión para reducir el tamaño del área de necrosis (determinante importante en la mortalidad a corto y largo plazo) a través de una protección contra el daño oxidativo por dicha reperfusión. En los objetivos secundarios se evaluarán los eventos clínicos dentro de los primeros 6 meses tras el infarto agudo de miocardio: muerte, arritmias ventriculares malignas, paro cardiorrespiratorio, *shock* cardiogénico, insuficiencia cardíaca, hemorragia mayor, accidente cerebrovascular, necesidad de revascularización quirúrgica, isquemia recurrente y reinfarcto.

Si el ensayo clínico MARIA contrarresta o inhibe el daño por reperfusión, produciendo una disminución del tamaño del infarcto y la mejoría de los resultados clínicos, se valoraría la utilización de melatonina en la terapia de la lesión por isquemia-reperfusión durante el infarto agudo de miocardio. La melatonina es una molécula endógena, de escasos efectos secundarios y de un costo económico bajo.

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

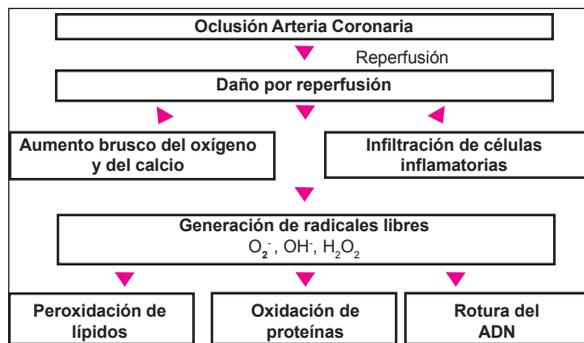


Figura 2. Fisiopatología del daño por reperfusión.

Bibliografía

- Cassone VM, Natesan AK. Time and time again: the phylogeny of melatonin as a transducer of biological time. *J Biol Rhythms* 12:489-497, 1997.
- Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Eng J Med* 336:186-195, 1997.
- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 80:2587, 1958.
- Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 12:151-180, 1991.
- Kvetnoy I. Extrpineal melatonin in pathology: new

- perspectives for diagnosis, prognosis and treatment of illness. *Neuro Endocrinol Lett* 23:92-96, 2002.
- Cardinali DP. Melatonin. A mammalian pineal hormone. *Endocr Rev* 2:327-346, 1981.
- Markey SP, Higa S, Shih M, Danforth DN, Tamarkin L. The correlation between human plasma melatonin levels and urinary 6-hydroxymelatonin excretion. *Clin Chim Acta* 150:221-225, 1985.
- Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ y col. A novel melatonin metabolite, cyclic 3-hydroxymelatonin: a biomarker of in vivo hydroxyl radical generation. *Biochem Biophys Res Commun* 253:614-620, 1998.
- Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia* 49:654-664, 1993.

- Pangler B, Pangler A, Reiter RJ. Circadian variations of adrenergic receptors in the mammalian pineal gland: a review. *J Neural Transm Gen Sect* 81:17-29, 1990.
- Rubio A, Guerrero JM, Reiter RJ, Osuna C. Involvement of alpha- and beta-adrenergic receptors in the regulation of rat pineal N-acetyltransferase activity during development. *Endocrinology* 132:393-398, 1993.

La bibliografía completa puede consultarse en www.siic.salud.com

El papel de la rivastigmina en la demencia de origen vascular

Rivastigmine: The definition of its role in vascular dementia



Rita Moretti, Columnista Experta de SIIC
Head Researcher and Clinical Neurologist, Dipartimento di
Medicina Clinica e Neurologia, Università degli Studi di Trieste,
Trieste, Italia



Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Vascular dementia represents the second most common type of dementia. The classification of vascular dementia broadly follows three clinico-pathological processes: multi-infarct dementia, single strategic infarct dementia and subcortical dementia. Currently, no established standard treatment for vascular cognitive impairment exists. Reductions in acetylcholine and acetyltransferase activity are common to both Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment raising the possibility that cholinesterase inhibitors may also be beneficial for the latter. This review has been conducted to assess the efficacy of rivastigmine in the treatment of people with vascular cognitive impairment. From existing trial data there is some evidence of benefit of rivastigmine in vascular cognitive impairment. However, this conclusion is based on studies which had small numbers of patients, which sought to compare rivastigmine to treatments other than placebo or which used data extrapolated post hoc from large studies involving patients with Alzheimer's disease and vascular risk factors of unclear significance. From these perspectives, one can conclude that large placebo-controlled, double blind and adequately randomised trials are needed before firm conclusions can and should be drawn. The methodology of such trials should acknowledge the biological and clinical features unique to vascular cognitive impairment and its subtypes.

Key words: vascular dementia, vascular disease, rivastigmine, Alzheimer's disease, vascular risk factors

Resumen

La demencia vascular representa el segundo tipo más frecuente de demencia. La clasificación de la demencia vascular sigue tres procesos clínico-patológicos generales: demencia multiinfarto, demencia por infarto único ubicado en una zona estratégica y demencia subcortical. Actualmente no existen tratamientos estandarizados establecidos para los trastornos cognitivos de causa vascular. La disminución de la actividad de la acetilcolinesterasa es una estrategia habitualmente utilizada tanto para el tratamiento de los pacientes que presentan enfermedad de Alzheimer como para aquellos con trastornos cognitivos de causa vascular. En consecuencia, es posible que los inhibidores de la colinesterasa sean una opción conveniente. La presente revisión se llevó a cabo con el propósito de evaluar la eficacia de la rivastigmina para el tratamiento de los individuos que presentan trastornos cognitivos de origen vascular. De acuerdo con los datos provenientes de diferentes estudios, la rivastigmina sería útil para tratar pacientes con deterioro cognitivo de origen vascular. No obstante, esta conclusión se efectuó sobre la base de estudios en los cuales se incluyó un número reducido de pacientes, se buscó comparar la rivastigmina con agentes diferentes del placebo o se extrapolaron datos a partir de estudios de gran magnitud efectuados con pacientes que presentaban enfermedad de Alzheimer y factores de riesgo vasculares de relevancia poco clara. Desde ese punto de vista, se puede concluir que es necesario realizar estudios de gran tamaño, controlados con placebo a doble ciego y adecuadamente aleatorizados antes de poder alcanzar conclusiones sólidas. La metodología empleada en dichos estudios debería responder a las características biológicas y clínicas particulares del deterioro cognitivo vascular y sus subtipos.

Palabras clave: demencia vascular, enfermedad vascular, rivastigmina, enfermedad de Alzheimer, factores de riesgo vascular

Introducción

Al analizar el mundo occidental como un todo vemos que la enfermedad vascular es la segunda causa de demencia luego de la enfermedad de Alzheimer.¹ Los individuos de mayor edad tienen un riesgo más elevado de presentar un accidente cerebrovascular o enfermedad de Alzheimer.²

Los cambios degenerativos cerebrales relacionados con la edad se asocian con una disminución de la perfusión, lo cual es frecuentemente asumido como secundario a la disminución de las demandas metabólicas cerebrales.³ Durante el envejecimiento, los cambios neuronales degenerativos se ven reflejados en la disminución de la densidad tisular cerebral en la sustancia gris (polioaraiosis) y blanca (leucoaraiosis), la cual progresa al mismo tiempo que disminuye la perfusión cerebral. Los índices de disminución de las densidades tisulares mencionadas aumentan geométricamente luego de los 60 años, lo cual se correlaciona con la

atrofia cortical y subcortical y con el agrandamiento ventricular. Particularmente, la leucoaraiosis se correlaciona con el avance de la edad, atrofia cerebral, hipoperfusión de la sustancia blanca y deterioro cognitivo.⁴ Lo sorprendente es que la leucoaraiosis se detecta en el 9% al 19% de los individuos "normales" de edad más avanzada pero se encuentra prácticamente presente en todos los casos de demencia vascular.

El evento clínico mejor definido que conduce a la aparición de demencia es el infarto bilateral en el área de distribución de la arteria talámica paramediana; de hecho, la demencia por infarto en zona estratégica se define como demencia talámica. Además de la demencia debida a los infartos únicos estratégicos ubicados en áreas críticas como el hipocampo, tálamo y núcleo caudado, y de la demencia debida a los hematomas intracraneales o de causa mixta, la demencia vascular también se asocia a la enfermedad vascular isquémica subcortical ocasionada por trastornos de los pequeños vasos que provocan infartos lacunares y cambios isquémicos en la sustancia blanca.⁵ Existen dos mecanismos fisiopatológicos con factores de riesgo en común que ocasionan la aparición de demencia relacionada con la enfermedad de los vasos pequeños.⁶ Uno de los mecanismos posibles está definido por la oclusión de la luz de una arteria, lo cual ocasiona un infarto completo (infarto lacunar) y conduce a la aparición de demencia debido al trastorno de una vía neural. El otro mecanismo involucrado se define por la estenosis de múltiples arteriolas e hipoperfusión. Esto resulta en el infarto incompleto de áreas am-

Recepción: 3/8/2006 - Aprobación: 8/2/2007

Primera edición, www.siicsalud.com: 5/4/2007

Participaron en la investigación: Paola Torre, Dipartimento di Medicina Clinica e Neurologia, Università degli Studi di Trieste, Trieste, Italia.

Rodolfo M Antonello, Dipartimento di Medicina Clinica e Neurologia, Università degli Studi di Trieste, Trieste, Italia.

Nadia Kosica, Dipartimento di Medicina Clinica e Neurologia, Università degli Studi di Trieste, Trieste, Italia.

Gilberto Pizzolato, Dipartimento di Medicina Clinica e Neurologia, Università degli Studi di Trieste, Trieste, Italia.

Enviar correspondencia a: Rita Moretti, Clinical Neurology of the University of Trieste, Trieste, Italia.

plias de la sustancia blanca profunda y, en consecuencia, en el trastorno funcional de las redes neurales. Las fases finales de ambas vías son denominadas estado lacunar y síndrome de Binswanger y, en general, coinciden en la práctica habitual.

No obstante, es importante destacar que la demencia ocasionada por la enfermedad vascular cerebral aparentemente tendría una base anatómica similar a la enfermedad de Alzheimer, lo cual respalda la noción de un sustrato en común para la demencia.

En el tratamiento del deterioro cognitivo de origen vascular debería acentuarse la prevención primaria y secundaria de los factores de riesgo cerebrovascular como la hipertensión; no obstante, existen ciertas estrategias terapéuticas sintomáticas moderadamente exitosas. La demencia vascular se caracteriza por la presencia de disfunción ejecutiva y trastornos conductuales, lo cual refleja el deterioro del lóbulo frontal. Aun se estudia si los inhibidores de la colinesterasa tienen algún efecto sobre los síntomas típicos que presentan los pacientes con demencia vascular. Los resultados de los estudios clínicos llevados a cabo en pacientes que, por definición, presentaban demencia vascular fueron insatisfactorios. No obstante, Pantoni y col.⁷ publicaron un estudio en el cual se efectuó el análisis *post hoc* de un subgrupo de participantes del *Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial* para evaluar la eficacia y seguridad de la administración de nimodipina por vía oral durante seis meses. No pudo demostrarse el efecto del tratamiento en el total de los participantes. No obstante, de acuerdo con los resultados de la mayoría de las escalas y evaluaciones funcionales efectuadas,⁷ el tratamiento con nimodipina resultó en una mejoría del cuadro de demencia vascular en comparación con la administración de placebo. Además, se hallaron resultados promisorios en relación con la pentoxifilina⁸ y la propentofilina,⁹ inhibidores de la recaptación de adenosina y de la fosfodiesterasa con propiedades neuroprotectoras.

La acetilcolina en la terapia de la demencia vascular

En el cerebro humano, la acetilcolina (ACh) juega un papel fundamental en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral a través de la inervación parasimpática del polígono de Willis y los vasos piales¹⁰ y provoca una dilatación arterial significativa mediante la estimulación de la síntesis de agentes vasodilatadores.¹¹ De acuerdo con los resultados de investigaciones preclínicas efectuadas en un modelo animal en el cual se incluyeron ratas con demencia vascular provocada por el accidente cerebrovascular hipertensivo, se halló una disminución significativa de los niveles de ACh y colina en la corteza, el hipocampo y el líquido cefalorraquídeo en comparación con lo observado en ratas normales.¹²⁻¹⁴

Las ratas con accidente cerebrovascular hipertensivo espontáneo presentaron niveles de ACh en el líquido cefalorraquídeo significativamente inferiores en comparación con las ratas normales.¹³ De acuerdo con los resultados de ese estudio, las diferencias en los niveles de ACh en el líquido cefalorraquídeo entre las ratas normales y las que presentaban propensión al accidente cerebrovascular aumentaron con la edad. Esto sugiere la existencia de un deterioro progresivo del funcionamiento colinérgico central en las ratas enfermas. Existiría una relación entre la ACh y la síntesis de factor relajante derivado de endotelio (EDRF),¹¹ mediadores de la vasodilatación cerebral.

La disminución de los niveles de ACh en el hipocampo de las ratas estaría correlacionada con los trastornos del aprendizaje y la memoria.^{14,15} Se observó que la administración de epistigmina, un inhibidor de la colinesterasa, provoca mejorías en el flujo sanguíneo en ratas Sprague-Dawley con oclusión conjunta de las arterias cerebral media y carótida común. La administración de epistigmina también provoca una mejoría en el flujo sanguíneo cerebral rostral inducido por la isquemia del hemisferio contralateral y la redistribución del flujo sanguíneo cerebral, un fenómeno que posiblemente se relacione con la recuperación del funcionamiento.¹⁶

En comparación con las ratas normales, en los modelos animales de demencia vascular se observó una reducción significativa de los niveles de los neurotransmisores ACh y colina en la corteza y el hipocampo,¹⁵ lo cual se correlacionaría con los trastornos del aprendizaje y la memoria.¹⁵

En estudios *post mortem* efectuados en humanos se observó una disminución de la actividad de la colina acetiltransferasa en pacientes con demencia vascular en comparación con individuos

sanos.^{17,18} Además, de acuerdo con los resultados de estudios clínicos, los pacientes con demencia vascular subcortical presentan concentraciones más bajas de ACh en el líquido cefalorraquídeo y dicha disminución está acentuadamente correlacionada con los déficit cognitivos.¹⁸ En los cerebros pertenecientes a pacientes con enfermedad de Alzheimer y demencia vascular se observa una disminución del 50% al 60% en la actividad de la colina acetiltransferasa a nivel del hipocampo.^{10,11,19,20} En los pacientes que presentan demencia vascular y demencia de origen mixto también se observa una disminución marcada de la cantidad de receptores colinérgicos muscarínicos.²⁰ Además, el nivel de ACh en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con demencia vascular es significativamente más bajo en comparación con los individuos sanos pero similar a lo observado en pacientes con enfermedad de Alzheimer.²¹

Los inhibidores de la colinesterasa: perspectiva general sobre su uso en la demencia vascular

El donepecilo, la galantamina y la rivastigmina –inhibidor dual de butirilcolinesterasa y acetilcolinesterasa– son tres inhibidores de la colinesterasa comúnmente prescritos para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer. La tacrina es un cuarto agente que no se prescribe más en la práctica habitual debido a que presenta una incidencia elevada de toxicidad hepática a dosis terapéuticas.²²⁻²⁴

Si bien todos los inhibidores de la colinesterasa comparten el mismo mecanismo básico de acción (la inhibición de la colinesterasa) presentan características farmacocinéticas sustancialmente diferentes.²⁵⁻³⁷ La neurotransmisión colinérgica tiene lugar cuando la ACh liberada por la neurona presináptica se une a los receptores colinérgicos nicotínicos o muscarínicos postsinápticos. El cerebro de los mamíferos contiene las dos formas principales de colinesterasa, acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa, las cuales son capaces de hidrolizar la ACh. Ambas enzimas tienen diferencias genéticas, estructurales y cinéticas.³⁷ La acetilcolinesterasa presenta una forma soluble que se localiza en la hendidura sináptica y una forma unida a las membranas sinápticas,³⁸ en tanto que la butirilcolinesterasa se encuentra principalmente asociada con las células gliales.³⁸

Una característica importante que distingue los inhibidores de la colinesterasa es la especificidad por las enzimas inhibidas. Los tres agentes inhiben la acetilcolinesterasa, la principal enzima responsable de la disminución de ACh en el cerebro normal. En cambio, la rivastigmina tiene un mecanismo de acción diferente del donepecilo y la galantamina ya que inhibe tanto la acetilcolinesterasa como la butirilcolinesterasa.³⁵ Aunque esta última enzima representa solamente el 10% del total de la actividad de la colinesterasa en la corteza temporal cerebral en individuos sanos,³⁹ los resultados de estudios recientes en los cuales se utilizaron técnicas histoquímicas indican que la enzima es capaz de hidrolizar la ACh y que tiene un papel más importante en la neurotransmisión colinérgica en comparación con lo que anteriormente se creía.⁴⁰ La importancia de la butirilcolinesterasa en la neurotransmisión colinérgica probablemente sea mayor en la enfermedad de Alzheimer debido a que a medida que la enfermedad progresa, la actividad de la acetilcolinesterasa disminuye hasta un 45%, en tanto que la actividad de la butirilcolinesterasa aumenta desde un 40% hasta un 90%.³⁹⁻⁴¹

Dos de los cuatro inhibidores de la colinesterasa autorizados, la galantamina y el donepecilo, fueron incluidos recientemente en un trabajo publicado en el cual se demostró su modo de acción en la demencia asociada a enfermedad cerebrovascular. Con este objetivo, en una revisión reciente⁴² se evaluó la relación entre la enfermedad de Alzheimer, para cuyo tratamiento fue originalmente aprobado este grupo de compuestos, y la patología vascular cerebral. Se destacó la superposición significativa que existe entre los factores de riesgo y la frecuente coexistencia de ambas entidades en los pacientes estudiados.

En la actualidad, el tratamiento farmacológico de los ancianos con demencia es posible. Debido a que en los próximos años la cantidad de pacientes ancianos en el mundo occidental aumentará considerablemente, es necesario contar con tratamientos debidamente probados. En un artículo reciente⁴³ se efectuó una revisión de los estudios aleatorizados a doble ciego efectuados hasta el año 2003 sobre el efecto del donepecilo, galantamina,

rivastigmina y memantina. Se incluyeron 27 estudios en total. La administración de cualquiera de las drogas resultó en una mejora leve a moderada del funcionamiento cognitivo y global de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Además, la galantamina, la memantina y el donepecilo mejorarían el funcionamiento cognitivo de los pacientes con demencia vascular y la galantamina mejoraría los síntomas psicológicos y conductuales de los pacientes con demencia. No existen datos concretos sobre la administración de farmacoterapia a los pacientes con demencia grave. No obstante, la farmacoterapia debería ser tenida en cuenta para el tratamiento de los ancianos que presentan cuadros de demencia leve a moderada.

La galantamina fue evaluada en un estudio controlado con placebo en el cual se incluyeron pacientes con enfermedad de Alzheimer y cerebrovascular así como pacientes con demencia vascular, en tanto que el donepecilo fue evaluado solamente en pacientes con demencia vascular. Las diferencias en el modo en el cual actuaron los grupos de referencia confirmaron que dichos grupos eran realmente diferentes. La galantamina resultó eficaz en los grupos combinados estudiados, en tanto que el grupo de referencia presentó un deterioro similar al observado en otros estudios sobre la enfermedad de Alzheimer. En cambio, el donepecilo produjo un efecto positivo entre los pacientes con demencia vascular y el grupo de referencia no presentó cambios. Las mejoras sintomáticas observadas no fueron en realidad sorprendentes ya que los déficit colinérgicos son un factor común de todos los síndromes mencionados. Siempre que éste sea el hallazgo biológico predominante, se debería esperar que los inhibidores de la colinesterasa tengan un efecto similar sea cual fuere la condición causante.⁴³

En estudios publicados recientemente, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo efectuados con pacientes que presentaban enfermedad de Alzheimer y demencia vascular y pacientes con probable o posible demencia vascular de origen isquémico⁴⁴⁻⁴⁶ se demostró el beneficio del tratamiento con inhibidores de la colinesterasa o con donepecilo^{47,48} en comparación con la administración de placebo.

Los resultados de dichos estudios fueron diferentes en comparación con los de los ensayos efectuados en pacientes con enfermedad de Alzheimer debido a que los pacientes con demencia vascular que recibieron placebo no tendieron a empeorar durante los 6 meses de duración del estudio (a diferencia de los pacientes con enfermedad de Alzheimer que recibieron placebo). Durante el curso de los estudios se observaron beneficios sostenidos, pequeños pero estadísticamente significativos, debido a la mejoría que presentaron los pacientes que recibieron el tratamiento activo.

La rivastigmina para tratar la demencia vascular

El cerebro de los mamíferos contiene dos formas principales de colinesterasas, acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa, las cuales poseen la capacidad de hidrolizar la ACh. Dichas enzimas presentan diferencias genéticas, estructurales y cinéticas. La ACh tiene una forma soluble ubicada en la hendidura sináptica y una forma unida a las membranas sinápticas; la butirilcolinesterasa se asocia principalmente a las células gliales.

Una de las características más importantes que distingue a los inhibidores de la colinesterasa es su especificidad por las enzimas inhibidas. La tacrina, la galantamina y el donepecilo inhiben la acetilcolinesterasa, la principal enzima responsable de la disminución de los niveles de ACh en el cerebro normal. En cambio, la rivastigmina actúa de manera diferente ya que inhibe tanto la acetilcolinesterasa como la butirilcolinesterasa. Si bien la butirilcolinesterasa representa solo el 10% de la actividad total de colinesterasa presente en la corteza temporal del cerebro humano sano, los resultados de estudios recientemente efectuados mediante técnicas histoquímicas indicaron que la enzima es capaz de hidrolizar la ACh y desempeña un papel más importante de lo que se creía en la transmisión colinérgica normal.³⁹ La importancia de la butirilcolinesterasa en la neurotransmisión colinérgica probablemente es superior en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Esto se debe a que a medida que la enfermedad progresa la actividad de la acetilcolinesterasa disminuye hasta un 45% y la actividad de la butirilcolinesterasa aumenta desde un 40% hasta un 90%.^{40,49}

La acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa son hidrolasas de éster carboxílico que están presentes en el cerebro. Presentan una similitud en el 65% de la secuencia de aminoácidos a pesar de que son el producto de genes diferentes pertenecientes a los cromosomas humanos 7 (7q22) y 3 (3q26.1-q26.2), respectivamente. Existen varias isoformas moleculares de la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa que pueden dividirse en dos clases, globulares y asimétricas, de acuerdo con la presencia o ausencia de una cola de colágeno.

Las formas globulares están conformadas por 1, 2 y 4 subunidades catalíticamente activas (llamadas G1, G2 y G4) en tanto que las formas asimétricas contienen de 4 a 12 unidades catalíticas unidas a una cola de colágeno anclada a la membrana (A4, A8 y A12). Las formas de acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa presentes en diferentes proporciones de acuerdo con la región del cerebro humano son la G1 y G4. En el sistema nervioso central la acetilcolinesterasa se ubica principalmente en las neuronas, en tanto que la butirilcolinesterasa se asocia y es secretada por las células gliales. Aproximadamente el 80% de la actividad de la colinesterasa cerebral corresponde a la acetilcolinesterasa y el resto a la butirilcolinesterasa. Si bien esta última enzima fue considerada una colinesterasa secundaria, se demostró que su actividad se extiende a todas las áreas hipocámpicas, corticales y talámicas que reciben inervación colinérgica y que tiene un patrón de distribución diferente de la acetilcolinesterasa. En las neuronas colinesterasas positivas del núcleo amigdalino humano, la actividad de la butirilcolinesterasa es más común que la de la acetilcolinesterasa. Además, ambas enzimas coexisten en el hipocampo. En el tálamo, la actividad de la butirilcolinesterasa, al igual que la acetilcolinesterasa, se detecta en los núcleos relacionados con las funciones cognitivas y conductuales. La importancia potencial del papel de la butirilcolinesterasa fue demostrada recientemente en un estudio efectuado con un modelo animal en el cual se incluyeron ratones sin acetilcolinesterasa. La ausencia de acetilcolinesterasa resultó compatible con la supervivencia de los nulicigotos durante 3 a 4 meses con indicios de desarrollo y mantenimiento de las vías colinérgicas en el sistema nervioso central, lo cual demuestra que la acetilcolinesterasa no es absolutamente imprescindible.

Los ratones fueron muy sensibles a la administración de dosis de bambuterol, un inhibidor específico de la butirilcolinesterasa, que no son tóxicas para los ratones salvajes. Esto enfatiza el papel de la butirilcolinesterasa en el funcionamiento colinérgico de dichos animales e indica que la enzima tiene la capacidad de compensar ciertas funciones de la acetilcolinesterasa.⁴⁹

De acuerdo con los resultados correspondientes a la rivastigmina, las mejoras cognitivas (determinadas mediante un grupo de evaluaciones neuropsicológicas computarizadas) se correlacionan independientemente con la inhibición de la acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa en el líquido cefalorraquídeo.⁵⁰ Esto sugiere que la inhibición de ambas enzimas es una característica del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer sumamente conveniente. Los inhibidores de la colinesterasa también difieren en la selectividad por las diferentes formas de la enzima. Tanto la acetilcolinesterasa como la butirilcolinesterasa existen en una serie de formas globulares que incluyen las formas G1 y G4.⁵¹ En el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer tiene lugar una disminución selectiva del nivel de la forma G4 mientras que el nivel de la forma G1 permanece sin cambios o aumenta.⁵¹⁻⁵⁴

En un estudio reciente⁵⁵ se informaron los resultados de la realización de tomografía por emisión de positrones a pacientes con demencia vascular. Se demostró que la hipoperfusión y el hipometabolismo del lóbulo frontal tienen un papel importante en la aparición de demencia e insuficiencia circulatoria cerebral crónica ya que ocasionan infartos cerebrales y accidentes cerebrovasculares asintomáticos.

Además de los datos recientes sobre la presencia de déficit colinérgico e hipoperfusión frontal específica entre los pacientes con demencia vascular,^{55,56} hubo diferentes intentos para determinar por qué la rivastigmina, un inhibidor dual de la acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa, tiene efectos sobre los síntomas de la demencia vascular. Se sabe que el lóbulo frontal en particular se relaciona con las funciones ejecutivas y los cambios conductuales. La acción selectiva de la rivastigmina en determinadas regiones cerebrales también puede explicar su eficacia en

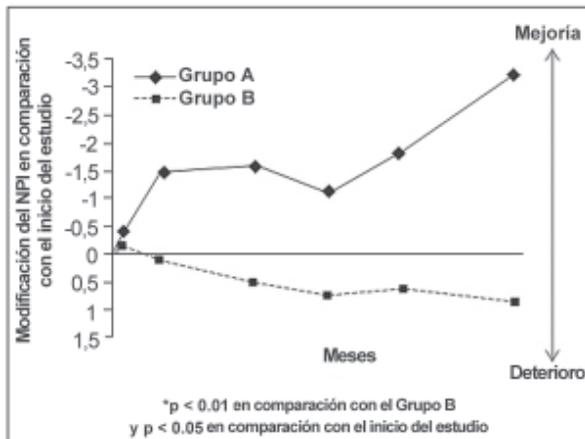


Figura 1. Modificación del NPI en comparación con el inicio del estudio en la demencia vascular.⁶⁵

los pacientes con demencia vascular subcortical ya que actuaría sobre áreas particularmente relevantes del cerebro.

Hasta el momento, solamente la rivastigmina presentó una actividad específica en las regiones corticales relacionadas con los procesos atencionales y las funciones ejecutivas.⁵⁷⁻⁶¹ Además, se observaron correlaciones durante hasta 12 meses entre la inhibición de la acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa y las funciones de las regiones cerebrales frontales y temporales asociadas con la atención en pacientes con enfermedad de Alzheimer.^{59,60,62,63}

El primer intento de evaluación de los efectos de la rivastigmina en los pacientes con demencia vascular subcortical se efectuó en un análisis preliminar de 12 meses de duración,⁶⁴ que indicó la efectividad y seguridad del tratamiento a largo plazo. Esto fue confirmado en otro estudio⁶⁵ en el cual solamente se incluyeron pacientes con demencia vascular subcortical. De acuerdo con los resultados, el tratamiento con rivastigmina a largo plazo provoca una estabilización general del desempeño cognitivo y funcionamiento cotidiano, una mejoría leve del funcionamiento ejecutivo y de la planificación del comportamiento y una recuperación general de la conducta y desempeño social, incluso ante la presencia de disfunción ejecutiva frontal.

En otros estudios^{66,67} se señaló la mejoría de los trastornos conductuales que presentan los pacientes con demencia vascular como consecuencia del tratamiento con rivastigmina. En el primero de ellos⁶⁶ se demostró una disminución de los trastornos del sueño en pacientes tratados con rivastigmina. Podríamos sugerir el papel potencial de la estimulación colinérgica sobre estructuras pontinas que controlan la organización del sueño. No obstante, hasta ahora y para ser pragmáticos, concluimos que la preservación del sueño es una consecuencia secundaria debida a la disminución de la ansiedad, agitación y alucinaciones. En otro estudio⁶⁸ se informó una mejoría de los resultados de la *Ryden Scale* para la evaluación de la agresión entre los pacientes tratados con rivastigmina.

Muy recientemente se realizó otro estudio con el propósito de determinar si la rivastigmina tiene algún efecto sobre el delirio que presentan los pacientes con demencia vascular.⁶⁸ De acuerdo con los resultados de este estudio de seguimiento, los pacientes ancianos con deterioro cognitivo presentarían delirio con frecuencia. Este cuadro no sería una simple consecuencia de la enferme-

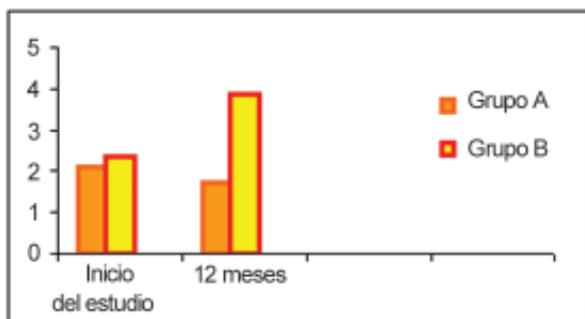


Figura 2. Modificación de la calidad de sueño en comparación con el inicio del estudio en la demencia vascular.⁶⁶

dad aguda y la hospitalización pero podría considerarse secundario al daño cerebral y a los trastornos metabólicos. La selectividad de la rivastigmina por determinadas áreas cerebrales podría ser útil para disminuir la frecuencia de los eventos y su duración.⁶⁸ Estos datos fueron confirmados en un estudio reciente llevado a cabo por Aupperle y col.⁶⁹ Además, se confirmó una disminución del uso de neurolépticos entre los pacientes tratados con rivastigmina.⁷⁰

Más recientemente se efectuó un estudio con el objetivo de comparar las posibles diferencias de los efectos del tratamiento con rivastigmina entre los pacientes con demencia vascular subcortical y los que presentan demencia multiinfarto.⁷¹ A nuestro entender, ésta fue la primera vez que la demencia multiinfarto y la demencia vascular se estudiaron por separado. Como resultado, se señalaron beneficios adicionales de la administración de rivastigmina a los pacientes con demencia vascular. Entre estas mejorías se incluye la mejoría significativa del funcionamiento ejecutivo –determinado mediante el *ten point clock test*–, del funcionamiento cognitivo, evaluado por la *Clinical Dementia*, de la fluidez semántica y del deterioro de la marcha determinado mediante la *Tinetti Scale*. El alivio de la disfunción ejecutiva, característica principal de la demencia vascular, coincide con la mejoría del flujo sanguíneo en el lóbulo frontal ocasionada por la rivastigmina; dicha área cerebral es clave en relación con el funcionamiento ejecutivo. Luego de 14 meses de tratamiento con rivastigmina se observó una mejoría significativa de los síntomas conductuales, mientras que los pacientes tratados con nimodipina presentaron un gran deterioro. Se observaron diferencias importantes entre ambos tratamientos en términos de cambio del puntaje total y

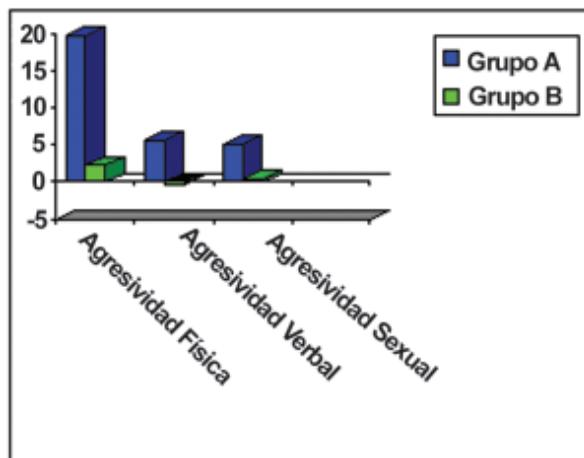


Figura 3. Modificación de la agresividad en comparación con el inicio del estudio en la demencia vascular.⁶⁸

del puntaje correspondiente a cada tópico en comparación con el inicio del estudio ($p < 0.0001$), excepto para la agresividad, trastornos afectivos en los pacientes con demencia multiinfarto y delirio. Se observó una mejoría de la agresividad en los pacientes tratados con nimodipina, aunque la diferencia fue menos significativa entre los pacientes con demencia multiinfarto ($p = 0.01$) y la mejoría fue superior entre los individuos con demencia vascular. Los pacientes con demencia multiinfarto que presentaban trastornos afectivos fueron estabilizados mediante la administración de rivastigmina, en tanto que el tratamiento con nimodipina resultó en un deterioro ($p = 0.003$). En cuanto al delirio, los pacientes con demencia multiinfarto presentaron una mejoría significativa con ambas drogas ($p = 0.43$) en tanto el cuadro de los pacientes con demencia vascular permaneció estable con ambos tratamientos ($p = 0.20$). Los puntajes de la escala de agresión de Ryden y de la escala de depresión geriátrica tuvieron el mismo curso que el puntaje de la Escala de Medición de Patología Conductual en la Enfermedad de Alzheimer (BEHAVE-AD): mejoría tras la administración de rivastigmina y deterioro tras la administración de nimodipina, con una diferencia muy significativa entre ambos tratamientos tanto en los pacientes con demencia vascular como en los que presentaban demencia multiinfarto ($p < 0.0001$). Hacia el final del estudio la proporción de pacientes con demencia multiinfarto que tomaban neurolépticos disminuyó un 35%

en el subgrupo tratado con rivastigmina (desde $n = 20$ hasta $n = 13$) y aumentó en un 37.5% (desde $n = 25$ hasta $n = 40$) en el subgrupo tratado con nimodipina. En cuanto al uso de benzodiazepinas, los valores correspondientes fueron -5% (desde $n = 20$ hasta $n = 9$) y +11% (desde $n = 9$ hasta $n = 10$). El número de pacientes con demencia vascular que tomaban neurolepticos fue levemente superior entre aquellos tratados con rivastigmina (desde $n = 12$ hasta $n = 14$, +17%) y superior al triple en el subgrupo que recibió nimodipina (desde $n = 11$ hasta $n = 34$ - +200%). El uso de benzodiazepinas disminuyó hasta ser prácticamente nulo entre los pacientes tratados con rivastigmina (6 frente a 1) y no se modificó en el subgrupo tratado con nimodipina (7 frente a 7).⁷¹

Perspectivas y conclusiones

Entre los tipos de demencia, la demencia vascular se encuentra segunda en orden de frecuencia. La clasificación de demencia vascular se realiza de acuerdo con tres procesos clínico-patológicos: demencia multiinfarto, demencia por infarto único en zona estratégica y demencia subcortical. Actualmente no existe un tratamiento estandarizado establecido para el deterioro cognitivo de causa vascular. La disminución de la actividad de la ACh y la acetiltransferasa son características habituales tanto de la enfermedad de Alzheimer como del deterioro cognitivo de causa vascular, lo cual aumenta la posibilidad de que la administración de inhibidores de la colinesterasa también sea útil para tratar la última entidad mencionada.

Se discutió si ambas entidades son independientes o están interrelacionadas, lo cual fue seguido por la descripción de las clasificaciones actuales de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y enfermedad cerebrovascular y de los tres subtipos de demencia vascular pura: subcortical, cortical y por infarto estratégico. El entendimiento de dichas entidades permite efectuar un diagnóstico más preciso, así como brindar información pronóstica a los pacientes, y conduce hacia la asociación de los datos clínicos publicados discutidos con síndromes clínicos más previsible. Esta distinción es particularmente relevante en relación con los estudios llevados a cabo hasta el momento. Por ejemplo, la galantamina fue estudiada en un ensayo controlado con placebo efectuado en pacientes con enfermedad de Alzheimer y enfermedad cerebrovascular así como en pacientes con demencia vascular, en tanto que el donepecilo fue estudiado exclusivamente en pacientes con demencia vascular.

Las discrepancias entre los resultados correspondientes a los grupos de referencia de dichos estudios confirman que, en realidad, dichos grupos eran diferentes. La galantamina resultó eficaz en todos los grupos combinados evaluados, y los integrantes del grupo de referencia presentaron un deterioro similar al observado en estudios previos sobre enfermedad de Alzheimer. En cambio, la administración de donepecilo tuvo un efecto positivo entre los pacientes con demencia vascular y no produjo cambios

relativos en el grupo de referencia. Las mejorías sintomáticas observadas no fueron sorprendentes ya que los déficit colinérgicos son un factor común a todos los síndromes mencionados. Siempre que este hallazgo biológico predomine podría esperarse que los efectos de los inhibidores de la colinesterasa sean similares, sea cual fuere la condición subyacente.⁵⁶

El papel potencial de los inhibidores de la colinesterasa es aun más intrigante si se considera la especificidad de los tres tipos de demencia vascular. Como se pudo observar, se llevaron a cabo muchos estudios sobre la demencia vascular subcortical y la demencia vascular en general. No existen datos acerca de los diferentes papeles potenciales de las tres drogas para el tratamiento de los pacientes con demencia multiinfarto en comparación con aquellos que presentan demencia subcortical y demencia poshe-morrágica.^{71,72}

En la última revisión efectuada por Cochrane⁷³ se evaluó la eficacia de la administración de rivastigmina para el tratamiento de los individuos con deterioro cognitivo vascular, demencia vascular o demencia mixta. El 20 de diciembre de 2004 se efectuó una búsqueda entre los estudios incluidos en el *Specialized Register of the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group* mediante la utilización de los siguientes términos: rivastigmina, Exelon, "SDZ ENA 713", SDZ-ENA-713. Para mantener actualizado este Registro se examinan las principales bases de datos relacionadas con la atención de la salud y muchas bases de datos sobre estudios en curso que se encuentran dentro del alcance del Grupo. Se incluyeron todos los estudios aleatorizados a doble ciego sin resultados confusos en los cuales se comparó la rivastigmina frente al placebo. Debido a la ausencia de estudios adecuados los autores no pudieron realizar un metanálisis. Se identificaron estudios relevantes adicionales en los cuales se sugirieron beneficios sobre varios dominios cognitivos y no cognitivos. De acuerdo con los datos provenientes de estudios existentes, la rivastigmina sería beneficiosa para tratar a los pacientes con deterioro cognitivo vascular. No obstante, esta conclusión se obtuvo sobre la base de estudios en los cuales se incluyó un número reducido de pacientes y cuyo objetivo fue comparar la rivastigmina frente a tratamientos diferentes del placebo o en los cuales se utilizaron datos extrapolados de estudios de gran tamaño en los cuales se incluyeron pacientes con enfermedad de Alzheimer y factores de riesgo vascular de significado incierto.⁷³

Desde este punto de vista puede concluirse que es necesaria la realización de estudios de gran tamaño, controlados con placebo, a doble ciego y adecuadamente aleatorizados antes de obtener conclusiones sólidas. En cuanto a la metodología utilizada, se deberían tener en cuenta las características biológicas y clínicas específicas de los trastornos cognitivos de origen vascular y sus subtipos. No obstante, debido a sus características químicas y farmacológicas, la rivastigmina debería resultar adecuada para el tratamiento de la demencia vascular.

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chui HC. Dementia. A review emphasizing clinicopathologic correlation and brain-behaviour relationships. *Arch Neurol* 46(7):806-814, 1989.
2. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B et al. A population-based study of dementia in 85-year olds. *N Engl J Medicine* 328:153-158, 1993.
3. Meyer JS, Rauch GM, Crawford K et al. Risk factors accelerating cerebral degenerative changes cognitive decline and dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 14:1050-1061, 1999.
4. Meyer JS, Rauch G, Rauch RA, Haque A. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Neurobiology of Aging* 21:161-169, 2000.
5. Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ. The ICD-10 criteria for vascular dementia. *Dementia* 5:185-188, 1994.
6. Chui H. Dementia associated with subcortical ischemic vascular disease. *American Academy (AAN), Philadelphia*, 2FC.005:89-107, 2001.

7. Pantoni L, Rossi R, Inzitari D et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial. *J Neurol Sci* 175:124-34, 2000.
8. European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia (EPMD) Study Group. European pentoxifylline multi-infarct dementia. *Eur Neurol* 36:315-21, 1996.
9. Marcusson J, Rother M, Kittner B et al. A 12-month, placebo-controlled trial of propentofylline (HWA 285) in patients with dementia according to DSM III-R. *Dement Geriatr Cogn Disord* 8:320-328, 1997.
10. Vasquez J, Purve MJ. The cholinergic pathway to cerebral blood vessels. I. Morphological studies. *Pflugers Arch* 379:157-163, 1979.
11. Vanhoute PM. Endothelium and control of vascular function. *Hypertension* 13:658-667, 1989.
12. Saito H, Togashi H, Yoshiaka M et al. Animal models of vascular dementia with emphasis on stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 22:S257-9, 1995.

13. Togashi H, Matsumoto M, Yoshioka M et al. Neurochemical profiles in cerebrospinal fluid of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Behav Lett* 166:117-20, 1994.
14. Kimura S, Saito H, Minami M et al. Pathogenesis of vascular dementia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Toxicology* 153:167-87, 2000.
15. Togashi H, Kimura S, Matsumoto M et al. Cholinergic changes in the hippocampus of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 27:520-526, 1996.
16. Scremin OU, Li MG, Scremin AM, Jenden DJ. Cholinesterase inhibition improves blood flow in the ischemic cerebral cortex. *Brain Res Bull* 42:59-70, 1997.

La bibliografía completa puede consultarse en www.sicisalud.com

Adelantos recientes en genética molecular y presentación clínica de la deficiencia de 21-hidroxilasa

Recent advances in the molecular genetics and clinical presentation of 21-hydroxylase deficiency



Eftihios Trakakis, Columnista Experto de SIIC
Researcher, National School Public Health, University of Athens,
Atenas, Grecia



Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Congenital adrenal hyperplasia due to deficiency of the enzyme 21-hydroxylase (21-OH), is distinguished in its classical and non-classical form and it is also one of the most common autosomal recessive inherited diseases in humans. The classical form appears in a rate between 1:5 000 and 1:15 000 among the live neonates of North America and Europe while the non-classical form occurs in approximately 0.2 percent of the general white populations. Three alleles are associated with the 21-OH locus and can be combined in various ways to individuals who are either unaffected, heterozygote carriers, or affected with classical or nonclassical disease. Variable signs and symptoms of hyperandrogenism are common to both types of the disorder. The significant advances in molecular biology and gene analysis over the past two decades have led to the development of novel sensitive methods of DNA analysis and study, such as polymerase chain reaction and southern blot analysis. Thus it has been revealed that the synthesis of 21-OH is controlled by two genes, the active CYP21B gene and the CYP21A pseudogene. All three forms of the disease have a known sequence of gene changes owing to mutations in isolated proteins or whole series of genes owing to translocations or deletions of genetic material.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, genetics, clinical presentation, 21-hydroxylase deficiency

Resumen

La hiperplasia suprarrenal congénita debida a una deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa (21-OH) se distingue en sus formas clásica y no clásica y también es una de las enfermedades hereditarias autonómicas recesivas más frecuentes de los seres humanos. La forma clásica se presenta con una tasa de 1:5 000 a 1:15 000 entre los recién nacidos vivos de Estados Unidos y Europa, mientras que la forma no clásica se presenta normalmente en el 0.2% de la población blanca general. Tres alelos se asocian con el locus de 21-OH y pueden combinarse de distintas formas en los individuos que no están afectados, aquellos que son portadores heterocigotas o los que están afectados por la enfermedad clásica o no clásica. Los signos y síntomas variables de hiperandrogenismo son comunes a ambos tipos de trastornos. Los adelantos importantes en biología molecular y análisis genético de las últimas dos décadas han conducido a la creación de nuevos métodos sensibles para el análisis y el estudio del ADN, como la reacción en cadena de la polimerasa y el análisis por *Southern blot*. Por lo tanto, se ha descubierto que la síntesis de 21-OH está controlada por dos genes, el gen CYP21B activo y pseudogén CYP21A. Las tres formas de la enfermedad tienen una secuencia conocida de cambios genéticos debidos a mutaciones en proteínas aisladas o series completas de genes a causa de translocaciones o deleciones de material genético.

Palabras clave: hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de 21-hidroxilasa, genética, presentación clínica

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), producida por una deficiencia de la enzima suprarrenal 21-hidroxilasa (21-OH), es un trastorno hereditario autosómico recesivo del metabolismo de los esteroides y se divide en las formas clásica y no clásica.¹ El bloqueo de la 21-OH es la forma más frecuente de HSC (90% de los casos), la causa más habitual de ambigüedad sexual y la causa endocrina más frecuente de muerte neonatal.² La prevalencia de estos trastornos es alta; se calcula que la HSC afecta a alrededor de 1 en 1 000 mujeres de raza blanca de origen no judío. Se estima que la heterocigosis para la deficiencia de 21-OH afecta aproximadamente a 1 de cada 60 individuos de la población blanca general de origen no judío, aunque puede afectar hasta a 1 de cada 3 judíos askenazis.³ En los países mediterráneos la frecuencia de este trastorno enzimático es bastante alta (de 1:27 en los israelíes a 1:333 en los italianos), mientras que en la población blanca, en general, la frecuencia de este error innato del metabolismo es de sólo 1:400.³⁻⁵ La incidencia de la deficiencia de 21-OH entre las mujeres hirsutas varía entre el 1.2% y 20%.⁶⁻⁸ La disparidad de estos hallazgos podría deberse a la variabilidad del gen de la 21-OH en diferentes poblaciones, a la variabilidad de los

protocolos de estudios y a la falta de similitud de las poblaciones de pacientes en los diferentes estudios. Actualmente se sabe que la síntesis de 21-OH está controlada por dos genes, el CYP21A₂ activo (CYP21B) y el pseudogén CYP21A₁P (CYP21A, CYP21P). Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3) dentro del complejo de histocompatibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA).^{2,9-11} Este gen se expresa principalmente en la zona glomerulosa y la zona fasciculada pero se detectó 21-hidroxilación extrasuprarrenal probablemente producida por las isoenzimas CYP21 en la piel humana, el corazón y los linfocitos, y por último en el hipocampo y los queratinocitos cutáneos.^{12,13}

Fisiopatología

Existe un asa estrechamente ligada entre la concentración de cortisol y la secreción de adrenocorticotrofina (ACTH) por la hipófisis posterior. Cuando la concentración de cortisol disminuye, cualquiera sea la causa, el asa se activa y la hipófisis secreta ACTH para mantener normales los valores de cortisol. Entre todas las hormonas esteroideas, sólo el cortisol ejerce un efecto de retroalimentación negativo sobre la secreción de ACTH.

El sistema nervioso central controla la secreción de ACTH, su variación diurna y su aumento en el estrés a través del factor liberador de corticotrofina (CRF).

El defecto hereditario de una de las cinco enzimas necesarias para la conversión de colesterol a cortisol conduce a una disminución de la concentración de cortisol y la acumulación de sustancias precursoras proximales al paso enzimático (Tabla 1).

Las características clínicas de la HSC (no sólo en la forma clásica sino también en la no clásica) se relacionan con las hormonas

Recepción: 18/2/2007 - Aprobación: 23/8/2007

Primera edición, www.siic.salud.com: 25/9/2007

Participaron en la investigación: George Simeonides, Atenas, Grecia.

Vassilis Vaggopoulos, Researcher, University of Athens, Atenas, Grecia.

Demetrios Laggas, Researcher, University of Athens, Atenas, Grecia.

Charalambos Chrelias, Lecturer, University of Athens, Atenas, Grecia.

George Labos, Researcher, University of Athens, Atenas, Grecia.

Demetrios Kassanos, Associate Professor, University of Athens, Atenas, Grecia.

Enviar correspondencia a: Eftihios Trakakis, University of Athens, 15772, Atenas, Grecia.

Tabla 1. Características clínicas de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).

HSC	Síndrome perdedor de sal	Hipertensión	Virilización	Feminización
Deficiencia de 3 β -HSD	Pocas veces, en las formas clásicas de la enfermedad.	No.	Ninguna o leve en mujeres al nacimiento. Menarca prematura, hirsutismo, menstruaciones irregulares en las formas no clásicas.	Sí, en la forma clásica de la enfermedad.
Deficiencia de 21-OH	Sí, en 3/4 de las formas clásicas. No, en las formas no clásicas.	No.	En todas las mujeres con la forma clásica. Menarca prematura, hirsutismo, menstruaciones irregulares en las formas no clásicas.	No.
Deficiencia de 11-OH	No.	Sí, en la mayoría de las formas clásicas.	En todas las mujeres con la forma clásica. Menarca prematura, hirsutismo, menstruaciones irregulares en las formas no clásicas.	No.
Deficiencia de 17-OH	No.	Sí.	No.	Sí.

que son deficientes y las que son hiperproducidas. En la HSC por deficiencia de 21-OH, la aldosterona y el cortisol (principalmente en la forma clásica) están disminuidos y los andrógenos se producen en exceso (Tabla 2), lo que conduce a la virilización prenatal de los fetos femeninos. La forma no clásica de HSC debida a una deficiencia de 21-OH no conduce a genitales ambiguos en la mujer 46XX porque la concentración prenatal de andrógenos no es lo suficientemente alta como para virilizar los genitales externos de un feto femenino, lo que incluye la clitoromegalia y la fusión de los labios.^{11,13}

Recientemente se descubrió que, excepto por la corteza suprarrenal en los casos de HSC (principalmente en la forma clásica), la médula suprarrenal era afectada por la concentración baja de cortisol y el exceso de producción de andrógenos.^{14,15}

Beaujean y col. y Brown y col. observaron que en la glándula suprarrenal humana con deficiencia de 21-OH las células cromafines formaban neuritis extensas, que se extendían entre las células corticosuprarrenales.^{16,17} Más tarde otros investigadores, mediante estudios *in vitro*, apoyaron el hallazgo de que los andrógenos suprarrenales promueven el crecimiento, mientras que los glucocorticoides preservan las células neuroendocrinas. Parece que la secreción normal de cortisol por la corteza suprarrenal es necesaria para la organogénesis en la médula suprarrenal, porque los glucocorticoides estimulan la expresión de la feniltanolamina-N-metiltransferasa, enzima que convierte la noradrenalina en adrenalina.¹⁸ Charmandari y col. mostraron que la función de la médula suprarrenal (expresada por la metanefrina libre) puede predecir el fenotipo y el genotipo en los casos clásicos de HSC debidos a deficiencia de 21-OH.¹⁹ La adrenalina puede desempeñar un papel no sólo en la hipoglucemia observada en los niños con HSC, sino también en la concentración de leptina (la adrenalina inhibe la leptina) y probablemente en la resistencia a la insulina que se observa en los casos de HSC.^{20,21}

Al parecer, un espectro de trastornos bioquímicos y hormonales (que incluyen el hiperkortisolismo causado por el enfoque terapéutico, hiperandrogenemia, aumento de las concentraciones de leptina, bajas concentraciones de catecolaminas y resistencia a la insulina u obesidad) pueden desempeñar un papel importante en la presentación de los síndromes metabólicos en pacientes con HSC más tarde en su vida.¹⁴ También en los casos de HSC debidos a baja concentración de cortisol, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal es activado y aumenta el CRF, lo que conduce a efectos fisiológicos negativos y a un aumento del estrés psicológico incluso en los casos de HSC no clásica.²²

En los pacientes con HSC, en relación con la población general, se han observado tumores corticosuprarrenales con alta frecuencia; son tumores raros producidos por un aumento en la expresión de CRF, que es la consecuencia de la deficiencia de cortisol y de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, como se comunicó previamente.^{23,24}

Ligamiento genético con HLA y desequilibrio del ligamiento genético

Los genes para el HLA son antígenos de la superficie celular importantes para trasplantes y se localizan en el cromosoma 6. Cada individuo hereda un cromosoma 6 de su padre y uno de su madre. La HSC se transmite como rasgo autosómico recesivo y afecta a hombres y mujeres por igual. Como la deficiencia de 21-OH se hereda como un rasgo autosómico recesivo, los padres de un niño homocigota son heterocigotas obligados, y cada uno ha contribuido con un gen de deficiencia de 21-OH al niño.

Un ligamiento genético estrecho entre el complejo HLA localizado sobre el brazo corto del cromosoma 6 y la deficiencia de 21-OH fue descrito inicialmente por Dupont y col. en 1977.²⁵ En ese estudio se realizó una genotipificación del HLA de padres e hijos en seis familias en las que había uno o más niños afectados con HSC debido a una deficiencia de 21-OH. En cinco de estas familias, todos los descendientes afectados eran HLA idénticos, y todos eran HLA diferentes de sus hermanos no afectados. En la sexta familia, los dos hermanos afectados eran HLA-B idénticos. En el encuentro *Eighth International Histocompatibility* se calculó mediante métodos estadísticos de análisis genético que el puntaje de Lod para el ligamiento entre HLA y HSC por deficiencia de 21-OH era de 15.65. El puntaje de Lod es un índice estadístico de ligamiento genético y un valor mayor de 3 implica que existe ligamiento.²⁶ En los estudios genéticos es importante distinguir entre el ligamiento genético y el desequilibrio del ligamiento genético, que es la asociación no aleatoria de alelos de diferentes loci genéticos. Por lo tanto, no sólo están ligados genéticamente la deficiencia de 21-OH y la HLA, sino que existe un desequilibrio genético entre la deficiencia de 21-OH y los alelos de HLA.

En la deficiencia de 21-OH clásica, la asociación más importante es con HLA B₄₇.^{5,11,26} También se informó un desequilibrio del ligamiento genético para la forma no clásica de la deficiencia de 21-OH y una frecuencia significativamente aumentada de HLA B₁₄, DR₁.²⁷ Los antígenos HLA B₅ y B₄₀ también se asocian con mayor riesgo de deficiencia de 21-OH clásica.³ La otra asociación importante de los antígenos HLA-B con la HSC no clásica es el HLA B₃₅.²⁸

En la deficiencia de 21-OH clásica, la asociación más importante es con HLA B₄₇.^{5,11,26} También se informó un desequilibrio del ligamiento genético para la forma no clásica de la deficiencia de 21-OH y una frecuencia significativamente aumentada de HLA B₁₄, DR₁.²⁷ Los antígenos HLA B₅ y B₄₀ también se asocian con mayor riesgo de deficiencia de 21-OH clásica.³ La otra asociación importante de los antígenos HLA-B con la HSC no clásica es el HLA B₃₅.²⁸

Genética molecular de la deficiencia de 21-OH (genotipo)

Forma clásica

La delección de los genes CYP21B y C₄B, que se asoció con el haplotipo A₃B_{W47}DR₇, fue la primera mutación comunicada.²⁹ La mutación de adenina a citosina en el intrón 2 (A o C → G). Esta mutación fue el cambio genético más comúnmente asociado con la forma clásica de la enfermedad, compuesta por un 25% de todos los alelos de la deficiencia clásica de 21-OH, y habitualmente conduce a transcritos de ARN con corte y empalme anormal.^{30,31} Las otras mutaciones asociadas con una deficiencia completa de la enzima 21-OH fueron la mutación en el codón 318, la delección de 8 pares de bases en el exón 3, la mutación Arg →³⁵⁶Trp y las cuatro mutaciones en el agrupamiento: Ile-Val-Clu-Met²³⁶⁻²³⁹ → Asn-Glu-Glu-Lys.³² La mutación Ile¹⁷² → Asn se asocia específicamente con la forma virilizante simple de la enfermedad, con una actividad enzimática del 3% al 7% de la actividad normal.³³ Por último, la mutación Pro³⁰ → Leu se presentó tanto en la forma virilizante simple como en la forma no clásica de la enfermedad³⁴ (Tabla 3).

Tabla 2. Parámetros bioquímicos de la hiperplasia suprarrenal congénita.

HSC	Deficiencia de 3 β -HSD	Deficiencia de 21-OH	Deficiencia de 11-OH	Deficiencia de 17-hidroxilasa
Renina	$\uparrow\uparrow$ del síndrome de pérdida de sal. Normal en las otras formas.	$\uparrow\uparrow$ del síndrome de pérdida de sal. Normal, \uparrow en las otras formas. Normal en las formas no clásicas.	$\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$
Aldosterona	\downarrow en síndrome de pérdida de sal. Normal en las otras formas.	$\downarrow\downarrow$ en síndrome de pérdida de sal. Normal en las otras formas.	$\downarrow\downarrow$, normal	\uparrow , normal, \downarrow
Compuesto S	Normal, \downarrow	Normal, \downarrow	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\downarrow\downarrow$
Desoxicorticosterona	Normal, \downarrow	Normal, \downarrow	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$, \uparrow
Testosterona	\downarrow en hombres \downarrow , normal, \uparrow en mujeres	$\uparrow\uparrow$ en mujeres	$\uparrow\uparrow$ en mujeres	$\downarrow\downarrow$, \downarrow
Androstenediona	Normal, \uparrow	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\downarrow\downarrow$, \downarrow
17-hidroxiprogesterona	Normal, \uparrow	$\uparrow\uparrow\uparrow$	Normal, \uparrow	$\downarrow\downarrow$, \downarrow
Dehidroepiandrosterona	$\uparrow\uparrow$	Normal, \uparrow	Normal, \uparrow	$\downarrow\downarrow$
17-hidroxipregnenolona	$\uparrow\uparrow\uparrow$	Normal, \uparrow	Normal, \uparrow	$\downarrow\downarrow$, \downarrow

Forma no clásica

La mutación Val²⁸¹ \rightarrow Leu se ha observado en pacientes con el haplotipo HLA-B₁₄DR₁.³⁵ En algunas poblaciones como los judíos askenazi esta mutación fue un polimorfismo genético frecuente con una frecuencia del gen superior al 10%. La mutación Pro³⁰ \rightarrow Leu ha sido detectada en un tercio de los alelos de pacientes con forma no clásica de la enfermedad.³⁶ Otras mutaciones incluyen la mutación Pro³⁰ \rightarrow Ser que se observó más tarde y la mutación Pro⁴⁵³ \rightarrow Ser³⁷ (Tabla 3). Se están realizando otras investigaciones en muchos países para dilucidar la genética molecular completa de este trastorno enzimático;³⁸⁻⁴¹ pero las once mutaciones, deleciones, translocaciones o cambios genéticos previamente comunicados en general, abarcan más del 90% de todos los cambios genéticos que se han reconocido hasta la fecha en este trastorno enzimático. Esto es importante en los estudios en los cuales se buscan cambios moleculares.

Diagnóstico

El diagnóstico de los casos de HSC clásica suele ser fácil; se combinan hallazgos bioquímicos y características clínicas. Los hallazgos bioquímicos incluyen los valores muy altos de 17-hidroxiprogesterona, androstenediona, progesterona, testosterona y los valores bajos de cortisol, no sólo en los niveles basales sino también después de la prueba de estimulación con ACTH. Las características clínicas incluyen el hirsutismo moderado o grave, los trastornos menstruales, la altura corporal final baja del adulto y, por supuesto, la virilización de los genitales externos o la pérdida de sal.^{42,43}

Por el contrario, el diagnóstico de los casos de HSC no clásica, así como los portadores heterocigotas, presenta grandes dificultades y estos individuos con frecuencia no son diagnosticados. Las dificultades se concentran en el hecho de que, en las formas leves, el inicio temporal del trastorno en la pubertad, algunas de las sustancias precursoras en el suero y la característica ecográfica de los ovarios no difieren de otras causas de hiperandrogenismo como el síndrome de ovarios poliquísticos y la hiperinsulinemia. La mayoría de los investigadores concuerdan en que la prueba de ACTH es esencial en el diagnóstico diferencial de los casos no clásicos de HSC de otras causas de hiperandrogenismo.²⁶ Con la prueba de estimulación de ACTH se acumulan sustancias precursoras como la 17-hidroxiprogesterona y progesterona (debido a deficiencia enzimática). En relación con los costos de la prueba de estimulación de ACTH, algunos investigadores han propuesto

que esta prueba se realice en los casos sospechosos, después de una precalificación sustentada por hallazgos especiales, como los valores básicos de testosterona o los valores de 17-hidroxiprogesterona matinales en la fase folicular temprana del ciclo superiores a 2 ng/ml. Según el criterio de precalificación de los pacientes con sospecha de HSC no clásica con valores basales de 17-hidroxiprogesterona $>$ 2 ng/ml, hemos observado casos de la forma no clásica de HSC con valores matinales de 17-hidroxiprogesterona por debajo de 1 ng/ml.⁴⁴ Es útil señalar que los valores $>$ 20 ng/ml, propuestos por New y col. para el diagnóstico de la HSC no clásica, se redujeron más tarde a 10 ng/ml.

Incidencia

Speiser y col. observaron que las frecuencias de HSC no clásica y sus formas heterocigotas son de 1 en 27 y 1 en 3, respectivamente, en judíos askenazis; 1 en 53 y 1 en 4, en hispanos; 1 en 63 y 1 en 5, en yugoslavos; 1 en 333 y 1 en 9, en italianos, y 1 en 1 000 y 1 en 14, en otros sujetos de raza blanca.³ La HSC no clásica es uno de los trastornos autosómicos recesivos más frecuentes de los seres humanos. Sobre la base de la respuesta de la 17-OH a la estimulación aguda con ACTH, se estima que la incidencia de

deficiencia de 21-OH entre mujeres hiperandrogénicas griegas es de 3.4%.⁴⁴ Mediante estudios realizados en la población heterocigota de Nueva York, se calculó que la frecuencia de HSC no clásica es de 1/100, lo que la convierte en la enfermedad autosómica recesiva más frecuente, más incluso que la drepanocitosis, la enfermedad de Tay-Sachs, la fibrosis quística y la fenilcetonuria.²²

Clasificación

El esquema de clasificación propuesto por Kohn y col. fue aceptado en general por la comunidad científica internacional.⁴⁵ Este esquema reconoce tres alelos para la deficiencia de 21-OH (21-OH^{normal}, 21-OH^{leve}, 21-OH^{grave}). El trastorno clásico se presenta cuando una persona es homocigota para 21-OH^{grave}. En el trastorno no clásico existen los siguientes fenotipos (21-OH^{leve}/21-OH^{leve} o 21-OH^{normal}). La deficiencia de 21-OH críptica es indistinguible desde el punto de vista bioquímico de aquellos con la forma no clásica y tiene el mismo genotipo.²⁸

Presentación clínica de la deficiencia de 21-OH

Formas clínicas de la enfermedad (fenotipo)

La enfermedad se clasifica en las siguientes formas:

La forma clásica, en la cual la característica más sobresaliente es la virilización de los genitales externos o el cuerpo (forma virilizante simple) o la virilización de los genitales externos o el cuerpo con pérdida renal de sal definida por hiponatremia, hiperpotasemia, natriuresis inapropiada y baja concentración de aldosterona en suero y orina (forma perdedora de sal de la HSC).²⁴

La forma no clásica se caracteriza por virilización, trastornos menstruales, acné o seborrea, obesidad, piel untuosa, hirsutismo y esterilidad. Se ha comunicado disfunción gonadal, oligospermia, subfertilidad, hiperpigmentación sutil y agrandamiento del pene debidos a un aumento de los andrógenos suprarrenales en hombres con deficiencia de 21-OH.^{24,26}

Características clínicas

Formas clásica y no clásica

Como se mencionó previamente, en la forma clásica de la enfermedad (con una deficiencia completa o grave de la enzima [actividad enzimática: 0 al 3% de la normal]) puede haber virilización de los genitales externos del feto femenino al nacimiento, porque estas niñas están expuestas a concentraciones sistémicas elevadas de andrógenos suprarrenales aproximadamente

Tabla 3. Cambios genéticos que condujeron a la delección o deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa.

Cambio genético	Mapeo	Fenotipo	Actividad enzimática
Corte y empalme A o C → G → I ₂	intrón 2	Sv/sw	mínima (= 1)
Delección de pares de bases (delección de ocho bases)	exón 3	sw	0
Ile ¹⁷² → Asn	exón 4	sv	3-7
Ile ²³⁶ → Asn	exón 6	sw	exón 6
Val ²³⁷ → Clu		0	sw
Clu → Clu			0
Met ²³⁹ → Lys			
Clu ²⁹² → Ser		sw	0
Arg ³⁵⁶ → Trp	exón 8	sv/sw	2
Pro ³⁰ → Leu	exón 1	Nc/sv	30-60
Val ²⁸¹ → Leu	exón 7	Nc	20-50
Pro ⁴⁵³ → Ser	exón 10	Nc	20-50

sw: forma clásica con pérdida de sal; sv: forma virilizante simple; Nc: forma no clásica; }agrupamiento.

Cuarto, en el tratamiento de la esterilidad en los pacientes con la forma no clásica de HSC y la esterilidad en casos sin irregularidades menstruales y concepción espontánea (tasa de aborto de alrededor del 30%).⁴²

Diagnóstico prenatal

Si se lleva a cabo una biopsia de vellosidades coriónicas y se utilizan técnicas moleculares de análisis de ADN, como se comunicó antes, se puede realizar un diagnóstico prenatal temprano en el primer trimestre (Figura 1). Además, la amniocentesis a las 16 semanas de gestación o después con cultivo de células de líquido amniótico ha indicado fetos afectados con HSC, aunque puede estar presente la virilización, que tiene lugar entre las 10 y las 16 semanas de gestación. Algunos estudios mostraron que la terapia materna con dexametasona al comienzo de la gestación evita la virilización fetal. Por estas razones, en individuos provenientes de familias sospechosas, poblaciones de alto riesgo, sociedades cerradas e individuos con síntomas clínicos o valores bioquímicos que ofrecen dudas o están relacionados con una HSC, es necesario el asesoramiento genético y evaluar un diagnóstico pregestacional.^{11,13,14,22,24,57}

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- New MI, Dupont B, Grumbach K. Congenital adrenal hyperplasia and related condition. In: Stanbury IB, Wyngaarden JB, Fredriksen DS, Goldstein JL (eds). The metabolic basis of inherited disease, 5th ed. New York, McGraw-Hill pp. 973-1000, 1983.
- White P, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 25:150-156, 1987.
- Speiser PW, Dupont B, Rubenstein P, Plaza A, Kastelan A, New M. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. Am J Hum Genet 37:650-657, 1985.
- Azziz R, Dewailly P, Owerbach P. Nonclassical adrenal hyperplasia: current concepts (clinical review 56). J Clin Endocrinol Metab 78:810-815, 1994.
- White DC, New MI. Genetic basis of endocrine disease 2: congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 74:6-11, 1992.
- Knochenbauer E, Cortet-Rudelli C, Gunnigham R, Conway-Mayers B, Dewailly D, Azziz R. Carriers of 21-hydroxylase deficiency are not at increased risk for hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 82:479-485, 1997.
- Chetkowski RS, Defazio J, Shamonki, Judd H, Chang R. The incidence of late onset congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency among hirsute women. J Clin Endocrinol Metab 58:595-598, 1984.
- Kuttann F, Guillin P, Girrard E, Billaud L, Vinvens M, Boucekine C et al. Late onset adrenal hyperplasia in hirsutism. N Engl J Med 313:224-231, 1985.
- White PC, Grossberger D, Onufer BJ, Chaplin D, New M, Dupont B et al. Two genes encoding steroid 21-hydroxylase are located near the genes encoding the fourth component of complement in man. Proc Acad Sci USA 82:521-525, 1985.
- Trakakis E. Clinical classical and molecular genetics of 21-hydroxylase deficiency. Current concepts. Archives of Hellenic Medicine 19:534-538, 2002.
- Trakakis E, Laggas D, Salamalekis E, Greatsas G. 21-hydroxylase deficiency: From molecular genetics to clinical presentation. J Endocrinol Invest 28:187-192, 2005.
- Rogoff D, Gomez-Sanchez CE, Foecking MF, Wortsman J, Slominski A. Steroidogenesis in the human skin: 21-hydroxylation in cultured keratinocytes. J Steroid Biochem Mol Biol 78:77-78, 2001.
- Forest M. Recent advances in the diagnosis and management of CAH due to 21-hydroxylase deficiency. Human Reproduction Update 10:469-485, 2004.
- Merke D, Bornstein S. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 365:2125-2136, 2005.

- Merke D, Chrousos G, Eisenhofer G, Weise M, Keil M, Rogol A. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. N Engl J Med 343:1362-1368, 2003.
- Beaujean D, Rosenbaum C, Muller HW, Willemsen J, Lenders J, Bornstein S. Combinatorial code of growth factors and neuropeptides define neuroendocrine differentiation in PC12 cells. Exp Neurol 184:348-358, 2003.
- Brown J, Fishman L, Carballera A. Studies of the neuronal trans differentiation process in cultured human pheochromocytoma cells: effects of steroids with differing functional groups on catecholamine content and cell morphology. Steroids 63:587-594, 1998.
- Evinger M, Towle A, Park D, Lee P, Joh T. Glucocorticoids stimulate transcription on the rat phenylethanolamine N-methyltransferase gene in vivo and in vitro. Cell Mol Neurobiol 12:193-215, 1992.
- Charmandari E, Eisenhofer G, Mehlinger S, Caplos A, Wesley R, Keil M et al. Adrenomedullary function may predict phenotype and genotype in classic 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 87:3031-3037, 2002.
- Weise M, Mehlinger S, Drinkard B, Hoizers S, Eisenhofer G, Charmandari E et al. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glucose elevation in response to high intensity exercise. J Clin Endocrinol Metab 59:591-597, 2004.
- Merke DP, Fields JD, Keil MF, Vaituzis AC, Chrousos GP, Giedd JN. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased amygdala volume: potential prenatal and postnatal hormonal effects. J Clin Endocrinol Metab 88:1760-1765, 2003.
- New MI. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab epub a head August 2006.
- Srikanth MS, West BR, Ishitani M, Isaacs H Jr, Applebaum H, Costin G. Benign testicular tumors in children with congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Surg 27:639-41, 1992.
- Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 349:776-788, 2003.
- Dupont B, Oberfield SE, Smithwick EM et al. Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). Lancet II:1309-1311, 1997.
- White PC, Speiser PW. CAH due to 21-hydroxylase deficiency. Endoc Rev 21:3245-3291, 2000.
- Pollack MS, Levine LS, O'Neill CJ et al. HLA linkage and B14, DR1 Bfs haplotype association with the genes for late onset and cryptic 21-hydroxylase deficiency. Am J Hum Genet 33:540-52, 1981.

- Levine LS, Dupont B, Lorenson F, Pang S, Pollack MS, Oberfield S et al. Cryptic 21-hydroxylase deficiency in families of patients with classical congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 51:1316-1324, 1980.
- White PC, Viten A, Dupont B, New M. Characterization of frequent deletions causing 21-hydroxylase deficiency. Proc Natl Acad Sci USA 85:4436-4440, 1988.
- Morell Y, Miller WL. Clinical and Molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Adv Hum Genet 20:1-68, 1991.
- Owerbach D, Baillard AZ, Draznin MB. Salt wasting congenital adrenal hyperplasia: detection and characterization of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene, CYP 21, using the polymerase chain reaction. J Clin Endocrinol Metab 74:553-58, 1992.
- White PC. Genetics of steroid 21-hydroxylase deficiency. Rec Prog Horm Res 43:305-316, 1987.
- Chiou SH, Hu MC, Chung BC. A messenger mutation of Ile172 → Asn or Arg356 → Trp causes steroid 21-hydroxylase deficiency. J Biol Chem 256:3549-3552, 1990.
- Dracopoulou M, Maniati M, Dacou C. The spectrum of molecular defects of the CYP 21 gene in the Hellenic population: Variable concordance between genotype and phenotype in the different forms of CAH. J Clin Endocrinol Metab 86:2845-2848, 2001.
- Speiser PW, New MI, White PC. Molecular genetic analysis of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency associated with HLA-B14DR1. N Engl J Med 319:19-23, 1988.
- Tusie-Luna MT, Speiser PW, Dumic MI, New MI, White PC. A mutation (Pro 30 → Leu) in CYP 21 represents a potential non-classic steroid 21-hydroxylase deficiency allele. Mol Endocrinol 5:685-692, 1991.
- Owerbach D, Sherman L, Ballard A, Azziz R. Pro-453 → Ser mutation in CYP21 is associated with nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. Mol Endocrinol 6:1211-1215, 1992.
- Dardis A, Bergada I, Rivaola M, Belgoroski A. Mutations of steroid 21-hydroxylase gene in an American population of 36 patients with classical congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Endocrinol Metab 82:3293-3297, 1997.

La bibliografía completa puede consultarse en www.siic.salud.com

Interacción entre leptina y grelina como parte del control tónico de la ingesta de alimentos

Interaction between leptin and ghrelin as part of tonic control of food intake

Johannes Erdmann, Columnista Experto de SIIIC
Prof. Dr. Med., Else Kröner Fresenius Center of Nutritional Medicine, Technical University of Munich, Munich, Alemania



Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Food intake is regulated by an acute control system that conveys information between the stomach and hypothalamic centres of feeding regulation mainly via neural vagal afferent fibers for satiety and via hormonal signal transmission by ghrelin for recurrence of appetite and hunger. This acute system is under tonic control by adipocyte-derived leptin as an indicator of the nutritional status of the organism. In obese subjects plasma leptin is higher compared to normal weight subjects (NW). This is associated with lower ghrelin levels suggesting that the negative feedback loop to reduce food intake in the case of sufficient energy reserves is intact. A differential analysis of the inverse relationship between leptin and ghrelin, however, suggests an inhibitory effect of leptin is restricted to male normal and overweight subjects. In females and obese subjects of both genders this inverse relationship does exist. These findings indicate that the position of ghrelin within the control system of food intake is somewhat more sophisticated than previously thought and it requires more detailed analysis.

Key words: ghrelin, leptin, insulin-resistance, obesity, food intake, nutritional status

Resumen

La ingesta de alimentos está regulada por un sistema de control inmediato que transmite información entre el estómago y los centros hipotalámicos de regulación de la alimentación, principalmente a través de fibras aferentes vagales nerviosas para la saciedad y mediante la transmisión de señales hormonales de la grelina para la recurrencia del apetito y el hambre. Este sistema inmediato se encuentra bajo control tónico de la leptina derivada de los adipocitos como indicador del estado nutricional del organismo. En los individuos obesos la leptina plasmática es más alta en comparación con los individuos de peso normal. Esto se asocia con concentraciones más bajas de grelina, lo que sugiere que el asa de retroalimentación negativa para reducir la ingesta de alimento en el caso de reservas suficientes de energía está intacta. Sin embargo, el diagnóstico diferencial de la relación inversa entre leptina y grelina sugiere que el efecto inhibitorio de la leptina está restringido a hombres normales y con sobrepeso. En las mujeres y en los individuos obesos de ambos sexos existe esta relación inversa. Estos hallazgos indican que la posición de la grelina dentro del sistema de control de la ingesta de alimentos es algo más sofisticada de lo que antes se creía y requiere un análisis más detallado.

Palabras clave: grelina, leptina, resistencia a la insulina, obesidad, ingesta alimentaria, estado nutricional

Introducción

La sensación de hambre es la fuerza impulsora interna para la ingesta de alimentos. El tiempo que pasamos comiendo está limitado por la sensación de saciedad que interrumpe la captación de nutrientes y energía durante un período de tiempo variable de hasta varias horas. Esta interrupción es necesaria para un procesamiento suficiente de los sustratos ingeridos por los mecanismos digestivos y reabsortivos para obtener tanta energía y sustratos como sea posible. La saciedad se asocia con sensaciones como comodidad, bienestar, satisfacción, relajación, etc. pero definitivamente no con sensaciones de malestar alguno. Para una correcta regulación de estos perturbadores ciclos hambre/saciedad que tienen lugar varias veces al día se precisan algunas estructuras clave (Figura 1). Las señales de saciedad para concluir la ingesta de alimentos se originan en el aparato digestivo, que también contribuye a la recurrencia del apetito y el hambre. Esto permite una modificación directa e inmediata de la ingesta de alimentos en relación con 1) la calidad y cantidad extremadamente variables de los alimentos ingeridos disponibles y 2) las capacidades digestivas necesarias para una asimilación óptima.

Todos estos mecanismos pueden responder de inmediato a los cambios fásicos de la conducta alimentaria. Se requiere un segundo sistema regulador que es la imagen en espejo del estado nutricional y energético global del organismo. En condiciones ideales esto debe originarse en el tejido adiposo propiamente dicho y permitir una modulación tónica por retroalimentación del sistema regulador fásico.

Por último, las señales provenientes de mecanismos fásicos y tónicos deben ser integradas en el sistema nervioso central junto con informaciones sensitivas y cognitivas muy importantes. Las últimas constituyen la fuerza impulsora externa de la ingesta de alimentos que anula fácilmente las señales de saciedad internas. La reducción intencional de la ingesta de alimentos a través de mecanismos cognitivos requiere un proceso de aprendizaje intensivo a menos que se deba a aversión.

Regulación inmediata y aparato digestivo

En el hombre, así como en muchas otras especies, se generan señales de saciedad en el estómago.^{1,2} Sólo se observaron señales intestinales cuando se infundieron cantidades suprafisiológicas de grasa en el yeyuno distal o el íleon^{3,4} a una velocidad de 3 a 5 kcal/min. En condiciones fisiológicas, esta cantidad de grasas nunca alcanza el intestino inferior dado que la velocidad fisiológica con la cual se evacua la grasa desde el estómago es mucho menor y pocas veces excede 1 kcal/min.^{5,6} Esta idea es sustentada por un estudio reciente que muestra que incluso una infusión grasa hipercalórica (3 kcal/min) no tiene ningún efecto sobre la ingesta de alimentos cuando se administra por vía intraduodenal.⁷ Además, un ritmo de infusión intraduodenal fisiológico y también moderadamente suprafisiológico de una dieta líquida mixta no afectó la ingesta de alimentos.²

En este contexto es extremadamente importante la observación clínica de que los pacientes que no tienen estómago luego de la gastrectomía quirúrgica tienen ausencia total de sensación de hambre y saciedad, lo que demuestra que en el hombre la pérdida de los sistemas reguladores gástricos no puede ser compensada por los mecanismos orosensitivos e intestinales o por mecanismos metabólicos posabsortivos. Los pacientes gastrectomizados tienen que intensificar el entrenamiento de los mecanismos cognitivos para mantener la energía y la homeostasis de sustratos.

Recepción: 25/2/2007 - Aprobación: 8/9/2007

Primera edición, www.sicisalud.com: 2/10/2007

Participó en la investigación: Volker Schusdziarra, Else Kröner Fresenius Center of Nutritional Medicine, Technical University of Munich, Munich, Alemania

Enviar correspondencia a: Volker Schusdziarra, Else Kröner Fresenius Center of Nutritional Medicine, Technical University of Munich, Ismaninger Straße 22, D-81675, Munich, Alemania.

El mecanismo más importante para la activación de las señales de saciedad gástrica es el llenado y la distensión del estómago. La distensión con balón o el llenado gástrico por una solución de guarmanitol altamente viscosa redujo significativamente la ingesta ulterior de alimentos.^{8,9} Rolls y col. llegaron a resultados similares cuando administraron diferentes volúmenes de alimento líquido directamente en el estómago o al aumentar el volumen de los elementos alimentarios más naturales de distintas formas.^{10,11}

La influencia de los tres macronutrientes: grasa, proteína e hidratos de carbono en la ingesta de alimentos ha sido examinada en algunos estudios detallados. Se compararon las grasas y los hidratos de carbono en estudios a largo plazo^{12,13} y en varios experimentos de alimentación por cortos períodos, también con el agregado de comidas proteicas.¹⁴⁻¹⁶ En todos estos estudios no se observaron diferencias en los puntajes de hambre-saciedad ni en las cantidades del alimento ingerido que producían saciedad. Bastante similares fueron los resultados de estudios que emplearon precargas de nutrientes específicos y que registraron la ingesta posterior de alimentos. Cuando el volumen de la precarga era idéntico en hidratos de carbono y grasa tuvieron efectos comparables sobre la ingesta posterior de alimento.¹⁷⁻²¹ En relación con las precargas ricas en proteínas, algunos estudios sugirieron que las proteínas tienen mayor efecto sobre la saciedad que los hidratos de carbono,^{14,22,23} mientras que otros estudios demostraron efectos idénticos sobre las evaluaciones de hambre-saciedad y la ingesta posterior de alimentos.^{19-21,24} Debemos señalar que algunos estudios demostraron un efecto de la precarga de proteínas sobre la sensación de saciedad-hambre, mientras que la ingesta posterior de alimentos siguió siendo idéntica.^{13,22} Es necesario determinar en estudios a largo plazo si esto significa que la ingesta de proteínas podría llegar a evitar los tempestivos entre las principales comidas debido a la falta de ataques intermitentes de hambre.

Un problema importante de la nutrición moderna es la alta densidad de energía, definida como las kcal por gramo de producto alimentario ingerible. Mientras que la cantidad de alimento determina la saciedad y la interrupción de la alimentación, el contenido de energía no afecta la generación de las señales de saciedad. Esto se demostró en muchos estudios a largo plazo y en experimentos de alimentación por períodos breves.^{9,11,25-31}

Por lo tanto, el consumo de alimentos ricos en alta energía inevitablemente conduce a un balance positivo de energía, sobre todo porque la ingesta de energía en las comidas posteriores no es reducida por ningún mecanismo compensador.^{15,16,32} En este contexto los elementos alimenticios líquidos y las bebidas que contienen energía tienen especial importancia dado que son rápidamente evacuados del estómago y no contribuyen al llenado ni a la distensión gástrica.^{33,34}

La conexión entre el estómago y el sistema nervioso central

Las señales de saciedad inducidas por la distensión son transferidas desde el estómago hasta los centros hipotalámicos de la regulación de la alimentación a través de fibras vagales aferentes.³⁵ Esto conduce a la estimulación de neuropéptidos anorexígenos.^{36,37} Por otra parte, la vagotomía bilateral no modifica el patrón de la alimentación ni el aumento de peso en varias semanas,⁹ lo que indica que factores hormonales compensan la pérdida de aferencias nerviosas, fenómeno que había sido demostrado antes en varios experimentos de alimentación por períodos breves.^{35,38,39}

Las hormonas responsables de este efecto aún no se conocen. Al considerar la situación de pacientes gastrectomizados y los estudios con cargas de nutrientes intestinales, las hormonas intestinales tienen poca o ninguna relevancia en este contexto.

No obstante, durante varias décadas se ha afirmado un papel importante de las hormonas intestinales. La colecistocinina (CCK), el péptido 1_(7-36 amida) similar al glucagón, el péptido YY (PYY) u oxintomodulina redujeron la ingesta de alimentos sólo cuando se infundieron dosis suprafsiológicas de estas hormonas.^{9,40-45}

Aunque las señales de saciedad son predominantemente una cuestión de transducción de señales nerviosas entre el estómago y el hipotálamo, la recurrencia del apetito y el hambre se encuentran bajo control gástrico a través de una vía endocrina. La grelina, una hormona de origen gástrico descubierta recientemente,⁴⁶ es un candidato importante para este brazo de regulación de la ali-

mentación. Estimula el apetito y la ingesta de alimentos luego de la administración periférica o intraventricular cerebral.⁴⁷⁻⁵⁰ Las concentraciones plasmáticas disminuyen luego de la ingestión de alimentos ricos en hidratos de carbono y regresan a los valores basales durante la fase posprandial tardía e interdigestiva.^{15,16,51-55} La disminución inicial de la grelina plasmática posprandial podría sostener la estimulación de las señales de saciedad mediada por el vago y, más tarde, con la elevación de la grelina, podría estimular nuevamente el apetito y la ingesta de alimentos. La prueba de una contribución de la grelina posprandial a la generación de saciedad inmediata es algo débil. Se producen concentraciones bajas de grelina aproximadamente 60 minutos después de una saciedad máxima. Además, la distensión gástrica, que es importante para el efecto de saciedad de una comida, no contribuye a la supresión de la grelina.⁵³ La contribución de la grelina a la recurrencia del apetito y del hambre en la fase posprandial tardía podría tener mayor importancia, lo que es sostenido por varios datos experimentales.^{15,51,54} Ya sea que estas perturbaciones de la grelina plasmática en efecto tengan o no relevancia fisiológica en el hombre es una cuestión que todavía no se ha resuelto. Las pruebas de un papel fisiológico de la grelina provienen de estudios en ratones, en los que un antagonista del receptor de la grelina reduce la ingesta de alimentos.⁵⁶ La disminución crónica de grelina en ratones con inactivación genética no produce atenuación^{57,58} o produce una atenuación moderada del aumento de peso durante una dieta hipergrasa.⁵⁹ Asimismo, la inactivación del receptor de la grelina no tiene ningún efecto en los ratones machos que reciben una dieta estándar, mientras que reduce la ingesta de alimentos en las hembras y durante una dieta hipergrasa en ambos sexos.⁶⁰

En el hombre, por otra parte, no existen estudios con dosis fisiológicas bajas de infusión de grelina que inicien alteraciones posprandiales de las concentraciones plasmáticas. Todas las hormonas que estimularon la secreción de hormona de crecimiento deben ser consideradas suprafsiológicas, dado que la hormona de crecimiento no aumenta después de las comidas.

La meseta y la amplitud de las concentraciones posprandiales de grelina dependen de la concentración nutricional del organismo. Las concentraciones plasmáticas basales de grelina están aumentadas en los estados de desnutrición, como la caquexia y la anorexia nerviosa, mientras que la obesidad se asocia con grelina basal más baja. Los cambios del peso corporal se asocian con

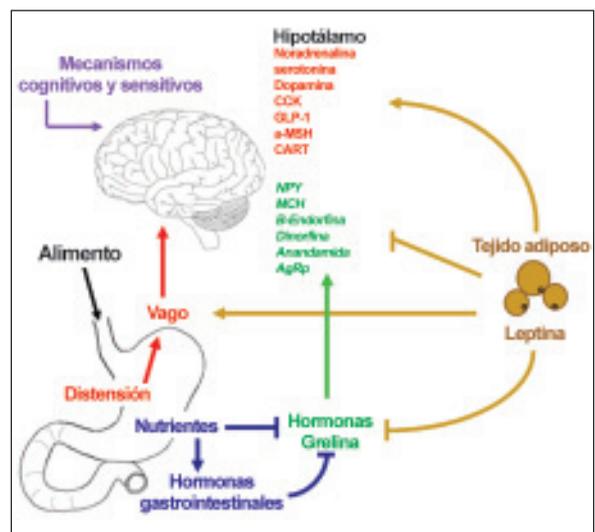


Figura 1. Ilustración esquemática de la interacción entre el estómago y el centro hipotalámico de regulación de la alimentación a través de fibras aferentes vagales y mediante la secreción de grelina dependiente de los nutrientes que se cree contribuye a la recurrencia del apetito y el hambre. En el hipotálamo, la relación entre el grupo de neurotransmisor/neuropéptidos anorexígenos (rojo) y el grupo de neuropéptidos orexígenos (verde) finalmente determina el hambre o la saciedad. Este sistema de control interno inmediato entre intestino y encéfalo está sometido a un control tónico a través de la leptina derivada de los adipocitos. Además, algunas señales externas afectan este sistema regulador interno a través de mecanismos cognitivos y sensitivos.

CCK = colecistocinina; GLP-1 = péptido similar al glucagón-1_(7-36 amida); α -MSH = hormona alfa-melanocitoestimulante; CART = transcrito relacionado con cocaína-anfetamina; MCH = hormona concentradora de melanina; AgRP = péptido relacionado con aguti.

cambios inversos correspondientes de las concentraciones plasmáticas de grelina, respectivamente.^{16,55,61,62}

Una razón de las menores concentraciones de grelina en los individuos obesos podría ser la elevación de la insulina. El papel inhibitor de la insulina es sostenido por 1) algunos estudios de infusión de insulina,^{63,64} 2) estudios en el estómago aislado de la rata donde la insulina es un inhibidor potente de la secreción de grelina^{65,66} y 3) la necesidad de reposición de insulina para la supresión posprandial de la grelina en la diabetes tipo 1.⁶⁷ Al considerar nuestros propios datos, que se muestran en la Figura 2, la contribución de la insulina a la supresión de la grelina basal parece tener importancia en los individuos obesos con hiperinsulinemia. La correlación inversa entre insulina y concentraciones de grelina en los individuos obesos con hiperinsulinemia y sin ella es sumamente significativa ($r = -0.371$; $p < 0.0001$).

Leptina y control tónico de la alimentación

La masa de células grasas del tejido adiposo es la imagen especular del equilibrio de energía del cuerpo. En condiciones ideales, cualquier información relevante acerca de la abundancia o el déficit de energía debe originarse en el tejido adiposo. Por un lado, es conveniente tener una reserva de energía lo más grande posible para aumentar al máximo las posibilidades de supervivencia en los períodos de privación de alimento e inanición. Desde esta perspectiva, una limitación del aumento de peso debido a un incremento del tejido adiposo parece ser algo poco razonable. Sin embargo, es necesario considerar que el exceso de peso disminuye la movilidad del individuo, lo que torna al organismo vulnera-

ble en términos de lucha o huida y finalmente pone en peligro las posibilidades de supervivencia.

Todos los factores secretados por las células adiposas en cantidad suficiente como para aumentar sus concentraciones plasmáticas son candidatos potenciales para modificar el sistema regulador inmediato entre estómago e hipotálamo. En este contexto, el sistema principal es definitivamente la leptina,⁶⁸ que es producida predominantemente en la grasa blanca y secretada desde ésta en proporción a la cantidad de adipocitos. En consecuencia, los sujetos obesos muestran concentraciones mayores de leptina en plasma que los delgados y los cambios en el peso corporal se asocian con un cambio respectivo de la leptina circulante.^{69,70} Sin embargo, las concentraciones de leptina circulante no cambian de inmediato con la ingesta de una comida, lo que sostiene el concepto de que se trata de un factor de saciedad tónico y no inmediato. La leptina desempeña un papel importante en el control del peso corporal dado que su deficiencia conduce a un aumento espectacular de peso tanto en los animales como en el hombre.^{68,71-73} Sin embargo, casi todos los sujetos obesos no tienen deficiencia de leptina, sino concentraciones plasmáticas elevadas correspondientes a su peso corporal, como se muestra en la Figura 2. Al parecer, el papel regulador de la leptina para controlar el peso corporal está algo alterado.

La leptina puede modular la alimentación a través de tres vías (Figura 1). En primer lugar, la leptina puede modular las señales neuroendocrinas aferentes vagales originadas en el estómago.⁷⁴ Segundo, interactúa con gran cantidad de neuronas que participan en la regulación hipotalámica de la conducta alimentaria.⁷⁵ La leptina estimula la actividad de varios neuropéptidos anorexígenos como alfa-MSH/POMC, CART o GLP-1 e inhibe la señal de alimentación del grupo orexígeno a través de NYP, MCH, opioides endógenos u orexina. Por lo tanto, la leptina transmite información del estado nutricional del organismo directamente desde el depósito de energía hacia los centros reguladores en el encéfalo. En tercer lugar, la leptina es un inhibidor potente de la hormona gástrica estimuladora del apetito, la grelina.^{66,76}

En el ser humano es difícil examinar el efecto de la leptina sobre los aferentes vagales y la actividad de los neuropéptidos del SNC. Por lo tanto, la interacción entre leptina y grelina podría dar algunos conocimientos sobre este problema, siempre que la interacción leptina-grelina sea la imagen especular de las otras vías reguladoras de la leptina.

En los sujetos obesos, las concentraciones basales de grelina son más bajas comparadas con los controles delgados, lo que se asocia no sólo con un nivel de insulina plasmática elevado sino también con las concentraciones de leptina.^{55,61,62} Como se mostró que la insulina es un inhibidor potente de la liberación de grelina *in vitro* e *in vivo*⁶³⁻⁶⁶ se ha sugerido que la insulina es res-

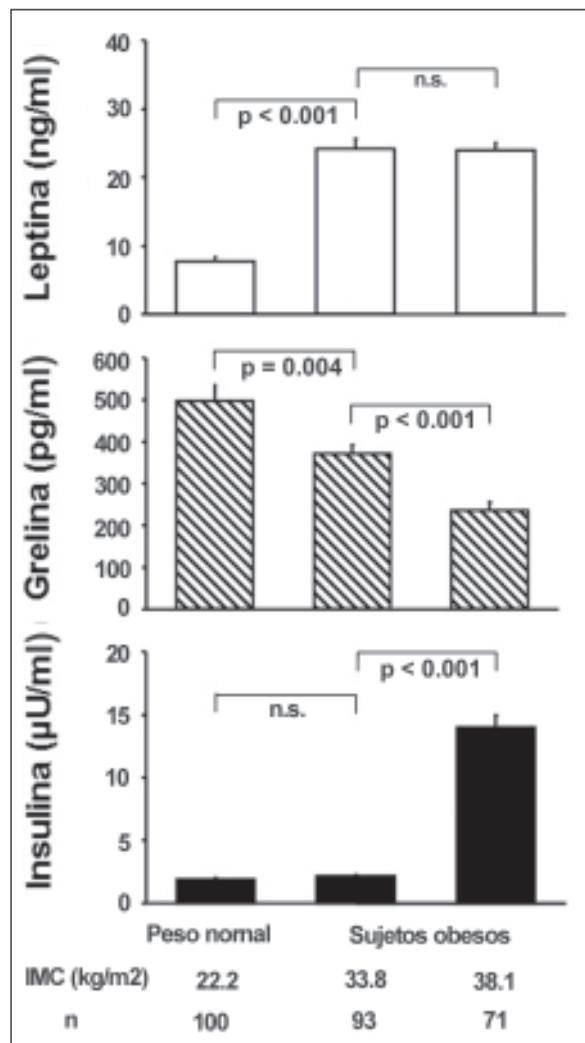


Figura 2. Concentraciones plasmáticas basales de insulina, grelina y leptina en sujetos de peso normal (n = 100, 37 hombres/63 mujeres; 38 ± 1.4 años), obesos normoinsulinémicos (n = 93, 19 hombres/74 mujeres, 46.6 ± 1.3 años) y sujetos obesos hiperinsulinémicos (n = 71, 33 hombres/38 mujeres, 45.8 ± 1.6 años).

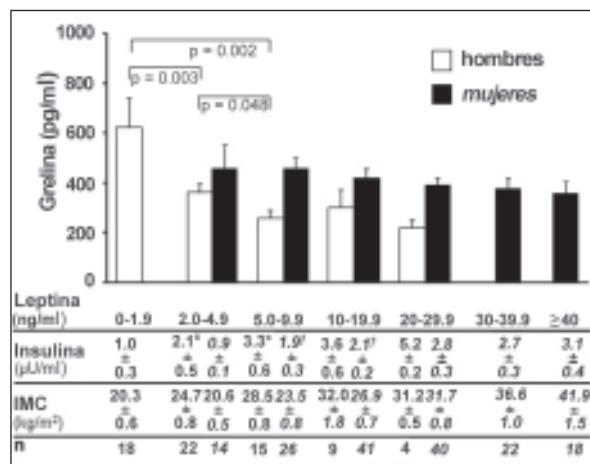


Figura 3. Concentraciones plasmáticas basales de grelina en subgrupos de sujetos no diabéticos normoinsulinémicos de ambos sexos en relación con las concentraciones basales crecientes escalonadas de leptina (medias ± SEM).

* = diferencia significativa versus el grupo con leptina de 0-1.9 en hombres; † = diferencia significativa versus el grupo con leptina de 2.0-4.9 en mujeres. Las concentraciones de insulina un poco pero significativamente mayores en hombres y mujeres con IMC creciente no tuvieron impacto sobre la grelina, como se mostró antes.⁵⁵

ponsable de la alteración de la respuesta de la grelina. Sin embargo, en una cohorte de sujetos con sobrepeso y sujetos obesos con bajas concentraciones basales de insulina ($n = 93$, 19 hombres/74 mujeres; edad 46.6 ± 1.3 años) comparables con las de los sujetos de peso normal ($n = 100$, 37 hombres/63 mujeres; edad 38.0 ± 1.4 años) (Figura 2), existe una reducción importante de las concentraciones de grelina asociada con concentraciones elevadas de leptina, lo que extiende los datos previamente comunicados de la interacción entre leptina y grelina⁵⁵ a una cohorte más grande. A partir de estos datos es posible argumentar que la influencia tónica negativa de la leptina sobre la regulación de la alimentación está intacta y no contribuye al problema de sobrepeso y obesidad. Sin embargo, un análisis más detallado de la relación de leptina y grelina desenmascara el problema. Existe una relación inversa entre leptina y grelina en los varones hasta concentraciones de leptina de 10 ng/ml (Figura 3) ($r = -0.498$, $p < 0.001$). En adelante, no se observa ningún incremento más de la grelina a pesar de los valores mayores de leptina. Además, en las mujeres

no se observó esta relación inversa con ninguna concentración de leptina ($r = -0.11$, n.s.). Estos datos demuestran una diferencia específica de sexo hasta ahora desconocida en la interacción entre leptina y grelina. Al menos en los varones, la leptina parece ser un modulador potente de las señales alimentarias con un peso corporal normal y un sobrepeso moderado, mientras que en las mujeres y en los hombres obesos no se aprecia esta función. Por su falta de eficacia en los sujetos obesos, debe considerarse que el peso corporal ha estado muy probablemente más en el intervalo de IMC de 20 kg/m² durante millones de años y nunca ha existido una demanda real de un sistema de control con niveles de IMC por encima de 30 kg/m². Esta podría ser al menos una explicación posible de la aparente "resistencia a la leptina" en la gran mayoría de los sujetos obesos. Además, es difícil explicar la relación inversa faltante en mujeres de peso normal, pero podría indicar que fuera de la regulación de la alimentación, la leptina tiene mayor importancia en otros aspectos, como su papel en el aparato reproductor.⁷⁷

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Deutsch JA, Young WG, Kologern TJ. The stomach signals satiety. *Science* 201;165-167, 1978.
- Schick RR, Schusdziarra V, Schröder B, Classen M. Effect of intraduodenal or intragastric nutrient infusion on food intake in humans. *Z Gastroenterol* 29:637-641, 1991.
- Welch IM, Sepple CP, Read NW. Comparisons of the effects on satiety and eating behaviour of infusion of lipid into the different regions of the small intestine. *Gut* 29:306-311, 1988.
- Drewe J, Gadiant A, Rovati LC, Beglinger C. Role of circulating cholecystokinin in control of fat-induced inhibition of food intake in humans. *Gastroenterology* 102:1654-1659, 1992.
- Hunt JN, Stubbs RJ. The volume and energy content of meals as determinants of gastric emptying. *J Physiol* 245:209-225, 1975.
- McHugh PR, Moran TH. Calories and gastric emptying: a regulatory capacity with implications for feeding. *Am J Physiol* 236:R254-R260, 1979.
- Oesch S, Degen L, Beglinger C. Effect of a protein preload on food intake and satiety feelings in response to duodenal fat perfusions in healthy male subjects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R1042-R1047, 2005.
- Geliebter A, Westreich S, Gage D. Gastric distention by balloon and test-meal intake in obese and lean subjects. *Am J Clin Nutr* 48:592-594, 1988.
- Schick RR, Schusdziarra V. Regulation of food intake. In: Ditschuneit H, Gries FA, Hauner H, Schusdziarra V, Wechsler JG, editors. *Obesity in Europe 1993*. London: John Libbey, pp. 335-348, 1994.
- Rolls BJ, Bell EA, Thorwart ML. Water incorporated into a food but not served with a food decreases energy intake in lean women. *Am J Clin Nutr* 70:448-455, 1999.
- Rolls BJ, Roe LS. Effect of the volume of liquid food infused intragastrically on satiety in women. *Physiol Behav* 76:623-631, 2002.
- Van Stratum P, Lussenburg RN, van Wezel LA, Vergroesen AJ, Cremer HD. The effect of dietary carbohydrate:fat ratio on energy intake by adult women. *Am J Clin Nutr* 31:206-212, 1978.
- Stubbs RJ, van Wyk MC, Johnstone AM, Harbron CG. Breakfasts high in protein, fat or carbohydrate: effect on within-day appetite and energy balance. *Eur J Clin Nutr* 50:409-417, 1996.
- Porrini M, Crovetti R, Testolin G, Silva S. Evaluation of satiety sensations and food intake after different preloads. *Appetite* 25:17-30, 1995.
- Erdmann J, Töpsch R, Lippel F, Gussmann P, Schusdziarra V. Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin and glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3048-3054, 2004.
- Erdmann J, Leibl M, Wagenpfeil S, Lippel F, Schusdziarra V. Ghrelin response to protein and carbohydrate meals in relation to food intake and glycerol levels in obese subjects. *Regul Pept* 135:23-29, 2006.
- Holt SH, Miller JC, Petocz P, Farmakalidis E. A satiety index of common foods. *Eur J Clin Nutr* 49:675-690, 1995.
- Rolls BJ, Kim S, McNelis AL, Fischman MW, Foltin RW, Moran TH. Time course of effects of preloads high in fat or carbohydrate on food intake and hunger ratings in humans. *Am J Physiol* 260:R756-R763, 1991.
- Vozzo R, Wittert G, Cocchiario C et al. Similar effects of foods high in protein, carbohydrate and fat on subsequent spontaneous food intake in healthy individuals. *Appetite* 40:101-107, 2003.
- De Graaf C, Hulshof T, Weststrate JA, Jas P. Short-term effects of different amounts of protein, fats, and carbohydrates on satiety. *Am J Clin Nutr* 55:33-38, 1992.
- Driver CJ. The effect of meal composition on the degree of satiety following a test meal and possible mechanisms involved. *Br J Nutr* 60:441-449, 1988.
- Hill AJ, Blundell JE. Macronutrients and satiety: the effects of a high-protein or high carbohydrate meal on subjective motivation to eat and food preferences. *Nutr Behaviour* 3:133-144, 1986.
- Poppitt SD, McCormack D, Buffenstein R. Short-term effects of macronutrient preloads on appetite and energy intake in lean women. *Physiol Behav* 64(3):279-285, 1998.
- Geliebter AA. Effects of equicaloric loads of protein, fat, and carbohydrate on food intake in the rat and man. *Physiol Behav* 22:267-273, 1979.
- Stubbs RJ, Johnstone AM, O'Reilly LM, Barton K, Reid C. The effect of covertly manipulating the energy density of mixed diets on ad libitum food intake in 'pseudo free-living' humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22:980-987, 1998.
- Stubbs RJ, Ritz P, Coward WA, Prentice AM. Covert manipulation of the ratio of dietary fat to carbohydrate and energy density: effect on food intake and energy balance in free-living men eating ad libitum. *Am J Clin Nutr* 62:330-337, 1995.
- Poppitt SD, Prentice AM. Energy density and its role in the control of food intake: evidence from metabolic and community studies. *Appetite* 26:153-174, 1996.
- Rolls BJ, Bell EA. Intake of fat and carbohydrate: role of energy density. *Eur J Clin Nutr* 53(Suppl 1):S166-S173, 1999.
- Bell EA, Rolls BJ. Energy density of foods affects energy intake across multiple levels of fat content in lean and obese women. *Am J Clin Nutr* 73:1010-1018, 2001.
- Duncan KH, Bacon JA, Weinsier RL. The effects of high and low energy density diets on satiety, energy intake, and eating time of obese and nonobese subjects. *Am J Clin Nutr* 37:763-767, 1983.
- Campbell RG, Hashim SA, Van Itallie TB. Studies of food intake regulation in man: responses to variations in nutritive density in lean and obese subjects. *N Engl J Med* 285:1402-1407, 1971.
- Kral TV, Roe LS, Rolls BJ. Combined effects of energy density and portion size on energy intake in women. *Am J Clin Nutr* 79:962-968, 2004.
- Malagelada JR. Quantification of gastric solid-liquid discrimination during digestion of ordinary meals. *Gastroenterology* 72:1264-1267, 1977.
- Mattes RD. Dietary compensation by humans for supplemental energy provided as ethanol or carbohydrate in fluids. *Physiol Behav* 59:179-187, 1996.
- Gonzalez MF, Deutsch JA. Vagotomy abolishes cues of satiety produced by gastric distension. *Science* 212:1283-1284, 1978.
- Schick RR, Reilly WM, Yasksh TL, Roddy DR, Go VLW. Neuronal cholecystokinin-like immunoreactivity is postprandially released from primate hypothalamus. *Brain Res* 418:20-26, 1987.
- Schick RR, Yaksh TL, Roddy DR, Go VL. Release of hypothalamic cholecystokinin in cats: effects of nutrient and volume loading. *Am J Physiol* 256:R248-R254, 1989.
- Davis JD, Gallagher RJ, Ladove RF. Food intake controlled by a blood factor. *Science* 157:1247-1248, 1967.
- Koopmans HS. A stomach hormone that inhibits food intake. *J Auton Nerv System* 9:157-171, 1983.
- Schick RR, Schusdziarra V, Mössner J et al. Effect of CCK on food intake in man: physiological or pharmacological effect? *Z Gastroenterol* 29:53-58, 1991.
- Pi-Sunyer X, Kissileff HR, Thornton J, Smith GP. C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in obese men. *Physiol Behav* 29:627-630, 1982.
- Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 101:515-520, 1998.
- Long SJ, Sutton JA, Amae WB et al. No effect of glucagon-like peptide-1 on short-term satiety and energy intake in man. *Br J Nutr* 81:273-279, 1999.
- Cohen MA, Ellis SM, Le RC et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4696-4701, 2003.
- Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 349:941-948, 2003.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402:656-660, 1999.
- Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407:908-913, 2000.
- Wren AM, Small CJ, Ward HL et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 141:4325-4328, 2000.

La bibliografía completa puede consultarse en www.siicsalud.com

La hidroxycloquina en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico

Hydroxychloroquine in the treatment of systemic lupus erythematosus



Juan Jiménez Alonso, Columnista Experto de SIIC
Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

The positive effects of hydroxychloroquine in treating systemic lupus erythematosus is well known. Hydroxychloroquine is a well tolerated and safe drug even during pregnancy and breast feeding, and it has a low cost. Retinopathy is the most serious side-effect associated with its use since irreversible blindness can occur; therefore, an appropriate monitoring of the eye by an ophthalmologist becomes essential. The remarkable effectiveness of hydroxychloroquine to control disease activity has been demonstrated; and there is also evidence suggesting that this drug contributes to prevent damage accrual and to improve survival in lupus patients. Besides the immunomodulating and immunosuppressant properties of hydroxychloroquine, it also has beneficial effects on lipid and glucose metabolism as well as antithrombotic effects that could contribute to prevent arteriosclerosis in these patients.

Key words: hydroxychloroquine, antimalarials, systemic lupus erythematosus

Resumen

La utilidad de la hidroxycloquina en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico está ampliamente demostrada. Es un fármaco seguro (incluso durante el embarazo y la lactancia), bien tolerado y económico. La retinopatía asociada a su uso es el único efecto adverso realmente peligroso por cuanto puede provocar ceguera irreversible, que puede evitarse mediante un adecuado control oftalmológico. Existen suficientes datos que respaldan el notable efecto que tiene la hidroxycloquina sobre el control de la actividad de la enfermedad. También hay hallazgos que sugieren que disminuye el daño acumulado en los pacientes lúpicos y podría aumentar su supervivencia. Las propiedades de la hidroxycloquina parecen ir más allá de su efecto inmunomodulador e inmunosupresor. Así, tiene efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico y glucémico y efectos antitrombóticos que podrían contribuir a prevenir la aterosclerosis.

Palabras clave: hidroxycloquina, antipalúdicos, lupus eritematoso sistémico

Introducción

La supervivencia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) mejoró significativamente en las últimas décadas gracias a un mejor control de la enfermedad y de las complicaciones derivadas de la propia enfermedad y de los tratamientos empleados. En estos últimos años surgieron nuevas terapias basadas en el uso de agentes biológicos, como anticuerpos monoclonales contra citoquinas o receptores, que pretenden actuar sobre los mecanismos patogénicos de la enfermedad, con resultados muy esperanzadores. Es probable que en un futuro no muy lejano mejoren o incluso reemplacen los tratamientos inmunosupresores convencionales. Sin embargo, por ahora su uso es limitado, y la escasa experiencia de la que se dispone proviene de estudios con un número limitado de pacientes o de casos anecdóticos en los que el tratamiento convencional fracasó. Por ello, no sólo los tratamientos tradicionales siguen vigentes, sino que algunos de ellos incluso demostraron poseer novedosas propiedades más allá de sus acciones inmunomoduladoras e inmunosupresoras. Este es el caso de los antipalúdicos (AP), en particular la hidroxycloquina (HCQ), cuyo uso está más extendido debido a su escasa toxicidad en comparación con otros AP.

Los AP son viejos conocidos en el tratamiento del lupus. En 1894, Payne empleó por primera vez con éxito la quinina para tratar a un paciente con lupus cutáneo.¹ Más tarde, durante la Segunda Guerra Mundial, se observó la sorprendente mejoría clínica que experimentaban los soldados con LES y artritis reumatoidea cuando tomaban AP para tratar o prevenir el paludismo.² En 1951, Page³ destacó el relevante papel que desempeñaban los AP en el tratamiento del LES, aunque no fue hasta la década de los '70 cuando se realizaron los primeros estudios controlados en los que se demostró su eficacia.⁴ Desde entonces, los AP han sido utilizados de manera generalizada en los pacientes con LES y

otras enfermedades autoinmunes.⁵ La HCQ puede asociarse a otros fármacos inmunosupresores que actúan como ahorradores de corticoides. Es bien tolerada cuando es administrada por vía oral y su biodisponibilidad es buena. Además, con excepción de su posible toxicidad sobre la retina, casi carece de efectos secundarios graves, incluso durante el embarazo y la lactancia. En los últimos años se demostró que posee nuevas propiedades más allá de su capacidad para controlar las manifestaciones clínicas del lupus y de disminuir el número de brotes, como efectos favorables sobre el metabolismo glucémico y lipídico o un efecto antitrombótico. Por último, demostró disminuir el daño acumulado en los pacientes con LES y aumentar su supervivencia. Todo ello hace de la HCQ uno de los fármacos más útiles, seguros y ampliamente utilizados en el tratamiento del LES.

A continuación revisaremos éstos y otros aspectos de la HCQ y expondremos algunas recomendaciones sobre su uso.

Características farmacocinéticas e interacciones medicamentosas

La HCQ es un derivado de la 4-aminoquinolina. Se absorbe con rapidez por el tracto gastrointestinal y no se modifica con la ingesta de alimentos. Su unión a las proteínas plasmáticas es alta (55%) y posee una buena biodisponibilidad. Se acumula en algunos órganos (hígado, bazo, riñón y pulmón) y en los tejidos ricos en melanina, de ahí su potencial efecto tóxico sobre la retina. La vida media es larga (40-50 días). Se elimina lentamente del cuerpo, permanece en los tejidos durante meses e incluso años tras el cese del tratamiento. Su catabolismo se realiza en el hígado y su excreción, por vía renal, por lo que en los casos de insuficiencia renal grave y afección hepática debería usarse con precaución, ajustando la dosis. El tabaco parece disminuir la eficacia de la HCQ en pacientes con lupus cutáneo crónico y lupus cutáneo subagudo, si bien este extremo no se demostró en el LES.^{6,7}

Mecanismo de acción

Se desconoce con exactitud su mecanismo de acción. Sin embargo, se ha sugerido que el principal efecto consiste en la interrupción del procesamiento de los antígenos por parte de las cé-

Recepción: 14/7/2006 - Aprobación: 24/8/2006

Primera edición, www.siicsalud.com: 31/10/2006

Segunda edición, www.siicsalud.com, ampliada y corregida: 2/10/2007

Participó en la investigación: José Mario Sabio, Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

Enviar correspondencia a: Juan Jiménez Alonso, Medicina Interna, Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, 18012, Granada, España.

lulas presentadoras de antígenos. Los antipalúdicos poseen un importante tropismo por los lisosomas. Son capaces de aumentar el pH intralisosomal, alterando así la degradación de los antígenos y dificultando la unión de los péptidos resultantes al complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) de clase II. Como resultado, disminuye la formación de los complejos antígeno-HLA imprescindible para estimular los linfocitos T *helper* CD4⁺, bloqueando así el sistema inmune.^{8,9} Además, son capaces de disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias como la interleuquina (IL) 12 y el factor de necrosis tumoral alfa,¹⁰ así como su receptor,¹¹ e interferir en la cascada de activación de los linfocitos T y en la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B.

Dosificación

En general, la dosis de inicio recomendada para la HCQ es de 400 mg (6.5 mg/kg/día) en una sola dosis diaria o fraccionada en dos tomas. Su efecto terapéutico suele comenzar a las 2 o 3 semanas (hasta 6 semanas) y alcanza el pico máximo de eficacia a los 3-6 meses. En un estudio se observó que el inicio del tratamiento en pacientes con artritis reumatoidea con dosis superiores a las habitualmente empleadas (hasta 1 200 mg) se acompañó de un mayor grado de respuesta a las 6 semanas, si bien el uso de dosis excesivas provocó una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales pero no oculares.¹² Con el objetivo de minimizar la aparición de efectos adversos, una vez alcanzado el efecto terapéutico, se debe reducir la dosis progresivamente (cada 3-6 meses) hasta alcanzar la mínima necesaria para mantener la enfermedad bajo control. Lograda esta situación, el tratamiento puede prolongarse indefinidamente mientras no aparezcan signos de toxicidad o la enfermedad permanezca inactiva. En casos de no alcanzar una respuesta suficiente se ha sugerido la posibilidad de combinar la HCQ con otros AP, en dosis inferiores o días alternos.¹³

Indicaciones y propiedades de la HCQ en el LES

Existe un amplio consenso por el que se acepta que los pacientes con lupus que más se benefician del tratamiento con HCQ son aquellos que presentan una forma leve a moderada con afección de predominio cutáneo y articular.¹⁴ Se había sugerido además que la HCQ podría disminuir el cansancio en los pacientes con LES; sin embargo, en un estudio reciente se encontró que los pacientes que tomaban HCQ tenían una puntuación mayor en el cuestionario *Fatigue Severity Score* respecto de los que no la tomaban.¹⁵ Por último, la HCQ podría ejercer un modesto efecto favorable en el tratamiento de la serositis y de la disfunción cognitiva.¹⁶

Sin embargo, las propiedades convenientes de la HCQ en el LES son mucho más amplias y pleomórficas, y en ocasiones alcanzan aspectos que están más allá de los meramente relacionados con la enfermedad lúpica.

La HCQ demostró ejercer un notable efecto sobre el control de la actividad del LES, al disminuir el número de exacerbaciones a largo plazo. En un estudio prospectivo, aleatorizado, a doble ciego, la retirada de la HCQ supuso un riesgo 2.5 veces mayor de presentar nuevos brotes o tenerlos con mayor frecuencia, tras un seguimiento de 24 semanas, aunque el riesgo de padecer exacerbaciones graves no alcanzó significación estadística.¹⁷ Los AP también demostraron ser eficaces como ahorradores de corticoides, minimizando la aparición de efectos adversos derivados del uso de estos fármacos.¹⁸ En un reciente estudio, el uso de la HCQ se asoció de manera independiente a un menor daño acumulado, determinado mediante el índice SLICC, sobre todo en aquellos pacientes que no presentaban daño en el momento de iniciar el tratamiento con HCQ.¹⁹ Esto tiene gran interés por cuanto la supervivencia de estos pacientes está estrechamente relacionada con la afección de los distintos órganos, bien por el daño provocado por la propia enfermedad, bien por el daño inducido por el tratamiento. Así, en un estudio de supervivencia sobre una cohorte de 232 pacientes con 15 años de seguimiento, los pacientes no tratados con HCQ presentaron un riesgo de morir 4 veces superior al de los pacientes tratados.²⁰

En las últimas décadas se puso de manifiesto una estrecha relación entre el LES y la aparición de aterosclerosis prematura,^{21,22} en la actualidad, la enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de morbimortalidad en estos pacientes. Aunque se

desconoce el mecanismo exacto por el que los pacientes con lupus presentan precozmente aterosclerosis, se sugirió que podría intervenir una combinación de factores de riesgo tradicionales y otros factores relacionados con la propia enfermedad y su tratamiento.²²⁻²⁶ La HCQ actúa sobre el metabolismo glucémico y lipídico de tal forma que podría proteger en cierta medida a los pacientes lúpicos contra la aterosclerosis. Así, la HCQ posee un efecto hipoglucemiante que prevalece incluso cuando ésta se usa simultáneamente con corticoides.²⁷ Este efecto de la HCQ sobre el control glucémico también se verificó en pacientes no lúpicos con diabetes mellitus tipo 2 con una escasa respuesta a las sulfonilureas.²⁸ La manera por la que la HCQ produce este efecto es compleja: la inhibición de la degradación de la insulina²⁹ y la prolongación de la vida media del complejo receptor-insulina activado promoviendo la incorporación tisular de la glucosa³⁰ son dos de los mecanismos que podrían contribuir a este fenómeno. El metabolismo lipídico también se ve modificado favorablemente por los AP. Aunque los resultados no son siempre concordantes, éstos mejoran el perfil lipídico proaterogénico descrito en los pacientes con LES al disminuir fundamentalmente los niveles de colesterol total, asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc) y triglicéridos y aumentar los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc).³¹⁻³² Este efecto hipolipemiante es más acusado en los pacientes que reciben simultáneamente corticoides,^{32,33} lo que podría contribuir a corregir la dislipidemia inducida por estos fármacos y a prevenir la aparición de aterosclerosis. Así, Roman y col., entre otros, encontraron una relación inversa entre el uso de HCQ y la existencia de aterosclerosis determinada mediante ecografía carotídea.²²

Por último, el efecto antitrombótico de la HCQ en pacientes posquirúrgicos es conocido desde hace décadas.³⁴ Erkam y col. encontraron que el uso de HCQ era más frecuente entre pacientes con anticuerpos antifosfolípido (AAF) sin ningún evento trombótico que entre los pacientes con AAF que ya habían sufrido una trombosis (21/56 vs. 4/77, respectivamente), lo que sugiere que el uso de HCQ podría prevenir la formación de trombos en pacientes con AAF asintomáticos.³⁵ Más recientemente, en el estudio LUMINA, tras realizar un análisis univariado, el uso de HCQ apareció como factor protector de los eventos trombóticos, aunque perdió significación al aplicar el análisis multivariado.³⁶

Por todo ello, algunos autores consideran que todos los pacientes con LES deberían ser tratados con HCQ desde el inicio de la enfermedad, independientemente de su forma de presentación, a no ser que exista una contraindicación absoluta.

Efectos secundarios

En las dosis recomendadas, la HCQ es segura y bien tolerada. Aun así existen ciertas reacciones adversas asociadas al uso de este fármaco que conviene reconocer.

De todos los efectos adversos relacionados con su uso, los gastrointestinales son los más frecuentes. En un estudio trasversal realizado por nuestro grupo sobre una cohorte de 133 pacientes con LES, las alteraciones gastrointestinales observadas fueron las siguientes: dispepsia (9.8%), náuseas (7.5%), vómitos (1.5%) y diarrea (0.7%).³⁷ Estos síntomas suelen ser transitorios, desaparecen o mejoran con el tiempo o con la disminución de la dosis y no suelen obligar a su retiro. Puede mejorarse su tolerancia administrándola con las comidas. La afección hepática es excepcional. Entre 5% y 10% de los pacientes pueden presentar síntomas generales inespecíficos como artromialgias, síntomas pseudo-gripales, astenia y, en ocasiones, pérdida de peso, que suelen remitir en poco tiempo sin necesidad de suspender el tratamiento. Los efectos adversos cutáneos, relativamente frecuentes, son responsables de aproximadamente el 3% de los abandonos del tratamiento AP.³⁸ Incluyen una amplia variedad de manifestaciones, como cambios en la pigmentación de la piel y de las mucosas (encías) y decoloración grisácea de la raíz del pelo, pestañas, cejas y barba, generalmente tras períodos de tratamiento prolongados, que suelen revertir tras el retiro del tratamiento.

Otros efectos secundarios cutáneos son: prurito (1.5% en nuestra serie),^{37,39-41} sequedad de la piel, alopecia, urticaria, brotes de psoriasis, erupciones morbiliformes o maculopapulares y dermatitis exfoliativas. Los AP pueden provocar toxicidad ocular, bien por depósito del fármaco en el epitelio corneal, con escasa reper-

cusión clínica (a lo sumo visión borrosa o halos luminosos) y que suele desaparecer tras el retiro del fármaco, y toxicidad retiniana o retinitis por AP. Esta es sin duda alguna la complicación más grave asociada al uso de estos fármacos, por cuanto puede conducir a la pérdida definitiva de la visión, si bien es muy infrecuente. En un estudio multicéntrico en el que se incluyeron 1 207 pacientes en tratamiento con HCQ, sólo en un caso se realizó un diagnóstico de certeza de retinopatía por AP y en 5 casos más el diagnóstico fue de probabilidad. Es de destacar que la incidencia de retinopatía en los pacientes que tomaban una dosis inferior a 6.5 mg/kg/día (dosis habitual recomendada) fue 0.⁴² En 1992, Bernstein revisó todos los casos publicados de retinopatía asociada al uso de HCQ y concluyó que la mayoría se produjeron en pacientes que recibieron dosis superiores a las recomendadas y, en una menor proporción, en quienes habían tomado HCQ por más de 10 años. Otros factores que determinaron la aparición de la retinopatía fueron la edad y el estado de las funciones renal y hepática.⁴³ Recientemente, la Academia Americana de Oftalmología⁴⁴ publicó una guía en la que se consideran pacientes con riesgo alto de retinopatía aquellos que cumplen los siguientes criterios: dosis de HCQ > a 6.5 mg/kg/día, duración del tratamiento > 5 años, elevada proporción de grasa corporal, presencia de enfermedad renal o hepática concomitante y edad > 60 años. El riesgo de retinopatía es sensiblemente mayor en los pacientes que toman cloroquina.⁴⁵ Inicialmente, la retinopatía inducida por AP es asintomática y tras varios años puede manifestarse clínicamente como dificultad para la lectura, fotofobia, visión lejana borrosa y defectos del campo visual.⁴⁶ No existe un *gold standard* para diagnosticar tempranamente la existencia de retinopatía. El diagnóstico se basa en la demostración de cambios pigmentarios retinianos permanentes en el estudio del fondo de ojo y en la exploración del campo visual central (prueba de la rejilla de Amsler) y de la visión cromática, constatándose en caso de existir escotomas centrales o paracentrales para el color rojo. En la actualidad no existe un tratamiento específico para la retinopatía asociada a los AP y la única medida efectiva consiste en el retiro del tratamiento ante la menor sospecha de inicio de esta complicación. Existen diversas recomendaciones para determinar la periodicidad de las revisiones oftalmológicas en los pacientes en tratamiento con AP,^{44,47,48} no siempre coincidentes. En nuestra práctica habitual, los pacientes clasificados como de "bajo riesgo" que van a ser tratados con HCQ son sometidos a un examen oftalmológico antes de iniciar el tratamiento, con el objetivo de descartar la existencia de una retinopatía de base (en ningún caso la HCQ es un tratamiento de inicio urgente), y luego son revisados anual o bianualmente, incluyendo en la revisión un estudio fundoscópico, campimetría y prueba de la rejilla de Amsler. Los pacientes tratados con cloroquina (menos de 3% de nuestra cohorte) o catalogados de "alto riesgo" son revisados cada 6 meses. Otras reacciones adversas relacionadas con los AP se recogen en la Tabla 1.

HCQ, embarazo y lactancia

El LES es una enfermedad que afecta fundamentalmente a mujeres jóvenes en edad fértil, por lo que el embarazo y la lactancia son dos situaciones que se dan con relativa frecuencia en estas pacientes. Durante el embarazo, como consecuencia de la exposición a niveles elevados de estrógenos, y tras el parto, existe un mayor riesgo de que se produzcan exacerbaciones agudas de la enfermedad. Asimismo, el riesgo fetal es también superior en estas mujeres.⁴⁹ Por ello es importante que el LES permanezca durante este período lo más inactivo posible, con el objetivo de mejorar los resultados fetales y disminuir la morbilidad materna. La HCQ contribuye a este objetivo. Su uso durante el embarazo se ha asociado a una menor frecuencia de problemas materno-fetales con el consecuente incremento de neonatos vivos⁵⁰ y demostró que evita exacerbaciones de la enfermedad.^{51,52} Por el contrario, aunque la HCQ atraviesa la barrera placentaria, la exposición intrauterina a este fármaco no parece contribuir a

significativamente a un aumento en la incidencia de malformaciones. Así, en un estudio prospectivo realizado por Costedoat-Chalumeau y col.⁵¹ se compararon los resultados de 133 embarazos en 90 mujeres tratadas con HCQ con 70 embarazos en 53 mujeres con enfermedades similares pero que no tomaban HCQ. El 88% de los embarazos del grupo tratado con HCQ y el 84% del grupo control finalizaron exitosamente con neonatos vivos. Hubo 3 casos de malformaciones en el grupo tratado con HCQ (una hipospadia, una craneostenosis y una malformación cardíaca) y 4 casos de malformaciones en el grupo control. Similares resultados fueron comunicados por otros autores.⁵² Tampoco se demostró que la exposición intrauterina⁵¹ a la HCQ, ni durante la lactancia,⁵⁴ tenga un efecto pernicioso sobre el crecimiento o el

Tabla 1.

1.	Síntomas generales Malestar general, pérdida de peso, astenia, molestias músculoesqueléticas.
2.	Reacciones gastrointestinales Anorexia, dolor abdominal, pirosis, náuseas, vómitos, diarrea.
3.	Alteraciones cutáneas Hiperpigmentación mucocutánea, efecto «blanqueador» sobre pelo, pestañas, cejas y barba, pigmentación ungueal, pseudoictericia (quinacrina), alopecia, sequedad de piel, prurito, urticaria, brote de psoriasis, erupciones morbiliformes o maculopapulares, dermatitis exfoliativas.
4.	Toxicidad ocular <i>Toxicidad corneal:</i> visión borrosa, fotofobia, halos luminosos. <i>Toxicidad retiniana:</i> dificultad para la lectura, fotofobia, visión lejana borrosa, defectos campimétricos, disminución de la agudeza visual. <i>Otros:</i> cataratas, dificultad de acomodación, uveítis, poliosis, parálisis oculomotoras.
5.	Efectos renales Disminución de la tasa de aclaramiento de creatinina.
6.	Alteraciones neuromusculares Neuropatía periférica, fatiga muscular, miopatía, miocardiopatía, síndrome miasténiforme.
7.	Toxicidad hemática Aplasia medular (quinacrina), anemia hemolítica (déficit de 6-GPD), agranulocitosis, trombocitopenia.
8.	Efectos sobre el SNC Manía, insomnio, psicosis, convulsiones, hiperexcitabilidad, cefalea, mareo, tinnitus, sordera, cambios emocionales.
9.	Hepáticos Alteración de la función hepática / insuficiencia hepática (excepcional).

desarrollo neuromotor del niño. Por todo ello, en la actualidad se considera que la HCQ es un fármaco seguro durante el embarazo y la lactancia.

Conclusiones

El efecto beneficioso de la HCQ en el tratamiento del LES está ampliamente demostrado. Es un fármaco seguro, bien tolerado y económico. Por el contrario, la cloroquina tiene más efectos adversos que la HCQ y no demostró tener mayor eficacia, por lo que ésta debería ser el antipalúdico de elección. La toxicidad ocular es muy poco frecuente pero sí la más grave; por lo general se asocia al uso de cloroquina, personas mayores, períodos muy largos de tratamiento o dosis diarias elevadas y patología hepática o renal concomitante.

Existen suficientes datos que respaldan el notable efecto que tiene la HCQ sobre el control de la actividad de la enfermedad. También hay evidencias que sugieren que disminuye el daño acumulado en los pacientes lúpicos y podría aumentar su supervivencia. Las propiedades de la HCQ parecen ir más allá del mero efecto modulador y supresor sobre el sistema inmune; posee propiedades útiles sobre el metabolismo lipídico y glucémico y efectos antitrombóticos que podrían contribuir a prevenir la aterosclerosis, disminuyendo así el exceso de morbimortalidad debida a las enfermedades cardiovasculares observada en estos pacientes.

Por todo ello, la HCQ debería formar parte del tratamiento habitual de la mayoría, si no de todos, los pacientes con LES.

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Payne JF. A postgraduate lecture on lupus erythematosus. *Clin J* 4:223-339, 1894.
- Office of the Surgeon General. Circular Letter N 153. The drug treatment of malaria, suppressive and clinical. *JAMA* 123: 205-8, 1943.
- Page F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet* 2:755-8, 1951.
- Rudnicki RD, Gresham GE, Rothfield NF. The efficacy of antimalarials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2:323-30, 1975.
- Sabio JM, Jiménez Alonso J. Antipalúdicos en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas y reumáticas. *Med Integral* 41:34-43, 2003.
- Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol* 25:1716-9, 1998.
- Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol* 42:983-7, 2000.
- Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum* 23(Suppl 1):82-91, 1993.
- Fox RI, Kang IH. Mechanism of action of antimalarial drugs: inhibition of antigen processing and presentation. *Lupus* 2:S9-S12, 1993.
- Van den Borne BE, Dijkmans BA, De Rooij HH, Le Cessie S, Verweij CL. Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor- α , interleukin 6, and interferon- γ production by peripheral blood mononuclear cells. *J Rheumatol* 24:55-60, 1997.
- Jeong JY, Choi JW, Jeon KI, Jue DM. Chloroquine decreases cell-surface expression of tumour necrosis factor receptors in human histiocytic U-937 cells. *Immunology* 105:83-91, 2002.
- Furst DE, Lindsley H, Baethge B, y col. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind six-week trial with eighteen-week extension. *Arthritis Rheum* 42:357-365, 1999.
- Toubi E, Rosner I, Rozenbaum M, Kessel A, Golan TD. The benefit of combining hydroxychloroquine and quinacrine in the treatment of SLE patients. *Lupus* 9:92-95, 2000.
- Williams HJ, Egger MJ, Singer JZ, y col. Comparison of hydroxychloroquine and placebo in the treatment of the arthropathy of mild systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 21:1457-62, 1994.
- Tench CM, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 39:1249-54, 2000.
- Wallace DJ. Antimalarial agents and lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 20:243-63, 1994.
- The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 324:150-154, 1991.
- Meinao IM, Sato EI, Andrade LE, Ferraz MB, Atra E. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 5:237-41, 1996.
- Fessler BJ, Alarcon GS, McGwin G Jr, y col. LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 52:1473-80, 2005.
- Ruiz Iraztroza G, Egurbide MV, Ibarra S, y col. Effect of antimalarials on long-term survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 14:220, 2005.
- Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, y col. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med* 349:2407-15, 2003.
- Roman MJ, Shanker BA, Davis A, y col. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 349:2399-406, 2003.
- Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, y col. Traditional Framingham risk factors fail to account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheuma* 44:2331-7, 2001.
- Svenungsson E, Jensen-Ustad K, Heimburger M, y col. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 104:1887-93, 2001.
- Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum* 48:3159-67, 2003.
- Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, y col. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 62:1071-7, 2003.
- Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore lupus cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1:S16-S22, 1996.
- Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, Haynes RB. The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas—a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract* 55:209-19, 2002.
- Smith GD, Christensen JR, Rideout JM, Peters TJ. Hepatic processing of insulin. Characterization of differential inhibition by weak bases. *Eur J Biochem* 181:287-94, 1989.
- Bevan AP, Kkrook A, Tikerpaie J, Seabright PJ, Siddle K, Smith DG. Chloroquine extends the lifetime of the activated insulin receptor complex in endosites. *J Biol Chem* 272:26833-40, 1997.
- Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, Rahman P, Urowitz MB. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 27:2142-5, 2000.
- Borba EF, Bonfa E. Long term beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy.
- Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Yuen K, Hallett D, Bruce IN. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol* 26:325-30, 1999.
- Pilcher BD. Hydroxychloroquine sulphate in prevention of thromboembolic phenomena in surgical patients. *Am Surg* 41:761-6, 1975.
- Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammarino L, Lockshin DM. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 41:924-9, 2002.
- Ho KT, Ahn CW, Alarcon GS, y col. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXVIII. Factors predictive of thrombotic events. *Rheumatology (Oxford)* 44:1303-7, 2005.
- Jiménez Alonso J, Sabio JM, Carrillo Alascio PL, y col. Intolerance to hydroxychloroquine marketed in Spain (Dolquine) in patients with autoimmune conditions. *Rev Clin Esp* 204:588-91, 2004.
- Rynes RI. Side effects of antimalarial therapy. *Br J Clin Pract* 41(Suppl 52):42-5, 1987.
- Jiménez Alonso J, Tercedor J, Reche I. Antimalarial drugs and pruritus in patients with lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol* 80:458, 2000.
- Jiménez Alonso J, Tercedor J, Jáimez L, García Lora E. Antimalarials drugs-induced aquagenic-type pruritus in patients with lupus. *Arthritis Rheum* 41:744-5, 1998.
- Reche Molina I, Jiménez Alonso J, Pérez Alvarez AF, y col. Pruritus in patients with lupus: interrelations with antimalarial drugs and skin types. *Lupus* 10(suppl1):S101, 2001.
- Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum* 40:1482-6, 1997.
- Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil). *South Med J* 85:274-9, 1992.
- Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 109:1377-82, 2002.
- Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol* 12:692-4, 1985.
- Warner AE. Early hydroxychloroquine macular toxicity. *Arthritis Rheum* 44:1959-1961, 2001.
- Easterbrook M. Screening for antimalarial toxicity: current concepts. *Can J Ophthalmol* 37:325-8, 331-4, 2002.
- Alarcon GS. How frequently and how soon should we screen our patients for the presence of antimalarial retinopathy? *Arthritis Rheum* 46:561, 2002.
- Ruiz Iraztroza G, Lima F, Alves J, y col. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 35:133-8, 1996.
- Cortés Hernández J, Ordi Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 41:643-50, 2002.
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, y col. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 48:3207-11, 2003.
- Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, y col. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 10:401-4, 2001.
- Clowse ME, Magder LS, Petri M. The effect of hydroxychloroquine in pregnancy outcomes and disease activity in lupus patients. *Arthritis Rheum* 50:S689-S690, 2004.
- Motta M, Tincani A, Faden D, y col. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* 25:86-9, 2005.

El control de la glucemia en la palma de la mano causa menos dolor con igual precisión

Blood glucose monitoring at the palm of the hand -less pain and equally accurate



Shu Meguro, Columnista Experto de SIIC
Medical Doctor, Saiseikai Central Hospital, Tokio, Japón



Artículo completo en inglés (*full text*), especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstrac

Self-monitoring of blood glucose (SMBG) has been playing an important role in diabetes management. However, there are still some barriers that make patients retreat from adopting SMBG. Among them, fear of pain caused by measurement is the greatest. Although fingertip capillary blood has been long used for SMBG, blood glucose (BG) testing at alternative sites has been under search by request of patients looking for less painful techniques. As there has been a debate as to the equivalence of BG levels measured at various sites, some studies, including ours, suggest that BG measurement in the forearm shows an imprecise value when BG changes rapidly. Contrary, it has been showed that BG measurement in the palm is equivalent to the BG value in the fingertip. As for pain, most patients answered that measurement in the palm was less painful. These facts imply that SMBG in the palm has some advantages to other sites. The defects of palm measurement are difficult handling of device and scar left in the palm, though difficult handling may be resolved by improving the measuring device. Less unpleasant BG measurement may increase the chance for the patient with diabetes to face up to their disease.

Key words: blood glucose, self-monitoring, alternative-site testing, fingertip, palm of the hand, pain

Resumen

La autodeterminación de la glucemia ha desempeñado un papel importante en el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, aún existen algunas barreras que hacen que los pacientes se rehúsen a adoptar esta autodeterminación. Entre ellas, el miedo al dolor producido por la medición es la más grande. Aunque durante mucho tiempo se ha utilizado la sangre capilar del pulpejo del dedo en la autodeterminación de la glucemia, se ha investigado la medición de la glucemia en sitios alternativos a solicitud de los pacientes que buscan técnicas menos dolorosas. Como se ha discutido la equivalencia de las concentraciones de glucemia medidas en distintos sitios, algunos estudios, incluido el nuestro, sugieren que la medición de la glucemia en el antebrazo muestra un valor impreciso cuando las concentraciones cambian rápidamente. Por el contrario, se ha demostrado que la medición de la glucemia en la palma es equivalente al valor de glucemia en el pulpejo del dedo. En cuanto al dolor, la mayoría de los pacientes respondieron que la medición en la palma era menos dolorosa. Estos hechos implican que la autodeterminación en la palma tiene algunas ventajas sobre otros sitios. Los defectos de la medición en la palma son la dificultosa manipulación del dispositivo y la cicatriz que queda, aunque la manipulación difícil puede resolverse mejorando el dispositivo de medición. Una medición menos desagradable de la glucemia puede aumentar la posibilidad de que el paciente con diabetes enfrente su enfermedad.

Palabras clave: glucosa sanguínea, autoevaluación, testeo en sitios alternativos, pulpejo del dedo, palma, dolor

Para mejorar el control de la glucemia, la autodeterminación (ADT) desempeña un papel importante en el tratamiento de la diabetes mellitus. En Japón, el costo de la ADT de la glucemia que realizan los pacientes insulino dependientes ha sido reembolsado por los seguros de salud pública en estos diez años. Sin embargo, se sigue discutiendo si el seguro de salud pública debe cubrir el costo de la ADT de la glucemia en pacientes diabéticos que no utilizan insulina.

Existe un gran debate sobre cómo utilizar el valor de la glucemia eficazmente como información significativa en el tratamiento de la diabetes mellitus. Como miembro del equipo de apoyo médico integrado por nutricionistas, enfermeras y médicos, nosotros, como médicos, debemos responder adecuadamente a los valores de la ADT, y es nuestra responsabilidad instruir a los pacientes en la ADT, de modo que puedan manejar mejor sus valores de glucemia. Además de este obstáculo que complica la calidad de vida de los pacientes, existen aún otras barreras que hacen que los pacientes se rehúsen a adoptar la ADT de la glucemia. Ellas son: 1) las instrucciones complicadas para utilizar el dispositivo, 2) el temor a ser reconocidos como pacientes diabéticos, 3) la ansiedad por conocer exactamente el valor de la glucemia todos

los días y 4) el costo. Entre ellas, el miedo al dolor del pinchazo producido por el dispositivo de medición es la más grande. Aunque la sangre capilar en el pulpejo del dedo fue utilizada durante mucho tiempo para la ADT, se han buscado sitios alternativos para verificar la glucemia debido al pedido de los pacientes de una medición menos dolorosa.

Sin embargo, se sigue discutiendo si las concentraciones de glucemia medidas en diferentes sitios son igualmente correctas o no. Algunos estudios han sugerido que la determinación de la glucosa en el antebrazo muestra un valor tardío de la glucemia cuando ésta cambia rápidamente.^{1,2} También se ha comunicado que la medición de la glucemia en la palma no se retrasa tanto como en el pulpejo del dedo después de tomar una comida de prueba y realizar ejercicio físico.³ Otro estudio señaló que la glucemia medida en la palma es equivalente a la glucemia en el pulpejo del dedo en la hipoglucemia aguda.⁴

Como no existe ninguna investigación que compare los valores de glucemia obtenidos simultáneamente en el pulpejo del dedo, el antebrazo y la palma de la mano en la hipoglucemia aguda, llevamos a cabo un estudio para comparar los valores de la glucemia obtenidos de varios sitios diferentes durante la hipoglucemia aguda inducida y evaluamos la diferencia en los valores de glucemia obtenidos en sitios alternativos.⁵

En este estudio, examinamos 10 voluntarios sanos (edad media, 35.1 ± 10.8 años; 6 hombres, 4 mujeres). Se les inyectó insulina corriente (0.1 U/kg/peso corporal) por vía intravenosa después de un ayuno de toda la noche. Se midió su glucemia capilar utilizando el Medisafe-Mini (Terumo, Tokio, Japón), un glucómetro ampliamente utilizado en Japón. El sistema Medisafe-

Recepción: 11/2/2007 - Aprobación: 13/8/2007

Primera edición, www.siicsalud.com: 24/9/2007

Participó en la investigación: Yoshihito Atsumi, Saiseikai Central Hospital, Tokio, Japón

Patrocinio: Este trabajo ha sido parcialmente financiado por Terumo Co. (Tokio, Japón).

Agradecimiento: A Masako Amanuma, por pulir el inglés de este artículo, y a Yasuko Oshita y todos los miembros de nuestro centro clínico para diabetes, por su ayuda en esta investigación.

Enviar correspondencia a: Shu Meguro, Saiseikai Central Hospital, Tokio, Japón.

Mini, que emplea el método de la glucosa oxidasa, consiste en 1) un medidor, 2) instrucciones con una tirita reactiva, 3) una lanceta y 4) un dispositivo para realizar el pinchazo. Personal de investigación entrenado recogió la muestra de sangre de los sujetos simultáneamente por duplicado en los pulpejos de los dedos, la región hipotenar de la mano y el antebrazo. Se obtuvieron muestras inmediatamente antes de la administración de insulina y cada 5 minutos hasta que habían pasado 70 minutos después de la inyección de insulina. La piel del antebrazo no se frotó antes de la extracción de la muestra para la glucemia. Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética del *Saiseikai Central Hospital* (Tokio, Japón) y los sujetos remitieron el consentimiento informado escrito para participar en el estudio.

Todos los datos se dan como media \pm desviación estándar. Las diferencias en los valores de glucemia obtenidos de diversos sitios fueron evaluadas utilizando la prueba de t apareada y análisis de regresión.

El curso temporal de los valores medios de glucemia después de la inyección de insulina se muestra en la Figura 1. Los valores medios de glucemia del antebrazo fueron significativamente mayores que los valores medios de glucemia en otros sitios, los que se midieron a los 15, 20, 25, 30 y 35 minutos después de la inyección de insulina ($p < 0.05$). Los coeficientes de regresión de la glucemia en el pulpejo del dedo fueron 0.928 ($y = 0.7263x + 22.397$) y 0.983 ($y = 0.9773x + 0.2937$) en el antebrazo y la palma, respectivamente. El valor mínimo de glucemia medido durante la prueba fue de 37 ± 14 mg/dl en el pulpejo del dedo; 38 ± 16 mg/dl en la palma, y 50 ± 11 mg/dl en el antebrazo. Cuando la glucemia en el pulpejo del dedo estaba por debajo de 40 mg/dl, sólo el 23.8% de las mediciones tomadas simultáneamente en el antebrazo mostraron un valor por debajo de 40 mg/dl, mientras que el 85.7% de las tomadas en la palma mostraron un valor por debajo de 40 mg/dl. A partir del resultado del estudio, arribamos a la conclusión de que la glucemia en la palma era tan precisa como la medición en el pulpejo del dedo, pero la medición de la glucemia en el antebrazo posiblemente puede confundir la decisión clínica, dependiendo de las circunstancias.

En cuanto al grado de dolor en distintos sitios, Shikama y col. comunicaron que las personas sentían menos dolor en la palma de la mano como sitio para la ADT de glucemia (sólo publicado en japonés). Johnson y Johnson Co., en el *Annual Scientific Meeting of Japan Diabetes Society* en 2005, comunicó que en caso de eventos pequeños, cuando se les pidió que compararan el grado de dolor de la ADT de glucemia en el pulpejo de los dedos y en las palmas, el 97% de los participantes respondió que la medición en el pulpejo era más dolorosa que en la palma. Teniendo en mente los resultados anteriores, probamos la ADT de glucemia en la palma en la práctica clínica diaria.

Se investigaron 18 pacientes (edad media 57 años; 12 hombres, 6 mujeres), que recibieron instrucciones para realizar la ADT de glucemia por primera vez. Se los instruyó para que probaran tanto en el pulpejo de los dedos como en las palmas y se les pidió que compararan el dolor en una escala analógica visual. Los participantes midieron la glucemia en la palma cuatro veces al día

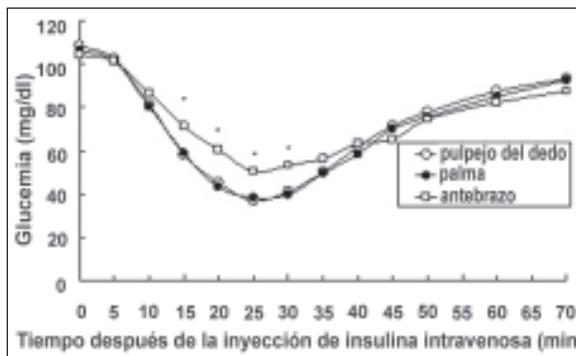


Figura 1. Curso temporal de los valores de glucemia después de la inyección de insulina.

Se inyectó insulina corriente (0.1 U/kg/peso corporal) por vía intravenosa y se midieron los valores de glucemia en el pulpejo del dedo, el antebrazo y la palma de la mano. Los resultados se muestran como la glucemia media de 10 sujetos. Círculos blancos = pulpejo del dedo; círculos negros = palma; cuadrados blancos = antebrazo. Los asteriscos indican diferencias significativas de los valores de glucemia entre el pulpejo del dedo y otro sitio ($p < 0.05$).

durante 2 semanas y fueron entrevistados después. El dolor en la palma fue de 4.4 ± 2.6 cuando el dolor en el pulpejo era evaluado como 10. Después de 2 semanas, 13 sujetos (72%) prefirieron la ADT de la glucemia en la palma al pulpejo de los dedos. En cuanto a los inconvenientes de la medición en la palma, la primera dificultad mencionada más a menudo por los pacientes es la manipulación del dispositivo de medición y la segunda es la cicatriz que queda después de la medición (este estudio fue llevado a cabo principalmente por la enfermera de nuestro grupo de diabetes, Oshita Y, y fue publicado en japonés). El inconveniente de la difícil manipulación de la medición podría resolverse mejorando el dispositivo. En realidad, estamos estudiando un dispositivo nuevo de ADT de la glucemia, que está diseñado específicamente para mediciones en la palma de la mano. Hasta ahora, los participantes del estudio prefieren el nuevo dispositivo de ADT de la glucemia al convencional que mide la glucemia en el pulpejo del dedo (datos no publicados). Por lo tanto, los problemas estéticos que quedan después de la medición, como una marca roja en la palma, parecen ser el problema más grande de la ADT de la glucemia en ese sitio.

Los resultados de varias investigaciones, incluida la nuestra, han sugerido que la ADT de la glucemia en la palma tiene varias ventajas en comparación con la de otro sitio. Como el valor de la glucemia medido en la palma es igualmente preciso a la determinación en el pulpejo del dedo y menos doloroso, la palma de la mano debe ser un sitio apropiado para determinar la glucemia. De hecho, la medición en la palma también tiene problemas, como los inconvenientes estéticos y de manipulación. Sin embargo, es seguro que la ADT de la glucemia en la palma puede ser una de las alternativas en las personas con diabetes. Creemos que una medición menos desagradable de la glucemia puede aumentar la posibilidad de que el paciente diabético enfrente su enfermedad.

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Jungheim K, Koschinsky T. Risky delay of hypoglycemia detection by glucose monitoring at the arm. *Diabetes Care* 24:1303-1304, 2001.
2. Jungheim K, Koschinsky T. Glucose monitoring at the arm: risky delay of hypoglycemia and hyperglycemia detection. *Diabetes Care* 25:956-960, 2002.

3. Bina DM, Anderson RL, Johnson ML, Bergenstal RM, Kendall DM. Clinical impact of prandial state, exercise, and site preparation on the equivalence of alternative-site blood glucose testing. *Diabetes Care* 26:981-985, 2003.
4. Peled N. Timely detection of hypoglycemia by monitoring blood glucose levels of samples obtained

from the palm of the hand. *Diabetes Technol Ther* 4:83-85, 2002.

5. Meguro S, Funae O, Hosokawa K, Atsumi Y. Hypoglycemia detection rate differs among blood glucose monitoring sites. *Diabetes Care* 28:708-9, 2005.

Puntos de vista sobre la prevención de la reestenosis dentro del *stent* después del implante de un *stent* de metal desnudo con valsartán más allá del ensayo VALVACE

Perspectives on prevention of in-stent-restenosis after bare-metal stent implantation by valsartan beyond VALVACE trial



Stefan Peters, Columnista Experto de SIIC
Chief of Cardiological Department, Klinikum Dorothea
Christiane, Erxleben Quedlinburg, Magdeburgo, Alemania



Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstrac

The VALVACE trial suggests that prevention of in-stent-restenosis after implantation of bare-metal stents is possible by administration of 80mg valsartan exclusively in those patients with initial acute coronary syndrome and diabetes. The hypothesis was tested whether higher dosage valsartan is able to reduce in-stent restenosis rate even in patients with initial stable angina. 450 consecutive «real-world» patients (241 males, mean age 62.7 ± 9.1 years) with matched demographic and angiographic characteristics to patients of the VALVACE trial were treated with high-dose valsartan (160 to 320 mg). Angiographic restenosis rate and MACE rate were analysed after 6 months. Angiographic restenosis rate in 368 patients with control angiography was 7.3%, 7.5% in patients with initial stable angina and 7.2% in patients with initial acute coronary syndrome. Mean lumen late loss was 0.42 ± 0.3 mm and mean residual stenosis $13.8 \pm 13.3\%$. MACE rate was 4.3%. In males in-stent restenosis rate was 23.8% under 80 mg, 13.6% under 160 mg, 5.7% under 240 mg and 4.9% under 320 mg. In females restenosis rate was 12.2% under 80 mg and 4% under 160 mg; no restenosis appeared under higher doses. High-dose administration of valsartan is able to reduce angiographic in-stent-restenosis rate to about 7% in patients with initial stable angina and acute coronary syndrome with a MACE rate below 5%.

Key words: in-stent restenosis, AT1-receptor antagonist, acute coronary syndrome, stable angina, valsartan, prevention

El ensayo VALPREST, realizado después del implante de prótesis endovasculares de segunda generación,¹ y especialmente el ensayo VALVACE, llevado a cabo luego del implante de *stents* endovasculares de tercera generación,² pudieron demostrar que el antagonista del receptor de angiotensina I valsartán, en una dosificación de 80 mg, puede reducir la tasa de reestenosis dentro de la prótesis. No obstante, la reducción se observó exclusivamente en los pacientes con síndrome coronario agudo inicial y en los pacientes con diabetes.

En los pacientes con angina estable, la tasa de reestenosis con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y valsartán 80 mg no fue diferente en el ensayo VALVACE. De manera similar a los resultados en los pacientes diabéticos del ensayo SIRIUS,³ en la tasa de reestenosis dentro de la prótesis, los patrones podrían deberse a la administración del antagonista de la glucoproteína IIb/IIIa en pacientes con síndrome coronario agudo inicial. Para superar estas limitaciones se evaluó la hipótesis de que la dosificación más alta de valsartán reduce la tasa de

Resumen

El ensayo VALVACE sugiere que es posible la prevención de la reestenosis dentro de la prótesis después del implante de prótesis endovasculares de metal desnudo mediante la administración de 80 mg de valsartán, exclusivamente en aquellos pacientes con síndrome coronario agudo y diabetes inicial. Se evaluó la hipótesis acerca de si el valsartán en una dosificación más alta puede reducir la tasa de reestenosis dentro de la prótesis, aun en pacientes con angina estable inicial. Cuatrocientos cincuenta pacientes «del mundo real» consecutivos (241 hombres, edad promedio 62.7 ± 9.1 años) con características demográficas y angiográficas equiparables a los pacientes del ensayo VALVACE fueron tratados con valsartán en altas dosis (160 a 320 mg). Se analizaron las tasas de reestenosis angiográfica y la tasa MACE después de 6 meses. La tasa de reestenosis angiográfica en 368 pacientes con angiografía de control fue de 7.3%, 7.5% en pacientes con angina estable inicial y 7.2% en pacientes con síndrome coronario agudo inicial. La pérdida media tardía de la luz fue de 0.42 ± 0.3 mm y la estenosis residual media del $13.8\% \pm 13.3\%$. La tasa MACE fue de 4.3%. En los hombres, la tasa de reestenosis dentro de la prótesis fue de 23.8% con 80 mg, 13.6% con 160 mg, 5.7% con 240 mg y 4.9% con 320 mg. En las mujeres, la tasa de reestenosis fue de 12.2% con 80 mg y de 4% con 160 mg; no se observó reestenosis con dosis más altas. La administración de valsartán en altas dosis puede reducir la tasa de reestenosis angiográfica hasta alrededor del 7% en pacientes con angina de pecho inicial y síndrome coronario agudo con una tasa de MACE por debajo del 5%.

Palabras clave: reestenosis intrastent, síndrome coronario agudo, angina estable, valsartán, prevención

reestenosis dentro del *stent* aun en los pacientes con angina estable inicial.

Método

Se incluyeron 450 pacientes "del mundo real" consecutivos (241 hombres, edad media 62.7 ± 9.1 años) con características demográficas y angiográficas similares a la población del estudio del ensayo VALVACE (Tabla 1), con lesiones tipo B2/C en un registro observacional prospectivo de un único centro. Los pacientes fueron tratados con valsartán en dosis alta (160 a 320 mg) durante seis meses; se realizó un análisis de acuerdo con la dosificación del tratamiento presumida realmente. Se implantaron prótesis endovasculares de metal desnudo de tercera generación como Tsunami (Terumo), Liberté (Boston Scientific), Flexmaster (Abbott Vascular) y Tecnica Carbostent (Sorin Biomedica) para síndrome coronario agudo en 194 casos (43%) y angina estable en 256 casos (56%). La comedicación con agentes betabloqueantes, estatinas y 100 mg de aspirina combinados con clopidogrel en una dosificación de inicio de 300 mg y una dosis de mantenimiento de 75 mg por un mínimo de las cuatro primeras semanas fue idéntica en todos los pacientes.

La dosificación media de valsartán administrada durante seis meses después de la colocación de la prótesis endovascular fue

Recepción: 2/10/2006 - Aprobación: 11/4/2007

Primera edición, www.sicisalud.com: 20/9/2007

Enviar correspondencia a: Stefan Peters, Klinikum Dorothea Christiane Erxleben Quedlinburg, 06484, Magdeburgo, Alemania.

Tabla 1. Características demográficas y angiográficas de los pacientes incluidos en el ensayo VALVACE y en el ensayo actual de alta dosis.

	ECA-I	Valsartán 80 mg	Valsartán 160 - 320 mg	valor p
Nº. de pacientes	n = 244	n = 456	n = 450	
ACS	n = 100 (41%)	n = 236 (52%)	n = 194 (43%)	< 0.01
NYHA I	n = 239 (98%)	n = 456 (100%)	n = 405 (90%)	< 0.00001
NYHA II	n = 5 (2%)	n = 0	n = 36 (8%)	n.s
diabetes	n = 60 (25%)	n = 144 (32%)	n = 140 (31%)	n.s
Oclusión crónica	n = 17 (7%)	n = 53 (12%)	n = 68 (15%)	n.s.
Oclusión aguda	n = 45 (18%)	n = 130 (29%)	n = 108 (24%)	n.s.
Pequeños vasos	n = 53 (22%)	n = 174 (38%)	n = 149 (33%)	n.s.

de 243.8 ± 99.7 mg. Se repitió la angiografía después de los seis meses en 368 casos, con angina estable inicial en 174 casos (39%) y síndrome coronario agudo inicial en 194 casos (61%). Las características angiográficas de estos 368 pacientes con angiografía coronaria después de los seis meses fueron la colocación de la prótesis endovascular en la arteria descendente anterior izquierda proximal alta antes de la primera rama septal en 70 casos (19%), segmentos de los vasos coronarios de una longitud > 15 mm en 78 casos (21%), vasos pequeños (< 3.0 mm de diámetro) en 130 casos (35%), injertos venosos en 7 casos (2%), oclusiones crónicas en 63 casos (17%) e implante percutáneo de múltiples vasos en 56 casos (15%). Se presentó diabetes en 114 casos (31%).

Durante la angiografía de control y el seguimiento clínico después de los 6 meses el criterio de valoración primario fue la tasa de reestenosis angiográfica definida como una obstrucción ≥ 50% del diámetro que incluía el segmento dentro de la prótesis y el que la rodeaba (5 mm por delante y por detrás del tutor), pérdida tardía de la luz y estenosis residual analizados mediante una angiografía coronaria cuantitativa descrita antes.¹ En los pacientes en los que se realizó una intervención de múltiples vasos se calcularon los resultados sobre la base de las lesiones; se contaron los eventos clínicos por lesión.

Los criterios de valoración secundarios fueron los eventos cardíacos adversos mayores que incluyeron muerte, infarto de miocardio y lesión del vaso blanco (periprótesis endovascular) y revascularización de la lesión blanco (dentro de la prótesis) después de los seis meses.

En 82 pacientes sin angiografía de control el seguimiento se realizó mediante llamadas telefónicas. En un paso siguiente se compararon los resultados del ensayo de valsartán en altas dosis con los efectos de 80 mg de valsartán tomados del ensayo VALVACE, que también utilizó prótesis endovasculares de tercera generación como Syncro Carbostent (Sorin Biomédica), Flexmaster (Abbott Vascular), Express 2 (Boston Scientific) y Arthos Pico (AMG).

Se realizaron análisis estadísticos mediante la prueba de chi cuadrado con una significación estadística para un valor de p < 0.05. La cantidad de pacientes incluidos se basó en los resultados del ensayo VALVACE, con una reducción de la tasa de reestenosis dentro de la prótesis del 34% al 20%. Para analizar los resultados de los pacientes con síndrome coronario agudo inicial y angina estable se aumentó el número de pacientes que recibieron una dosis alta de valsartán de acuerdo con el ensayo VALVACE.

Resultados

Según las prescripciones reales de los médicos durante los seis meses, 110 hombres y 124 mujeres fueron tratados con 160 mg de valsartán, 70 hombres y 50 mujeres con 240 mg, y 61 hombres y 35 mujeres con 320 mg. El tratamiento en general fue bien tolerado. Sólo en 15 casos los 320 mg de valsartán se redujeron a 240 mg debido a hipotensión leve. No se documentaron otros efectos colaterales como insuficiencia renal. La tasa de eventos cardíacos adversos mayores fue baja, con un 4.3%. No se produjeron fallecimientos, ningún infarto agudo de miocardio, ninguna tromboembolia de la prótesis endovascular y solamente en 16 casos fue necesaria la reintervención (revascularización de la lesión tratada: 10 casos; revascularización del vaso tratado: 6 casos) por reestenosis dentro de la prótesis y periprótesis, y angina recurrente o isquemia de esfuerzo positiva en el centellograma de perfusión miocárdica.

Se pudo hallar reestenosis angiográfica en 368 pacientes al repetir la angiografía, definida como una obstrucción ≥ 50% del diámetro en 27 casos (7.3%). Estos fueron 13 de 174 casos con angina estable inicial (7.5%) y 14 de 194 casos con síndrome coronario agudo inicial (7.2%). La pérdida tardía media de la luz fue de 0.42 ± 0.3 mm (intervalo: 0.34-0.47 mm) y la estenosis residual media fue de 13.8% ± 13.3% (intervalo: 5%-30%), en todos los casos con un diámetro medio de la luz de 2.63 ± 0.64 mm. La influencia significativa de los factores clínicos y angiográficos puede ser excluida por análisis de regresión multivariada (Tabla 2).

Se observó reestenosis angiográfica dentro de la prótesis en 22 hombres (11% de los varones incluidos) y en 5 mujeres (3% de las mujeres incluidas).

Sólo tres pacientes con diabetes (3% de todos los pacientes con diabetes) tuvieron una reestenosis dentro de la prótesis ≥ 50%.

En el grupo de pacientes con lesiones ≥ 15 mm se detectó reestenosis dentro de la prótesis en 9 casos (11.5%).

Se pudo observar reestenosis dentro de la prótesis en 9 casos (7%) tratados por una estenosis de alto grado en un vaso pequeño.

La reestenosis en la arteria descendente anterior izquierda proximal alta después del implante de una prótesis endovascular de tercera generación sólo pudo hallarse en dos casos (3%).

Los pacientes tratados por oclusión total crónica mostraron una reestenosis importante en 3 casos (5%).

En los casos de implante percutáneo de múltiples vasos se pudo detectar reestenosis angiográfica en 7 casos (12.5%).

Comparados con los casos del ensayo VALVACE la dosificación más alta con 80 mg de valsartán reduce la reestenosis dentro de la prótesis del 19.5% al 7.3% (p < 0.0001).

Se observó reestenosis con el tratamiento con valsartán en 60/252 hombres (23.8%) y 18/147 mujeres (12.2%) con 80 mg, en 15/110 hombres (13.6%) y 5/124 mujeres (4%) con 160 mg, en 4/70 hombres (5.7%) y en 3/61 mujeres (4.9%) con 320 mg de valsartán durante seis meses después del implante de prótesis endovasculares de tercera generación de metal desnudo. En 50 mujeres con 240 mg y 35 mujeres con 320 mg no hubo reestenosis. Los resultados fueron significativamente diferentes entre 80 mg y 160 mg (p < 0.025), y entre 160 mg y 240 y 320 mg, respectivamente (p < 0.025). Los resultados mostraron una diferencia muy significativa entre hombres y mujeres (p < 0.0001).

Tabla 2.

	OR	CI 95%	P
Diabetes	1.5	1.34-2.12	n.s.
Segmento > 15 mm	0.5	0.37-0.78	n.s.
Diámetro < 3.0 mm	0.98	0.42-1.37	n.s.
Descendente anterior izquierda proximal alta	0.71	0.51-0.98	n.s.
Implante percutáneo de múltiples vasos	0.5	0.32-0.81	n.s.
OTC	1.7	1.23-2.21	n.s.

OTC: Oclusión total crónica

Discusión

A partir de los resultados del ensayo de valsartán en altas dosis después del implante de prótesis endovasculares de metal desnudo de tercera generación, con una tasa de reestenosis dentro de la prótesis por debajo del 10%, el valsartán parece ser sumamente eficaz para prevenir la reestenosis.

Los resultados mostrados no dependen de los síntomas clínicos iniciales como en el ensayo VALVACE.² Se pueden excluir definitivamente posibles efectos adicionales de los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa.

Parece ser posible la existencia de un efecto del valsartán dependiente del sexo. En la mayoría de las mujeres posmenopáusicas, la reestenosis dentro de la prótesis pudo ser abolida por completo con 240 y 320 mg de valsartán. Una posible explicación proveniente de la bibliografía es que la mayor densidad de receptores de la angiotensina I en las mujeres posmenopáusicas conduce a una reducción de la dosificación necesaria de bloqueantes de la angiotensina I.⁴

Es necesario confirmar mediante ensayos multicéntricos más grandes si el hecho de que el valsartán en dosis altas tiene el potencial de reducir la tasa de reestenosis dentro de la prótesis por debajo del 7% en una población del "mundo real" representa realmente una alternativa a los *stents* endovasculares con difusión de fármacos, sobre todo en los países que tienen menos uso de estas prótesis endovasculares.

Como los inhibidores de la ECA hasta ahora son recomendados en todas las formas de cardiopatía coronaria con disfunción del ventrículo izquierdo o sin ella, los resultados de este estudio implican una mayor discusión. Se ha descrito el efecto beneficioso de los inhibidores de la ECA en pacientes con cardiopatía coronaria subclínica en el ensayo HOPE⁵ y en pacientes con cardiopatía coronaria en terapia con estatinas e intervención coronaria percutánea en una minoría de casos en el ensayo EUROPA.⁶ Por el contrario, en el ensayo PEACE no se pudieron demostrar otros efectos de los inhibidores de la ECA en la cardiopatía coronaria más pronunciada con alta tasa de implante percutáneo y terapia con estatinas.⁷ Como los inhibidores de la ECA no previenen la reestenosis dentro de la prótesis⁸ debemos analizar el uso más liberal de los antagonistas del receptor de la angiotensina I, como el valsartán, en altas dosis. Aun en los casos que presentan signos clínicos de insuficiencia cardíaca o en casos con disfunción del ventrículo izquierdo, es posible utilizar valsartán, ya que se pudo demostrar la no inferioridad de este agente comparado con el captopril.⁹

Por último, debemos analizar algunos mecanismos de acción del valsartán descritos recientemente en la prevención de la reestenosis dentro de la prótesis endovascular.

Se podría confirmar el papel de la inflamación en el proceso de reestenosis dentro de la prótesis mediante determinaciones seriadas de proteína C-reactiva que se correlacionan con la reestenosis después de la colocación de prótesis endovasculares coronarias.¹⁰ En diferentes ensayos se pudieron demostrar los efectos decrecientes del valsartán sobre las concentraciones de proteína C-reactiva, al contrario de los inhibidores de la ECA.¹¹⁻¹³

La administración de antagonistas del receptor de la angiotensina I conduce a una mayor expresión de receptores de la angiotensina II, lo que activa así la apoptosis de las células de músculo liso en la pared de los vasos coronarios.¹⁴ Estos datos podrían ser confirmados mediante el uso experimental de prótesis endovasculares con difusión de valsartán en modelos animales.¹⁵ Se puede provocar un efecto similar de apoptosis de las células del músculo liso mediante rapamicina,¹⁶ utilizada para el revestimiento activo de la prótesis.

La actividad de RhoA que desempeña un papel crítico en el desarrollo de la reestenosis dentro de la prótesis endovascular puede ser inhibida con rapamicina⁷ y en forma experimental con valsartán.¹⁸ La administración de valsartán en la insuficiencia cardíaca conduce a una disminución continua de las concentraciones plasmáticas de aldosterona¹⁹ al contrario de los inhibidores de la ECA y el candesartán.²⁰ Recientemente se pudieron identificar concentraciones plasmáticas de aldosterona significativamente mayores como factor de riesgo para la reestenosis dentro de la prótesis.²¹ Por último, la demora en la reendotelización inducida por el número reducido de células progenitoras endoteliales (CPE), la menor capacidad formadora de colonias de las CPE y el envejecimiento de estas células representa un elemento de predicción importante de reestenosis dentro de la prótesis.²² Distintos ensayos podrían demostrar que los antagonistas de los receptores de la angiotensina I como el valsartán pueden aumentar la cantidad,²³ normalizar la capacidad formadora de colonias y disminuir el envejecimiento de las CPE,²² lo que imita así los efectos teóricos de las denominadas prótesis endovasculares "de curación" que se encuentran en investigación clínica.²⁴

En conclusión, los resultados de este ensayo de administración de valsartán en alta dosis después del implante de prótesis endovasculares de metal desnudo representan perspectivas interesantes sobre la prevención de la reestenosis dentro del *stent*. Se necesitan ensayos multicéntricos más grandes para tomar una decisión clara sobre este enfoque y superar el "talón de Aquiles" de la cardiología intervencionista.

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Peters S, Göting B, Trümmel M, Rust H, Brattström A. Valsartan for the prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the ValPREST trial. *J Invasive Cardiol* 13:93-7, 2001.
- Peters S, Trümmel M, Meyners W, Koehler B, Westermann K. Valsartan versus ACE inhibitor after bare metal stent implantation - results of the VALVACE trial. *Int J Cardiol* 98:331-5, 2005.
- Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, Midwall J, Simonon CA, Keim E, Wang P, Kuntz RE, Moses JW. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS substudy. *Circulation* 109:2273-8, 2004.
- Nickenig G, Baumer AT, Grohe C, Kahlert S, Strehlow K, Rosenkranz S, Stablein A, Beckers F, Smits JF, Daemen MJ, Vetter H, Böhm M. Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo. *Circulation* 97:2197-201, 1998.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342:145-53, 2000.
- Fox KM; EUROPEAN trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 363:782-8, 2003.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 351:2058-68, 2004.
- Ribicchini F, Wijns W, Ferrero V, Matullo G, Camilla T, Feola M, Guarrera S, Vado A, Piazza A, Uslenghi E. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on restenosis after coronary stenting. *Am J Cardiol* 91:154-8, 2003.
- Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White HD, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Calif RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 349:1893-906, 2003.
- Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M, Baum H, Dirschinger J, Schühlen H, Schömig A, Kastrati A. Inflammatory response after intervention assessed by serial C-reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting. *Am Heart J* 150:344-50, 2005.
- Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, Signorini S, Mocarelli P, Hester A, Glazer R, Cohn JN, for the Val-HeFT Investigators. C-reactive protein in heart failure. Prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 112:1428-34, 2005.
- Schieffer B, Bünte C, Witte J, Hoepfer K, Böger RH, Schwedhelm E, Drexler H. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 44:362-8, 2004.
- Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn RJ; Val-MARC Investigators. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial. *Hypertension* 48:73-9, 2006.
- Ono H, Ishimitsu T. Effects of angiotensin II type 1 and 2 receptor on apoptosis. *Nippon Rinsho* 60:1887-92, 2002.
- Wang L, Li G, Chen H, Li H, Zhao L, Yao D et al. Effect of valsarta-eluting stents on the expression of angiotensin II type 2 receptor. *Chinese Medical Journal* 119:601-4, 2006.
- Schachner T, Oberhuber A, Zou Y, Tzankov A, Ott H, Lauffer G, Bonatti J. Rapamycin treatment is associated with an increased apoptosis rate in experimental vein grafts. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 27:302-6, 2005.
- Guerin P, Sauzeau V, Rolli-Derkinderen M, Al Habbash O, Scalbert E, Crochet D, Pacaud P, Loirand G. Stent implantation activates RhoA in human arteries: inhibitory effect of rapamycin. *J Vasc Res* 42:21-8, 2005.
- Moriki N, Ito M, Seko T, Kureishi Y, Okamoto R, Nakakuki T, Kongo M, Isaka N, Kaibuchi K, Nakano T. RhoA activation in vascular smooth muscle cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 27:263-70, 2004.
- Cohn JN, Anand IS, Latini R, Masson S, Chiang YT, Glazer R; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Sustained reduction of aldosterone in response to the angiotensin receptor blocker valsartan in patients with chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 108:1306-9, 2003.
- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, Tsuyuki RT, White M, Rouleau J, Latini R, Maggioni A, Young J, Pogue J. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Circulation* 100:1056-64, 1999.

La bibliografía completa puede consultarse en www.sicilud.com

Papel del sexo en el tratamiento farmacológico de los trastornos psiquiátricos

Sex role in the pharmacological treatment of psychiatric disorders

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«La farmacología sensible al sexo es un área nueva de estudio que podría definirse como la que incorpora conocimientos de variables relacionadas con el sexo en las decisiones clínicas, de investigación y de docencia en farmacoterapia.»



Entrevista exclusiva a
Judith Usall i Rodié
Médica Psiquiatra, Hospital Sant Joan de Déu SSM, Barcelona,
España

SIIC: *¿Por qué las mujeres eran excluidas como sujetos de investigación?*

JUR: En primer lugar, durante años, las regulaciones para la realización de los ensayos clínicos se centraban sobre todo en la protección de los sujetos en investigación y, en este contexto, las mujeres en edad fértil (por el riesgo de embarazo y por posibles malformaciones fetales) generalmente eran excluidas de los ensayos clínicos de fases I y II. Además, la evaluación específica por sexo no se consideraba especialmente relevante y la mayoría de los procesos, excepto los ginecológicos y obstétricos, se investigaban en los hombres y, luego, sus resultados se generalizaban a las mujeres. En las últimas dos décadas, estas actitudes cambiaron; en la actualidad, las regulaciones sobre ensayos clínicos, por el contrario, obligan a incluir mujeres y a estudiar los resultados en función del sexo.

SIIC: *¿Cree que los recursos diagnósticos y terapéuticos se utilizan de la misma manera en ambos sexos?*

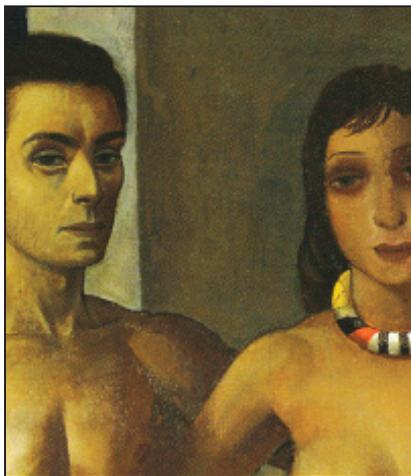
JUR: Diversos estudios constataron que no se utilizan de la misma manera. En 1991, apareció un estudio en The New England Journal of Medicine que puso de manifiesto el mayor esfuerzo diagnóstico y terapéutico en hombres frente a un mismo problema médico. Otras investigaciones posteriores hallaron resultados similares. Estos artículos crearon una polémica importante, pero también permitieron que exista una sensibilización cada vez mayor hacia la necesidad de incluir el enfoque según el sexo en los estudios de salud.

SIIC: *¿Qué es la "farmacología sensible al sexo"?*

JUR: La farmacología sensible al sexo es un área nueva de estudio que podría definirse como la que incorpora conocimientos de variables relacionadas con el sexo en las decisiones clínicas, de investigación y de docencia en farmacoterapia. Por ejemplo, en el caso de pacientes con esquizofrenia, con los conocimientos actuales ya se puede propugnar la utilización de dosis menores de antipsicóticos en mujeres. Además, a la hora de iniciar un tratamiento antipsicótico en mujeres es importante tener en cuenta el riesgo de que el fármaco pueda provocar un aumento de la prolactina.

SIIC: *¿Cuáles son las diferencias farmacocinéticas según el sexo?*

JUR: Las diferencias que aparecen por contraste se destacan en la absorción, la distribución, el metabolismo hepático y la eliminación. En primer lugar, entre las diferencias farmacocinéticas aparece un vaciado gástrico más lento en mujeres premenopáusicas que en hombres. Estas diferencias apuntan a un trán-



sito intestinal más rápido en las mujeres. Respecto de la distribución, las diferencias más relevantes se relacionan con que las mujeres tienden a tener peso y volumen sanguíneo menores y un mayor porcentaje de grasa corporal. Aunque los dos primeros factores citados pueden contribuir a niveles más elevados de fármacos en sangre, un porcentaje de grasa mayor se asocia a un volumen de distribución más elevado y a menores concentraciones. Las mujeres muestran mayor flujo cerebral que los hombres, especialmente durante la segunda y la tercera década de la vida.

Por último, las reacciones de oxidación parecen ser más sensibles que las de conjugación a los efectos del sexo, pero ambas reacciones son más lentas en mujeres que en hombres y esto conduce a un aclaramiento menor y a concentraciones plasmáticas más altas en mujeres.

Respecto de las diferencias de sexo en la eliminación, el aclaramiento renal es menor en las mujeres debido a menor filtración glomerular.

Respecto de las diferencias de sexo en la eliminación, el aclaramiento renal es menor en las mujeres debido a menor filtración glomerular.

En conclusión, aunque los hallazgos sobre las diferencias en la farmacocinética de los psicofármacos en función del sexo son todavía preliminares y ofrecen resultados en ocasiones contradictorios, la mayoría de los trabajos en que se revisaron estos datos determinaron que las mujeres tienden a mostrar concentraciones plasmáticas de psicofármacos más elevadas que los hombres.

SIIC: *¿Cuál es el efecto de las hormonas sintéticas sobre los psicofármacos?*

JUR: Los resultados de estudios diversos sugieren que los anticonceptivos orales (ACO) hormonales pueden provocar cambios en la absorción de los psicofármacos, en el sentido de minimizar las diferencias sexuales observadas. El tratamiento hormonal utilizado en mujeres menopáusicas, al contrario, preserva las diferencias sexuales en la absorción observadas en mujeres premenopáusicas. Además, los estrógenos y la progesterona exógenos disminuyen la secreción ácida gástrica.

Respecto de sus efectos sobre el metabolismo, en general, los ACO tienden a reducir el aclaramiento para los fármacos metabolizados por oxidación y a incrementar el de los metabolizados por conjugación. Además, los ACO reducen la actividad de las isoenzimas hepáticas CYP1A1 y CYP1A2 y esto puede provocar una elevación en los niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos como imipramina y clozapina.

Existen pocos datos que estudien los efectos del tratamiento hormonal sustitutivo en los psicofármacos. Los estrógenos utilizados son metabolizados por la isoenzima CYP3A4 y, dado que la fluvoxamina, la fluoxetina y la nefazodona inhiben la actividad de esta isoenzima, puede ser necesario disminuir las dosis de estrógenos.

SIIC: ¿Existen diferencias farmacocinéticas durante el ciclo menstrual?

JUR: Las concentraciones plasmáticas de algunos psicofármacos pueden presentar fluctuaciones a lo largo del ciclo menstrual. El metabolismo oxidativo tiene un pico a mitad del ciclo y esto conlleva a que los fármacos que utilizan esta vía tengan un aclaramiento mayor en esta fase.

El metabolismo de los antidepresivos aparentemente disminuye en la fase folicular, tiene un pico durante la ovulación y permanece algo elevado durante la fase lútea. A efectos prácticos, las concentraciones plasmáticas –y, tal vez, los efectos adversos– pueden aumentar durante la fase folicular. Las reducciones durante la fase lútea pueden asociarse con disminución de la eficacia o con una recaída. Estos efectos menstruales parecen ser más pronunciados en el subgrupo de mujeres que sufren síntomas premenstruales disfóricos.

SIIC: ¿Cuáles son las diferencias observadas en la respuesta al tratamiento con antidepresivos?

JUR: Aunque la existencia de diferencias de sexo en respuesta al tratamiento antidepresivo sigue siendo un tema controvertido, los resultados de diversos estudios apuntan a que los hombres y las mujeres no responden de la misma manera a los antidepresivos. En un metanálisis de los estudios publicados entre 1957 y 1991, que registraban la respuesta a imipramina en función del sexo (35 estudios que incluían 342 hombres y 711 mujeres), los hombres respondían mejor que las mujeres. Un trabajo publicado en el año 2000 por Kornstein y col. es interesante porque examina las diferencias de sexo en respuesta al tratamiento comparando imipramina y sertralina en un amplio grupo de pacientes (400 mujeres y 235 hombres) con depresión mayor crónica y depresión doble. Los resultados muestran que las mujeres premenopáusicas responden peor a los tricíclicos que los hombres, y parecen reaccionar mejor y con más rapidez a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); mientras que los hombres asimilan mejor la imipramina. También se encontró que la mejor respuesta de las mujeres premenopáusicas a los ISRS no se mantiene después de la menopausia. Estas diferencias pueden relacionarse con la teoría de

que los estrógenos aumentan la disminución inducida por los antidepresivos sobre los receptores 5HT₂.

Los pocos trabajos que estudiaron las diferencias farmacocinéticas en función del sexo hallaron que las mujeres tienen menor aclaramiento de litio y que presentan más variaciones, en algunos casos asociadas al ciclo menstrual. Existen pocos estudios sobre diferencias de sexo en la respuesta a los eutimizantes: Viguera y col. analizaron los resultados de 17 estudios que permitían evaluar las discrepancias en función del sexo en la respuesta al litio en pacientes con un trastorno afectivo mayor y no hallaron diferencias significativas en la tasa de respuesta a corto y a largo plazo.

Un estudio sobre la eficacia del valproato en el trastorno bipolar observó que los hombres respondían mejor que las mujeres a los efectos de profilaxis de las depresiones.

SIIC: ¿Qué diferencias se destacan en la respuesta al tratamiento con antipsicóticos?

JUR: La mayor parte de los estudios sobre diferencias de respuesta al tratamiento se realizaron con los antipsicóticos típicos o de primera generación y sugieren que las mujeres jóvenes requieren dosis más bajas de medicación que los hombres; mientras que las mujeres posmenopáusicas necesitan dosis más elevadas que los hombres. Una de las posibles explicaciones de estas diferencias son los cambios en los niveles de estrógenos. Numerosos estudios encuentran que las mujeres con esquizofrenia responden de forma más rápida y presentan un índice de respuesta más elevado a los antipsicóticos típicos que los hombres.

Se realizaron pocas investigaciones con los antipsicóticos atípicos. Algunos estudios efectuados en pacientes refractarios sugirieron que las mujeres respondían peor a la clozapina que los hombres. También se comparó la respuesta a la olanzapina y al haloperidol entre mujeres y hombres con esquizofrenia y se descubrió que las mujeres respondían mejor a la olanzapina, independientemente de la duración de la enfermedad; además, las mujeres premenopáusicas reaccionaron mejor que las posmenopáusicas tanto al haloperidol como a la olanzapina. Por otro lado, no se encontraron diferencias en la respuesta a la risperidona en función del sexo.

