

Expertos Invitados

● O PRURIGO ESTRÓFULO EM CRIANÇAS COM INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E A ASSOCIAÇÃO INVERSA COM GRAU DE IMUNOCOMPROMETIMENTO



Columnista Experta de SIIC
Dra. Vânia Oliveira de Carvalho

Professor colaborador. Dermatopediatria., Curitiba, Brasil

Introdução

A síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immunodeficiency syndrome - AIDS*) tornou-se epidêmica no mundo.¹ Diversos sistemas do organismo podem ser acometidos pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e as lesões de pele foram observadas desde as primeiras descrições da AIDS,² como uma manifestação inicial da doença ou evidência de deterioração do sistema imunológico³ e ainda podem indicar fenômeno de reconstituição imunológica.⁴ Diversos autores têm demonstrado que as dermatoses têm elevada prevalência e incidência nos pacientes pediátricos com AIDS. Estas doenças apresentam-se com lesões atípicas, recorrentes e diretamente relacionadas com as categorias clínico-imunológicas graves^{3,5,6} e carga viral acima de 100 000 cópias/ml.⁶

Estes achados podem ser explicados pelas alterações imunológicas e nutricionais causadas pela AIDS, que são mais pronunciadas nos pacientes com doença avançada.⁷ Tais alterações imunológicas ocorrem mesmo nos estágios precoces da infecção pelo HIV. Dentre elas temos as mudanças no perfil Th1 para Th2 que tem sido descrito em pacientes com infecção por esse retrovírus. Estas modificações imunológicas podem ter um papel importante nas manifestações clínicas que ocorrem no curso da AIDS, podendo facilitar a ocorrência de manifestações alérgicas nos estágios iniciais da infecção pelo HIV em indivíduos geneticamente predispostos.^{8,9}

O prurigo estrófulo é uma dermatose comum em crianças, causada por uma reação de hipersensibilidade a picadas de insetos. Vários mecanismos imunológicos parecem estar envolvidos na sua fisiopatologia. Hipersensibilidade tipo I, III e IV parece participar em diferentes fases de desenvolvimento da lesão e, portanto, pode depender de uma alteração imunológica tanto de mecanismos Th1 e Th2. Em crianças infectadas pelo HIV esta doença é mais prevalente, como foi observado em alguns estudos de séries de pacientes pediátricos,^{6,10} e parece ser mais freqüente no Brasil.¹¹

Uma vez que ambas as doenças dependem de alterações do balanço imunológico, delineou-se este estudo com o objetivo de avaliar a freqüência do prurigo estrófulo em um grupo de crianças infectadas pelo HIV e sua distribuição conforme as categorias imunológicas e a carga viral.

Método

Estudo prospectivo, transversal, realizado no período de março 1998 a junho de 2004, no Hospital das Clínicas de Curitiba-PR, Brasil. O estudo obteve a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos e consentimento de todos os responsáveis pelos pacientes.

Todos os pacientes que neste período consultaram no Serviço de Infectologia Pediátrica com diagnóstico de infecção pelo HIV, baseados em critérios do Ministério da Saúde brasileiro,¹² foram incluídos. Um protocolo especialmente delineado para a pesquisa foi preenchido com dados

epidemiológicos como sexo, idade e forma de transmissão do HIV. Os pacientes foram avaliados pelo Serviço de Dermatologia Pediátrica para detecção de alterações dermatológicas. No momento de entrada no protocolo, um exame dermatológico completo foi realizado mesmo que não houvesse queixa de doença de pele. Todas as observações de prurigo estrófulo foram registradas. Nestes casos, o diagnóstico da dermatose foi determinado por critérios clínicos e epidemiológicos de prurigo estrófulo. E em caso de dúvida, foi realizado estudo histopatológico da lesão. O número de linfócitos T CD4⁺ foi determinado pela técnica de imunofluorescência por citometria de fluxo e o número de cópias virais do HIV pela técnica de NASBA. As crianças tiveram sua capacidade imunológica determinada pelo número de linfócitos T CD4⁺ no momento mais próximo do exame dermatológico, não mais de 2 meses antes ou depois, da entrada no protocolo. A partir destes dados, os pacientes foram estratificados segundo critérios de classificação imunológica preconizados pelo *Centers for Diseases Control and Prevention*,¹³ em 1) ausência de imunossupressão, 2) imunossupressão moderada e 3) imunossupressão grave. O número de linfócitos T CD4⁺ e o logaritmo da carga viral foram correlacionados com o diagnóstico de prurigo estrófulo. Os dados foram expressos em média \pm desvio padrão da média quando adequado e a análise foi realizada através do programa JMP 5.01[®]. Os testes de qui-quadrado e 't' de Student foram aplicados para avaliar dados paramétricos ou dicotômicos, respectivamente. O teste de Kruskal-Wallis foi usado para dados não paramétricos. Em todos os testes estatísticos foi considerado como significante $p < 0.05$.

Resultados

Durante o estudo, 127 pacientes com idade inferior a 14 anos tiveram o diagnóstico de infecção pelo HIV. A média de idade foi de 3.8 anos variando de 3 meses até 13.9 anos. Quarenta pacientes (31%) tinham idade entre 3 e 24 meses, trinta e sete casos (29%) entre 25 e 48 meses, vinte e oito pacientes (22%) com 49 até 96 meses, vinte e um casos (16%) de 97 até 144 meses e dois pacientes (1%) com mais de 145 meses. Setenta pacientes (55%) eram do sexo feminino. A transmissão do HIV foi perinatal em 125 casos, por transfusão sanguínea em 1 e pelo leite da avó materna (mãe HIV negativa) em 1 caso. A distribuição dos atendimentos nas estações do ano foi de 25 (20%) casos no verão, 27 (21%) na primavera, 39 (31%) no outono e 36 (28%) no inverno. Quanto aos valores de linfócitos T CD4⁺, cinquenta e um pacientes (40%) foram classificados na categoria imunológica 1 (sem imunossupressão), quarenta e cinco (36%) na 2 (imunossupressão moderada) e trinta e um (24%) na categoria 3 (imunossupressão grave). O logaritmo da carga viral variou de indetectável até 7 com média de 4.6 ± 1.1 ($n = 119$). O prurigo estrófulo foi observado num total de trinta e três pacientes (26% do total), dentre eles dezessete (51%) eram do sexo feminino. A média de idade dos pacientes com prurigo foi de 2.9 ± 1.9 anos e daqueles pacientes sem esta dermatose foi de 4.2 ± 2.9 anos (teste t de Student, $p < 0.001$; figura 1).

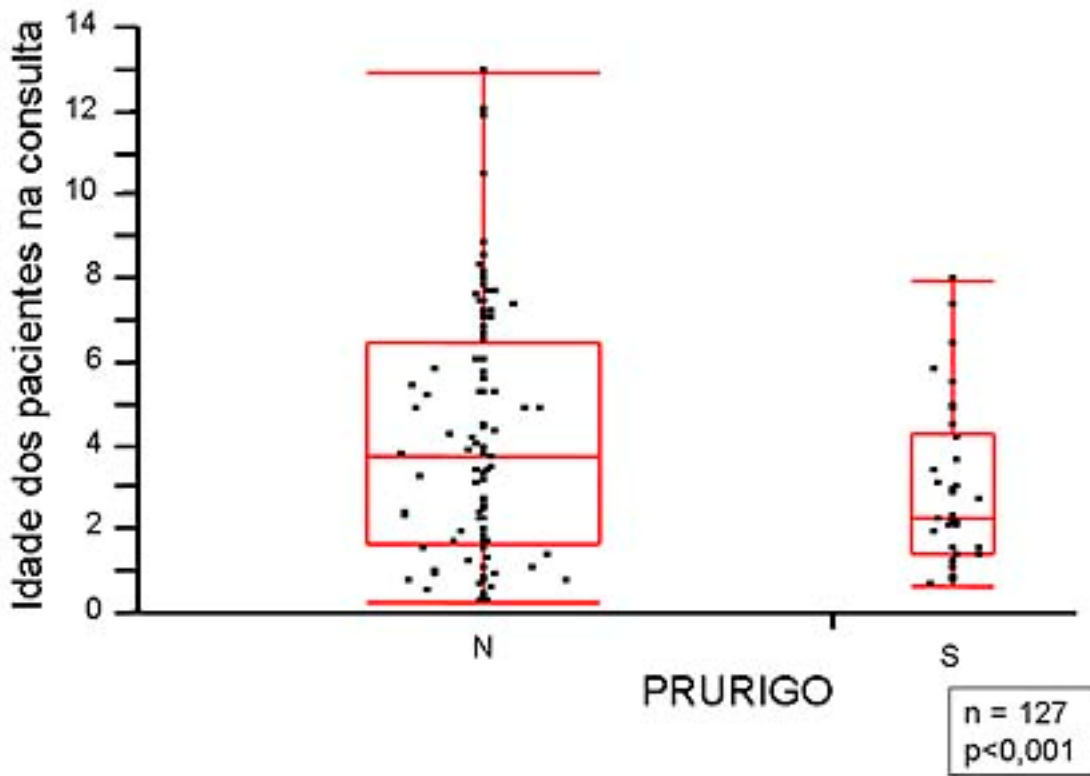


Figura 1. Análise da média de idade dos pacientes com prurigo estrófulo comparada com a média de idade dos pacientes sem esta dermatose.

Quando comparada à distribuição do total de atendimentos nas estações do ano com a distribuição dos atendimentos em que havia prurigo estrófulo houve diferença ($\chi^2 = 31$; $p = 0.001$). As avaliações com esta dermatose foram predominantemente diagnosticadas no verão com dezesseis pacientes (49%) registrados nesta estação. Outros dez casos (30%) na primavera, cinco (15%) no outono e dois casos (6%) no inverno (figura 2).

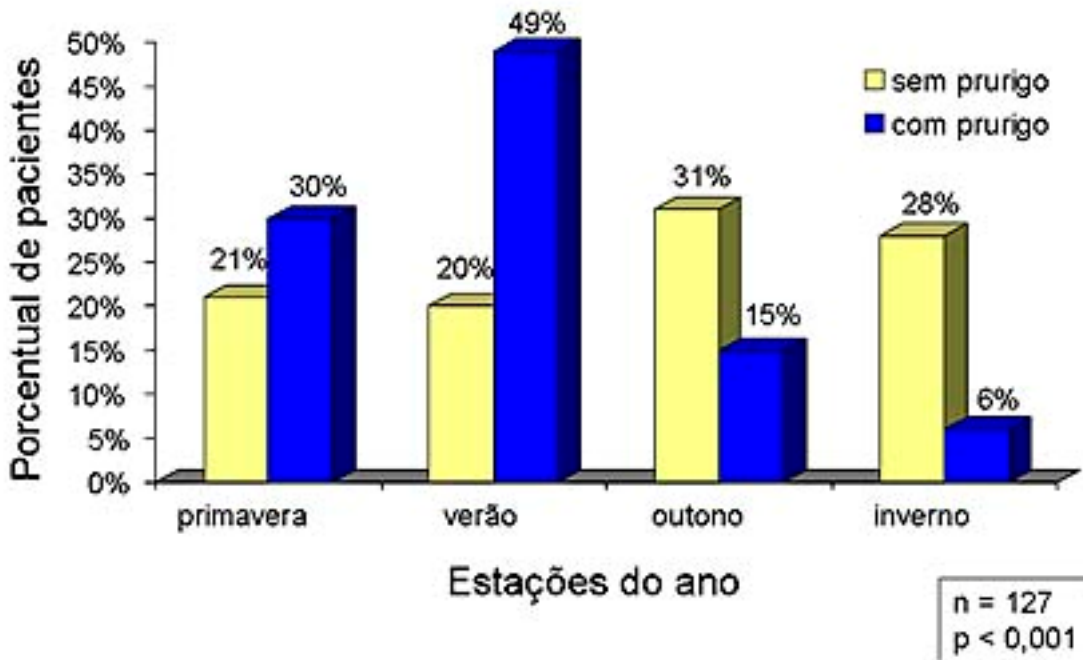


Figura 2. Distribuição da porcentagem de pacientes com e sem prurigo estrófulo conforme as estações do ano.

Quando comparada com a distribuição do total de pacientes nas categorias imunológicas houve predomínio dos casos de prurigo associados com as categorias sem imunodeficiência ($\chi^2 = 10$ e $p < 0,006$; figura 3). Dezesete casos (52%) foram classificados na categoria 1, quatorze pacientes (42%) na categoria imunológica 2 e apenas dois casos (6%) na categoria 3.

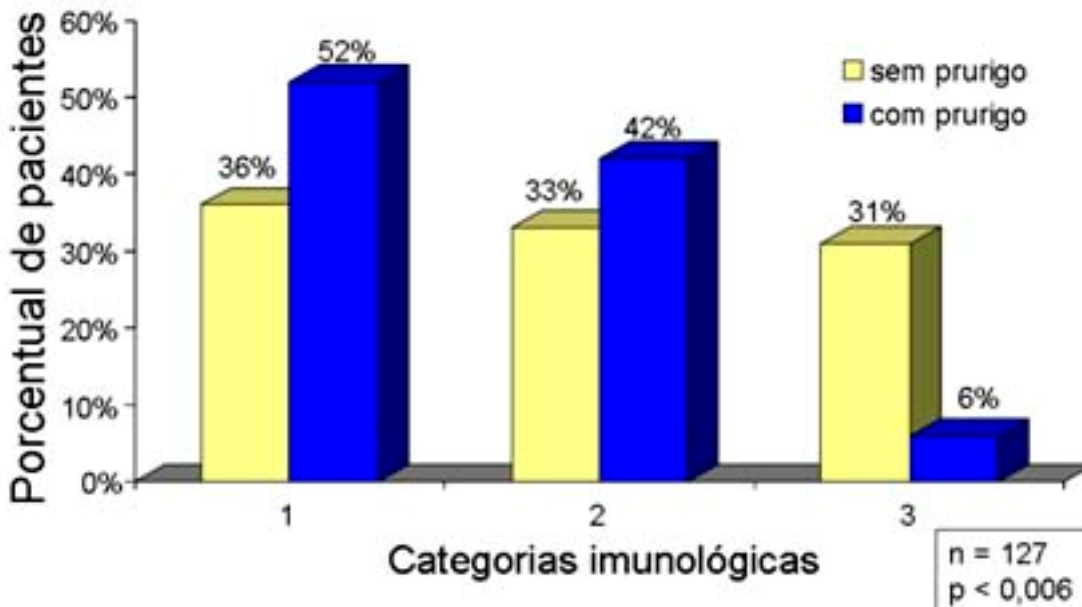


Figura 3. Distribuição da porcentagem de pacientes com e sem prurigo conforme as categorias imunológicas.

O valor médio dos níveis de linfócitos T CD4⁺ dos pacientes com prurigo estrófulo foi de 1 137/mm³ e daqueles sem esta dermatose foi de 821/mm³, com diferença significativa (test t Student; p < 0.001; figura 4).

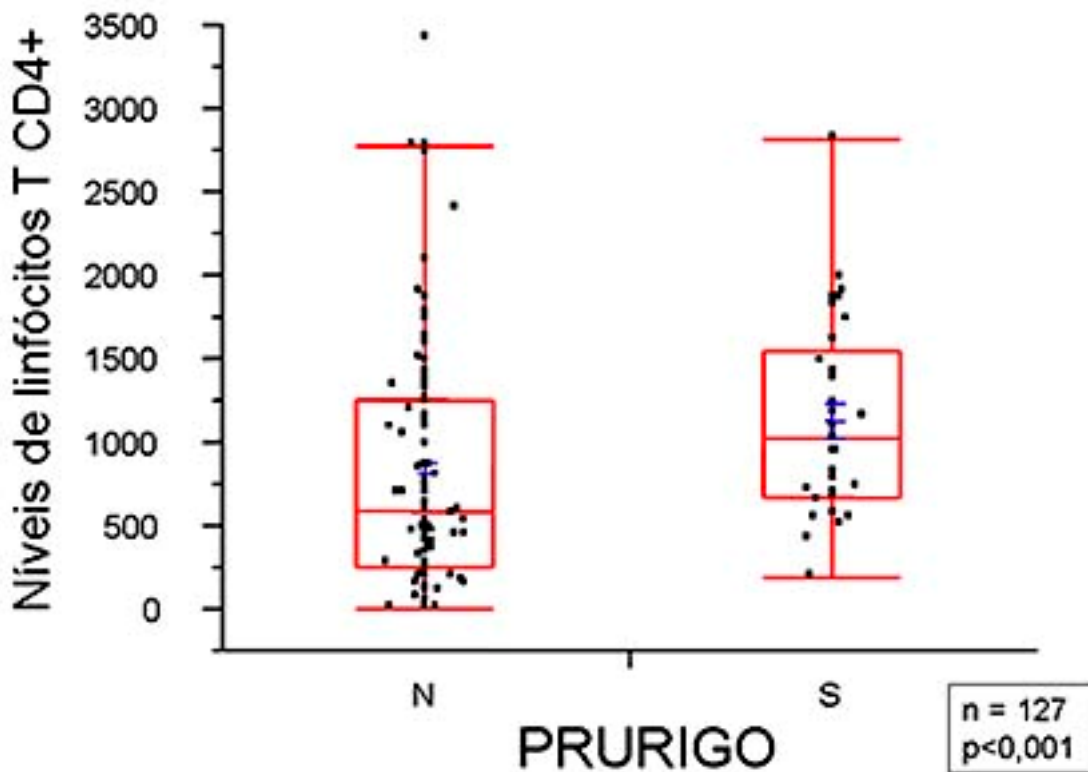


Figura 4. Comparação da distribuição dos níveis de linfócitos T CD4⁺ nos pacientes com e sem prurigo estrófulo.

O logaritmo da carga viral foi de 4.5 ± 1 nos pacientes com prurigo e 4.6 ± 1 naqueles sem prurigo. Não houve diferença significativa em relação à distribuição dos casos com e sem prurigo conforme o logaritmo da carga viral (Kruskal-Wallis p = 0.37).

Estudo histopatológico das lesões foi realizado em 4 pacientes, e evidenciou: epiderme com paraceratose, espongirose, acantose acentuada e queratinócitos preservados na camada basal; derme com papilomatose moderada, infiltrado inflamatório monomorfonuclear com predomínio de linfócitos e eosinófilos cuja quantidade variou de poucos até muitos. Todos os achados podem ser considerados compatíveis com o diagnóstico de prurigo estrófulo.

Discussão

Sabe-se que o prurigo estrófulo é uma dermatose comum na infância e sua imunofisiopatologia é explicada por reações de hipersensibilidade, desencadeada por picadas de insetos sugadores de sangue, como culicídeos do gênero *Culex* (mosquitos) e os sifonápteros (pulgas).¹⁴

O diagnóstico é baseado na presença de lesões papulares, edematosas, eritematosas, com distribuição linear, aos pares e muito pruriginosas. Esse último sintoma leva a modificação traumática e a conseqüente escoriação. As lesões evoluem de forma crônica ou recorrente, caracterizadas por profusão de lesões com facilidade de impetiginação e por deixar cicatrizes hipercrômicas.¹⁵

O prurigo estrófulo é mais freqüente nas regiões de clima quente e úmido, ou seja, em países tropicais e subtropicais, pois os ovos dos insetos necessitam de calor e umidade para transformar-se em larvas. Por esse mesmo motivo apresenta características sazonais com prevalência nos meses de verão e outono.¹⁶ No presente estudo, a maior prevalência do prurigo estrófulo ocorreu nos períodos mais quentes do ano mesmo em uma população HIV positivo com efeitos sobre o

sistema imune. A sazonalidade da observação reforça a hipótese de que as lesões dos pacientes em questão tenham sido provocadas por picada de insetos, e isso tem importância quando se considera que o diagnóstico dessa dermatose é basicamente clínico.

A média de idade de 3 anos, verificada nas avaliações dos casos de prurigo estrófulo no presente estudo, é semelhante à descrita na literatura sobre crianças sem infecção pelo HIV nas quais a forma clássica dessa dermatose ocorre entre 2 e 5 anos de idade.¹⁷ Antes do primeiro ano de vida o prurigo é pouco observado, pois inúmeras picadas sucessivas são necessárias para que ocorra a sensibilização do sistema imune, e o paciente passe a apresentar lesão. Parte deste processo também se deve ao amadurecimento imunológico que ocorre progressivamente com o crescimento da criança.^{18,19} Na maioria dos casos, após os 8 anos, a doença cessa suas manifestações, pois as inúmeras picadas ao longo do tempo promovem a perda da resposta de hipersensibilidade.¹⁵

A literatura demonstra que, em crianças não infectadas pelo HIV, o prurigo estrófulo é doença freqüente e representa 13% das consultas dermatológicas.²⁰ Neste estudo observamos uma incidência um pouco maior de prurigo estrófulo, no entanto existe a limitação de não avaliar um grupo controle. Entretanto, isso pode indicar a possibilidade da alteração imunológica desta população aumentar a prevalência de dermatoses por hipersensibilidade.²¹

Lim et al.³ e El Hachem et al.,²² em estudo longitudinal e transversal, respectivamente, sobre dermatoses nas crianças com infecção pelo HIV, não observaram casos dessa dermatose; no entanto Lèauté-Labréze et al.⁶ referem 12 casos em 35 pacientes na França, e Forsea et al.,¹⁰ na Romênia, citam 18% de prurigo em sua amostra. Essas discrepâncias podem ser explicadas pela sazonalidade desta dermatose e fatores genéticos e ou epidemiológicos da população estudada. Esses autores não avaliaram associação desta dermatose com as categorias imunológicas dos pacientes.

Rangel et al.,²³ no Rio de Janeiro, avaliando crianças com infecção pelo HIV, consideraram o prurigo estrófulo a dermatose mais comum, com 30% de pacientes afetados. Em estudo longitudinal realizado no Serviço de Infectologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Curitiba em 40 crianças com infecção pelo HIV, o prurigo estrófulo afetou 52% dos pacientes e predominou na categoria imunológica 1.²¹

Apesar do pequeno número de estudos publicados, essas observações demonstram a elevada prevalência do prurigo estrófulo nas crianças com infecção pelo HIV, mais alta que na população não infectada, sobretudo em estudos realizados no Brasil. Esta observação pode indicar que exista predisposição genética do hospedeiro associada a um ambiente propício para a proliferação de artrópodes.

Os mecanismos imunológicos envolvidos na reação a picadas de inseto ainda não foram totalmente elucidados, mesmo em crianças sem infecção pelo HIV. Evidências apontam para uma reação de hipersensibilidade tipo I (mediada por IgE) em resposta aos antígenos presentes na saliva do inseto, que são depositados na pele no momento da picada.¹⁵ Entretanto, outros relatos demonstram de maneira inequívoca que há também a participação de resposta de hipersensibilidade mediada por células T.^{24,25} A reação tardia que ocorre 20 a 24 horas após a picada do inseto, e que consiste em pápula ou placa pruriginosa, é uma reação de hipersensibilidade do tipo IV, e por isso pode persistir por dias.^{15,24} Com relação à polarização dos linfócitos T, há aparente mudança de um perfil predominantemente Th2 para um perfil Th1 nas fases de evolução do prurigo estrófulo. Por conseguinte o prurigo estrófulo é doença diretamente dependente de mecanismos imunológicos. Não obstante, o paciente com infecção pelo HIV apresenta alterações imunológicas que parecem interferir no desenvolvimento da dermatose.

A infecção pelo HIV está associada não só a uma ativação da imunidade humoral (hipergamaglobulinemia), como também a alteração nas reações de hipersensibilidade mediada por células nas fases iniciais da AIDS. Sabe-se que há modificações no padrão de resposta Th1 para Th2.^{26,27}

Um maior número de doenças alérgicas observado na infecção pelo HIV parece ser decorrente do aumento das citocinas do tipo 2 e do aumento da IgE.²⁸ No entanto, uma resposta Th2 protetora não parece ser fenômeno que ocorra em todos os pacientes com infecção pelo HIV. Várias evidências indicam que alguns indivíduos infectados pelo vírus apresentam um tipo de resposta Th2 crônica e sustentada, que provavelmente ocorreria por suas características genéticas ou pelas condições do ambiente. Por exemplo, indivíduos que vivem em áreas infestadas por helmintos. Além do mais, por excessiva ativação do linfócito Th2, tais pacientes poderiam apresentar maior replicação do HIV, e assim, progredir mais rapidamente para a imunossupressão grave.²⁹

A influência do padrão predominante Th2 na AIDS para evolução da doença é controverso na criança. Um fator protetor foi proposto pela observação de uma criança, com síndrome hiper-IgE e infecção pelo HIV, que apresentou padrão de evolução de progressor lento. Por isso não se pode considerar que todo paciente com IgE aumentada irá apresentar pior evolução quando infectado pelo HIV.^{30,31}

Outro exemplo do provável papel protetor da IgE na infecção pelo HIV é descrito num estudo de 30 crianças com infecção pelo HIV, no qual 7 tinham IgE aumentada, com níveis baixos de CD4 em 71% dos casos, mas não apresentavam infecção oportunista nem falência de crescimento quando comparadas a outras crianças sem IgE aumentada.⁹

Como consequência dessas observações, é possível considerar que a alteração imune causada pelo HIV predisponha ao desenvolvimento de doenças alérgicas nos doentes com perfil genético para atopia nas fases iniciais da infecção. Essa predisposição tenderia a diminuir com a progressão da infecção, pois a capacidade imune de ativação seria necessária para a resposta a alérgenos e para o desenvolvimento de reações alérgicas, mas esta encontra-se reduzida nas fases de maior imunossupressão.²⁸

Sabe-se que o tratamento antiretroviral induz na criança uma reposição celular por produção tímica.³² Essa reposição ocorre com clones virgens, o que, portanto explica a perda do perfil de memória.^{32,33} Entretanto, para alérgenos ambientais que são promotores das hipersensibilidades, a exposição antigênica é contínua.³⁴ Assim, rapidamente os clones produzidos no timo são novamente ativados, e novos T de memória de ação estão presentes na circulação.

Portanto, pode-se considerar que a reconstituição imune se realiza em ordem inversa à da perda imunológica promovida pelo HIV, principalmente para antígenos ambientais e auto-antígenos, daí por que, durante a reconstituição, o paciente poderá voltar a apresentar dermatoses inflamatórias que estão associadas às fases iniciais da infecção pelo HIV e que não mais estavam ocorrendo por ausência de célula efetora nas fases finais de imunossupressão.

Um indicador dessa inversão, promovida pela reconstituição imune, é a doença da restauração imune, que tem sido observada em adultos e crianças que apresentam melhora clínica e imunológica após uso de tratamento anti-retroviral efetivo. Quando se manifesta na pele, representa o retorno de uma dermatose que não se manifestava mais, talvez por falta de célula imune de ação, e que retorna quando os parâmetros imunológicos voltam a melhorar induzidos pelo tratamento. A resposta imune é tão exacerbada e sem mecanismos de regulação que causa a doença.³⁵

Além das doenças infecciosas, as doenças mediadas por mecanismos de hipersensibilidade também podem ser manifestação de restauração imune, como a reativação de hipersensibilidade a picadas de insetos em adultos, semanas a meses após início do tratamento com zidovudina,³⁶ o que provavelmente se deve ao aumento da função de células T, consequente ao tratamento anti-retroviral.³⁷

Neste estudo houve associação de maior número de casos de prurigo estrófulo nos indivíduos cujo sistema imunológico ainda não se encontrava muito modificado. Esses dados estão de acordo com aqueles da literatura que apontam para a maior ocorrência de atopia nas fases iniciais da AIDS.²⁸ Esse conjunto de fatos ocorre porque a imunidade celular é perdida inicialmente com o aumento concomitante da imunidade humoral, seguido de uma progressiva perda de ambas as respostas no final da evolução da AIDS.

Nos adultos com infecção pelo HIV é descrita uma manifestação clínica que apresenta semelhanças com o prurigo. Trata-se da erupção papular pruriginosa ou *pruritic papular eruption* (PPE). Na fisiopatologia do PPE, uma hipótese é a reativação das manifestações de hipersensibilidade a picadas de insetos induzida pela alteração de imunorregulação das células T.^{38,39}

A PPE ocorre principalmente em residentes em países tropicais e subtropicais, com incidência que pode variar de 12%⁴⁰ a 50%.^{17,41} Sua maior prevalência, em determinadas regiões geográficas, pode estar relacionada a características genéticas do hospedeiro, ou ainda, aos antígenos dos artrópodes que podem ser mais indutores de reação em determinadas áreas geográficas.³⁹ Alguns autores têm associado PPE com categorias de maior imunossupressão.⁴² No entanto, estudo de citocinas nos pacientes com PPE e infecção pelo HIV indica que essa dermatose tem maior possibilidade de manifestação nas fases precoces da infecção pelo HIV.⁴³

A maioria dos autores que avaliou dermatoses em crianças não encontrou PPE.^{3,21,22} Poucos descrevem essa dermatose na faixa etária pediátrica,⁴⁴ e quando investigado, a histologia do PPE nesta faixa etária foi sugestiva de prurigo estrófulo.⁴⁵

De maneira geral, o médico não pensa em investigar a possibilidade de infecção pelo HIV perante uma manifestação de hipersensibilidade como o prurigo estrófulo. Esse paradoxo encontra explicação na alteração imune nas fases precoces da infecção pelo HIV, que causa diversas modificações imunes antes da imunossupressão. A elevada prevalência de prurigo estrófulo observada na população estudada indica que, em crianças que apresentem essa dermatose de maneira exuberante e recorrente, a possibilidade de infecção pelo HIV não deve ser descartada quando existir evidências epidemiológicas de transmissão deste retrovírus.

Conclusões

Os dados observados sugerem que as modificações imunológicas nas categorias imunológicas "sem imunossupressão" da AIDS na infância favorecem o desenvolvimento de hipersensibilidade à picada dos insetos. Entretanto, à medida que ocorre uma perda da resposta imunológica, ocorre uma diminuição progressiva do desenvolvimento de hipersensibilidades neste grupo. Assim, estudos neste pacientes podem favorecer o entendimento dos mecanismos imunofisiopatológicos da hipersensibilidade à picada de insetos.

BIBLIOGRAFIA

1. Novelli VM. Assessing prognosis in infants infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1996; 129(5):623-5.
2. Uthayakumar S, Nandwani R, Drinkwater T, Nayagam AT, Darley CR. The prevalence of skin disease in HIV infection and its relationship to the degree of immunosuppression. *Br J Dermatol* 1997; 137(4):595-8.
3. Lim W, Sadick N, Gupta A, Kaplan M, Pahwa S. Skin diseases in children with HIV infection and their association with degree of immunosuppression. *Int J Dermatol* 1990; 29(1):24-30.
4. King MD, Reznik DA, O'Daniels CM, Larsen NM, Osterholt D, Blumberg HM. Human papillomavirus-associated oral warts among human immunodeficiency virus-seropositive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: an emerging infection. *Clin Infect Dis* 2002; 34(5):641-8.
5. El Hachem M, Bernardi S, Pianosi G, Krzysztowiak A, Livadiotti S, Gattinara GC. Mucocutaneous manifestations in children with HIV infection and AIDS. *Pediatr Dermatol* 1998; 15(6):429-34.
6. Lèauté-Labréze C, Niamba P, Douard D, Taïeb A. Cutaneous manifestations of paediatric HIV infection: a cohort study of 35 patients. *Ann Dermatol Venerol* 1998; 125(S1P2):80.
7. Wiznia AA, Lambert G, Pavlakis S. Pediatric HIV infection. *Med Clin North Am* 1996; 80(6):1309-36.
8. Clerici M, Fusi ML, Ruzzante S, Piconi S, Biasin M, Arienti D, et al. Type 1 and type 2 cytokines in HIV infection - a possible role in apoptosis and disease progression. *Ann Med* 1997; 29(3):185-8.
9. Secord EA, Kleiner GI, Auci DL, Smith-Norowitz T, Chice S, Finkielstein A, et al. IgE against HIV proteins in clinically healthy children with HIV disease. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(5 Pt 1):979-84.
10. Forsea D, Madarescu M, Strauss L, Petrea S, Tiplica S, Popescu C, Iacobescu R. Cutaneous manifestations in AIDS children. *Ann Dermatol Venerol* 1998; 125(S1P3):80-1.
11. Orozco Y, Cafe E. Skin manifestations in children HIV positive update. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129(15):813.
12. Ministério da Saúde. Brasil. Programa Nacional de DST e Aids. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2004.
13. Centers for disease Control. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43 (RR-12):1-19.
14. Martins ER, Ourici A, Chigros B. Prurigo estrófulo. *Alerg Pediatr* 1989; 3:5-8.
15. Stibich AS, Scharzt RA. Papular urticaria. *Cutis* 2001; 68(2):89-91.
16. Maunder JW. In: Harper J, Orange A, Prose N. Text book of pediatric dermatology. 1 ed. United Kingdom: Blackwell Science; 2000.
17. Pradinaud R, Sainte-Marie D, Strobel M, Degarve B, Roul S. Le prurigo en milieu tropical. Importance de son association avec l'infection a VIH. *Bull Soc Pathol Exot* 1993; 86(5 Pt 2):512-6.
18. Protonotariou E, Malamitsi-Puchner A, Rizos D, Sarandakou A, Makrakis E, Salamolekis E. Alterations in Th1/Th2 cytokine concentrations in early neonatal life. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14(6):407-10.
19. Rich RR, Fleisher TT, Shearer WT, Kotizn BL, Schroeder HW, Jr. Clinical immunology principles and practice 2nd ed. New York: C.V. Mosby; 2001.
20. Mahe A, Cisse I, Faye O, N'Diaye HT, Niamba P. Skin diseases in Bamako (Mali). *Int J Dermatol* 1998; 37(9):673-6.
21. Carvalho VO, Flenick LTM, Taniguchi K, Marinoni LP, Giraldo S, Bertogna J. Alterações dermatológicas em crianças com AIDS e sua relação com categorias clínico-imunológicas e carga viral. *An Bras Dermatol* 2003; 78(6):679-92.
22. El Hachem M, Tudor G, Matusa R, Pascu R, Borguense L, Cristini S, Castelli I, Gattinara G. Mucocutaneous infections in Romanian HIV infected children: medical and surgical treatment of 400 cases. *Ann Dermatol Venerol* 1998; 125(S1P4):81.
23. Rangel GV, Rubini NPM, Leal DWC, Cordovil AVDP, Arabe J, Capelo, AV. Manifestações mucocutâneas na AIDS pediátrica. Programa oficial do VII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia em Pediatria; 1999; Brasília, Brasil; 1999. p. 123.
24. Garcia E, Halpert E, Rodriguez A, Andrade R, Fiorentino S, Garcia C. Immune and histopathologic examination of flea

- bite-induced papular urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92(4):446-52.
25. Shibasaki M, Sumazaki R, Takita H. Hypersensitive reactions to mosquito bites in congenital agammaglobulinemia. *Ann Allergy* 1986; 56(1):81-4.
26. Clerici M, Shearer GM. The Th1-Th2 hypothesis of HIV infection: new insights. *Immunol Today* 1994; 15(12):575-81.
27. Becker Y. The changes in the T helper 1 (Th1) and T helper 2 (Th2) cytokine balance during HIV-1 infection are indicative of an allergic response to viral proteins that may be reversed by Th2 cytokine inhibitors and immune response modifiers—a review and hypothesis. *Virus Genes* 2004; 28(1):5-18.
28. Corominas M, García JF, Mestre M, Fernández Viladrich P, Buendía E. Predictors of atopy in HIV-infected patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84(6):607-11.
29. Romagnani S, Maggi E. Th1 versus Th2 responses in AIDS. *Curr Opin Immunol* 1994; 6(4):616-22.
30. Lyamuya EF, Matee MI, Kasubi M, Scheutz F. Immunoglobulin profile in HIV-1 infected children in Dar es Salaam. *East Afr Med J* 1999; 76(7):370-5.
31. Seroogy CM, Wara DW, Bluth MH, Dorenbaum A, White C, Durkin HG, et al. Cytokine profile of a long-term pediatric HIV survivor with hyper-IgE syndrome and a normal CD4 T-cell count. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(5):1045-51.
32. Douek DC, Koup RA, McFarland RD, Sullivan JL, Luzuriaga K. Effect of HIV on thymic function before and after antiretroviral therapy in children. *J Infect Dis* 2000; 181(4):1479-82.
33. Feeney ME, Draenert R, Roosevelt KA, Pelton SI, McIntosh K, Burchett SK, et al. Reconstitution of virus-specific CD4 proliferative responses in pediatric HIV-1 infection. *J Immunol* 2003; 171(12):6968-75.
34. Roberts G, Peckitt C, Northstone K, Strachan D, Lack G, Henderson J, et al. Relationship between aeroallergen and food allergen sensitization in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(7):933-40.
35. Tangsinmankong N, Kamchaisatian W, Lujan-Zilbermann J, Brown CL, Sleasman JW, Emmanuel PJ. Varicella zoster as a manifestation of immune restoration disease in HIV-infected children. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(4):742-6.
36. Diven DG, Newton RC, Ramsey KM. Heightened cutaneous reactions to mosquito bites in patients with acquired immunodeficiency syndrome receiving zidovudine. *Arch Intern Med* 1988; 148(10):2296.
37. Sempowski GD, Hicks CB, Eron JJ, Bartlett JA, Hale LP, Ferrari G, et al. Naive T cells are maintained in the periphery during the first 3 months of acute HIV-1 infection: Implications for analysis of thymus function. *J Clin Immunol* 2005; 25(5):462-72.
38. Sundharam JA. Pruritic skin eruption in the acquired immunodeficiency syndrome: arthropod bites? *Arch Dermatol* 1990; 126(4):539.
39. Resneck JS, Jr., Van Beek M, Furmanski L, Oyugi J, LeBoit PE, Katabira E, et al. Etiology of pruritic papular eruption with HIV infection in Uganda. *JAMA* 2004; 292(21):2614-21.
40. Rosatelli JB, Machado AA, Roselino AM. Dermatoses among Brazilian HIV-positive patients: correlation with the evolutionary phases of AIDS. *Int J Dermatol* 1997; 36(10):729-34.
41. Liautaud B, Pape JW, DeHovitz JA, Thomas F, LaRoche AC, Verdier RI, et al. Pruritic skin lesions. A common initial presentation of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1989; 125(5):629-32.
42. Muhammad B, Eligius L, Mugusi F, Aris E, Chale S, Magao P, et al. The prevalence and pattern of skin diseases in relation to CD4 counts among HIV-infected police officers in Dar es Salaam. *Trop Doct* 2003; 33(1):44-8.
43. Aires JM, Rosatelli JB, de Castro Figueiredo JF, Roselino AM. Cytokines in the pruritic papular eruption of HIV. *Int J Dermatol* 2000; 39(12):903-6.
44. Wananukul S, Thisyakorn U. Mucocutaneous manifestations of HIV infection in 91 children born to HIV-seropositive women. *Pediatr Dermatol* 1999; 16(5):359-63.
45. Wananukul S, Deekajorndech T, Panchareon C, Thisyakorn U. Mucocutaneous findings in pediatric AIDS related to degree of immunosuppression. *Pediatr Dermatol* 2003; 20(4):289-94.

LOS RESULTADOS DE LA ADMINISTRACION DE SECRETINA PARA TRATAR EL AUTISMO SE RELACIONARIAN CON LAS CARACTERISTICAS DE CADA PACIENTE



Columnista Experta de SIIC
Dra. Janet Kern

Assistant Professor. Psychiatry/Neuroscience, Dallas, EE.UU.

Autismo

El autismo es un trastorno grave del desarrollo neurológico que dura toda la vida y se caracteriza por dificultades en diversos dominios.¹ Esta enfermedad limita la capacidad del paciente para funcionar con normalidad. Entre los aspectos principales de este trastorno multifacético se incluyen las anomalías conductuales, las limitaciones sociales, las anomalías en el procesamiento sensorial y las alteraciones en la capacidad de comunicación.

Según la *Autism Society of America* (ASA), actualmente el autismo es considerado una epidemia. Hoy por hoy se cree que un millón y medio de estadounidenses –incluidos niños y adultos–

padecen autismo. Desgraciadamente, dicho número se incrementa.

El autismo es un trastorno de etiología diversa y no existe un marcador biológico para su diagnóstico o un examen para distinguir a los sujetos autistas con precisión y seguridad.² Actualmente se estima que en la susceptibilidad al autismo están involucrados más de 15 genes.³ La relación entre el autismo y las alteraciones en la respuesta inmune fue señalada en un estudio efectuado recientemente, en el cual se informó un aumento en los niveles de citoquinas en niños con trastornos incluidos en el espectro del autismo.⁴ En un estudio efectuado en adolescentes con autismo se informó la presencia de un grupo de anomalías cerebrales estructurales junto con un agrandamiento significativo del volumen de la sustancia gris.⁵ No obstante, también se sugirió la asociación con otros factores ambientales como el mercurio⁶ y con la exposición materna durante la gestación.⁷

Se desconoce el modo de inicio del autismo y de las anomalías del crecimiento y desarrollo cerebral en esta enfermedad. Actualmente ciertos expertos como Bauman y col.⁸ proponen que el inicio de los trastornos neurológicos es prenatal y tiene lugar antes de las 30 semanas de gestación. No obstante, los padres de los pacientes refieren tanto la presencia de irregularidades desde el nacimiento como un desarrollo normal hasta un determinado momento en el cual comienza la regresión o el deterioro. Esto se debería a la heterogeneidad de la población autista. Aunque no existe cura para el autismo, a lo largo de los años se evaluaron diferentes estrategias terapéuticas. Los tratamientos convencionales se centran en las intervenciones educativas o del desarrollo. En cambio, mediante las terapias complementarias y alternativas se pretende erradicar la causa.⁹ La secretina es una opción para el tratamiento del autismo que se popularizó luego de la atención generalizada proporcionada por los medios de comunicación. El interés en la administración de secretina para el tratamiento del autismo fue generado mediante un estudio efectuado por Horvath y col.¹⁰ en 1998. En este estudio, tres niños con autismo fueron sometidos a endoscopia debido a problemas de índole gastrointestinal y diarrea crónica. Antes de la infusión de secretina, se había evaluado el estado psicológico y el nivel de desarrollo de cada niño. Luego de la administración de secretina se efectuó una evaluación basada en las observaciones de los maestros y terapeutas, quienes no tenían conocimiento sobre el tratamiento con secretina, en un video en el cual se podía observar la conducta de los niños y en entrevistas a los padres. De acuerdo con los resultados, se observó una mejoría significativa en el lenguaje, la conducta y la capacidad de comunicación e interacción social.

El propósito del presente artículo es actualizar la primera revisión efectuada mediante la inclusión de estudios nuevos. En un principio, se discutirán brevemente los estudios en los cuales se examinaron los aspectos neurógenos de la secretina. Luego se analizarán los estudios en los cuales se evaluó la utilidad de la administración de secretina a los pacientes autistas.

Secretina

La secretina es una hormona gastrointestinal compuesta por 27 aminoácidos secretada en respuesta al pasaje de alimento por el intestino. La función principal de esta hormona es incrementar el volumen y el contenido de bicarbonato de los jugos pancreáticos. La secretina es una hormona puramente peptídica. Las formas sintéticas tienen secuencias de aminoácidos idénticas a la secretina humana o porcina. Las inyecciones de secretina están aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) para ser utilizadas *in vivo* para el diagnóstico de los trastornos gastrointestinales. Existen indicios crecientes acerca de la función adicional de la secretina en el sistema nervioso central. El interés en la secretina se intensificó debido a que en muchos estudios se demostró que puede atravesar la barrera hematoencefálica,¹¹ que tiene función de neuropéptido¹² y que es capaz de activar regiones cerebrales que incluyen las áreas que presentan anomalías en el autismo.¹³

Koves y col.¹² estudiaron la distribución de la inmunorreactividad de la secretina en el sistema nervioso de humanos, gatos y ratas mediante un enfoque inmunohistoquímico conocido como técnica ABC o método de inmunofluorescencia. Así, efectuaron el mapeo de los elementos de inmunorreactividad a la secretina en las ratas. La distribución hallada se comparó con aquella presente en los gatos y en los seres humanos. Se concluyó que, más allá del tracto gastrointestinal, existe síntesis de secretina en estructuras del sistema nervioso central como las células cerebelares de Purkinje, los núcleos cerebelares centrales, las células piramidales de la corteza motora, las células sensitivas primarias y algunas células de las estructuras límbicas. Koves y col. observaron que la secretina estaba presente en el sistema nervioso y en los ganglios

sensitivos de ratas, gatos y seres humanos. Este hallazgo sustenta el punto de vista que indica que la secretina no es solamente un péptido gastrointestinal, sino también un neuropéptido. En un estudio realizado por Kuntz y col.¹⁴ se investigó el efecto de la administración periférica de secretina en concentraciones similares a las de los aminoácidos extracelulares en el hipocampo de ratas. Con dicho objetivo, se aplicó la técnica de microdiálisis en el hipocampo de ratas con libertad de movimiento. Dicha técnica permite la determinación fehaciente de la concentración extracelular de los neurotransmisores cerebrales. Debido al supuesto papel del glutamato y el ácido gamma aminobutírico (GABA) en el autismo, se estudió el efecto producido por la secretina sobre dichos neurotransmisores. Se inyectó una dosis de 30 unidades clínicas (UC)/kg de peso corporal, correspondiente a 8.7 µg/kg de pentahidrocloruro de secretina. Luego de la inyección se observó, mediante la técnica de microdiálisis mencionada, un aumento de los niveles de glutamato y GABA. No obstante, ningún otro aminoácido se modificó. Los resultados de este estudio concuerdan con los hallazgos de Yung y col.,¹⁵ quienes informaron que la secretina facilita la neurotransmisión gabaérgica en el cerebelo de la rata.

Estudios sobre la efectividad de la administración de secretina para tratar el autismo

Desde 1998, luego de que en el estudio realizado por Horvath y col.¹⁰ se informó una mejoría en los niños con autismo que habían sido tratados con secretina, fueron llevados a cabo varios estudios. En la tabla 1 se resumen los resultados de los trabajos incluidos en la primera revisión efectuada.

Tabla 1: Resumen de los estudios e informes de casos que fueron incluidos en la primera revisión efectuada. Un resultado positivo se define como una mejoría en los síntomas centrales del autismo además de otras mejorías sintomáticas.

| Estudio | Tipo de estudio | Participantes | Tipo de tratamiento y dosis | Resultado Positivo |
|----------------------------------|--|---|--|---|
| Horvath y col. (1998) [13] | Informe de casos | 3; edades: 3 a 5 años | 2 UI/kg de secretina porcina | Si |
| Sandler y col. (1999) [31] | Estudio doble ciego, controlado con placebo | 60 niños de 3 a 14 años | Dosis única de 16 µg de secretina sintética | No |
| Chez y col (2000) - Parte I [32] | Estudio abierto | 56 niños con una edad media de 6.4 años | 2 UI/kg de secretina porcina | Si |
| Chez y col (2000) - Parte II | Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado | 25 niños con una edad media de 6.0 años | 2 UI/kg de secretina | No |
| Dunn-Geier y col (2000) [33] | Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | 95 niños de 2 a 7 años | 2 UC/kg de secretina | No |
| Coniglio y col (2001) [34] | Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | 60 niños de 3 a 10 años | 2 UC/kg de secretina | Si |
| Lamson y col (2001) [35] | Informe de un caso | Niño autista de 2 ½ años | Secretina transdérmica | Si |
| Roberts y col (2001) [36] | Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | 64 niños de 2 a 7 años | 2 dosis de 2 ml/kg de secretina | No |
| Corbett y col (2001) [37] | Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado | 12 niños de 4 a 12 años | 2 U/kg de secretina | No |
| Lightdale y col (2001) [38] | Estudio piloto, simple ciego, abierto | 20 niños autistas de 3 a 6 años | 3 UC/kg de secretina | No |
| Carey y col (2002) [39] | Estudio doble ciego, controlado con placebo, cruzado | 8 niños de 2 a 8 años | 2 UC/kg de secretina | No |
| Kem y col (2002) | Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado | 19 niños de 3 a 10 años | 2 UC/kg de secretina | Si (en los niños con problemas gastrointestinales crónicos) |
| Unis y col (2002) [40] | Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | 85 niños de 3 a 12 años | Cada niño recibió 2 UC/kg de secretina porcina, 0.4 µg/kg de secretina sintética o placebo | No |
| Sponheim y col (2002) [41] | Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado | 6 niños de 3 a 12 años | 3 infusiones (una cada 4 semanas) de 3.4 UC/kg de secretina | Mejoría parcial |
| Molloy y col (2002) [42] | Estudio doble ciego, controlado con placebo, cruzado | 42 niños de 2 a 15 años | 2 UC/kg de secretina | No |
| Repligen Corporation - Fase I | Estudio clínico doble ciego, controlado con placebo | 126 niños autistas | 3 dosis intravenosas de RG1068 (2 UC/kg) o placebo | Si |
| Repligen Corporation - Fase II | Estudio clínico doble ciego, controlado con placebo | 86 niños | 6 dosis de RG1068 | No |
| Levy y col (2003) [43] | Estudio doble ciego, controlado con placebo, cruzado | 62 niños | 2 UC/kg de secretina | No |

Actualización sobre estudios de casos y ensayos clínicos

La utilidad de la secretina para el tratamiento del autismo continúa en evaluación mediante el estudio de casos y los ensayos clínicos. La búsqueda para la realización de esta revisión fue efectuada mediante la utilización de las bases de datos PubMed y Medline (desde 1998 hasta marzo de 2006). Los términos utilizados para efectuar la búsqueda fueron los siguientes: "secretina", "autismo" y "secretina y autismo". En el resto de esta sección se discuten estudios más recientes no mencionados en la revisión previa.

Richman y col.¹⁶ informaron el estudio de un caso sobre el efecto de la administración de secretina a un niño de 4 años con diagnóstico de autismo que recibió una dosis de 2 UC/kg. Los datos fueron recolectados antes y después de la administración de acuerdo con las siguientes categorías

principales: deficiencias en la comunicación, intereses y conductas repetitivas y trastornos en las interacciones sociales. Los resultados se obtuvieron mediante la utilización de las escalas *Childhood Autism Rating Scale*, *Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic*, *Motor Imitation Scale* e *Interactive Imitation Scale*. De acuerdo con los resultados, la secretina no tuvo efectos sustanciales sobre la interacción social o la estereotipia. El único cambio positivo informado que persistió hasta los 3 meses luego de la administración de secretina fue una mejoría leve en el contacto visual. No obstante, la madre del niño estudiado refirió que la duración del contacto visual sostenido fue muy breve y no presentó cambios. Además, de acuerdo con lo referido por la madre del paciente a los 3 meses de seguimiento, la administración de secretina no produjo cambios conductuales significativos.

Owley y col.¹⁷ llevaron a cabo un estudio sobre la efectividad de la secretina en 2001. Efectuaron un estudio cruzado, controlado con placebo, a doble ciego para evaluar la eficacia de la administración endovenosa de secretina porcina para el tratamiento del autismo en 56 niños de 3 a 12 años. Los niños recibieron 2 UC/kg de secretina al inicio (grupo secretina-placebo) o al final de la semana 4 (grupo placebo-secretina). Los resultados fueron determinados principalmente mediante la *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS). No se hallaron diferencias significativas entre el grupo tratado con secretina y el que recibió placebo en el puntaje de la ADOS correspondiente al desempeño social y la comunicación. Los hallazgos del estudio contrastaron con los hallazgos del estudio de Horvath y col.¹⁰ en el cual se utilizó secretina porcina.

Recientemente, Pallanti y col.¹⁸ informaron los casos de dos niños autistas de 9 y 7 años en los cuales se confirmaron los resultados de Horvath y col.¹⁹ Se sugiere entonces que los niños autistas con reflujo gastroesofágico y un cociente intelectual elevado pueden constituir un subtipo de pacientes con buena respuesta a la secretina. En primer lugar se evaluó la inteligencia de los niños mediante la *Stanford-Binet Intelligence Scale*. Luego se administró una dosis intravenosa de secretina de 2 CU/kg de peso corporal. El propósito fue administrar 6 inyecciones consecutivas de secretina, una cada 4 semanas. Se utilizaron la *Behavioral Summarized Evaluation*, la *Clinical Global Impression Scale* y la *Childhood Autism Rating Scale*. Uno de los niños tenía esofagitis por reflujo, mientras que el otro padecía diarrea crónica. Fueron evaluados antes y luego del tratamiento y durante el seguimiento con intervalos de un día, una semana, cuatro semanas y seis meses a partir del tratamiento inicial. La administración de secretina provocó una mejoría significativa y duradera de los síntomas principales solamente en el niño que tenía esofagitis por reflujo. Con respecto al segundo niño, que tenía diarrea crónica, el tratamiento fue suspendido luego de la segunda inyección ya que no se informaron efectos ni mejorías. Se observaron mejorías significativas en el uso del baño, el sueño, la risa, el llanto o la risa nerviosa en momentos inapropiados, la respuesta al tacto, luces, sonidos, gustos o aromas y en la conciencia del dolor, calor o frío. Además se advirtió una mejoría conductual global y, en particular, relacionada con la ingesta. El estudio confirmó aun más lo sugerido por Horvath y col.¹⁹ y también corroboró el efecto inhibitor sobre las secreciones gástricas que posee la secretina.²⁰ Además, los autores sugirieron que es posible que los niños autistas con reflujo gastroesofágico y un cociente intelectual elevado representen un subtipo de paciente que probablemente responde mejor a la administración de secretina. Llamativamente, Kern y col.²¹ hallaron que los niños con diarrea crónica activa presentaron una disminución de las conductas aberrantes al ser tratados con secretina.

En un estudio llevado a cabo en 2006 por Toda y col.,²² se investigó la influencia de la administración endovenosa de secretina sobre el sistema dopaminérgico y serotoninérgico del sistema nervioso central en niños autistas. Al igual que lo informado en un estudio previo²³ se sugirió la participación de dichos sistemas en la patogénesis del autismo. Toda y col. investigaron la efectividad de la administración de secretina a 12 niños con autismo de 4 a 6 años en un estudio a simple ciego y cruzado. Antes del inicio del estudio se efectuaron análisis de sangre, de los metabolitos urinarios de la secretina, resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) cerebral y electroencefalograma para excluir a los pacientes con alguna lesión. Se administró secretina o solución salina fisiológica en goteo endovenoso durante 1 hora de manera alternada con intervalos de 4 semanas. La dosis de secretina osciló entre las 8 y 12 unidades/kg. Se utilizó la *Autism Diagnostic Interview - Revised* (ADI-R) para evaluar la conducta previa a la administración y luego de 2, 4, 6 y 8 semanas para estimar la mejoría sintomática. Los autores investigaron la relación entre la mejoría sintomática y los cambios en los niveles del metabolito de la dopamina ácido homovanílico (AHV), del metabolito

de la serotonina ácido 5-hidroxitriptófano (5-HT) y de la coenzima 6R-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) antes y después de la administración de secretina. Como resultado del estudio se halló un aumento de los niveles de AHV en el LCR de todos los niños que presentaron mejorías en el puntaje de la ADI-R luego de la administración de secretina. No obstante, el nivel de AHV también se incrementó en 2 de los 5 niños que no presentaron mejorías en el puntaje de la ADI-R. El nivel de 5-HIAA en el LCR aumentó en 7 niños, 5 de los cuales presentaron puntajes de la ADI-R coincidentes con una mejoría sintomática. Además, el nivel de 6R-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina aumentó significativamente en 5 niños y disminuyó o no se modificó positivamente en otros 5 niños. El puntaje de la ADI-R mejoró en todos los niños con un nivel elevado de 6R-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina. Ningún niño sin un aumento en el nivel de 6R-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina presentó una mejoría en el puntaje de la ADI-R. De acuerdo con los resultados del estudio, la secretina activaría el recambio metabólico de la dopamina en el sistema nervioso central mediante un aumento de los niveles de 6R-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina, lo cual resultaría en una mejoría sintomática. Luego de la administración de secretina, el puntaje de la ADI-R mejoró en 7 de los 12 niños y la conducta destructiva como el mal carácter, la agresividad y la automutilación mejoró en 4 de los 12 niños. Adicionalmente, en 3 de los 12 niños, la hiperactividad y la concentración mejoraron. No obstante, en 2 de los 12 niños se percibió un deterioro sintomático.

En 2005, Ratliff-Schaub y col. llevaron a cabo un estudio a doble ciego, aleatorizado, controlado y cruzado para evaluar la efectividad de la administración de secretina por vía transdérmica.²⁴ Participaron 15 niños con diagnóstico de autismo o trastorno generalizado del desarrollo de 4.5 a 9.8 años. La distribución se llevó a cabo mediante la aplicación de una tabla de números aleatorios para asignar el orden del tratamiento a administrar. Este consistía en períodos sucesivos de 4 semanas interrumpidos por un período de lavado farmacológico. Todos los niños recibieron diariamente 2 UC/kg de secretina formulada como ungüento durante 4 semanas. Los resultados se determinaron mediante la *Autism Treatment Evaluation Checklist* (ATEC), la cual fue aplicada por los padres y maestros al inicio del estudio y cada una de las 4 semanas durante las cuales los niños recibían placebo o tratamiento activo. De acuerdo con los resultados del estudio, no se observaron diferencias significativas en la disminución del puntaje de la ATEC entre la administración de secretina y placebo. Tampoco fue significativa la diferencia en el lenguaje, la sociabilidad, la esfera sensorial y el estado de salud entre los grupos tratados con secretina o placebo. El estudio reveló que los efectos de la secretina no fueron significativamente diferentes en comparación con el placebo. De los 15 niños, 7 no recibieron medicación adicional alguna durante el estudio y los 8 restantes tomaban alguna medicación concomitante. También se sugirió una mejoría moderada en el lenguaje de los niños que no recibían medicación adicional. Los autores informaron, además, la ausencia de diferencias en el lenguaje, la sociabilidad o la esfera sensorial al comparar los resultados de la administración de secretina con la de placebo en los niños con diarrea. Se concluyó que la pequeña magnitud de la muestra pudo haber afectado los resultados. En consecuencia, los autores recomendaron la realización de estudios adicionales con un número mayor de participantes antes de recomendar el tratamiento con secretina.

En 2005, Handen y Hofkosh²⁵ llevaron a cabo un estudio piloto, cruzado, a doble ciego y controlado con placebo para evaluar la efectividad de la administración de secretina porcina para tratar los síntomas de los pacientes autistas. Se evaluó la seguridad y la eficacia de dicho tratamiento en ocho niños autistas sin trastornos gastrointestinales. La edad de los niños osciló entre 6 y 9 años. El cociente intelectual varió entre el retraso mental moderado y un nivel mayor de capacidad. El estudio tuvo una duración de 4 meses. Luego de las evaluaciones iniciales, los participantes fueron asignados para integrar el grupo secretina/placebo o el grupo placebo/secretina; la dosis de secretina administrada fue de 2 UC/kg. El seguimiento incluyó evaluaciones al finalizar las semanas 1 y 2 y el primer y segundo mes luego de la infusión. Los resultados se determinaron mediante la aplicación de la *Aberrant Behavior Checklist*, *Clinical Global Impressions Scale*, *The Dosage Record and Treatment Emergent Symptom Scale* y la *Gilliam Autism Rating Scale*. No se observaron diferencias significativas entre los grupos tratados con secretina o placebo en cuanto a la reducción de los síntomas. Los resultados coincidieron con investigaciones previas sobre la efectividad de la secretina. Mediante la evaluación más profunda de las respuestas individuales se demostró una amplia gama de resultados terapéuticos. Un niño presentó una disminución significativa del puntaje de la subescala de irritabilidad. Sin embargo, otros dos presentaron un empeoramiento de los síntomas tras la administración de secretina. Un niño experimentó una mejoría significativa de las

características centrales del trastorno y del comportamiento 3 a 4 semanas luego de la administración de secretina. Como conclusión se informó la necesidad de efectuar investigaciones más profundas sobre la utilización de la secretina para el tratamiento del autismo. La Repligen Corporation,²⁶ que posee los derechos para SecreFlo™, llevó a cabo varios ensayos clínicos. Entre ellos se incluyó un estudio clínico de fase III a doble ciego y controlado con placebo. En él se evaluó a 132 niños de 2 años y 8 meses a 4 años y 11 meses con síntomas de autismo moderados a graves. Los niños fueron evaluados al inicio del estudio. Luego se les administró RG1068 o placebo durante 18 semanas. A continuación fueron reevaluados para detectar la aparición de mejorías sintomáticas. El estudio se realizó con el propósito de demostrar mejoras en la interacción social evaluada mediante la *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) y la *Clinical Global Impression of Change* (CGI). En 2004 Repligen informó públicamente que el estudio había fracasado debido a que no se alcanzó el objetivo principal, es decir, no se hallaron mejorías en la interacción social de acuerdo con los resultados de la aplicación de la ADOS y la CGI. No se descubrieron diferencias significativas en los efectos adversos entre el grupo que recibió la droga activa y el que recibió placebo y no se informaron efectos adversos graves. La compañía interrumpió sus investigaciones sobre el uso de secretina en el tratamiento del autismo y se involucró en estudios clínicos de evaluación del uso de dicho agente para tratar a los pacientes esquizofrénicos (comunicación verbal, Repligen Corporation, febrero de 2006).

Conclusión

El uso de secretina para el tratamiento del autismo es un tema que recibió mucha atención debido a los informes de casos en los cuales se obtuvieron mejorías significativas de los síntomas centrales. Si bien el mecanismo de acción de la secretina es relativamente desconocido, en algunos estudios se sugirió la posibilidad de que la secretina no cumpliera solamente la función de neuropéptido gastrointestinal, sino también la de un neuropéptido¹² capaz de atravesar la barrera hematoencefálica.¹¹ Este gran interés resultó en la realización de varios estudios para evaluar la administración de secretina para tratar el autismo. Los resultados fueron heterogéneos. No obstante, principalmente se sugiere la ausencia de un alivio sintomático o de un beneficio significativo en comparación con la administración de placebo.

De acuerdo con los resultados de los estudios efectuados por Pillanti y col.¹⁸ y por Kern y col.²¹ existiría un "subtipo gastrointestinal" de niños autistas que responden de manera positiva a la administración de secretina. No obstante, no se sabe en qué medida dicho subgrupo contribuyó en la obtención de resultados positivos, ya que este aspecto no se estudió de manera adecuada. Para obtener conclusiones sólidas es necesario efectuar investigaciones adicionales acerca de la efectividad de la administración de secretina a un determinado subgrupo de pacientes.

Finalmente, en los estudios clínicos sobre el tratamiento con secretina efectuados en niños se verificó un efecto significativo mediante la administración de placebo. Sandler²⁷ informó que la expectativa positiva de los padres esperanzados o aquella transmitida por los medios de comunicación provocaría la magnificación del efecto placebo hallada en los estudios. Los padres esperanzados pueden malinterpretar las variaciones en la conducta como una prueba de efectividad.

En conclusión, los resultados de los estudios de investigación sobre la administración de secretina para tratar el autismo fueron desfavorables y heterogéneos. La complejidad y disparidad de los síntomas en combinación con la falta de entendimiento claro de la etiopatogenia del autismo pueden contribuir con la heterogeneidad de los resultados obtenidos en los estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esch BE, Carr JE. Secretin as a treatment for autism: a review of the evidence. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2004; 34(5):543-556.
2. Gomut M, Bernard FA, Davis MH et al. Change detection in children with autism: an auditory event-related fMRI study. *NeuroImage* 2006; 29:475-484.
3. Ozonoff S, Rogers SJ. From Kanner to the Millennium. Scientific advances that have shaped clinical practice. In Ozonoff S, Rogers SJ, Hendren RL. *Autism spectrum disorders: a research review for practitioners*, 2003; pp. 3-33. American Psychiatric Publishing Inc.: Arlington, VA.
4. Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005; 66(10):3-8.
5. Steingard RJ, Connor DF, Au T. Approaches to psychopharmacology. In Bauman ML, Kemper TL. *The neurobiology of autism* (2nd edition) 2005; pp. 79-102. The John Hopkins University Press: Baltimore, Maryland.
6. Veenstra-VanderWeele J, Christian SL, Cook EH Jr. Autism as a paradigmatic complex genetic disorder. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2004; 5:379-405.
7. Molloy CA, Morrow AL, Meinzen-Derr J et al. Elevated cytokine levels in children with autism spectrum disorder. *Journal of Neuroimmunology* 2006; 172(1-2):198-205.
8. Hazlett HC, Poe MD, Gerig G, Smith RG, Piven J. Cortical gray and white brain tissue volume in adolescents and adults with autism. *Biological Psychiatry* 2006; 59:1-6.
9. Geier MR, Geier DA. The potential importance of steroids in the treatment of autistic spectrum disorders and other disorders involving mercury toxicity. *Medical Hypotheses* 2005; 64(5):946-954.
10. Arn TL, Stodgell CJ, Rodier PM. The teratology of autism. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2005; 23:189-199.
11. Bauman M, Filipek PA, Kemper TL. Early infantile autism. In *Cerebellum and Cognition*. Eds. J. D. Schmahmann, pp 367-386. San Diego: Academic Press.
12. Levy SE, Hyman SL. Novel treatments for autistic spectrum disorders. *Mental Retardation and Developmental Disabilities* 2005; 11:131-142.
13. Horvath K, Stefanatos G, Sokolski KN, Wachtel R, Nabors L, Tildon J. Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. *Journal of Association Academy of Minority Physicians* 1998; 9:9-15.
14. Dogrukol-Ak D, Tore F, Tuncel N. Passage of VIP/PACAP/ secretin family across the blood-brain barrier: therapeutic effects. *Current Pharmacological Design* 2004; 10:1325-1340.
15. Koves K, Kausz M, Reser D et al. Secretin and autism: a basic morphological study about the distribution of secretin in the nervous system. *Regulatory Peptides* 2004; 123:209-216.
16. Kuntz A, Clement HW, Lehnert W et al. Effects of secretin on extracellular amino acid concentrations in rat hippocampus. *Journal of Neural Transmission* 2004; 111:931-939.
17. Yung WH, Leung PS, Ng SSM et al. Secretin facilitates GABA transmission in the cerebellum. *Journal of Neuroscience* 2001; 21(18):7063-7068.
18. Pallanti S, Lassi S, La Malfa G et al. Short report: autistic gastrointestinal and eating symptoms treated with secretin: a subtype of autism. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2005; 1(24).
19. Horvath K, Papadimitriou JC, Rabsztyan A et al. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *Journal of Pediatrics* 1999; 135:559-563.
20. Chung I, Li P, Lee K, Chang T, Chey WY. Dual inhibitory mechanism of secretin action on acid secretion in totally isolated, vascularly perfused rat stomach. *Gastroenterology* 1994; 107:1751-1758.
21. Kern JK, Miller VS, Evans PA, Trivedi MH. Efficacy of porcine secretin in children with autism and pervasive developmental disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2002; 32(3):153-160.
22. Toda Y, Mori K, Hashimoto T et al. Administration of secretin for autism alters dopamine metabolism in the central nervous system. *Brain and Development* 2005; (in press).
23. Segawa M. A neurological model of infantile autism (in Japanese). *No No Kagaku* 1998; 20:169-75.
24. Ratliff-Schaub K, Carey T, Reeves GH, Rogers MM. Randomized controlled trial of transdermal secretin on behavior of children with autism. *Autism* 2005; 9(3):256-265.
25. Repligen Corporation. Phase 3 study of secretin for autism fails to meet dual primary endpoints development of secretin for schizophrenia to continue. *Press Release*, 2004.
26. Welch MG, Keune JD, Welch-Horan TB, Anwar N, Anwar M, Ruggiero DA. Secretin activates visceral brain regions in the rat including areas abnormal in autism. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2003; 23:817-837.
27. Owley T, McMahon W, Cook EH et al. Multisite, double-blind, placebo-controlled trial of porcine secretin in autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2001; 40(11):1293-1299.
28. Sandler A. Placebo effects in developmental disabilities: Implication for research and practice. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2005; 11:164-170.
29. Handen B, Hofkosh D. Secretin in children with autistic disorder: a double-blind, placebo controlled trial. *Journal of Developmental and Physical Disabilities* 2005; 17(2):95-106.
30. Richman DM, Reese RM, Daniels D. Use of evidence-based practice as a method for evaluating the effects of secretin on a child with autism. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities* 1999; 14(4):204-211.
31. Sandler AD, Sutton KA, Deweese J, Girardi MA, Shepard V, Bodfish JW. Lack of benefit of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. *New England Journal of Medicine* 1999; 341(24):1801-1806.
32. Chez MG, Buchanan CP, Bagan BT et al. Secretin and autism: a two part clinical investigation. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2000; 30:87-94.
33. Dunn-Geier J, Ho HH, Auesperg E et al. Effect of secretin on children with autism: a randomized controlled trial. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2000; 42:796-802.
34. Coniglio SJ, Lewis JD, Lang C et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of single-dose intravenous secretin treatment for children with autism. *Journal of Pediatrics* 2001; 138:649-655.
35. Lamson DW, Plaza SM. Transdermal secretin for autism—a case report. *Alternative Medicine Review* 2001; 6:311-313.
36. Roberts W, Weaver L, Brian J et al. Repeated doses of porcine secretin in the treatment of autism: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2001; 107(5):E71.

37. Corbett B, Khan K, Czapansky-Beilmand D et al. A double-blind, placebo-controlled crossover study investigating the effect of porcine secretin in children with autism. *Clinical Pediatrics* 2001; 40:327-331.
38. Lightdale JR, Hayer C, Duer A et al. Effects of intravenous secretin on language and behavior of children with autism and gastrointestinal symptoms: a single-blinded, open-label pilot study. *Pediatrics* 2001; 108(5):E90.
39. Carey T, Ratliff-Schaub K, Funk J, Weinle C, Myers M, Jenks J. Double-blind placebo-controlled trial of secretin: effects on aberrant behavior in children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2002; 32(3):161-167.
40. Unis AS, Munson JA, Rogers SJ et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of porcine versus synthetic secretin for reducing symptoms of autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2002, 44(11):1315-1231.
41. Sponheim E, Oftedal G, Helveschou SB. Multiple doses of secretin in the treatment of autism: a controlled study. *Acta Paediatrica* 2002; 91:540-545.
42. Molloy CA, Manning-Courtney P, Swayne S et al. Lack of benefit of intravenous synthetic human secretin in the treatment of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2002; 32(6):545-551.
43. Levy SE, Souders MC, Wray J et al. Children with autistic spectrum disorders. Comparison of placebo and single dose of human synthetic secretin. *Archives of Disease in Childhood* 2003; 88:731-736.

Trabajos Distinguidos, Serie Pediatría, integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada