

## ANALIZAN LA RELACION ENTRE INFECCION POR *HELICOBACTER PYLORI* Y URTICARIA CRÓNICA

Córdoba, Argentina

La urticaria crónica no parece estar relacionada con la infección por *Helicobacter pylori*. Las características clínicas de los enfermos infectados y no infectados son semejantes

**Alergia e Inmunología Clínica** 20(1): 13-20 2003

**Autores:**

Placci S, Copioli JC, Estrugo M y Trakal E.

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Sección de Alergia e Inmunología y Centro de Gastroenterología, Servicio de Clínica Médica, Cátedra Medicina III, Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina

**Título original:**

[*Helicobacter pylori* y Urticaria Crónica, ¿Existe Relación?]

**Título en castellano:**

*Helicobacter pylori* y Urticaria Crónica, ¿Existe Relación?

### Introducción

La urticaria crónica es una enfermedad muy frecuente. Ciertos alimentos, aditivos o conservantes, drogas, infecciones, sueros heterólogos e insectos son algunos de los factores que pueden desencadenar urticaria. Asimismo, la afección cutánea puede aparecer en pacientes con neoplasia o enfermedades autoinmunes y en mujeres embarazadas. La urticaria crónica (UC) es aquella que persiste 6 semanas o más. En esta situación no suele identificarse ningún agente etiológico, por lo que en la mayoría de los casos, la UC se considera idiopática.

*Helicobacter pylori* es una bacteria espiralada gramnegativa y microaerófila, oxidasa, catalasa y ureasa positiva. Se la considera el agente etiológico de la úlcera péptica y también se la involucró en la patogenia de la gastritis crónica (GC) no atrófica y atrófica multifocal. Asimismo existe evidencia de que el microorganismo puede aumentar el riesgo a presentar cáncer gástrico y linfoma de estómago. Recientemente se lo involucró en la patogenia de trastornos extraintestinales, como UC y angioedema.

La infección por *H. pylori* es muy prevalente en todo el mundo; aumenta en relación con la edad y en situaciones socioeconómicas desfavorables. Sin embargo, existe una gran variabilidad en la frecuencia según la región analizada, desde un 6% a un 96%, comentan los autores.

Aún se discute la relación posible entre UC e infección por *H.*

*pylori*. De hecho, aunque algunos estudios encontraron mayor prevalencia de la infección en sujetos con UC, otras investigaciones mostraron resultados opuestos. Lo mismo ocurre en relación con el efecto de la erradicación del agente y la evolución de la UC.

En este estudio se analiza la posible asociación entre infección y UC mediante el análisis de prevalencia del microorganismo en la mucosa gástrica en pacientes con UC y GC. El grupo control está integrado por enfermos con GC sin urticaria. Asimismo se investiga la posibilidad de diferencias clínicas en enfermos con UC infectados y sin infección por *H. pylori*.

### Material y métodos

El estudio tiene un diseño transversal de casos y controles y se llevó a cabo entre 1999 y 2000. Los enfermos presentaban UC de larga evolución. Se excluyeron individuos con UC de menos de 6 semanas de duración y pacientes sin síntomas que justificaran la realización de endoscopia. El análisis final se basó en 25 enfermos con UC sometidos a estudio endoscópico y biopsia gástrica. Se tuvieron en cuenta las características personales y se efectuó estudio bioquímico rutinario en todos los casos, así como determinación de hormonas tiroideas, complemento sérico y examen parasitológico y micológico de material fecal.

El grupo control estuvo integrado por 30 pacientes con GC confirmada pero sin

manifestaciones dermatológicas.

Se evaluó la prevalencia de infección por *H. pylori* (HP) en casos y controles y se compararon los casos de UC HP+ y HP-.

### Resultados

El grupo de 25 enfermos con UC-GC tenía una edad promedio de 45 años mientras que los individuos del grupo control tenían 53 años en promedio. La distribución por sexo fue semejante en ambos grupos: 76% de mujeres entre los casos y 66.7% entre los controles.

El 16% de los casos *versus* el 6.7% en controles presentó gastritis erosiva; el 36% *versus* 10% tuvo esofagitis ( $p < 0.05$ ) y el 20% *versus* 0% presentó duodenitis ( $p < 0.05$ ). La prevalencia de infección por HP fue de 52% entre los casos y de 46.7% entre los controles, con un *odds ratio* (OR) de 1.24. Esta frecuencia 24% más alta no fue estadísticamente significativa.

El análisis posterior se limita a los individuos con UC (76% mujeres y 24% hombres). En pacientes con UC e infección, la distribución fue de 66.7% y de 33.3%, respectivamente. En igual orden, en sujetos no infectados, la distribución por sexo fue de 84.6% y 15.4%, sin diferencias significativas. La edad promedio de los individuos con UC con infección o no infectados no difirió en forma sustancial. Se registraron antecedentes hereditarios en el 33.3% de los pacientes con UC HP+ y en el 16.7% de aquellos con UC HP- ( $p = 0.64$ ). La duración promedio de la patología cutánea fue de 8 meses y el 12% presentó UC durante más de 3 años sin que se observaran diferencias en este sentido en relación con la infección por HP.

El 40% de los enfermos con UC tenía antecedente de rinitis, el 24% de asma, el 16% de alergia medicamentosa y el 12% de alergia a picaduras de insectos. La historia de alergia alimentaria fue tres veces más frecuente en sujetos HP+ respecto de los pacientes con UC HP- (OR= 3.30,  $p = 0.59$ ). En cambio, el antecedente de rinitis y asma fue 56% y 64% más bajo, respectivamente, en individuos con infección (OR= 0.44 y 0.36, respectivamente, no significativo).

La frecuencia de foco infeccioso dental fue semejante en enfermos con UC HP+ y HP-. En cambio, el antecedente de tabaquismo y consumo de alcohol fue sustancialmente más frecuente en sujetos no infectados respecto de los infectados (66.7% *versus* 15.4%,  $p < 0.05$ , OR= 0.09).

Las manifestaciones dermatológicas más frecuentes fueron prurito (88% de los casos), pápulas (84%), eritema (76%) y edema (72%).

Los sujetos con UC HP+ presentaron más frecuentemente eritema (8 veces más común que en pacientes sin infección (92% *versus* 58%), más comúnmente pápulas (92% en comparación con 75%) y migradón de las lesiones (69% y 42%, respectivamente).

Ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa.

El 80% de los enfermos presentaba epigastralgia, el 72% ardor, el 56% plenitud gástrica posprandial, el 52% eructos, el 48% pirosis y el 48% meteorismo. Estas fueron las manifestaciones digestivas más comunes que motivaron el estudio endoscópico.

### Discusión

La infección por HP tiene una prevalencia universal. No obstante, la vía de contagio sigue en discusión. Hasta la fecha, el hombre es el único huésped del microorganismo, que se localiza entre la capa de moco del epitelio gástrico y en zonas con metaplasia (bulbo duodenal, esófago, divertículo de Meckel y recto). La frecuencia de infección aumenta con la edad y con condiciones socioeconómicas desfavorables.

La infección es crónica, probablemente de por vida; se asocia con una respuesta inmunológica humoral y tisular sin eficacia suficiente para la erradicación espontánea. Puede pasar un largo período entre la infección y la aparición de síntomas; la mayoría de los portadores crónicos de HP desarrollan gastritis crónica superficial que, habitualmente, no se asocia con ninguna expresión clínica. Sin embargo, se acepta que el patógeno puede inducir úlcera péptica y tener un efecto carcinogénico.

La urticaria y el angioedema se presentan en el 15% al 25% de la población general. La lesión puede obedecer a un clásico mecanismo de hipersensibilidad tipo 1 (mediado por IgE), a mecanismos inmunes no específicos o a factores no inmunológicos.

En los últimos años se consideró la infección por HP una de las posibles causas de UC, por mecanismos que no se comprenden por completo aún. HP es una bacteria altamente antigénica ya que promueve la formación de IgA e IgG, así como respuesta de linfocitos T. La reacción inflamatoria gástrica se asocia con acumulación de diversas citoquinas que

pueden inducir la desgranulación de basófilos y la liberación de histamina. Por su parte, la respuesta inmunológica contra el agente podría afectar la homeostasis del sistema inmune asociado con mucosas e inducir activación del sistema del complemento con la formación de anafilotoxinas que también inducen desgranulación de mastocitos. Sin embargo, en este estudio la prevalencia de infección por HP en pacientes con UC y gastritis crónica y con GC sin urticaria no difirió. Por su parte, no hubo diferencias clínicas importantes en enfermos con UC infectados o sin infección por *H. pylori*, comentan finalmente los autores.

---

## **ANALIZAN LA IMPORTANCIA DE POLIMORFISMOS EN EL GEN DE LA BETAÍNA-HOMOCISTEÍNA METILTRANSFERASA**

Montreal, Canadá

El alelo Q de la mutación R239Q podría asociarse con menor riesgo de enfermedad coronaria. Dicho polimorfismo merece, por lo tanto, mayor investigación en ésta y otras patologías dependientes de la homocisteína

**Atherosclerosis** 167:205-214 2003

*Autores:*

Weisberg IS, Park E, Ballman KV y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Departments of Human Genetics, Pediatrics and Biology, McGill University Health Center-Montreal Children's Hospital, Montreal, Canadá

*Título original:*

[Investigations of a Common Genetic Variant in Betaine-Homocysteine Methyltransferase (BHMT) in Coronary Artery Disease]

*Título en castellano:*

Análisis de una Variante Genética Común en el Gen de la Betaína-Homocisteína Metiltransferasa (BHMT) en Enfermedad Coronaria

### **Introducción**

Las alteraciones en el metabolismo de la homocisteína (HC) por deficiencias vitamínicas o por variaciones genéticas en las enzimas responsables se asocian con elevación de la HC en plasma.

Cada vez hay más evidencia de que esta anormalidad representa un factor independiente de riesgo cardiovascular.

Una variante genética clásicamente relacionada con hiperhomocisteinemia es el polimorfismo 677CFLECHAT en el gen de la metilnetetrahidrofolato reductasa (MTHFR). La mutación se asocia con la formación de una enzima termolábil con menor actividad. Esta variante es muy común (con una prevalencia homocigota del 10% al 15% en la población de Norteamérica) y se ha visto que se asocia con aumento marcado del riesgo de múltiples trastornos, entre ellos, enfermedad cardiovascular, defectos del tubo neural, complicaciones gestacionales y síndrome de Down. La influencia de la mutación sobre los niveles plasmáticos de HC se observa esencialmente en pacientes con baja concentración de folato.

Otro polimorfismo frecuente en el gen de la MTHFR es el 1298AFLECHAC, observado en niños de Canadá con espina bífida y en sus madres, así como en la población sana de los Estados Unidos. La mutación no parece afectar la actividad de la enzima.

Sin embargo, los sujetos portadores de ambas mutaciones en diferentes alelos tienen mayor riesgo de hiperhomocisteinemia y de los problemas clínicos asociados.

También se han descrito alteraciones en otras enzimas que participan en el metabolismo de la metionina. La metionina sintetasa utiliza 5-metilnetetrahidrofolato para la remetilación de la HC a metionina. Una mutación frecuente en el codón 919 (que se asocia con el reemplazo de aspartato por glicina) se encuentra en forma homocigota en el 4% al 5% de los sujetos de Norteamérica y de Europa. Sin embargo, no parece asociarse con mayor riesgo cardiovascular o de patologías neurológicas. En cambio, una mutación bastante frecuente en el gen de la metionina sintetasa reductasa podría asociarse con mayor riesgo de defectos del tubo neural, de enfermedad cardiovascular y de síndrome de Down.

La betaína-homocisteína metiltransferasa (BHMT), señalan los autores, también cataliza la remetilación de la HC a metionina pero utiliza betaína en vez de 5-

metilene tetrahidrofolato, como dador de grupo metilo. A diferencia de las enzimas que intervienen en la remetilación dependiente de folato que se encuentran ampliamente distribuidas en el organismo, la BHMT sólo se encuentra en unos pocos órganos, esencialmente hígado y riñones. No obstante, la enzima es responsable de hasta un 50% de la remetilación de la HC en el hígado. La actividad de la enzima está influida por la dieta y de allí el éxito de la terapia oral con dosis altas de betaína en el tratamiento de la hiperhomocisteinemia marcada y homocistinuria. Es posible que la BHMT intervenga en forma crítica en la homeostasis de la HC cuando la síntesis de metionina dependiente de folato está comprometida por la dieta o por influencias genéticas. Más aun, la variación genética en el gen de la BHMT también podría contribuir *per se* con la hiperhomocisteinemia. Empero, hasta la fecha no se han comunicado casos de deficiencia enzimática.

El clonado reciente del ADN de la BHMT humana ha hecho posible estudios genéticos. Los autores evalúan los 8 exones del gen de la BHMT en sujetos sanos y posteriormente limitan el análisis a la variante común no conservadora (742GFLECHAA; R239Q) y a su expresión en una cohorte de pacientes con enfermedad coronaria.

### Métodos

Se evaluaron sujetos de 18 a 75 años sometidos a angiografía en la *Mayo Clinic*, entre 1998 y 1999. Se excluyeron enfermos con diabetes, con antecedente de tabaquismo importante, con terapia radiante previa en tórax, con insuficiencia renal terminal, trasplante de órganos, transfusión en los 30 días anteriores y con un procedimiento de revascularización previo, entre otros motivos de exclusión.

Los resultados del estudio angiográfico se clasificaron en normales (ausencia de estenosis o estenosis de menos de un 10%), enfermedad leve (reducción de un 10% a un 50% en el diámetro del vaso), enfermedad de un único vaso (más del 50% de estenosis en una coronaria o en sus ramas principales), enfermedad de dos vasos (estenosis del 50% o más en dos arterias) y enfermedad de 3 vasos (estenosis del 50% o más en tres vasos).

Los hallazgos angiográficos permitieron subdividir a los enfermos en dos categorías: ausencia de enfermedad coronaria significativa (AEC) *versus* enfermedad coronaria significativa (ECS, en pacientes con estenosis de más del 50% en 1, 2 o 3 vasos).

Se efectuó determinación de fibrinógeno, lipoproteína (a), proteína C reactiva, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad y de alta densidad (LDLc y HDLc, respectivamente), triglicéridos, apolipoproteínas A y B y HC total. El estudio genético consistió en análisis de la estructura del gen y análisis de polimorfismo de conformación de cadena única (SSCP) que se realizó en los 8 exones del gen de la BHMT con secuencias específicas. En las primeras 20 muestras se realizó en paralelo digestión con Taq1 con resultados semejantes a los del SSCP.

Debido a que la corrida en gel de poliacrilamida fue más rápida en este último caso, en las muestras posteriores sólo se realizó SSCP.

### Resultados

Los 8 exones del gen BHMT fueron estudiados con el propósito de detectar polimorfismos comunes en un panel de 10 controles sanos (20 alelos). Se registraron sólo tres patrones diferentes de migración. En el exón 2 se identificó una mutación 192+41GFLECHAA sin consecuencias fenotípicas. El análisis del exón 6 reveló un cambio común 742GFLECHAA con reemplazo de arginina por glutamina en posición 239 (R239Q), mutación ampliamente representada en el panel control, por lo que se seleccionó para estudio en pacientes con enfermedad coronaria. La tercera variante, 992GFLECHAA en el exón 7 fue una mutación silenciosa.

El análisis *in vitro* de la mutación R239Q no reveló diferencias en la estabilidad térmica de las enzimas.

Los enfermos con patología coronaria más grave presentaron características más adversas como antecedente de hiperlipemia, hipertensión, angina e infarto de miocardio. La distribución de genotipos no mostró diferencias sustanciales según sexo. Tampoco se constató una asociación significativa entre este polimorfismo y la gravedad y extensión de la patología coronaria en el modelo de variables únicas. La concentración plasmática de HC no se relacionó con el genotipo.

Los sujetos con genotipo RR, los heterocigotas y los homocigotas QQ presentaron un nivel plasmático promedio de HC de 9.49, 9.22 y 9.50  $\mu\text{mol/l}$ , respectivamente.

Al estudiar a los enfermos según la gravedad, AEC y ECS, el 11% de los primeros tenía el genotipo QQ en comparación con el 6% en el último grupo (diferencia no significativa).

Sin embargo, al categorizar los individuos de ambos grupos por edad se constató una diferencia sustancial en los sujetos de más de 60 años: 13% en aquellos del grupo AEC y 7% en los del grupo ECS.

El modelo de variables múltiples reveló que varias características clínicas (edad, antecedente de hiperlipemia y antecedente de tabaquismo) así como los valores de laboratorio se asociaron con enfermedad coronaria. Los individuos con el genotipo QQ tuvieron casi la mitad del riesgo de patología coronaria (*odds ratio*, [OR] de 0.48) en comparación con aquellos con el genotipo RR. Sin embargo, la diferencia no alcanzó poder estadístico.

Cuando el grupo se dividió según la edad en jóvenes y ancianos, el riesgo de los individuos con genotipo QQ se mantuvo bajo, aproximadamente 40% del de sujetos RR. En el subgrupo de personas de más de 60 años, el estado heterocigota RQ confirió un riesgo intermedio entre el asociado con la variante natural (RR) y el genotipo mutado (QQ) con OR de 0.63. El 97% de los participantes eran blancos y las características étnicas no afectaron sustancialmente los resultados.

### Discusión

Los autores recuerdan que la HC es un aminoácido esencial, involucrado en la vía metabólica de la metionina. La acumulación tóxica de HC se evita mediante la remetilación a metionina o la transulfuración a cisteína. En los mamíferos existen dos procesos independientes que regulan el índice de metilación a metionina.

El primero de ellos depende de la metionina sintetasa que depende, a su vez, de la cobalamina y utiliza 5-metilenetetrahidrofolato como cofactor. El hígado y los riñones disponen de una segunda enzima de remetilación, la BHMT, que cataliza la transferencia del grupo metilo desde betaína a HC.

Aunque la BHMT no está tan ampliamente distribuida como la MTHFR tiene un papel crucial en el metabolismo de la HC en hígado y podría ser de gran importancia en la homeostasis de la HC.

De las tres variantes genéticas rastreadas, sólo la mutación 742GFLECHAA se asocia con la sustitución de un aminoácido (R239Q). El menor riesgo del polimorfismo enzimático QQ podría obedecer a la participación de la BHMT en el metabolismo de los lípidos más que en el metabolismo directo de la HC. Los autores recuerdan que la betaína es un producto de la colina, necesario para la síntesis de la fosfatidilcolina, un componente de la membrana celular y de las lipoproteínas. Aunque las observaciones son aún preliminares, merecen sin duda mayor análisis, agregan por último los expertos

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál de los siguientes polimorfismos del gen de la betaína-homocisteína metiltransferasa se asociaría con menor riesgo de enfermedad coronaria?

- A. Genotipo QQ.
- B. Genotipo RR.
- C. Genotipo QR.
- D. Ninguno de ellos.

[Respuesta Correcta](#)

---

## PRESENCIA DE ATEROSCLEROSIS EN PACIENTES DIABÉTICOS

Minnesota, EE.UU.

### **Autores:**

Goraya T Y, Leibson C L, Palumbo P J y colaboradores

### **Institución/es participante/s en la investigación:**

Division of Cardiovascular Diseases and Internal Medicine, Mayo Clinic Scottsdale and Rochester and Mayo Foundation, Rochester, Minnesota, EE.UU.

### **Título original:**

[Coronary Atherosclerosis in Diabetes Mellitus]

### **Título en castellano:**

Aterosclerosis Coronaria en Pacientes con Diabetes Mellitus

*Journal of the American College of Cardiology* 40(5):946-953, Sep 2002

## **Introducción**

Los individuos con diabetes presentan un riesgo elevado de enfermedad coronaria, morbilidad y mortalidad; estos pacientes tienen un mayor grado de isquemia y muerte luego del primer infarto de miocardio. Además, en ausencia de enfermedad cardíaca clínica experimentan una carga coronaria similar a la que presentan los individuos no diabéticos que sí padecen dicha patología. Por este motivo, la *Asociación Americana de Diabetes* ha establecido recientemente que la prevención en los individuos con diabetes asintomática debe ser similar a la efectuada de manera secundaria en los sujetos no diabéticos. Todavía no se ha definido totalmente el mecanismo por el cual se incrementa la carga coronaria en pacientes con diabetes, pero la presencia de otros factores de riesgo cardíaco sugieren una mayor probabilidad de aterosclerosis. Los autores evaluaron la hipótesis de que la frecuencia de esta patología es mayor entre los diabéticos, y que dentro de este grupo aquellos que no padecieron de enfermedad coronaria antes de morir tuvieron niveles similares a los no diabéticos que sí sufrieron dicha patología.

## **Métodos**

En el presente estudio se analizó la asociación entre diabetes y aterosclerosis mediante la autopsia de una población geográficamente definida, basándose en el sistema de registros médicos disponible a través del *Proyecto Epidemiológico de Rochester*, el cual permite determinar aterosclerosis, enfermedad coronaria y diabetes con gran precisión. En un estudio de cohorte fueron analizadas las autopsias efectuadas a habitantes de Rochester, Minnesota, de 30 ó más años al momento de su muerte; se realizó una clasificación por edad, sexo, diagnóstico de diabetes y enfermedad cardíaca. La aterosclerosis fue analizada mediante dos métodos que permitieron la evaluación de cuatro segmentos definidos de las arterias coronarias; estos fueron el resumen de puntaje coronario de cada paciente y la existencia de aterosclerosis de alto grado. Cada individuo fue clasificado dentro de cuatro categorías distintas en base a la presencia de diabetes y su condición coronaria antes de morir.

## **Resultados**

El resumen de puntaje coronario, el cual es un indicador de carga global de aterosclerosis, tuvo un valor medio de  $11.3 \pm 3.4$  en los diabéticos, mientras que en los sujetos sin esta patología los valores promedio fueron de  $9.8 \pm 3.6$  ( $p < 0.0001$ ). En cuanto a la presencia de aterosclerosis de alto grado, fue de un 75% entre los diabéticos contra un 55% en los no diabéticos, y dentro de este último grupo el porcentaje fue mayor en hombres que en mujeres.

Se determinó la existencia de aterosclerosis de alto grado en múltiples vasos en un 58% de los individuos diabéticos y en un 41% de los no diabéticos. El efecto de la diabetes respecto a esta patología fue mayor en mujeres jóvenes que en hombres.

También se analizó si los sujetos diabéticos tienen una carga equivalente a la que poseen los individuos con enfermedad coronaria. Fueron evaluados los dos indicadores de aterosclerosis en 4 grupos definidos por la presencia o ausencia de diabetes y enfermedad coronaria; se prestó especial atención a la comparación entre los individuos diabéticos sin patología coronaria con los que padecían esta última enfermedad pero sin diabetes.

El índice de riesgo relativo para los diabéticos sin patología coronaria en comparación con los individuos que padecen esta enfermedad sin presencia de diabetes tuvo un valor de 0.78, lo cual indica una diferencia no significativa en la carga global.

En cuanto a la frecuencia de aterosclerosis de alto grado, fue mayor en individuos con diabetes (68%) que en los no diabéticos (46%); en el caso de los sujetos que padecieron de enfermedad coronaria clínica en el transcurso de su vida, se determinó su presencia independientemente de su grado de diabetes. Además, los autores encontraron que entre los hombres de edad avanzada la frecuencia de aterosclerosis de alto grado resultó igual en los casos de diabetes y de enfermedad coronaria clínica; los mismos resultados se determinaron entre las mujeres en estudio, independientemente de su edad. Con respecto a la existencia de aterosclerosis de alto grado en múltiples vasos, resultó mayor en individuos que sufrían de patología cardíaca clínica sin importar su nivel de diabetes; en cambio, en los sujetos sin enfermedad coronaria antes de morir se determinó su presencia en un 50% de los diabéticos y en un 31% de los no diabéticos.

### **Discusión**

En el presente estudio de cohorte efectuado con datos obtenidos de autopsias de una población geográficamente definida, pudo determinarse que la frecuencia de aterosclerosis coronaria fue mayor entre individuos diabéticos que entre los que no padecían esa enfermedad. Se determinó que 3/4 partes de los sujetos con diabetes pero sin enfermedad coronaria clínica presentaron aterosclerosis de alto grado, y en más de la mitad la enfermedad afectó múltiples vasos. En cuanto a las mujeres, sus niveles de aterosclerosis fueron menores únicamente entre las que no padecían de diabetes. La presencia de esta última patología en personas sin signos de enfermedad coronaria clínica ocasiona una carga global y una frecuencia de aterosclerosis de alto grado similar a la observada entre individuos con patología cardíaca pero sin diabetes.

Todos estos resultados indican que se debe realizar una prevención agresiva en los pacientes diabéticos antes que se produzcan las alteraciones coronarias. Debido a que esta población padece también de hipertensión, hipercolesterolemia y obesidad, las medidas deben dirigirse a los diabéticos en su totalidad, sin importar si padecen de afecciones cardíacas y tomando en cuenta todos los factores de riesgo.

### **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿En cuál de los siguientes grupos fue mayor la frecuencia de aterosclerosis?**

- A. Hombres ancianos con diabetes*
- B. Hombres jóvenes con diabetes*
- C. Hombres ancianos sin diabetes*
- D. Mujeres sin diabetes*

[Respuesta Correcta](#)

---

## ● LA EXPOSICION AL SOL Y LOS CANCERES DE PIEL

Bari, Italia

Los melanomas se asocian con exposición solar intermitente, mientras que los carcinomas de células escamosas lo hacen con exposición continua u ocupacional

**European Journal of Pediatric Dermatology 12: 181-189 2002**

*Autores:*

Bonifazi E

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Pediatric Dematology Unit, University of Bari, Bari, Italia

*Título original:*

[Melanoma and Use of Sunscreens]

*Título en castellano:*

Melanoma y Uso de Pantallas Solares

### **Introducción**

En los años '60 aún no existían las pantallas solares. La protección contra los efectos de las radiaciones solares se realizaba a través de la vestimenta, la exposición controlada y el temor ante las quemaduras. Sólo existían lociones y aceites postsolares producidos por la industria cosmética, mientras que la industria farmacéutica parecía no interesarse por ese mercado.

Sólo los dermatólogos sabían que los carcinomas de células basales y escamosas eran debidos a los efectos de las radiaciones solares, pero no creían que el melanoma se relacionara en forma directa con la exposición solar. Las personas no sabían nada acerca de la relación entre el sol y los cánceres de piel.

Respecto de los nevus, existía la creencia de que "un lunar nunca debe ser tocado", por lo que casi nunca se removían nevus sospechosos.

En los años '70 surgieron dos tendencias aparentemente contradictorias. Por un lado, las radiaciones ultravioletas A (UVA) artificiales empezaron a ser utilizadas con fines estéticos (bronceado). Por otro lado, se inició la producción de pantallas solares con el objetivo de prevenir o limitar el eritema actínico.

Estos cambios llevaron a que los medios descubrieran la relación entre los efectos de la exposición solar y el cáncer de piel.

### **Sol y melanoma**

Este descubrimiento no se limitó a confirmar lo que ya se sabía acerca de esta relación. A principios de los '80 empezó a crecer la hipótesis de que el melanoma de piel se relaciona con exposiciones intermitentes al sol, en contraste con el cáncer de células escamosas, que se asocia con la exposición continua o profesional. El sol se empezó a considerar el factor externo más importante en la patogenia del melanoma.

En 1992, la exposición al sol fue aceptada como la principal causa exógena de melanoma por la *International Agency for Research on Cancer*. El papel que juega la radiación solar es apoyada por las antiguas observaciones, bien conocidas por los dermatólogos, de que los sujetos de piel clara, especialmente de cabellos claros, que se queman fácilmente y tienen efélides, tienen mayor riesgo de melanoma. Entre las personas de raza blanca el melanoma se relaciona en forma inversa con la latitud de residencia, con la mayor incidencia en Australia. Por otro lado, el melanoma es raro en personas de raza negra, en quienes se presenta en zonas no expuestas (lecho ungueal o plantas de los pies).

### **Papel de la melanina**

La función fotoprotectora se confirma por la gran fotosensibilidad de la piel desprovista de melanina, como en el caso del vitiligo. El bronceado se caracteriza por un aumento de la producción de melanina y su transferencia a los queratinocitos (Qc). Pero además ocurre engrosamiento de la piel (especialmente de la capa córnea), con activación de moléculas antioxidantes, síntesis de citoquinas, y activación de sistemas enzimáticos reparadores del ADN fotodañado. Esta pantalla natural correspondería a un factor 4. La función fotoprotectora de la melanina consiste en la absorción directa de los fotones ultravioletas y radicales oxígeno, que surgen de la interacción entre los fotones UV y las membranas lipídicas y otros cromóforos celulares.

La función protectora de la melanina contra la acción mutagénica de los UV se confirma



por su distribución fisiológica en las células, donde forma un sombrero por encima del núcleo.

Hay autores que consideran la hipótesis de que la melanina, una vez activada por la radiación, libera fotoproductos mutagénicos y carcinogénicos. La melanina intramelanocítica podría ser particularmente peligrosa. Esta hipótesis es sostenida, por ejemplo, por la observación de la alta proporción melanoma/carcinoma en personas de raza negra, pero baja proporción en albinos de raza negra.

#### **Radiaciones solares y tumores de piel**

El papel que juegan las radiaciones solares en la patogénesis de los tumores de piel fue probado tanto en animales como en piel humana trasplantada a ratones. Estas radiaciones son las UVB (280-320 nm) y UVA (320-400 nm).

Por otro lado, se desconoce la longitud de onda responsable del melanoma, porque no hay modelos animales experimentales. Desde el punto de vista clínico, el xeroderma pigmentario es el mayor testigo del papel que tiene la radiación solar en los cánceres de piel. En esta enfermedad está reducida la capacidad del sistema que repara el daño al ADN inducido por las UVB.

El aumento del melanoma en los últimos años se atribuyó a la facilidad que existe hoy para trasladarse a diferentes latitudes, por ejemplo a países tropicales en invierno, al exponer al sol la piel no preparada.

En un estudio realizado en 1997 se revieron 9 121 casos de melanoma en 35 publicaciones, y se extrajeron las siguientes conclusiones: hay una relación positiva entre melanoma de piel y exposición solar intermitente; hay una relación inversa entre melanoma de piel y exposición solar continua, profesional, lo que resalta el papel de la protección natural de la piel; hay escasa relación entre melanoma y exposición solar total; hay una relación significativa entre incidencia de quemaduras solares (expresión de exposición intermitente) y melanoma.

La exposición intermitente a las radiaciones solares también es importante en el carcinoma de células basales.

Luego de la exposición solar se ven Qc apoptóticos, especialmente en las capas suprabasales, donde están más diferenciados. Nunca se informó de la presencia de melanocitos apoptóticos. El alto contenido de proteínas apoptóticas como Bcl-2 en los melanocitos y en menor medida en los Qc basales, puede explicar la diferencia de comportamiento entre el melanoma y el cáncer de células escamosas. La mayor vulnerabilidad de los Qc basales, en comparación con la de los melanocitos ubicados al mismo nivel, se puede relacionar con el mayor número de mitosis de Qc. Se conoce la mayor vulnerabilidad a los agentes apoptóticos de las células que sintetizan ADN. Luego de exposiciones solares bruscas intermitentes, los Qc más dañados entrarán en apoptosis, sin producir clones de células mutadas que podrían originar cáncer. Los Qc basales, más resistentes a la apoptosis, son más susceptibles de formar clones mutados. Los melanocitos basales, que nunca entran en apoptosis, son más sensibles a la exposición solar aguda. Las efélides, que se forman luego de exposición solar aguda en sujetos de piel clara, pueden representar clones de melanocitos mutados. Luego de la exposición solar gradual y continua, es difícil que los Qc sufran apoptosis, por lo que más fácilmente aparecerán carcinomas escamosos, mientras que los melanocitos sufrirán poco daño al ADN.

#### **Pantallas solares y tumores de piel**

Como las pantallas solares protegen contra el eritema actínico inducido por UVB, se planteó la hipótesis de que también prevendrían la ocurrencia de cáncer y melanoma de piel. Los estudios experimentales muestran que las pantallas solares son capaces de retardar la fotocarcinogénesis y de inhibir la mutación del gen p53 en Qc. Pero el único trabajo que existe indica que las pantallas solares no previenen el crecimiento de melanoma inducido por UV en los ratones. En el hombre, las pantallas solares mostraron reducir la incidencia de queratosis actínica.

Aún falta mucho por estudiar, ya que incluso desde la difusión del uso de protectores solares en los '80, hubo un 10% de incremento anual en el número de melanomas.

#### **Pantallas solares y riesgo de melanoma**

En varios estudios se informó que las personas que usaban más protección solar tenían mayor riesgo de melanoma de piel que los controles. Algunos pocos estudios informan de lo contrario.

El mayor riesgo de melanomas en usuarios de pantallas solares ocurre con más

frecuencia en los hombres y en el tronco.

#### **Cómo explicar el mayor riesgo de melanoma causado por las pantallas solares**

Las hipótesis propuestas para explicar este punto son interesantes. Los primeros autores en investigarlo consideraron que los resultados de los estudios eran erróneos y buscaron todas las fuentes posibles de error. Llegaron a la conclusión de que los sujetos que usan pantallas solares tienen mayor riesgo de melanoma cuando ésta contiene psoralenos bronceantes. Además, remarcaron el mayor tiempo de exposición solar que permiten las pantallas, al suprimir el eritema actínico. Es posible que la exposición solar prolongada a radiaciones particulares (¿UVA?), no bloqueadas por las pantallas, sea la responsable del mayor riesgo de melanoma.

Otra hipótesis indica que las pantallas solares no bloquean la supresión inmune inducida por los UV con la misma eficacia con que evitan el eritema. Los errores en la reparación del ADN son responsables de mutaciones que comprometen especialmente el gen oncosupresor p53. Las alteraciones de este gen se ven especialmente en el carcinoma de células escamosas, pero también en el de células basales y en la piel saludable expuesta al sol.

Un hallazgo clínico que confirma el papel de la supresión inmune en el cáncer y melanoma de piel es la mayor incidencia de estos tumores en pacientes trasplantados. Se sabe que los UVB son responsables del daño al ADN y del eritema actínico, pero no se sabe qué longitud de onda es la responsable de la supresión inmune. Los UVA lo serían al menos en parte. En un estudio se evaluó la capacidad de una pantalla solar para inhibir el eritema actínico y la supresión inmune inducidos por UV. Utilizaron un factor de protección 15 que, en teoría, bloquea los UVA. Pero la experiencia demostró que la pantalla bloquea esencialmente los UVB y parcialmente los UVA-II, pero no los UVA-I. Además, la pantalla tuvo menos del 50% de efectividad en la protección contra la supresión de la inmunidad que contra el eritema actínico. Esto llevó a la conclusión que los UVA son más inmunosupresores que eritematogénicos.

Otra hipótesis para explicar el efecto aparentemente paradójico de las pantallas solares en el riesgo de melanoma puede ser que interfieran con el sistema de vitamina D, que tendría efecto protector contra el melanoma.

#### **Consejos para los usuarios de pantallas solares**

Si se tienen en cuenta los datos antes mencionados, las personas que necesitan pantallas solares deben usar una que tenga actividad en la supresión inmune inducida por UV comparable a la que tiene en el eritema actínico. Deberían bloquear los UVA tanto como los UVB.

No se debería utilizar las pantallas solares para prolongar el tiempo de exposición al sol. Otro problema relacionado es el aumento de la fotocarcinogénesis relacionado con la aplicación irregular de pantallas.

Hasta que haya más información acerca de la relación entre las pantallas solares y el melanoma, deberá aconsejarse a las personas que es mejor reducir la exposición a los UV con anteojos, sombreros, ropa, a la sombra, etc., que con la aplicación de pantallas.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Con qué se relaciona el melanoma de piel?**

- A. Con exposiciones solares intermitentes.**
- B. Con exposiciones solares continuas.**
- C. Con la cantidad de radiación acumulada.**
- D. Con personas de raza negra**

[Respuesta Correcta](#)

## RESULTADOS ASOCIADOS CON EL INCREMENTO DEL EJERCICIO FÍSICO

Auckland, Nueva Zelanda

El consejo brindado a los pacientes en los consultorios acerca de la importancia de los ejercicios redunda en incremento de la actividad física y mejora de la calidad de vida

**British Medical Journal** 326: 793 Abr 2003

*Autores:*

Elley CR, Kerse N, Arroll B y Robinson E

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of General Practice and Primary Health Care, University of Auckland, Nueva Zelanda

*Título original:*

[Effectiveness of Counselling Patients on Physical Activity in General Practice: Cluster Randomised Controlled Trial]

*Título en castellano:*

Efectividad de Aconsejar a los Pacientes sobre la Actividad Física en la Práctica General: Ensayo Agrupado, Controlado y Aleatorizado

### **Introducción**

La inactividad física es un factor de riesgo independiente de enfermedades cardiovasculares, entre otras. Las intervenciones basadas en el ejercicio ayudan a disminuir el riesgo cardiovascular, así como la diabetes, obesidad, osteoporosis y síntomas de depresión. También pueden mejorar la calidad de vida, un importante predictor de funcionamiento físico en los ancianos.

Los consultorios generales en Nueva Zelanda y el Reino Unido son lugares ideales para identificar personas sedentarias y aconsejarlas sobre la utilidad de realizar algún tipo de entrenamiento, porque más del 80% de los adultos concurren a ellos al menos una vez al año.

A pesar de los que se informó acerca de la ganancia en aptitud física luego de estas intervenciones, nada se dijo sobre los beneficios para la salud. Los estudios realizados hasta hoy no son generalizables. En esta investigación se evalúa la efectividad de una iniciativa para dar consejo acerca de actividad física, la "prescripción verde", usando un proceso de detección de inactividad física y realizando la intervención durante una consulta típica en la práctica general en una población variada.

### **Métodos**

Se diseñó un estudio agrupado, controlado, aleatorizado en el que participaron todos los médicos clínicos de cierta región de Nueva Zelanda cuya población, urbana y rural, ronda los 200 000 habitantes. Todas las personas de entre 40 y 79 años que concurren a los consultorios recibieron un formulario de detección, basado en los niveles de actividad física recomendados en la actualidad, para establecer si eran elegibles. Una de las preguntas del cuestionario era: «Como regla, ¿usted realiza al menos media hora de ejercicio moderado o intenso (como ser caminata o un deporte) durante 5 o más días a la semana?» Los pacientes que respondían en forma negativa recibían una tarjeta y eran invitados a participar en el ensayo en el que el clínico diseñaba una intervención relacionada con el estilo de vida. Se hablaba con el paciente acerca de la necesidad de aumentar la actividad física y se ponían metas. Especialistas en ejercicios realizaban al menos 3 llamadas telefónicas a los pacientes durante los siguientes 3 meses, para alentarlos y apoyarlos. Se utilizaban técnicas de motivación. Además, los participantes recibían por correo novedades de iniciativas de actividad física comunitarias, y material motivacional.

Se controlaron los cambios en el gasto total de energía y gasto de energía en el tiempo libre, riesgo cardiovascular (evaluado a través de la presión arterial y el riesgo de enfermedad coronaria), y la calidad de vida (a través de la forma abreviada del cuestionario 36 [SF-36]). Las mediciones de daño potencial incluyeron cambios en injurias y caídas en el mes previo e internaciones en el último año. Se utilizó un cuestionario en el que se registraba la actividad física a lo largo de 3 meses para estimar el gasto de energía total y en el tiempo libre (kcal/kg/semana). Además se controló el pulso, peso y altura de los participantes, y se midieron los niveles de lípidos en sangre.

### **Resultados**

De los 451 pacientes del grupo activo, 385 recibieron las indicaciones a través de médicos y 66 a través de enfermeras.

De aquellos que concurren a la consulta de seguimiento, 10/361 (2.8%) del grupo

control y 370/389 (95%) del grupo activo recordaron haber recibido la tarjeta en el año anterior.

El tiempo promedio destinado a dar las indicaciones fue de 7 minutos en el caso de los médicos y 13 en el caso de las enfermeras.

Las características de los dos grupos eran similares al inicio del programa. La mayoría de las mediciones primarias mejoraron en los grupos a lo largo de los 12 meses. Sin embargo, la actividad física durante el tiempo libre y el gasto total de energía aumentó más en el grupo de intervención que en el control, al igual que las puntuaciones del formulario SF-36 en los ítems «salud general», «función física», «vitalidad» y «dolor corporal». La presión arterial sistólica y diastólica mejoró significativamente con respecto a los valores iniciales en el grupo intervención, pero el cambio no difirió significativamente del alcanzado por el grupo control.

La diferencia en el cambio de riesgo de enfermedad coronaria entre los dos grupos no llegó a niveles de significación. Los *odds ratios* (OR) de caídas o injurias en el mes anterior o internaciones en el último año, determinados en la consulta de control respecto de la información inicial, no fueron significativamente diferentes entre los grupos activo y control.

En efecto, en los pacientes del grupo activo los OR fueron 1.19 (intervalo de confianza 95% [IC 95%], 0.82 a 1.72) para caídas, 0.63 (0.44 a 0.896) para injurias y 0.77 (0.60 a 0.996) para internaciones. En el caso del grupo control, los OR fueron de 1.22 (0.85 a 1.75) para caídas, 0.7 (0.48 a 1.02) para injurias y 1.02 (0.796 a 1.33) para internaciones.

La proporción de participantes en el grupo de intervención que logró realizar 2.5 horas de actividad física moderada o intensa por semana aumentó 14.6% (66/451) en comparación con 4.9% (21/427) del grupo control. El aumento en la actividad ocupacional contribuyó sustancialmente al incremento adicional en el gasto total de energía. La actividad física en el tiempo libre aumentó 68 minutos por semana en el caso de los hombres y 20 minutos por semana en el caso de las mujeres.

## Discusión

La intervención de «prescripción verde» en la práctica general es efectiva para incrementar la actividad física de los participantes y para mejorar la calidad de vida en 12 meses, sin evidencia de efectos adversos. Se manifestó una tendencia a la disminución de la presión arterial, pero no se detectaron cambios significativos en el riesgo de enfermedad coronaria.

Por cada 10 prescripciones realizadas, una persona logró y mantuvo 150 minutos de actividad moderada a intensa en el tiempo libre por semana, al cabo de 12 meses. Este logro (que implica el gasto de hasta 1 000 kcal extra por semana) se asocia a 20% a 30% de reducción en el riesgo de mortalidad por cualquier causa, comparado con los individuos sedentarios.

Este estudio no tiene poder suficiente como para detectar cambios pequeños en la presión arterial. Una reducción en la presión diastólica de 2 mm Hg en la población adulta puede bajar la prevalencia de hipertensión en 17%, el riesgo de enfermedad coronaria en 6% y el riesgo de accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio en 15%. Los cambios en la presión obtenidos en este estudio se asemejan a los logrados en otras intervenciones de estilo de vida como las de pérdida de peso o los programas de reducción de la ingesta de sal.

Los resultados son generalizables, porque el estudio incluyó muestras de diversos estratos socioeconómicos y la tasa de participación fue elevada. La intervención es sustentable y ha sido utilizada por más del 50% de los médicos de Nueva Zelanda. Los cuestionarios utilizados fueron validados previamente. El estudio se agrupó en prácticas para evitar contaminar las intervenciones.

Para evaluar los beneficios cardiovasculares, se recomienda utilizar muestras más grandes, capaces de detectar cambios más pequeños en la presión arterial, y seguimiento más prolongado.

Además, un apoyo más intenso y continuo puede mejorar el cumplimiento y los beneficios en la salud.

En opinión los autores, la implementación extendida de esta estrategia puede redundar en importantes beneficios para la salud de las personas sedentarias

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Qué parámetros mejoraron más luego de los consejos que destacan los beneficios del incremento en la actividad física?

*A. Actividad física durante el tiempo libre y gasto*

*B. Presión arterial.*

*C. Riesgo de enfermedad coronaria.*

*D. Cantidad de internaciones en 12 meses*

[Respuesta Correcta](#)

---

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