

Resúmenes SIIC

● LA COMPLICACION MAS IMPORTANTE DEL USO GENERALIZADO DE PARACETAMOL ES LA HEPATOTOXICIDAD POR SOBREDOSIS

Sydney, Australia

La información acerca de la asociación del paracetamol con trastornos renales, gastrointestinales y respiratorios podría estar distorsionada.

Drug Safety 28(3):227-240, 2005

Autores:

Graham GG, Scott KF y Day RO

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Clinical Pharmacology, St Vincent's Hospital and Department of Physiology and Pharmacology, School of Medical Sciences, Sydney, Australia

Título original:

[Tolerability of Paracetamol]

Título en castellano:

Tolerabilidad del Paracetamol

Introducción

El paracetamol (PC) es un fármaco muy bien tolerado a dosis terapéuticas; éste es la causa más importante de su uso generalizado. El objetivo de los autores fue analizar las reacciones adversas de la droga a dichas dosis. La hepatotoxicidad (HT) por sobredosis es bien reconocida y es el problema más importante asociado con el PC; por el contrario, luego de dosis terapéuticas ésta resulta muy infrecuente. Algunos estudios sugieren que, en general, las dosis terapéuticas de PC son seguras para el hígado y para el tracto gastrointestinal, aunque puede presentarse una toxicidad leve en el tracto respiratorio.

En células estimuladas por citoquinas, el PC inhibe la síntesis de prostaglandinas cuando está mediada por la ciclooxigenasa (COX)-2. De este modo, los perfiles de tolerabilidad gastrointestinal y general del PC, aparte de la HT, son similares a los de los inhibidores selectivos de la COX-2.

Metabolismo del PC relevante para su toxicidad

El 80% del PC (acetaminofeno) se metaboliza a ácido glucurónico y conjugados sulfato, y una pequeña cantidad se excreta sin modificaciones. Ninguno de estos procesos está asociado con toxicidad. En contraste, su metabolismo oxidativo puede ocasionar HT. En el hígado, la isoenzima 2E1 del sistema citocromo P450 (CYP) cataliza la producción de metabolitos reactivos que generan la característica HT centrolobulillar por sobredosis. El PC también es oxidado por la mieloperoxidasa y la COX-1. La mieloperoxidasa es responsable de agranulocitosis y lupus por el metabolismo de otros fármacos y el metabolismo del PC por las enzimas COX podría resultar en toxicidad medular renal. Los autores destacan que la significación clínica del metabolismo oxidativo del PC es desconocida, pero debería tenerse en cuenta al considerarse su toxicidad.

Hepatotoxicidad

Sobredosis:

La HT por sobredosis de PC es el aspecto más inquietante de su uso. El patrón típico consiste en un cuadro abdominal en las primeras 12-24 horas. A los 2 o 3 días se incrementan las enzimas hepáticas y la bilirrubina en plasma, y se prolonga el tiempo de protrombina. En casos severos se presenta coma y sangrado, y frecuentemente el paciente fallece a menos que reciba un transplante

hepático. La toxicidad resulta de una necrosis centrolobulillar. El tratamiento de emergencia consiste en un lavado gástrico y la administración de N-acetilcisteína dentro de las primeras 24 horas de la sobredosis. Se postula que niveles disminuidos de glutatión hepático podrían predisponer a la toxicidad. De este modo, los pacientes desnutridos o con hepatitis C, cirrosis o sida presentarían un riesgo elevado ante dosis terapéuticas de PC. En realidad, la toxicidad sólo se presenta ante concentraciones hepáticas de glutatión muy disminuidas. La N-acetilcisteína es un precursor de éste, lo cual podría explicar en parte su efecto terapéutico. Se ha sugerido que el inhibidor del CYP2E1, disulfiram, podría reducir la toxicidad del PC en algunos pacientes; pero hasta el momento tales pacientes no se han identificado.

Dosis terapéuticas en adultos:

Existen dos tipos de trastornos hepáticos asociados con dosis supuestamente terapéuticas de PC. En el primero los pacientes desarrollan necrosis centrolobulillar, pero las concentraciones plasmáticas de PC en la internación indican que se ingirió una sobredosis en los 2 o 3 días previos; es probable que en la mayoría de los casos se trate en realidad de una sobredosis. En el segundo, pacientes con un cuadro de HT (hepatitis crónica activa, colestasis, cirrosis biliar primaria) no presentan la necrosis centrolobulillar característica. Es probable que se trate de una patología hepática independiente del consumo de PC. También se presentan reacciones idiosincráticas, pero son extremadamente raras. Los autores concluyen que, en general, la HT ante dosis terapéuticas de PC no es común.

Dosis terapéuticas en niños:

Como en los adultos, una dosis excesiva es una causa probable de insuficiencia hepática en la mayoría de los pacientes. Debería considerarse esta posibilidad en los niños que presentan un pródromo de encefalopatía, aun cuando la dosis recibida haya sido supuestamente correcta para la edad o el peso. Si los índices bioquímicos son coherentes con una HT por PC y existen indicios de que el niño ha recibido esta medicación, en todos los casos debería implementarse un tratamiento con N-acetilcisteína. En el largo plazo, y si las funciones hepáticas son todavía anormales, debería considerarse la HT por otros fármacos, virus, errores congénitos del metabolismo, etc.

Dosis terapéuticas en alcohólicos:

Una cuidadosa evaluación indica que la mayoría de los casos de HT entre los alcohólicos, se deben en realidad a la ingestión de una sobredosis de PC. No existe suficiente evidencia de que el consumo crónico de alcohol incremente el riesgo de HT. Los alcohólicos crónicos podrían mostrar una depleción en el glutatión hepático, pero esto no parece incrementar el riesgo de HT inducida por PC. Los autores señalan que la sobredosis de alcohol podría ser más frecuente en los alcohólicos debido a sus trastornos psiquiátricos. En general, parece improbable que el alcohol incremente la HT del PC como para causar una lesión ante dosis terapéuticas. Sin embargo, estos pacientes podrían presentar una sobredosis de PC con mayor frecuencia. Este campo se halla aún en investigación.

PC en alcohólicos e insuficiencia hepática:

El PC no exacerba una patología hepática crónica estable. Sin embargo, parece prudente controlar la función hepática en estos pacientes, y en la medida de lo posible su uso debería restringirse. En general, parece que el PC es un analgésico o antipirético de uso razonable en alcohólicos y pacientes con patología hepática; sin embargo, las dosis deberían controlarse para reducir las posibilidades de toxicidad.

Presentación comercial

En la mayoría de los países, no existen advertencias en cuanto al uso de PC combinado con alcohol. Sí aparecen en los EE.UU. Los autores mencionan un axioma de la medicina que consideran aplicable a este tema: "existiendo tratamientos alternativos, es mejor equivocarse a favor de la seguridad del paciente". También es importante que se ponga énfasis a los pacientes sobre cuál es la dosis correcta de PC. Paradójicamente, no debería difundirse la factibilidad de fallecimiento por sobredosis para no popularizar su empleo entre potenciales suicidas.

Tolerabilidad gastrointestinal

Esta tolerabilidad ha sido relacionada con la inhibición selectiva de la síntesis de prostaglandinas por la vía de la COX-2, aunque se necesitan investigaciones ulteriores sobre su mecanismo de acción. Debido a que no se presentan trastornos agudos en el tracto gastrointestinal superior por el uso de PC, el concepto general es que se trata de un fármaco libre de toxicidad.

Tolerabilidad renal

Una sobredosis puede producir insuficiencia renal aguda por necrosis tubular aguda, posiblemente por metabolitos de la vía de las COX. En general, los efectos del PC sobre el rendimiento renal en

términos de prostaglandinas y sodio, parecen más débiles que los de los inhibidores de la COX-2, selectivos y no selectivos. Los autores concluyen señalando que actualmente la evidencia es insuficiente como para sugerir que el PC está asociado con un riesgo incrementado de insuficiencia renal crónica.

Hemostasia

El PC no tiene efectos significativos sobre la agregación plaquetaria. La trombocitopenia, factible como resultado de la insuficiencia hepática inducida por una sobredosis, es extremadamente rara con dosis terapéuticas. Se considera que es un fármaco seguro en pacientes con trastornos de la coagulación o que toman medicación anticoagulante; no obstante, podría incrementar los efectos de la warfarina en algunos de ellos.

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones como la atopia dérmica, urticaria y shock anafiláctico son extremadamente infrecuentes con el uso de PC. Tampoco existen pruebas definitivas de que incremente la incidencia de asma. Más significativa es su relación con el asma inducida por aspirina. Algunos de estos pacientes presentan una reactividad cruzada, pero lamentablemente sólo pueden ser detectados mediante pruebas de provocación.

Cáncer

Revisiones recientes concluyen que "los resultados no confieren al PC un papel importante en el desarrollo de cáncer". Por otra parte, hay comunicaciones inconsistentes sobre un descenso en el riesgo de cáncer de ovario.

Tolerabilidad durante el embarazo

Durante el embarazo, como analgésico se prefiere el PC a los antiinflamatorios no esteroideos no selectivos. Las prostaglandinas de la vía de la COX-2 son importantes durante la ovulación, fertilización e implantación. También para la iniciación del trabajo de parto.

Conclusiones

La mayor preocupación concerniente al uso generalizado del PC es el potencial de causar HT que tiene una sobredosis. La dosis debería ser controlada particularmente en niños y alcohólicos. Debido al riesgo de suicidio por sobredosis, debería limitarse la difusión de este potencial tóxico en los medios masivos de comunicación. Los informes epidemiológicos que dan cuenta de la asociación entre el PC y la insuficiencia renal crónica, daño gastrointestinal y asma podrían estar distorsionados. Sin embargo, se necesita una observación exhaustiva de tales asociaciones.

Autoevaluación de Lectura

¿Cómo está mediada la hepatotoxicidad del paracetamol?

- A. Por su metabolismo oxidativo.**
- B. Por la formación de ácido glucurónico.**
- C. Por la formación de conjugados sulfato.**
- D. Ninguna es correcta.**

Respuesta Correcta

CONDUCTA MEDICA FRENTE AL ANCIANO CON INCONTINENCIA FECAL

Pittsburg, EE.UU.

Las opciones terapéuticas actuales permiten mejorar la calidad de vida del anciano que padece incontinencia fecal.

Drugs and Aging 22(2):131-139, 2005

Autores:

Wald A

Institución/es participante/s en la investigación:

University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, EE.UU.

Título original:

[Faecal Incontinence in the Elderly: Epidemiology and Management]

Título en castellano:

Incontinencia Fecal en Ancianos. Epidemiología y Tratamiento

Introducción

La incontinencia fecal (IF) es un trastorno que afecta notablemente la calidad de vida. La entidad, que es motivo de vergüenza, con frecuencia conduce a depresión y aislamiento social. Debido a que con frecuencia quienes la sufren son renuentes a informar el problema y porque muchos médicos desconocen la existencia de tratamientos eficaces, muchas personas sufren innecesariamente IF. Los ancianos suelen creer que la incontinencia es una función del proceso de envejecimiento y que, por lo tanto, es una patología que deben tolerar. Por ello, es importante que los profesionales de la salud traten el tema de la IF y alienten a sus pacientes a buscar la terapia apropiada.

Prevalencia

La prevalencia de la IF en mayores de 65 años asciende al 10%, cifra que aumenta al 50% en residentes de geriátricos. La prevalencia de la entidad es superior en pacientes con lesión medular, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, ictus, diabetes y demencia. La mayoría de estas patologías afecta la movilidad y la capacidad de llevar a cabo tareas cotidianas o bien pueden ocasionar diarrea o fecaloma, importantes factores de riesgo de IF. La incontinencia fecal y urinaria es 12 veces más frecuente que la IF sola y es la segunda causa más común de internación en geriátricos. La mayor parte de los costos directos atribuibles a la IF es producida por la internación. Los residentes de geriátricos con incontinencia experimentan más infecciones urinarias y úlceras de presión y mayor mortalidad.

Fisiopatología de la IF

La continencia fecal es mantenida predominantemente por el funcionamiento apropiado del aparato neuromuscular anorrectal. La IF también es afectada por la consistencia y llegada de las heces al área anorrectal. Además, el individuo debe estar motivado para permanecer continente, un elemento importante en los ancianos en quienes la disfunción cognitiva es más frecuente. La IF suele estar asociada con una o varias anomalías de los mecanismos de continencia, que se dividen en elementos de almacenamiento rectal y colónico, y anomalías sensitivas y motoras que afectan al piso pelviano y a los músculos del esfínter anal. En general hay 3 categorías de IF en ancianos, que comprenden incontinencia por rebosamiento, por síndrome de reservorio y rectoesfinteriana.

Subgrupos clínicos

En individuos con alteraciones físicas o cognitivas, la IF a menudo está asociada a fecaloma, con escurrimiento de las heces líquidas por la masa fecal, comoseudodiarrea.

En general, las funciones anorrectales son normales o están comprometidas como resultado del fecaloma en el recto. En el último caso, las sensaciones fecales pueden disminuir si el recto se dilata, por lo que se requieren mayores volúmenes de heces para producir la sensación de plenitud rectal o el deseo de defecar. El fecaloma también puede inhibir el tono del esfínter anal interno (EAI). De no detectarse la sobrecarga fecal, los antidiarreicos pueden ser incorrectamente

indicados, exacerbando la entidad. La clave para el diagnóstico es la sospecha de la entidad y el examen digital para identificar el fecaloma. Cabe destacar que el tacto rectal normal no excluye la presencia de un fecaloma ubicado más arriba en ancianos. Por lo tanto, cuando el examen rectal es normal y la sospecha clínica es elevada, la radiografía abdominal excluirá la existencia de fecaloma. El tratamiento de este tipo de incontinencia comienza con enemas por 2 a 3 días. Inicialmente deberá utilizarse aceite mineral para suavizar los fecalomas duros.

Ocasionalmente el paciente puede requerir la fragmentación digital. Los enemas con agua corriente a temperatura corporal son eficaces como enemas hipertónicos y evitan la absorción de aniones y cationes. De continuar la retención de heces, debe procederse a la irrigación colónica con una solución oral de polietilenglicol y electrolitos. Una alternativa en el paciente sin compromiso renal es el citrato de magnesio o la leche de magnesia.

Una vez lograda la limpieza colónica, los pacientes deben recibir una dieta con restricción de fibras y establecer rutinas de defecación para minimizar la acumulación de heces en el colon. La administración de enemas una o 2 veces por semana puede evitar la incontinencia recurrente. Por otra parte, los individuos con disminución del reservorio colónico, rectal o ambos pueden sufrir IF. La enfermedad intestinal inflamatoria idiopática que compromete al recto y al colon distal, la proctopatía por radiación, la isquemia rectal crónica y la proctocolectomía con anastomosis ileoanal pueden producir este tipo de IF. La disminución de la capacidad de almacenamiento altera la relación entre presión y volumen en el recto de tal forma que para cierto volumen de distensión aumentan las presiones rectales. El sujeto con enfermedad intestinal inflamatoria idiopática debe ser tratado con salicilatos, corticosteroides y otros inmunosupresores, suplido con antidiarreicos para controlar la diarrea y los dolores. Las personas con entidades que no son reversibles pueden ser tratadas mediante restricción de fibras en la dieta para disminuir el volumen de las heces junto con antidiarreicos para prolongar el tránsito colónico y promover la reabsorción de líquidos. Es aconsejable el consumo del antidiarreico antes de eventos sociales o de salir del hogar por varias horas. También puede ser útil el intento de defecación después de cada comida.

Luego de excluir los 2 tipos de IF descritos, debe considerarse la posibilidad de anomalías sensitivas o del esfínter anal. La incontinencia rectoesfinteriana puede estar asociada con lesión estructural en uno o ambos esfínteres anales, neuropatías centrales o periféricas que afectan al esfínter anal externo (EAE) al músculo puborrectal (MPR) o a ambos y a trastornos degenerativos o miógenos que afectan al EAI o a los músculos estriados. Al examen físico de estos pacientes debe agregarse la evaluación de las características neuromusculares y estructurales del recto, de los esfínteres anales y del MPR. La exploración digital es importante para identificar fecalomas, masas tumorales y prolapso rectal, así como para evaluar los esfínteres anales y el MPR. La disminución del tono en reposo indica debilidad del EAI, mientras que las menores presiones de contracción se deben a debilidad del EAE. La presencia de EAE y de MPR débiles sugiere desnervación del piso pelviano. La baja presión en reposo con contracción anal fuerte indica debilidad aislada del EAI. La disminución de la sensación perianal en ausencia de contracción muscular voluntaria sugiere lesión medular. La manometría anorrectal es la prueba diagnóstica esencial luego de descartar la IF por rebosamiento y por reducción del reservorio.

Los sujetos con debilidad del EAI aislada presentan disminución del tono del canal anal con función sensitiva rectal y del músculo estriado normal, que puede ser confirmado mediante estudios manométricos. La incontinencia es de tipo pasivo, a menudo con hábitos defecatorios normales. Las causas de este tipo de entidad comprenden disfunción autonómica aislada, degeneración o fibrosis del EAI y esfinterectomía quirúrgica debido a fisuras anales. Esta es una causa frecuente de IF en ancianos, aunque también puede afectar a mujeres. Los tapones anales de poliuretano o de algodón restituyen la función de barrera pasiva, además de actuar como absorbentes. Los dispositivos pueden ser utilizados en forma regular o por períodos limitados. Por otra parte, la neuropatía pelviana, que debilita al EAE y al MPR, es una causa frecuente de IF en ancianos. La neuropatía pelviana puede estar asociada con diabetes, lesiones obstétricas y constipación crónica. Algunos casos presentan lesión estructural oculta en uno o ambos esfínteres anales. Los pacientes con debilidad del EAE, MPR o de ambos debido a desnervación neurogénica periférica no pueden ser tratados quirúrgicamente. En estos casos, el tratamiento comprende la disminución del volumen de heces mediante la restricción de fibras, empleo de antidiarreicos para limitar el tránsito colónico y aumentar la reabsorción de líquidos, y la evacuación periódica con laxantes estimulantes. La loperamida puede utilizarse preventivamente, por ejemplo, una hora antes de abandonar el hogar, medida que permite restituir la seguridad. La biorretroalimentación mejora la sensibilidad rectal y del músculo esfinteriano frente a la distensión intrarrectal.

La estimulación del nervio sacro es una nueva estrategia terapéutica para ciertos pacientes con incontinencia fecal neurogénica. La experiencia indica que el procedimiento ofrece mejoramiento de la IF en el corto y largo plazo, especialmente entre quienes sufren incontinencia de urgencia.

Los sujetos que responden a la terapia presentan cambios fisiológicos objetivos, como aumento de las presiones en reposo y de contracción, aumento de la duración de la contracción, disminución de los umbrales de la sensación rectal y prolongación del tiempo de retención de una carga salina. Si bien la esfinteroplastia anal para la reparación de lesiones en el complejo esfinteriano anal mejora la IF en el corto plazo, los resultados en seguimientos más prolongados son desalentadores. Los factores asociados con el fracaso del procedimiento comprenden defectos en el EAI, prolongación de las latencias motoras del nervio pudendo, atrofia del EAE y la presencia de síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea. En ausencia de defectos esfinterianos, no se estableció la eficacia de las estrategias quirúrgicas para corregir las anomalías del piso pelviano. Una excepción comprende la presencia del prolapso rectal completo, en el que la restauración de la anatomía normal puede restituir la continencia fecal.

Conclusión

La incontinencia fecal es un síntoma que afecta considerablemente la calidad de vida del anciano y de quienes interactúan con él. El tratamiento adecuado es más eficaz cuando se identifican los factores causales. La fisiopatología de la entidad con frecuencia es multifactorial, lo que puede detectarse con la anamnesis cuidadosa y el examen físico, en algunos casos suplementados con estudios diagnósticos. Las opciones terapéuticas actuales permiten mejorar la calidad de vida de la mayoría de los pacientes ancianos que sufren esta patología.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué patología está asociada con incontinencia fecal por síndrome de reservorio?

- A. *Diabetes.*
- B. *Esclerosis múltiple.*
- C. *Enfermedad intestinal inflamatoria.*
- D. *Perineo descendente.*

Respuesta Correcta

● EL PAPEL DE LA 5-HIDROXITRIPTAMINA EN EL SÍNDROME DEL COLON IRRITABLE

Nueva York, EE.UU.

La 5-hidroxitriptamina es el principal neurotransmisor en el sistema nervioso entérico y las fallas en su recaptación podrían explicar las alteraciones del síndrome del colon irritable.

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 20(Supl. 7):3-14, 2004

Autores:

Gershon M

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Anatomy and Cell Biology, Columbia University, Nueva York, EE.UU.

Título original:

[Review Article: Serotonin Receptors and Transporters-Roles in Normal and Abnormal Gastrointestinal Motility]

Título en castellano:

Revisión: Receptores y Transportadores de Serotonina, su Papel en la Motilidad Gastrointestinal Normal y Anormal

La función del intestino grueso podría ser controlada por la inervación intrínseca intestinal en forma independiente de los estímulos del sistema nervioso central

El intestino posee un sistema nervioso intrínseco que le permite controlar sus funciones como también la de órganos vecinos, por ejemplo, el páncreas. El reflejo peristáltico, se refiere a la habilidad que posee el intestino grueso para detectar aumentos de la presión intraluminal y

responder con una onda propulsiva de contracción oral y relajación anal. En 1921 algunos autores clasificaron al sistema nervioso entérico (SNE) como una división del sistema nervioso autónomo y otras dos divisiones fueron definidas, de acuerdo con sus conexiones con el sistema nervioso central (SNC), las torácicas y lumbares para el simpático y craneanas y sacras para el parasimpático. Estos autores pensaban que las neuronas del SNE no estaban inervadas directamente por el SNC, por este motivo consideraban que este sistema era una división aparte. Debido a su independencia reconocida, actualmente el hecho que el SNE es único no sorprende a nadie, tanto por su organización compleja como por su semejanza con el cerebro.

El SNE es semejante al SNC

Las características en la organización del SNE son múltiples. Es semejante al SNC pero difiere del resto del sistema nervioso periférico (SNP) debido a la falta de colágeno interno y a que el soporte deriva de la glia entérica y no de las células de Schwann. El SNE es muy extenso y la cantidad de células que posee es similar a la de la médula espinal, además la diversidad fenotípica de las neuronas entéricas excede a la de cualquier otra región del SNP. De hecho, todos los neurotransmisores del SNC han sido hallados en el SNE. En los últimos años se han realizado esfuerzos para desentrañar la red de microcircuitos que intervienen en el funcionamiento independiente de este órgano.

El control neuronal de las condiciones lumbinales es un fenómeno transepitelial

Para responder a los cambios en la presión intraluminal, en el pH u otros estímulos, el SNE requiere un sistema de sensores que controlen las condiciones presentes en la luz del intestino grueso. A pesar de esto, las fibras nerviosas no penetran en el epitelio o en su membrana basal, por lo que no existen terminaciones nerviosas a este nivel. Por lo tanto la detección de señales es un fenómeno transepitelial a través de las células enteroendocrinas que actúan como transductores. Una de las que ha sido bien caracterizada es la célula enterocromafín (CEC). Esta célula almacena grandes cantidades de serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) y alrededor del 95% de esta sustancia se localiza en el intestino. De este porcentaje el 90% se distribuye en las CEC, que se encuentran dispersas en el epitelio desde el estómago hasta el colon y el resto se almacena en el SNE donde se utiliza como neurotransmisor de las interneuronas mientéricas descendentes. La 5-HT es secretada en forma primaria dentro de la lámina propia donde adquiere acceso a los procesos nerviosos del tejido conectivo. El hecho de que el epitelio intestinal se renueve constantemente podría explicar la gran cantidad de serotonina secretada por las CEC. Durante esta renovación los nervios no pueden formar una unión morfológicamente reconocible con las CEC y se encuentran separados de éstas por distancias largas y variables. Por lo tanto, la secreción se traduce en la liberación masiva del transmisor, que carece de superficie de contacto. La especificidad en la respuesta a las señales paracrinas a través de la 5-HT depende de que el transmisor pueda alcanzar al receptor. En último lugar la eficacia de este sistema de señalización requiere de un mecanismo que sea capaz de inactivar o terminar con la acción de esta sustancia.

Los enterocitos inactivan a la 5-HT liberada en la mucosa a través de la captación mediada por el transportador de serotonina

Las respuestas a la 5-HT finalizan con su recaptación. La captación de la 5-HT en las células es necesaria ya que no existen enzimas extracelulares para degradar a este transmisor y la difusión pasiva es demasiado lenta para evitar su acumulación en contacto con el receptor. Esta acumulación excesiva potencia las acciones de la 5-HT y conduce a la desensibilización de sus receptores. En el sistema nervioso las neuronas serotoninérgicas expresan el transportador de recaptación de serotonina (TRS) en su membrana plasmática, involucrado en la recaptación. Sin embargo, no existen nervios serotoninérgicos en la mucosa entérica. Este misterio quedó resuelto cuando se demostró que las células epiteliales mucosas de los ratones, ratas, cobayos y seres humanos expresan el TRS encargado de mediar la captación de la 5-HT en las fibras nerviosas, ya que estas últimas son capaces de catabolizar esta sustancia a través de la desaminación oxidativa y de la glucuronización. En resumen, el componente que transmite las señales de la 5-HT en la transducción de la mucosa consta de CEC que liberan 5-HT como primer mensajero, los nervios sensitivos de la lámina propia responden a esta sustancia debido a que expresan los receptores de 5-HT en su superficie y los enterocitos a su vez expresan al TRS que es el encargado de remover a este transmisor con el objetivo de terminar su acción.

Las neuronas aferentes primarias intrínsecas de la submucosa y los plexos mientéricos permiten que el intestino intervenga en la actividad refleja

Para lograr responder a los estímulos lumbinales y regular su propia función ante la ausencia de

estímulos del SNC, el intestino posee neuronas intrínsecas aferentes primarias (NIAP) que ejercen un papel semejante al de las raíces dorsales o al de las células ubicadas en los ganglios de los nervios craneanos en el resto del organismo. Las raíces dorsales y las células de los ganglios de los nervios craneanos transportan la información aferente hacia el SNC. Las NIAP son neuronas análogas que conducen la información hacia las interneuronas y neuronas motoras en el SNE. Las NIAP de la submucosa intervienen en la transmisión de los reflejos peristálticos y secretorios a través de la mucosa, en cambio las NIAP mientéricas participan en otros tipos de reflejos gastrointestinales. Estas neuronas son colinérgicas, las que se ubican en el plexo submucoso segregan el péptido genéticamente relacionado con la calcitonina (PGRC) junto con la acetilcolina. La acetilcolina es responsable de la neurotransmisión excitatoria rápida y el PGRC es un cotransmisor que interviene en la neurotransmisión excitatoria lenta. Las respuestas en las que participa el PGRC aumentan la irritabilidad del intestino grueso y, cuando éste es bloqueado, la conducción de la excitación a través de su circunferencia es inhibida.

La actividad del receptor 5-HT_{1D} inicia los reflejos peristálticos y secretorios

La actividad del receptor que activa a las NIAP de la submucosa que luego inician los reflejos peristálticos y secretorios se denomina 5-HT_{1D}. Las respuestas mediadas por 5-HT_{1D} son resistentes al bloqueo de los antagonistas convencionales de la 5-HT. Uno de estos antagonistas es el N-acetil-5-hidroxitriptofil-5-hidroxitriptofano amida (5-HTP-DP) que antagoniza los reflejos peristálticos y secretorios y evita la activación de las NIAP submucosas luego de la estimulación mucosa. Estas observaciones son interesantes debido a que demuestran el papel importante que desempeñan los receptores 5-HT_{1D} en la estimulación de las NIAP submucosas por la 5-HT liberada por las CEC; sin embargo, sugieren que los antagonistas 5-HT_{1D} podrían inducir íleo paralítico, lo que podría significar una respuesta desfavorable a una droga que se indica para modificar la motilidad. De manera similar, podría esperarse que los agonistas 5-HT_{1D} produzcan diarrea intratable debido a la estimulación persistente de los reflejos peristálticos. Por este motivo la unión entre las CEC y las NIAP submucosas no aparenta ser el mejor sitio blanco para la acción de las drogas que aumentan o disminuyen la motilidad intestinal.

Los receptores 5-HT₄ son presinápticos, mejoran la liberación de transmisores y fortalecen la neurotransmisión en las vías procinéticas

En las respuestas a la 5-HT de las terminaciones distales de las NIAP intervienen los receptores 5-HT₄. Estos también promueven la liberación de los transmisores de las neuronas mientéricas en las sinapsis intraganglionares y la liberación de acetilcolina en motoneuronas comunes finales que activan al músculo liso. De nuevo, la efectividad de la estimulación nerviosa o del músculo liso intestinal se amplifica a través de los receptores 5-HT₄.

La localización en la membrana plasmática de estos receptores en el intestino grueso queda restringida a los sitios presinápticos donde su acción ha sido demostrada. Se espera que las drogas que actúan como agonistas 5-HT₄ promuevan la transmisión de las vías procinéticas debido a que mejoran la liberación de los neurotransmisores, por lo que en contraste con una droga que actúa sobre los sitios 5-HT_{1D}, éstas podrían depender de los estímulos que desencadenan los reflejos peristálticos y secretorios. Por lo que no se espera que estas drogas induzcan motilidad persistente o exagerada a través de la activación permanente de los reflejos en sus orígenes. Por este motivo, estos agonistas aparentan ser agentes procinéticos más atractivos y más seguros; por ejemplo el tegaserod que es un agonista parcial de estos receptores.

La ubicación de los receptores 5-HT₄ y sus acciones (mejorar la liberación de acetilcolina y del PGRC en las vías procinéticas) definen los usos y las limitaciones del tegaserod. Si la motilidad del intestino es deficiente, como en el caso del síndrome del colon irritable (SCI) que cursa con constipación, en la constipación crónica o en la dispepsia funcional, el tegaserod podría aportar beneficios, pero no sería efectivo en los casos de degeneración nerviosa, seudoobstrucción intestinal crónica o gastroparesia diabética. Lo mismo ocurre en los casos de degeneración de las vías procinéticas en los que esta droga no puede regenerar o encontrar el medio para evitar la pérdida de microcircuitos entéricos. Además, el fortalecimiento de la transmisión en las vías procinéticas podría ser contraproducente cuando la motilidad es excesiva como en el caso del SCI que se asocia con diarrea.

Los receptores 5-HT₃ intervienen en la transmisión de señales desde el intestino hasta el SNC

La hipersensibilidad visceral es un componente importante del SCI y uno de los más perturbadores. Alrededor del 90% de las fibras vagales son sensitivas y conducen la información desde el intestino hacia el cerebro. No toda la información que llega al cerebro se percibe en forma consciente. El

SNC al igual que el SNE recibe información acerca de las condiciones presentes en la luz del intestino grueso. Los mecanismos involucrados en la detección de estas señales parecen ser semejantes a los del SNE, excepto que en estos casos los nervios encargados de conducir las señales son las fibras nerviosas extrínsecas que residen en los nervios craneanos o en los ganglios de las raíces dorsales. No obstante, existe una gran diferencia entre los receptores que utiliza la 5-HT para activar a las fibras nerviosas extrínsecas y a las NIAP submucosas. Los receptores 5-HT₃ activan a las fibras nerviosas extrínsecas sensitivas. Por este motivo los antagonistas de estos receptores son muy efectivos para frenar los efectos adversos de la hipersensibilidad visceral; también para tratar las náuseas y los vómitos de la quimioterapia. El ondansetrón y el granisetron se utilizan para contrarrestar las náuseas y los vómitos durante la quimioterapia y el alosetron ha demostrado ser efectivo en el tratamiento del SCI. La posición central del receptor 5-HT₃ en la transmisión de señales nocivas hacia el SNC significa que los agonistas 5-HT₄ (tegaserod) podrían ser empleados sin el temor de provocar la activación de los nervios sensitivos o inducir la aparición de sensaciones indeseables.

La motilidad puede enlentecerse a través del bloqueo de los receptores 5-HT₃ dentro del SNE

Las neuronas mientéricas también expresan al receptor 5-HT₃ donde se encargan de la neurotransmisión excitatoria rápida en las sinapsis de las interneuronas serotoninérgicas. A su vez son responsables de la activación de las terminaciones mucosas de las NIAP mientéricas por la 5-HT. Por lo cual los antagonistas de estos receptores a su vez podrían enlentecer la motilidad intestinal al interferir en la neurotransmisión serotoninérgica dentro del SNE y bloquear el inicio de los reflejos. Sin embargo, a pesar de este bloqueo persisten los reflejos secretor y peristáltico debido a que éstos se desencadenan por las NIAP submucosas que se encuentran activadas por la 5-HT a través de otros receptores. Estos antagonistas pueden provocar constipación, por lo que su uso se debe reservar para los casos de SCI que cursa con diarrea.

La motilidad colónica es anormalmente lenta en ratones transgénicos que no poseen receptores 5-HT₄

La motilidad colónica es anormalmente lenta en ratones transgénicos que no poseen receptores 5-HT₄. Su ausencia es más notoria en condiciones que obligan a que el intestino ejerza su función, ya que en estos casos el receptor 5-HT₄ podría ser necesario para mantener la motilidad adecuada, aunque las observaciones recientes sugieren que son igualmente importantes en condiciones de reposo. Además en estos animales la pared intestinal parece ser más delgada y la diferencia se debe al menor grosor de la capa muscular externa. A su vez, estos ratones presentan menor cantidad de neuronas mientéricas y submucosas en el colon que es más importante en los más viejos, lo que sugiere que la falta de estimulación mediada por estos receptores podría conducir a la atrofia de las neuronas colónicas y del músculo liso vascular. Por lo tanto, los pacientes con SCI que se asocia con constipación podrían beneficiarse con el tratamiento temprano con tegaserod.

La expresión del TRS en la mucosa se encuentra disminuida en el SCI

Investigaciones recientes han demostrado que en los pacientes con SCI existe un defecto molecular a nivel del intestino. La expresión del TRS se encuentra disminuida en los sujetos que presentan SCI, que cursa con diarrea y constipación, como también otros mecanismos involucrados en la transmisión serotoninérgica. Los efectos que resultan de esta disminución son similares a las alteraciones en la función gastrointestinal que se observan en la colitis ulcerosa o en el SCI en el que predomina la diarrea o la constipación. El aumento en la disponibilidad de la 5-HT libre debido a las fallas en su inactivación prolonga el tiempo de contacto de esta sustancia con sus receptores y produce el reclutamiento de un mayor número de células ante un estímulo. Si se potencia el efecto mediado por los receptores 5-HT₃ aumentan los síntomas indeseables debido a la activación de estos receptores en los nervios sensitivos extrínsecos. Si se incrementan los efectos de los receptores 5-HT_{1D} y 5-HT₄ aumenta la secreción y la tendencia a presentar diarrea. La ocupación continua de estos receptores conduce a su desensibilización y se asemeja a las acciones de los antagonistas de los receptores 5-HT_{1D} y 5-HT₄ con la aparición de constipación. En ratones transgénicos la delección selectiva del TRS produce un estado que alterna entre la diarrea y la constipación, aunque la duración de la primera es mayor y los episodios de constipación son transitorios. Esto se puede explicar debido a que se potencian los efectos de la 5-HT a raíz de que algún estímulo (no identificado hasta el momento) aumenta su liberación. Los animales que carecen del TRS no pueden enfrentar este desafío y se produce la desensibilización de los receptores. De hecho, los receptores 5-HT₃ experimentan un cambio molecular que hace que sean menos sensibles a la 5-HT y más propensos a la desensibilización.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el mecanismo que explica las alteraciones observadas en el síndrome de colon irritable?

- A. La expresión del transportador de la recaptación de serotonina es menor.
- B. La sensibilidad de los receptores de serotonina es mayor.
- C. Existe una disminución de los receptores 5-HT₄.
- D. Aumenta el número de receptores 5-HT_{1p}.

Respuesta Correcta

● EFECTO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL SOBRE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA EN LA COINFECCIÓN CON VIRUS DE HEPATITIS C

Baltimore, EE.UU.

El tratamiento antirretroviral prolongado se relaciona con menor actividad necroinflamatoria hepática en los individuos con coinfección por el virus de la hepatitis C y el HIV.

Hepatology 41(1): 123-131, Ene 2005

Autores:

Sulkowski M, Mehta S, Thomas D y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Epidemiology and Department of Medicine, Johns Hopkins School of Public Health, Baltimore, EE.UU.

Título original:

[The Effect of Antiretroviral Therapy on Liver Disease Among Adults with HIV and Hepatitis C Coinfection]

Título en castellano:

El Efecto de la Terapia Antirretroviral sobre la Enfermedad Hepática en Adultos con Coinfección por HIV y Virus de la Hepatitis C

Introducción

Como resultado de las vías de transmisión compartidas, la coinfección por el virus de la hepatitis C (HCV) y el HIV es frecuente en los EE.UU., y afecta a entre el 15% y 30% de las personas con infección por HIV. La coinfección por HIV ha sido asociada con progresión acelerada de la enfermedad hepática por HCV. La terapia antirretroviral (TAR) ha producido la disminución de la mayoría de las enfermedades oportunistas; a su vez, la infección por HCV ha emergido como causa importante de morbilidad y mortalidad en individuos HIV positivos. Durante la última década la proporción de muertes relacionadas con enfermedad hepática se incrementó en 3 a 4 veces en personas con infección por HIV. Se ha informado que la enfermedad hepática por HCV constituye la causa principal de internación y muerte en personas con HIV.

Si bien la TAR puede atenuar la progresión de la enfermedad hepática mediante la reversión de la inmunosupresión relacionada con el HIV, también es posible que el uso de drogas antirretrovirales exacerbe la enfermedad hepática. Se observan elevaciones significativas de las enzimas hepáticas – toxicidad grado 3 o 4– en el 5% al 10% de las personas en las que se aplica terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), y la incidencia de hepatotoxicidad relacionada con los fármacos antirretrovirales es aproximadamente 3 veces mayor en personas con coinfección HIV/HCV respecto de aquellas sin hepatitis C. Aunque muchas veces la elevación de las enzimas hepáticas se resuelve aun cuando se continúa con la TAR, se desconoce el efecto de esta última sobre la progresión de la enfermedad hepática relacionada con HCV.

Los autores realizaron el presente estudio para estimar el grado de enfermedad hepática en pacientes con coinfección HIV/HCV que reciben TAR y evaluar si la enfermedad hepática se asocia con factores como elevación de las enzimas hepáticas (EEH) relacionado con la TARGA.

Pacientes y métodos

La población de este estudio derivó de miembros coinfectados de la *Johns Hopkins University HIV Clinic*. Para estimar el grado de enfermedad hepática fueron evaluados pacientes con biopsias hepáticas realizadas entre abril de 2001 y julio de 2002. Se seleccionaron al azar 137 pacientes de un total de 630 con coinfección HIV/HCV que habían recibido TAR por 2 o más años y que aún no habían recibido tratamiento para la infección por HCV. Por último, 112 de los individuos fueron incluidos junto con 98 pacientes con coinfección HIV/HCV sin tratamiento para HCV que habían sido derivados a la clínica. Los estudios de laboratorio realizados incluyeron recuento de células sanguíneas, transaminasas, recuento de CD4 y nivel plasmático de ARN de HIV, identificación del genotipo del HCV y cuantificación del ADN del virus de hepatitis B (HBV). La enfermedad hepática fue evaluada mediante la clínica y la histología; y las biopsias mediante el índice Ishak de actividad histológica modificado (MHAI [*modified histological activity index*]) (F0 a F6) y también de acuerdo con el sistema METAVIR para determinar el grado de fibrosis (0, sin fibrosis, a 4, cirrosis).

Resultados

La media de edad de los participantes era de 44.5 años; el 67% eran hombres, el 85% de raza negra, el 77% informó drogadicción intravenosa (IV) actual o previa, y el 40% presentaba antecedentes de abuso de alcohol. La mayoría (64%) estaba recibiendo TAR y el 19% no habían recibido TAR al momento de la biopsia hepática. El 12% presentaba un episodio previo de EEH grado 3 o 4 relacionado con TAR. En los 91 individuos de la cohorte seleccionada al azar que reconocieron antecedente de drogadicción IV, la duración media de la infección por HCV estimada fue de 23.5 años. Se detectó ADN del HBV en solo 1 individuo. En 93 de los 112 individuos los niveles medios de ARN de HCV fueron 3.7×10^6 UI/ml.

De los 210 pacientes estudiados, el 33% (n = 69) no tenía fibrosis (F0) y el 41% (n = 86) presentaba fibrosis restringida a los tractos portales (F1-F2). Se observó fibrosis en puente (F3-F4) en el 9% (n = 19) y cirrosis (F5-F6) en el 17% (n = 36) de las personas. En general, la actividad necroinflamatoria fue relativamente leve; el 39% no presentaba hepatitis periportal o periseptal, ninguno tenía necrosis confluyente y el 26% no presentaba apoptosis y sólo inflamación focal. El 63% tenía un puntaje de inflamación portal de 1. El grado de actividad necroinflamatoria media fue de 3, y el 28% presentaba puntaje de actividad de 5 o superior.

La TAR no se asoció con fibrosis. En el análisis de regresión múltiple, los determinantes de fibrosis en puente o cirrosis fueron edad > 50 años, abuso de alcohol, sexo femenino, EEH persistente, puntaje de actividad necroinflamatoria > 5 y esteatosis hepática. Se asociaron con mayor probabilidad de actividad necroinflamatoria: el sexo femenino, el abuso de alcohol, el nivel de ALT (alanino aminotransferasa), la falta de supresión de la replicación de HIV y la menor exposición acumulada a TARGA.

El 12% de los individuos presentaba elevación previa de las enzimas hepáticas relacionada con la TAR, pero la fibrosis hepática no fue más grave en caso de resolución de la elevación enzimática. La probabilidad de fibrosis en puente o cirrosis fue mayor en pacientes con elevaciones enzimáticas persistentes.

Discusión

A pesar de presentar una infección por HCV prolongada, un tercio de los pacientes no tenía evidencia de fibrosis hepática. Además, fue notable el diferente grado de fibrosis hepática entre los pacientes. Aunque en una proporción significativa se detectó enfermedad hepática mínima, más del 25% presentaba enfermedad avanzada con evidencia histológica de fibrosis en puente o cirrosis. De modo similar, se halló inflamación hepática significativa sólo en algunos de los pacientes. Por lo tanto, los resultados de este estudio indican que el grado de enfermedad hepática por HCV en personas con infección por HIV tratadas con TAR es amplio, lo que apoya las recientes recomendaciones de un tratamiento individualizado de la hepatitis C en pacientes HIV positivos. En comparación con las personas con menos fibrosis, aquellas con fibrosis en puente o cirrosis eran de mayor edad y tenían mayor probabilidad de abuso de alcohol. Las personas con EEH de larga data tenían un riesgo superior a 5 veces de presentar cirrosis en puente o cirrosis respecto de aquellas con menores niveles enzimáticos. Por ello, aunque los pacientes con coinfección HIV/HCV suelen tener niveles de transaminasas elevados, los médicos no deben subestimar el significado de elevaciones persistentes de las transaminasas.

Los autores no detectaron mayor o menor cantidad de casos de fibrosis grave en personas tratadas con TAR efectiva. En promedio, los pacientes habían estado expuestos a HCV por 23 años y a TARGA por 3 años. La duración de exposición a TARGA en relación con la infección por HCV pudo

haber sido muy breve como para tener un impacto sustancial sobre la fibrosis hepática en esta cohorte.

Los autores hallaron que la mayor efectividad y duración de la exposición a la TAR se asociaron con menor actividad necroinflamatoria; este índice probablemente se relaciona en mayor medida con la exposición, desde un punto de vista temporal, que la fibrosis. Se cree que la inflamación contribuye a la fibrosis; en este estudio, aquellos con mayor puntaje necroinflamatorio tenían 5 veces mayor probabilidad de presentar fibrosis en puente o cirrosis. Si es validado por estudios prospectivos, el hallazgo de que la TARGA efectiva atenúa la progresión de la enfermedad hepática podría sustentar el mayor uso de TAR para prevenir la enfermedad hepática en personas con coinfección HIV/HCV, aun en aquellas con recuento de CD4 relativamente alto.

No se halló evidencia de que la TAR provoque enfermedad hepática histológica crónica. La EEH asociada con TAR no incrementa el riesgo de fibrosis avanzada y el mayor riesgo de EEH en pacientes coinfectados no debería evitar que los médicos indiquen TAR. Aunque la causa de la asociación del sexo femenino con fibrosis avanzada no es conocida, este hallazgo destaca la necesidad de estudiar la hepatitis C en mujeres coinfectadas.

La fibrosis en puente o cirrosis, señalan los autores, se encuentra sólo en algunas de las personas con coinfección HCV/HIV. Aunque el uso de TAR no fue protector contra la fibrosis hepática, los individuos con mayor exposición acumulada a TARGA y supresión del ARN del HIV presentaban menor actividad necroinflamatoria. Esto se corresponde con la hipótesis que refiere que la TAR podría atenuar la enfermedad hepática relacionada con HCV. Sin embargo, concluyen, se requieren estudios prospectivos para evaluar el efecto de la TAR sobre la progresión de la fibrosis hepática en pacientes con coinfección HIV/HCV y para hallar métodos no invasivos de identificación de individuos en mayor riesgo de cirrosis.

Autoevaluación de Lectura

La terapia antirretroviral en pacientes con coinfección HIV/HCV:

- A. Incrementa la fibrosis hepática.*
- B. No aumenta las transaminasas.*
- C. Reduce la actividad necroinflamatoria hepática en caso de uso prolongado.*
- D. No tiene efecto sobre el hígado.*

Respuesta Correcta