

## CELULAS DENDRITICAS SINOVIALES RANK+ EN LA ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL. SU INTERVENCION EN LA PATOGÉNESIS

Amsterdam, Países Bajos

Hay un aumento en la expresión de RANK y RANKL en las células mononucleares sinoviales de los niños con artritis juvenil. El RANK se expresa en una población de células con hallazgos compatibles con células dendríticas. Las interacciones RANK/RANKL pueden contribuir a la sobrevida de las células inflamatorias dentro de las articulaciones, así como a las erosiones y a la aparición de osteoporosis

**Rheumatology** 42(4):583-590 2003

*Autores:*

Varsani H, Patel A, Van Kooyk Y y colaboradores

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

Rheumatology Unit, Institute of Child Health, Department of Molecular Pathology and Immunology, University College London; Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, Londres, Reino Unido; Department of Immunology, Free University Medical Centre, Amsterdam, Países Bajos

*Título original:*

[Synovial Dendritic Cells in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Express Receptor Activator of NF- $\kappa$ B (RANK)]

*Título en castellano:*

Las Células Dendríticas Sinoviales en la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) Expresan el Activador del Receptor NF- $\kappa$ B (RANK)

### Introducción

La artritis idiopática juvenil (AIJ) se caracteriza por un infiltrado inflamatorio persistente dentro de la capa sinovial de las articulaciones. En la AIJ oligoarticular y poliarticular, las células T son activadas dentro de la sinovial hipertrofiada en forma oligoclonal, con una tendencia hacia el fenotipo de linfocitos T1 ayudantes (T helper 1, Th1). Se desconoce la causa de la persistencia, por largos periodos de tiempo, del infiltrado inflamatorio linfocítico clonal dentro de la articulación. Un mecanismo puede ser a través de señales recibidas desde las células presentadoras de antígenos como las células dendríticas (CD). Esta interacción puede ser también de 2 vías: de las células T a las CD mediante pares de ligandos tales como CD40L/CD40. Recientemente se identificaron 2 miembros de la familia del factor de necrosis tumoral (FNT): el activador del receptor NF- $\kappa$ B (RANK) y el ligando RANK (RANKL) que participan en la interacción entre las células T y las CD y entre los osteoclastos y osteoblastos. El RANKL es expresado por las células T activadas (en especial, Th1). La estimulación de las CD a través del RANK produce el incremento en su sobrevida y la producción de citoquinas inflamatorias. El RANK también es expresado por los osteoclastos y la interacción con el RANKL produce su activación y maduración, con el aumento consiguiente de la resorción ósea. Tanto la expresión del RANK como la del RANKL se demostraron en las células y tejidos de pacientes con artritis reumatoidea (AR). Según los autores, no hay hasta el momento estudios publicados sobre la expresión de RANK o de RANKL en la AIJ. Los niños con AIJ tienen destrucción local del cartílago y en algunos casos erosión ósea. Puede aparecer osteopenia u osteoporosis franca, la cual puede ocurrir precozmente, es más grave que lo esperado por el uso de esteroides y puede llevar a un pico menor de masa ósea, con consecuencias en la vida adulta. La dilucidación de los mecanismos moleculares que contribuyen a la aparición de osteoporosis es importante. Los investigadores sugieren que las interacciones entre RANK y RANKL tienen un papel en la patogénesis de la AIJ al permitir la sobrevida de las células inflamatorias e incrementar la actividad de los osteoclastos. El objetivo de los autores del presente trabajo, fue analizar la expresión del RANK y RANKL en las células sinoviales de los niños con AIJ, caracterizar el fenotipo de las células RANK<sup>+</sup> y probar la hipótesis de algunas de éstas son del tipo dendrítico.

### Materiales y métodos

Se obtuvieron muestras pareadas de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) y de líquido sinovial (CMLS) de niños con AIJ oligoarticular (n = 14) o poliarticular (n =

4) y de 10 controles. Las células adherentes al plástico se enriquecieron mediante la incubación a 37°C, mientras que las células T se purificaron por selección negativa para evitar la estimulación.

Los especímenes se estudiaron, por medio de la reacción en cadena de polimerasa-transcriptasa reversa (PCR-RT) y citometría de flujo de 3 colores, para determinar la expresión de RANK y RANKL y los receptores de adhesión específicos de CD como la molécula de adhesión intercelular (DC-ICAM) y la no integrina de captura (*grabbing non-integrin*, DC-SIGN). Otras proteínas de superficie estudiadas fueron: CD14 (CD14hi, CD14dim), CD13, la proteína HLA-DR del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH-II), CD86, CD11c y la subunidad ALFA de la integrina ALFA $\beta$ 2 y CD51 (un marcador de osteodastos).

Se realizó el cultivo de las CD inmaduras con el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (FEC-GM) e interleuquina 4 (I14) y después de 1 semana se determinó la expresión de DC-SIGN y RANK. En cuanto a la metodología estadística se utilizaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de los datos y pareada de Student para comparar la expresión de la proteína RANK en las CMSP y CMLS.

### Resultados

Mediante la PCR-RT, se detectó ácido ribonucleico mensajero (ARNm) para RANK tanto en las células adherentes como en las células T de la sangre periférica y el líquido sinovial de pacientes con AIJ y en las CMSP de los controles. En cambio, el ARNm RANKL se identificó en bajos niveles en las células T pero no en las adherentes de ambos compartimientos de los niños con AIJ pero en ningún tipo celular de los controles normales. El análisis por citometría de flujo reveló que un gran subgrupo de células mieloides dentro de las articulaciones de 11 pacientes con AIJ expresaron altos niveles de proteína RANK, mientras que se detectaron muy pocas células RANK<sup>+</sup> en sangre periférica ( $p < 0.001$ ). No hubo diferencias significativas en la expresión RANK entre las CMSP de los niños con AIJ y los controles. En cuanto al fenotipo, las células RANK<sup>+</sup> fueron CD13<sup>+</sup> CD14<sup>dim</sup> y evidenciaron altos niveles de CD86, CMH-II (HLA-DR) y CD11c. También se demostró la expresión de la proteína DC-SIGN en la mayoría de las células sinoviales RANK<sup>+</sup>, aunque en bajos niveles.

En cambio, no se detectaron células CD51<sup>+</sup>. Las CMSP, tanto de los controles como de los pacientes con AIJ, expresaron valores muy bajos o indetectables de DC-SIGN. Después del cultivo de las CMSP y CMLS, se identificó una población de CD que fueron CD13<sup>+</sup> CD14<sup>-</sup> y expresaron altos niveles de proteína DC-SIGN. Las CD mieloides derivadas de sangre periférica también evidenciaron la proteína RANK, mientras que en las provenientes del líquido sinovial la misma disminuyó tras el cultivo.

### Discusión y conclusión

Comentan los autores que su trabajo demostró que RANK y RANKL están sobreexpresados en las células mononucleares sinoviales de niños con AIJ, lo que sugiere que ambos llevan al aumento de la actividad inflamatoria y osteoclástica locales. La demostración de RANKL en las células T de los pacientes pero no de los controles indica que puede haber una alteración sistémica en la expresión RANKL que contribuiría a la osteoporosis generalizada en la AIJ. Por otro lado, si bien los datos de este trabajo no pueden excluir la posibilidad de que el ARNm RANK se origine de los osteoclastos, no se identificó el receptor de vitronectina (CD51), un marcador de osteoclastos. Resaltan que el fenotipo hallado en las células RANK<sup>+</sup> del líquido sinovial podría corresponder a células mieloides inmaduras derivadas de las CD, ya que a medida que las CD mieloides maduran se vuelven CD14 negativas. Según los autores, estos hallazgos brindan una explicación alternativa del papel de las CD en el líquido sinovial. En efecto, dicen los autores, se ha demostrado que las CD inmaduras son capaces de inducir células T regulatorias (Treg) que pueden suprimir la respuesta inmune o inducir tolerancia. Las interacciones RANK/RANKL parecen estar involucradas en la generación de Treg. De este modo, las CD RANK<sup>+</sup> inmaduras pueden tener un papel inmunorregulatorio en la AIJ. Hay evidencias de inmunorregulación en la AIJ oligoarticular, en la cual, en el 60% de los niños con remisiones espontáneas prolongadas, se identificaron citoquinas regulatorias y Treg en las articulaciones. Es posible que las CD sinoviales obtenidas de la AIJ oligoarticular en remisión sean capaces de generar Treg, mientras que las de la AIJ poliarticular severa sean más proinflamatorias. Esto no pudo determinarse en este estudio debido al pequeño número de casos analizados, pero los investigadores planean

hacerlo en un futuro.

En conclusión, señalan los autores, en este estudio se demostró la existencia de una población de CD DC-SIGN<sup>+</sup> y RANK<sup>+</sup> dentro de las articulaciones de los niños con AIJ. Los mecanismos que favorecen su sobrevida dentro de las articulaciones inflamadas son multifactoriales. Las células que expresan DC-SIGN son capaces de entrar en el sitio de la inflamación en forma selectiva, mediante el incremento de la unión al ICAM-2. Además, la interacción entre RANK/RANKL puede liberar señales de activación y sobrevida a las CD y contribuir, por ende, a la persistencia del infiltrado inflamatorio, las erosiones y la osteoporosis. El conocimiento de la regulación de RANK/RANKL permitirá el diseño de terapias adyuvantes para bloquear la inflamación y el daño óseo en la artritis juvenil.

### **Autoevaluación de Lectura**

**¿Qué efectos se cree que produce la interacción del activador del receptor NF-KAPPB (RANK) y su ligando (RANKL) en las células sinoviales de los niños con artritis idiopática juvenil (AIJ)?**

*A. Disminución de la sobrevida de las células inflamatorias y de la actividad de los osteoclastos*

*B. Aumento de la sobrevida de las células inflamatorias pero disminución de la actividad de los osteoclastos.*

*C. Disminución de la sobrevida de las células inflamatorias pero aumento de la actividad de los osteoclastos.*

*D. Aumento de la sobrevida de las células inflamatorias y de la actividad de los osteoclastos.*

[Respuesta Correcta](#)

---

## **● UTILIDAD DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS EN ASMA**

Southampton, Reino Unido

La combinación de diversos marcadores de inflamación es de ayuda en la categorización de enfermos con asma y en la identificación de aquellos candidatos a mejorar con tratamientos específicos

**American Journal of Respiratory Medicine** 2(1):11-19 2003

*Autores:*

Wark PA y Gibson PG

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

Research Division, Respiratory Cell and Molecular Biology, Southampton General Hospital, Southampton, Reino Unido

*Título original:*

[Clinical Usefulness of Inflammatory Markers in Asthma]

*Título en castellano:*

Utilidad Clínica de los Marcadores Inflamatorios en Asma

### **Introducción**

La enfermedad asmática es una patología inflamatoria crónica de las vías aéreas que se caracteriza por obstrucción variable del flujo de aire e hiperreactividad bronquial (HRB). Se acepta que la inflamación es un proceso esencial en el inicio y progresión del asma. De hecho, los tratamientos antiinflamatorios -corticoides inhalados- se asocian con mejoría sintomática y funcional importante. A pesar de ello, la medición directa de marcadores de inflamación no forma parte del abordaje de los enfermos con asma, señalan los autores.

Para que la determinación de un cierto marcador pueda ser aplicable en la práctica diaria debe ser reproducible y aceptable en términos de costo y seguridad.

### **Espujo inducido**

Tiene por finalidad la obtención de células inflamatorias del tracto respiratorio inferior mediante la inhalación de solución salina hipertónica. En asma, origina indirectamente

broncoconstricción mediante la desgranulación de células cebadas.

Además, induce mayor producción de moco.

El esputo es una mezcla de saliva y de secreciones del árbol bronquial inferior. La prevalencia de células inflamatorias difiere en los distintos compartimientos de la vía aérea.

En la luz bronquial, las células predominantes son (en orden decreciente) macrófagos, neutrófilos, linfocitos y células epiteliales bronquiales. En el esputo sólo rara vez se observan eosinófilos.

### ***Método de inducción y examen de esputo***

Se emplean soluciones salinas a distinta concentración (desde 0.9% a 7%). En pacientes con asma estable -aunque no con crisis asmática- la solución salina hipertónica es más eficaz en la inducción de esputo que la solución al 0.9%. La tonicidad de la solución no parece influir en el recuento de células pero la influencia sobre la concentración de marcadores no se conoce.

Las inhalaciones más prolongadas permiten obtener muestras de bronquios más distales y los nebulizadores ultrasónicos son los mejores dispositivos para efectuar el procedimiento.

Con la finalidad de reducir el riesgo de broncoespasmo, la inducción puede ir precedida por la inhalación de un  $\beta_2$ -agonista.

Además, la prueba puede combinarse con una prueba de provocación bronquial a diversas sustancias o alérgenos. Dicha combinación es útil no sólo para obtener muestras de esputo sino también para comprobar la existencia de HRB. Sin embargo, es menos cómoda para el enfermo y puede inducir mayor broncoconstricción. La función pulmonar debe ser monitoreada en forma continua durante el procedimiento. En el 60% al 100% de los adultos y niños de más de 6 años se obtienen muestras adecuadas de esputo. El recuento celular total y diferencial es reproducible en un mismo individuo y en la actualidad se dispone de parámetros de normalidad obtenidos a partir del estudio de adultos y niños normales, hecho esencial si el procedimiento se realiza para establecer la existencia de una determinada enfermedad.

En voluntarios sanos, los macrófagos y neutrófilos son las células predominantes. Los eosinófilos suelen representar menos del 2.75% de las células.

### ***Relación entre los marcadores de inflamación en esputo inducido y enfermedad***

La eosinofilia del esputo se asocia con asma. Estas células liberan mediadores y citoquinas proinflamatorias involucrados en la patogenia de la enfermedad. Existe eosinofilia en el esputo en el 80% de los pacientes asmáticos que no han sido tratados con esteroides. Asimismo, la proteína catiónica de eosinófilos (ECP), la albúmina y el fibrinógeno se elevan en sujetos con asma. Por su parte, la eosinofilia en el esputo se relaciona con la actividad de la enfermedad, exacerbaciones asmáticas y asma ocupacional. La evitación de alérgenos inhalantes se ha asociado con descenso de los eosinófilos en esputo de niños.

Sin embargo, existe poca correlación entre los eosinófilos de esputo o la ECP y asma evaluada en forma espirométrica, sintomática o por la HRB. Este hecho refleja la heterogeneidad y complejidad de los mecanismos fisiopatológicos en la enfermedad asmática.

La heterogeneidad en la inflamación parece ser particularmente importante en asma grave aguda y en asma no eosinofílica. En el primer caso se ha detectado un aumento en el número de neutrófilos; este hecho es importante porque estas células liberan elastasa que predispone a infección y a mayor duración y gravedad de los síntomas asmáticos.

Por su parte, los pacientes con asma no eosinofílica responden escasamente a los esteroides.

### ***Utilidad en la valoración de la respuesta al tratamiento***

La administración de budesonida se asocia con reducción marcada del número de eosinófilos en esputo, tanto en asma como en enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Finalmente, la evaluación de eosinofilia permite identificar la entidad clínica denominada "bronquitis eosinofílica sin asma" que puede ser una causa importante de tos crónica. La patología se observa en el 15% al 20% de los enfermos con tos crónica y predice la respuesta de la tos a los esteroides.

### **Oxido nítrico en aire espirado**

La medición de gases en aire espirado es una forma no invasiva de evaluar inflamación. El óxido nítrico (ON) es el gas mejor caracterizado, tiene propiedades broncodilatadoras y vasodilatadoras y actúa como un neurotransmisor. Es producido por la sintetasa de ON (ONS). Existe una isoforma de ONS -dependiente de calcio y calmodulina- que se expresa normalmente en células epiteliales, endoteliales y macrófagos, responsables de la liberación basal y sostenida de ON en el tracto bronquial.

Diversos estímulos inflamatorios (factor de necrosis tumoral alfa, interferón, interleuquina-1 $\beta$  y endotoxinas) aumentan sustancialmente la síntesis de ON. Por su parte el ON es capaz de inducir un fenotipo de linfocitos colaboradores Th2 al reducir los niveles de interferón gamma.

### **Medición de ON en aire espirado**

El procedimiento ha sido validado en adultos, niños y ancianos así como en enfermos con intubación traqueal o traqueostomizados.

Los analizadores disponibles en la actualidad son capaces de detectar hasta un nivel mínimo de 1 parte por billón (ppb) en menos de 3 segundos. Los valores normales de ON en aire espirado son de 8 a 14 ppb.

### **Relación entre ON y enfermedad**

El nivel de ON es mayor en pacientes con asma que no han recibido esteroides en comparación con sujetos normales. El nivel de ON aumenta durante las exacerbaciones asmáticas agudas y en las pruebas con alérgenos y su concentración se correlaciona con la eosinofilia de esputo y la HRB. El tratamiento con corticoides induce una rápida caída en la cantidad de ON en aire espirado. En forma llamativa se comprobó que el tratamiento con corticoides por vía inhalatoria se asocia con mejoría considerable de la HRB y con descenso de los eosinófilos en esputo y del ON. Sin embargo, la correlación entre estas determinaciones es escasa, lo cual sugiere que reflejan diferentes fenotipos en asma.

### **Marcadores séricos de inflamación bronquial**

El procedimiento es de gran utilidad en la población pediátrica, en la que hay mayor dificultad para realizar otras pruebas. En sangre periférica puede efectuarse sin problemas un recuento de eosinófilos y puede valorarse el nivel de ECP y de peroxidasa de eosinófilos (EPO) por radioinmunoensayo. La determinación urinaria de ECP también es factible.

La eosinofilia periférica aumenta en las exacerbaciones agudas y la ECP y la EPO reflejan activación celular. El nivel de ECP en suero es mayor en pacientes con asma sintomática respecto de individuos sin síntomas y sujetos no asmáticos. Una mayor concentración sérica de ECP y la eosinofilia periférica predicen inflamación eosinofílica de la vía aérea. Además, se vio que la concentración de ECP se correlaciona estadísticamente con la funcionalidad pulmonar y la HRB. Sin embargo, la correlación no es muy fuerte y su importancia clínica aún se desconoce.

La ECP en suero es menor en pacientes con asma de larga data y en sujetos de más edad, lo cual posiblemente limite la utilidad de la determinación en enfermos adultos con asma. En niños con asma estable, luego de la interrupción del tratamiento con corticoides inhalados, el deterioro clínico se relaciona con un incremento significativo de la eosinofilia periférica y del nivel sérico de ECP y EPO. No obstante, ninguna de estas valoraciones se correlaciona con el flujo espiratorio forzado (FEV<sub>1</sub>) o la HRB.

Ninguno de los marcadores mencionados parece ser superior al otro y su mayor aplicabilidad en la actualidad es en los estudios de investigación. Su valor en la práctica diaria aún no se ha establecido.

### **Aplicabilidad clínica de las mediciones no invasivas de inflamación de la vía**

**aérea** Como se mencionó, los hallazgos fisiopatológicos primordiales en asma son la HRB y la inflamación bronquial. Los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción sostenida brindan un mejor control de la HRB mientras que los corticoides descienden la inflamación bronquial hipereosinofílica. Debido a que el asma es una enfermedad crónica cuya gravedad se modifica en el curso del tiempo es importante ajustar el tratamiento regularmente. Evitar la terapia subóptima y el uso innecesario de medicación son objetivos esenciales en el manejo actual del paciente con asma.

En la actualidad, los síntomas y el estudio funcional respiratorio son los mejores parámetros para monitorear la gravedad y adecuar el tratamiento. Empero, la utilización de mediciones objetivas de HRB y de inflamación de la vía aérea podrían asociarse con un mejor abordaje terapéutico.

De hecho, cuando la terapia se basa en mediciones de HRB se logra un mejor control funcional, menor variabilidad en el flujo aéreo, menor índice de exacerbaciones y declinación en el espesor de la *lamina reticularis*. Las mediciones de HRB y de eosinofilia bronquial son útiles cuando se planea disminuir la dosis de esteroides.

Varios laboratorios han incorporado el esputo inducido al manejo de pacientes con asma. La variabilidad en la obstrucción al flujo de aire (VOA) se define como HRB, mayor variabilidad diurna del pico de flujo o mejoría del FEV<sub>1</sub> mayor al 20% en respuesta a los broncodilatadores. La realización de esputo inducido -luego de los estudios convencionales- permitiría identificar cuatro grupos de pacientes según la presencia o ausencia de HRB y de inflamación de la vía aérea.

Los enfermos con VOA y eosinofilia en el esputo (asma con bronquitis eosinofílica) son candidatos a terapia con esteroides u otros antiinflamatorios.

Un segundo grupo de enfermos podría estar representado por VOA en ausencia de eosinofilia en esputo. Esta situación de asma no eosinofílica se observa más a menudo en pacientes con asma tratados con esteroides. Se asume que en ellos la medicación reduce el número de eosinófilos pero no revierte la HRB. Estos sujetos pueden beneficiarse con el agregado de beta agonistas de acción sostenida que reducen los síntomas y mejoran la funcionalidad del pulmón. En cambio, el incremento en la dosis de esteroides no parece ser de ayuda en esta situación. Más aún, se sabe que el uso de beta agonistas permite reducir la dosis de corticoides.

El tercer grupo está integrado por pacientes con eosinofilia en el esputo sin VOA en quienes los esteroides son eficaces. En ellos puede ser de ayuda la búsqueda de rinitis alérgica o sinusitis, ya que ambas se asocian con bronquitis eosinofílica.

Finalmente, en individuos sin eosinofilia y sin VOA debe buscarse otro motivo para explicar la tos crónica, como sinusitis crónica, tos posviral, disfunción de la vía aérea alta o hiperventilación.

También cabe considerar la posibilidad de bronquitis crónica esencialmente en ex fumadores mientras que la neutrofilia en esputo sugiere bronquitis del fumador, exposición ocupacional a irritantes o infección.

El ON puede reemplazar en parte el esputo inducido y orientar hacia inflamación eosinofílica de la vía aérea. No obstante, sin una medición de HRB, el ON en forma aislada no permite distinguir pacientes con bronquitis eosinofílica de aquellos con eosinofilia y VOA, señalan finalmente los expertos.

## **Autoevaluación de Lectura**

### **¿Cuál es la mejor opción terapéutica en pacientes con asma no eosinofílica?**

- A. Broncodilatadores de acción sostenida.***
- B. Aumento de la dosis de esteroides inhalatorios.***
- C. Esteroides por vía oral.***
- D. Teofilina.***

[Respuesta Correcta](#)

---

## **INTOLERANCIA A LA GLUCOSA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON OBESIDAD MARCADA**

New Haven, EE.UU

La intolerancia a la glucosa es altamente prevalente entre niños y adolescentes con obesidad importante, independientemente del origen étnico

**The New England Journal of Medicine** 346(11): 802-810, 2002

**Autores:**

Sinha R, Fisch G, Teague B y colaboradores

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

Departments of Pediatrics and Internal Medicine, the Children's General Clinical Research Center, New Haven, EE.UU

**Título original:**

[Prevalence of Impaired Glucose Tolerance among Children and Adolescents with Marked Obesity]

**Título en castellano:**

Prevalencia de Intolerancia a la Glucosa en Niños y Adolescentes con Obesidad Marcada

### **Introducción**

La epidemia de obesidad en niños de los Estados Unidos se acompañó de un incremento marcado en la frecuencia de diabetes tipo 2. En adultos, la alteración endocrina surge después de un período prolongado y casi todos tienen inicialmente intolerancia a la glucosa (IG). Los cambios favorables en el estilo de vida pueden evitar la progresión de la IG a diabetes franca. De allí que en la actualidad la detección precoz de la IG es un objetivo esencial de la atención primaria. Aunque la obesidad marcada ejerce un papel protagónico en el desarrollo de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes, no se sabe aún si representa un factor de riesgo de IG. En el trabajo, los autores determinan la prevalencia de IG en una cohorte de niños y adolescentes de origen étnico diverso.

Los expertos recuerdan que la función anormal de las células beta, reflejada por la liberación desproporcionada de proinsulina en relación con la de insulina, es común en pacientes con diabetes tipo 2 franca. Cuanto más precoz es el aumento en la relación entre proinsulina e insulina en la fase prediabética, mayor es la probabilidad de que el procesamiento anormal de la insulina por las células beta sea esencial en el proceso patogénico. En este estudio, los autores analizan el procesamiento intracelular de la proinsulina para establecer la aparición temporal de la alteración.

### **Métodos**

Se incluyeron 55 niños de 4 a 10 años de edad y 112 adolescentes de 11 a 18 años, estudiados por obesidad entre 1999 y 2001. Todos los participantes tenían un índice de masa corporal (IMC) superior al percentilo 95 para la edad y sexo y, por ende, se los consideró obesos. El 58% era de origen blanco no hispano, el 23% negro no hispano y el 19% era hispano.

Casi el 40% de las adolescentes tenía hirsutismo, oligomenorrea, acné y mayor concentración de testosterona, combinación sintomática que sugirió síndrome de ovario poliquístico. Se determinaron las concentraciones de glucosa en ayunas, insulina, péptido C, proinsulina y lípidos. Las mediciones se repitieron cada 30 minutos, durante 2 horas, luego de la administración de 1.75 g/kg de glucosa (máximo 75 g) por vía oral.

La IG se definió, según la *Asociación Americana de Diabetes*, en presencia de glucemia en ayunas inferior a los 126 mg% y glucemia a las dos horas de la prueba de sobrecarga, entre 140 y 200 mg%. Valores superiores definieron diabetes. La función de las células beta se conoció mediante el índice insulínogénico (II): cambio en la concentración de insulina/cambio en la glucemia en los 30 minutos que siguieron a la administración de glucosa. Un II bajo predice el desarrollo de diabetes en adultos.

La resistencia a la insulina (RI) fue el producto entre la insulina y glucemia en ayunas dividido por 22.5. Valores inferiores de RI indican mayor sensibilidad a la insulina.

### **Resultados**

El 25% de los niños y el 21% de los adolescentes tenía IG. Se diagnosticó diabetes silente en el 4% de los adolescentes. Entre los pacientes con IG, el 51% era blanco no hispano, el 30% negro no hispano y el 19% era de origen hispano. Catorce adolescentes

con aparente síndrome de ovario poliquístico tenían prueba de tolerancia a la glucosa normal. En forma global, el 30% de los pacientes con IG o diabetes franca tenía antecedentes familiares. El IMC fue más alto en adolescentes con IG o con diabetes. La glucemia en ayunas fue similar en los niños, independientemente de la existencia de IG o de prueba de tolerancia normal. En cambio, los adolescentes con IG tuvieron mayor concentración de glucemia en ayunas en comparación con los que presentaron curva normal de tolerancia a la glucosa. Los adolescentes con diabetes fueron los que tuvieron mayor nivel de glucosa en ayunas. Después de la prueba de tolerancia, la glucemia en ayunas fue superior en niños y adolescentes con IG y mayor aun en pacientes con diabetes franca.

Los niveles de insulina y péptido C en ayunas fueron más elevados en niños y adolescentes con IG o con diabetes aun después del control según diferencias en el IMC. Asimismo, en respuesta a la prueba de glucosa, los niveles plasmáticos de insulina y de péptido C se incrementaron en forma muy importante en niños y adolescentes con IG. En forma opuesta, los adolescentes con diabetes tuvieron respuestas de péptido C y de insulina similares a la de los individuos con tolerancia normal a la glucosa.

Los niveles de proinsulina en ayunas fueron de casi el doble en niños y adolescentes con IG y diabetes. La relación entre proinsulina e insulina fue de 0.11 en niños con tolerancia normal a la glucosa y de 0.17 en aquellos con IG. Los valores, en adolescentes, fueron de 0.16 y 0.17, respectivamente.

La IG en niños no se acompañó de modificaciones significativas en los niveles de glucosa, de insulina o en el II. En cambio, en adolescentes con IG, las modificaciones en la glucemia a los 30 minutos fueron notablemente mayores que las que se observaron en adolescentes con tolerancia normal a la glucosa. Sin embargo, el cambio no se asoció con aumento significativo en los niveles plasmáticos de insulina y, en consecuencia, el II fue inferior, aunque no significativamente, que el de adolescentes con tolerancia normal. En adolescentes con diabetes, el II se redujo considerablemente. Después del ajuste según edad e IMC, los sujetos con IG o diabetes tuvieron un índice de RI significativamente más elevado. Sólo se detectó aumento en la concentración de triglicéridos en adolescentes con IG. El índice de RI predijo fuertemente el nivel de glucemia a las dos horas y se asoció con un índice de riesgo de IG de 1.27. En cambio, el IMC, edad y el II no anticiparon IG.

### **Discusión**

Este estudio, señalan los autores, demuestra que los niños y adolescentes obesos, independientemente del origen étnico, tienen una prevalencia elevada de IG. El índice de RI fue el mejor parámetro predictivo de IG aun después del control según el IMC.

De hecho, luego de considerar el IMC, el índice de RI fue mayor en la cohorte con IG. La IG se asoció con resistencia a la insulina aun en presencia de función normal de las células beta, señalan por último los autores.

### **Autoevaluación de Lectura**

**¿Cuál de los siguientes parámetros predijo intolerancia a la glucosa en adolescentes obesos?**

- A. Índice de masa corporal (IMC).**
- B. Índice insulinogénico (II).**
- C. Índice de resistencia a la insulina (RI).**
- D. Todos ellos.**

[Respuesta Correcta](#)

---



## CARACTERÍSTICAS DEL ANGIOEDEMA HEREDITARIO EN LA INFANCIA

Budapest, Hungría

El angioedema hereditario es una patología infrecuente pero potencialmente fatal. El diagnóstico preciso y precoz es esencial para indicar el tratamiento apropiado

**Pediatric Allergy and Immunology** 13: 153-161 2002

*Autores:*

Farkas H, Harmat G, Füst G y colaboradores

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

Semmelweis University, Kútvolgyi Directory, ENT Allergy and Angioedema Outpatient Clinic, Budapest, Hungría

*Título original:*

[Clinical Management of Hereditary Angio-Oedema in Children]

*Título en castellano:*

Manejo Clínico del Angioedema Hereditario en Niños

### **Introducción**

El angioedema hereditario (AEH) es consecuencia de la deficiencia del inhibidor de esterasa C1-INH, una proteína que participa en la regulación de la vía clásica de activación del complemento.

Aunque no se conoce con precisión la prevalencia de la entidad en la población europea, se ha estimado una frecuencia de 1 en 10 000 a 1 en 50 000. El gen del C1-INH se localiza en el cromosoma 11 y el trastorno se hereda en forma autosómica dominante. La deficiencia hereditaria del C1-INH se asocia con AEH de dos tipos. El AEH tipo 1 se caracteriza por baja actividad antigénica y bajos niveles séricos de la proteasa. En el AEH tipo 2, en cambio, hay niveles séricos normales de una proteína funcionalmente anómala. Los autores recuerdan que el C1-INH regula la actividad de cuatro sistemas interrelacionados: el sistema de la coagulación, el fibrinolítico, de quininas y del complemento. La falta de actividad del C1-INH se acompaña de activación anormal del complemento por vía clásica con reducción de los niveles circulantes de C2 y de C4. Los fragmentos de C2 que se originan durante la activación generan sustancias vasoactivas similar quininas (C2-quininas). Además, el daño tisular interviene en la transformación de precalicreína en calicreína y en la formación de bradiquinina a partir del quinínogeno de alto peso molecular.

Estos mediadores aumentan la permeabilidad capilar y parecen cruciales en el inicio de los ataques de angioedema en estos pacientes. El angioedema puede aparecer en tejidos subcutáneos (extremidades, genitales, cara o tronco) o involucrar membrana mucosa de vía aérea alta y tracto gastrointestinal. El edema de la submucosa laríngea o de la faringe puede ser causa de obstrucción respiratoria mientras que el compromiso gastrointestinal puede motivar el diagnóstico erróneo de abdomen agudo.

Las recomendaciones actuales, en relación con el tratamiento, establecen tres estrategias. Durante el episodio agudo (emergencia médica), la administración de concentrado de C1-INH es el tratamiento de elección. La profilaxis a corto plazo y a largo plazo se realiza con andrógenos atenuados o con agentes antifibrinolíticos.

A pesar de que la literatura es amplia en relación con AEH en la población adulta, sólo existen algunos trabajos en relación con la patología en niños. En la revisión, los autores comentan los hallazgos más importantes de una serie pediátrica asistida en su institución.

### **Pacientes y métodos**

Entre 1987 y 2000 se registraron 90 pacientes en la base de datos del Centro de Angioedema de Hungría. La revisión actual se basa en la información de 26 niños pertenecientes a 19 familias. La relación hombre:mujer fue de 11:15 y la edad en el momento del diagnóstico osciló entre los 2.5 y los 15 años.

La medición de la actividad del complemento se realizó con eritrocitos de carnero sensibilizados con anticuerpos, mientras que la concentración de C4 y de C1-INH se conoció por inmunodifusión radial. La actividad del C1-INH se valoró por un método cinético con un equipo comercial.

En todos los casos se efectuó un estudio genealógico. Se indicó profilaxis a largo plazo en los pacientes con uno o más episodios por mes o con antecedentes de un episodio grave que comprometiera la vida. Se efectuó, además, profilaxis a corto plazo antes de cirugías

o de procedimientos diagnósticos en cabeza o cuello. En todos los enfermos con compromiso abdominal se realizó ecografía.

## Resultados

Las manifestaciones iniciales de la enfermedad ocurrieron entre los 2.5 y los 12 años con una media de 5.9 años. Seis pacientes estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico, establecido a partir del antecedente familiar. En 24 enfermos de 19 familias se comprobó la ocurrencia familiar, mientras que en los dos pacientes restantes no hubo antecedentes, por lo que el angioedema se atribuyó a una nueva mutación genómica. En el 76% de los enfermos el angioedema comprometió tejidos submucosos mientras que en el 53% se registró afección gastrointestinal. En 26% de los niños hubo edema laríngeo. El edema subcutáneo de extremidades y genitales habitualmente persistió durante 2 a 3 días y luego remitió espontáneamente. En forma característica, el edema no se acompañó de prurito pero en 8 niños apareció una erupción generalizada no pruriginosa (*eritema marginatum*) antes de los ataques de AEH y durante su transcurso. Invariablemente se comprobó el antecedente de trauma mecánico como desencadenante de los episodios agudos. Sin embargo, las infecciones del tracto respiratorio superior también representaron un factor común desencadenante de crisis aguda. Un total de 21 pacientes tenía AEH tipo 1 mientras que los 5 restantes presentaban AEH tipo 2. Todos los infantes con ataque agudo fueron internados. El tratamiento consistió en la administración parenteral de 500 U de concentrado de C1-INH en forma exclusiva, lo cual se asoció con mejoría de los síntomas en el transcurso de los 30 a 60 minutos. Sin embargo, la desaparición completa del edema ocurrió entre las 24 y 48 horas posteriores. En dos enfermos fue necesaria una dosis adicional de 500 U de concentrado de C1-INH.

Hubo ascitis en todos los enfermos mientras que ecográficamente se comprobó edema de la pared intestinal en el 80% de los pacientes. Los hallazgos abdominales desaparecieron por completo con el tratamiento con C1-INH.

En once niños se comenzó el tratamiento profiláctico con agentes antifibrinolíticos debido a la frecuencia mensual o semanal de los ataques o por crisis graves. En tres niñas se logró la remisión completa en relación con el tratamiento con 1 a 2 g de ácido tranexámico por día. No obstante, en los restantes 8 pacientes los antifibrinolíticos fueron ineficaces. La mejoría se obtuvo, en estos casos, con el pasaje a danazol, en dosis de 100 a 200 mg diarios. El intervalo de la dosis del andrógeno pudo alargarse en forma progresiva luego de 6 meses de remisión clínica.

La profilaxis a largo plazo no se acompañó de efectos adversos.

La edad ósea, el crecimiento esquelético y el peso se desarrollaron normalmente y no difirieron en forma significativa de los valores promedio para la población pediátrica húngara.

Asimismo, el desarrollo sexual fue normal. Ningún enfermo desarrolló hirsutismo y la eficacia del tratamiento con danazol quedó confirmada por el incremento en la concentración sérica de C1-INH y de C4.

En dos pacientes fue necesaria la profilaxis a corto plazo por procedimientos dentales. En ambos casos, una dosis de danazol de 300 mg diarios, desde 4 días antes y hasta 4 días después del procedimiento evitó eficazmente el desarrollo de ataques de AEH.

## Discusión

Los autores recuerdan que el AEH es una patología infrecuente pero potencialmente fatal. En casos sin diagnóstico, el índice de mortalidad por episodios agudos puede llegar al 25% o 30%, lo que demuestra la importancia de la detección precoz de la patología.

En el 80% de los enfermos, el diagnóstico se facilita por el antecedente familiar. En el 20% esto no ocurre, ya que el AEH se atribuye a una nueva mutación genómica. Según la literatura, el 85% tiene AEH tipo 1 y el 15%, AEH tipo 2.

En general, las manifestaciones clínicas aparecen antes de los 6 años pero no se han registrado casos en recién nacidos y sólo se ha publicado un paciente con diagnóstico a los 19 meses de vida.

En la experiencia de los autores, la adolescencia se acompaña habitualmente de cambios importantes en la actividad de la enfermedad, particularmente en las niñas. Ello obliga a un seguimiento más cercano durante este período. Asimismo recuerdan que los anticonceptivos pueden desencadenar crisis agudas, por lo que no están indicados en estas enfermas.

La incidencia y la gravedad de las manifestaciones clínicas varía ampliamente de un

sujeto a otro. Menos del 5% de los pacientes con AEH es asintomático y el 25% sólo tiene síntomas muy esporádicamente. En cambio, las manifestaciones clínicas son comunes en el 70% y graves en el 30% de los enfermos.

En niños, al igual que en adultos, el edema de las extremidades es una manifestación habitual y los ataques abdominales son más frecuentes que el edema de laringe.

Los fármacos tradicionalmente usados en otras formas de angioedema -antihistamínicos, corticoides, epinefrina- son ineficaces, lo que pone de manifiesto una vez más la importancia del diagnóstico preciso.

La presencia de fluido libre en el peritoneo y el edema de la pared intestinal son hallazgos ecográficos de mucho valor en la distinción de otras patologías que comúnmente generan ascitis.

El tratamiento específico en las crisis agudas es la infusión de concentrado de C1-INH. El plasma fresco congelado -que también contiene C1-INH- puede asociarse con aloinmunización y con mayor riesgo de transmisión de enfermedades. Lamentablemente el costo elevado del concentrado de C1-INH y su corta vida media no hacen posible el tratamiento continuo.

En pacientes pediátricos, los agentes antifibrinolíticos son de elección en la profilaxis a largo plazo, ya que su perfil de seguridad es más favorable que el de los andrógenos. Los efectos adversos asociados con los antifibrinolíticos incluyen debilidad muscular, mialgias, elevación de la actividad de la creatinquinasa, trombosis vascular, hipotensión vascular y mionecrosis. En la experiencia de los autores, el ácido tranexámico se toleró mejor que el ácido épsilon-aminocaproico que habitualmente se asocia con molestias gastrointestinales. Sin embargo, cuando estas alternativas no son eficaces están indicados los andrógenos atenuados. El danazol (17-etilttestosterona) se asocia con alivio sintomático e incremento de la concentración de C4 y de C1-INH. Los efectos adversos potenciales incluyen aumento de peso, mialgia, cefalea, cambios en la libido, elevación de las transaminasas, microhematuria, irregularidades menstruales e hirsutismo. En la serie presentada, esta terapia no se acompañó de alteraciones en el desarrollo somático y mental, pero el control clínico y bioquímico seriado es de rigor.

En la prevención de episodios agudos asociados con procedimientos odontológicos o quirúrgicos de cabeza y cuello, los antifibrinolíticos o el danazol son útiles si se los emplea en dosis más altas que las convencionales. No obstante, la profilaxis con concentrado de C1-INH es de elección en pacientes con historia de episodios agudos graves.

Es importante que el paciente lleve consigo una cartilla con el diagnóstico y con la forma adecuada de tratamiento en caso de ataque agudo, ya que la patología no es familiar para la mayoría de los profesionales.

## **Autoevaluación de Lectura**

**¿Cuál es el tratamiento de elección durante el ataque agudo en pacientes con angioedema hereditario?**

*A. Epinefrina.*

*B. Hidrocortisona.*

*C. Concentrado de C1-INH.*

*D. Antihistamínicos de primera generación.*

[Respuesta Correcta](#)