

Antiagregación, diabetes y prevención cardiovascular primaria. Revisión crítica de las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes

Antiplatelet treatment, diabetes mellitus and primary cardiovascular prevention. A critical appraisal of the American Diabetes Association statement



Carmen Maciá Bobes, Columnista Experta de SIIC

Facultativo Especialista de Área en Endocrinología, Hospital San Agustín, Avilés, España

Aránzazu Ronzón Fernández, Licenciada en Medicina, Área III del Servicio de Salud del Principado de Asturias, Avilés, España

Elisa Fernández García, Licenciada en Medicina, Área VIII del Servicio de Salud del Principado de Asturias, Sama de Langreo, España

Abstract

The American Association of Diabetes recommended for the first time in 1997 the use of low dose of aspirin (75-162 mg/day) for the primary prevention of cardiovascular events in every type 1 or type 2 diabetic patient over 40 years of age, and in everyone less than 40 and over 30 years that may have another factor of cardiovascular risk, besides diabetes (family history of cardiovascular disease, hypertension, smoking, dyslipidemia or albuminuria). Other antiplatelet agents may be a reasonable alternative for high-risk patients with aspirin allergy, with bleeding tendency, who are receiving anticoagulant therapy, with recent gastrointestinal bleeding, and with clinically active hepatic disease who are not candidates for aspirin therapy. Combination therapy using other antiplatelet agents such as clopidogrel in addition to aspirin is reserved to secondary prevention strategy. These directives continue effective in 2008. Many other scientific societies and individual authors have accepted the convenience of the generalized antiaggregation for primary cardiovascular prevention in patients with diabetes, although they recognize that available evidence of benefit is scarce. This work is an updated revision of such evidence, on which the recommendations would have to be based.

Key words: aspirin, clopidogrel, diabetes mellitus, primary prevention, cardiovascular disease



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

Introducción

En 1998, Haffner y col. publicaron un estudio según el cual el riesgo de sufrir un infarto de miocardio era similar para las personas que ya habían tenido otro y para los pacientes con diabetes tipo 2 que no lo habían tenido nunca.¹ Este estudio dio lugar a la hipótesis, muy difundida hasta la actualidad,² de la diabetes como "equivalente coronario" en lo que se refiere al riesgo cardiovascular. Esta es la categoría de riesgo que atribuye a la diabetes el

Resumen

La Asociación Americana de Diabetes recomendó por primera vez en 1997 el uso de aspirina en dosis bajas (75-162 mg/día) para la prevención primaria de episodios cardiovasculares en todo paciente con diabetes, tipo 1 o tipo 2, mayor de 40 años, y en todos los menores de 40 y mayores de 30 años que presentasen otro factor de riesgo cardiovascular, además de la diabetes (antecedentes familiares de enfermedad vascular, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia o microalbuminuria). La alergia a la aspirina, la predisposición a sufrir hemorragias, la terapia anticoagulante, el sangrado digestivo reciente o la enfermedad hepática activa constituyen contraindicaciones para el empleo de aspirina y se sugiere que otros antiagregantes serían una alternativa aceptable para pacientes en esta situación y con riesgo cardiovascular elevado. La terapia combinada con aspirina y clopidogrel se reserva como estrategia para la prevención secundaria. Estas directrices continúan vigentes en 2008. Muchas otras sociedades científicas y autores a título particular han aceptado la conveniencia de la antiagregación generalizada en los pacientes con diabetes para la prevención cardiovascular primaria, aunque reconocen que las pruebas que existen sobre su beneficio son escasas. Este trabajo es una revisión actualizada de tales pruebas, sobre las que, en definitiva, deberían basarse las recomendaciones.

Palabras clave: aspirina, clopidogrel, diabetes, prevención primaria, enfermedad cardiovascular

National Cholesterol Education Program estadounidense desde 2001,³ y probablemente en esta hipótesis se apoyan ciertas recomendaciones destinadas a minimizar el riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos. Sin embargo, tres estudios posteriores (Evans y col.,⁴ subestudio de diabetes del *Heart Protection Study*,⁵ y el estudio ARIC⁶), más amplios y con mayor potencia estadística para discriminar diferencias, no confirmaron los resultados de Haffner.

No hay duda, no obstante, de que la diabetes, particularmente la de tipo 2, es un potente factor de riesgo cardiovascular, que multiplica por 2 o 3 la probabilidad de sufrir un episodio de isquemia coronaria o cerebral y por 5 la de sufrir isquemia arterial periférica.^{7,8} Esto ha impulsa-

Recepción: 3/9/2007 - Aprobación: 12/3/2008
Primera edición, www.siicisalud.com: 24/4/2008

Enviar correspondencia a: Carmen Maciá Bobes. Hospital San Agustín, 33405, Avilés, España
cmacb@arrakis.es

do estrategias de abordaje múltiple del riesgo vascular en estos pacientes: control óptimo de la glucemia y de la tensión arterial, deshabituación tabáquica, objetivos rigurosos en cuanto al perfil lipídico, etcétera, y ha planteado también la conveniencia del tratamiento antiagregante en la prevención primaria, es decir, en personas con diabetes y sin macroangiopatía clínicamente evidente.

A este respecto, las guías clínicas y las recomendaciones más recientes de las sociedades científicas españolas,^{9,10} europeas¹¹ y americanas¹²⁻¹⁴ secundan mayoritariamente las directrices de la *American Diabetes Association* (ADA) que, desde 1997, preconiza la antiagregación plaquetaria casi sistemática de todos los pacientes diabéticos, tanto de tipo 1 como de tipo 2. En el documento anual sobre protocolos de asistencia médica de enero de 2008,¹⁵ la ADA aconseja el tratamiento con dosis bajas de aspirina (75-162 mg/día), en prevención primaria, para todos los individuos diabéticos mayores de 40 años sin excepción, y para todos los menores de 40 y mayores de 30 que presenten al menos otro factor de riesgo vascular, además de la diabetes, específicamente historia familiar de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, tabaquismo activo, dislipidemia o albuminuria.

En el informe técnico de 2004,¹⁶ en el que se fundamentan estas recomendaciones, la ADA hace referencia a tres ensayos clínicos: *Physicians' Health Study* (PHS),¹⁷ *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)¹⁸ e *Hypertension Optimal Treatment Trial* (HOT).¹⁹ De éstos, el segundo es un estudio mixto, que presenta conjuntamente resultados en prevención primaria (52% de los pacientes diabéticos incluidos) y secundaria (48% de los pacientes); por tanto, poco adecuado como argumento a favor de la prevención primaria. La ADA no cita otros ensayos clínicos relevantes, ni siquiera para desestimarlos.

Aspirina para la prevención primaria del riesgo cardiovascular en la población general

El beneficio de la antiagregación plaquetaria en personas sin enfermedad cardiovascular previa resulta difícil de establecer. Se trata en general de una población de bajo riesgo, con un número pequeño de eventos esperables, por lo que el seguimiento debe de ser prolongado para detectar diferencias entre los grupos de intervención y de control. Sin embargo, al menos en dos metanálisis sobre ensayos clínicos en prevención primaria se demostró algún tipo de beneficio con la antiagregación.^{20,21}

En un artículo publicado en 2002 por el grupo *Anti-thrombotic Trialists*,²⁰ se efectuó un metanálisis de los estudios disponibles hasta septiembre de 1997 en pacientes con características de riesgo. Se incluyeron ensayos con cualquier fármaco antiagregante y, al menos en el subgrupo de pacientes diabéticos, el estudio del que se reclutó el mayor porcentaje de sujetos, el ETDRS,¹⁸ ofrecía datos conjuntos sobre prevención primaria y secundaria. En estas condiciones, la reducción del riesgo de un "episodio cardiovascular grave" (definido como la suma de muertes de origen vascular, infarto de miocardio [IM] y accidente cerebrovascular [ACV] no mortales) en el grupo de tratamiento fue de un 26% entre los pacientes con enfermedad cardíaca embolígena, de un 23% entre los pacientes con isquemia arterial periférica, de un 41% en los hemodializados, de un 7% en los diabéticos (no significativo) y de un 19% en los afectados por obstrucción carotídea.

En enero de 2006, Berger y col.²¹ publicaron un metanálisis sobre prevención primaria exclusivamente, y preven-

ción de eventos cardiovasculares con aspirina –también exclusivamente–, tanto en hombres (más de 40 000) como en mujeres (más de 50 000). Los autores incluyeron seis ensayos clínicos aleatorizados y controlados.^{17,19,22-25} Los puntos finales considerados fueron los episodios cardiovasculares graves, el IM, el ACV isquémico, el ACV hemorrágico, la mortalidad de origen vascular, la mortalidad total y las hemorragias graves.

Los resultados estadísticamente significativos del metanálisis fueron los siguientes. En el grupo de las mujeres, el tratamiento con aspirina se asoció con una reducción del 12% de los episodios cardiovasculares graves y con una reducción del 17% de los ACV isquémicos. En el grupo de los hombres, el tratamiento con aspirina se asoció a una reducción del 14% de los episodios cardiovasculares graves y a una reducción del 32% de IM. El tratamiento antiagregante aumentó el riesgo de hemorragia grave, tanto en mujeres como en hombres.

Tratamiento antiagregante para la prevención primaria en pacientes diabéticos

No es posible realizar un metanálisis de los resultados del tratamiento con aspirina en el subgrupo de pacientes diabéticos incluidos en los ensayos clínicos de prevención primaria^{17,19,22,24,25} porque los investigadores no publican datos suficientes. Es preciso recurrir al análisis de los resultados que cada estudio particular proporciona acerca del subgrupo diabético.

El *British Doctors' Trial* (BDT),²² publicado en 1988, reclutó 5 139 médicos varones saludables, de los cuales 103 eran diabéticos. No se especificó la edad. El grupo de intervención recibió 500 mg/día de aspirina, y el seguimiento medio se prolongó por espacio de 6 años. No existieron diferencias entre los resultados obtenidos en el subgrupo diabético y el grupo general. No se estableció beneficio del tratamiento con aspirina en ninguno de los puntos finales considerados. Las hemorragias graves fueron más frecuentes, pero no significativamente, en el grupo tratado.

El ensayo PHS,¹⁷ publicado en 1989, incluyó 22 071 médicos varones, también saludables, un 2% de los cuales (441) eran diabéticos. No se informó la edad. La dosis de aspirina fue de 325 mg en días alternos, y el período medio de seguimiento, de 5 años. El subgrupo diabético mostró una notable reducción del riesgo de IM con aspirina, con un *odds ratio* (OR) de 0.39 (no se proporciona el intervalo de confianza [IC]), superior al de la muestra general, con un OR de 0.58 (IC 95%: 0.47-0.71). Los episodios cardiovasculares graves del grupo general se beneficiaron del comportamiento del IM, con un OR de 0.86 (IC 95%: 0.71-0.96); no se proporcionan datos a este respecto sobre los pacientes diabéticos. El riesgo de sangrado grave fue mayor con la terapia antiagregante, OR: 1.71 (IC 95%: 1.07-2.73) para el conjunto de los sujetos incluidos.

El estudio HOT,¹⁹ de 1998, reunió una muestra de 18 790 pacientes hipertensos, 47% mujeres, de los cuales un 8% (773 hombres y 728 mujeres) padecía diabetes. La edad media de los hombres era de 60.8 años (desviación estándar: 7.1) y la de las mujeres 62.3 ± 7.8 años. La dosis de aspirina fue de 75 mg/día, y el seguimiento medio de 4 años. No se facilitan datos particulares acerca del subgrupo diabético, pero se hace constar que no se encontraron diferencias significativas respecto de la muestra global. Por lo que se refiere al tratamiento con aspirina en mujeres, no se demostró ninguna ventaja frente al placebo, y sí desventaja en cuanto a los episodios hemorrágicos: OR de

1.89 (IC 95%: 1.16-3.08). En cuanto a los hombres, el tratamiento con aspirina fue beneficioso para prevenir IM, con un OR de 0.57 (IC 95%: 0.41-0.81), pero también aumentó el riesgo hemorrágico (OR de 1.70; IC 95%: 1.19-2.41).

El *Primary Prevention Project* (PPP)²⁴ se publicó en 2001; incluyó 4 495 sujetos con al menos un factor mayor de riesgo cardiovascular, el 58% de los participantes eran mujeres y el número de diabéticos ascendió a 355 hombres (19%) y 387 mujeres (15%). La edad de los hombres era de 64.0 ± 7.7 años y la de las mujeres 64.7 ± 7.4 años. La dosis diaria de aspirina que se administró fue de 100 mg. El tiempo medio de seguimiento fue de 3.6 años. Los resultados del tratamiento con aspirina fueron muy favorables en el subgrupo no diabético, con beneficio en todos los puntos finales considerados (excepto hemorragias), por lo que el comité externo de seguimiento recomendó la suspensión temprana del estudio tras un período de tiempo relativamente corto.

Sin embargo, el comportamiento del subgrupo diabético fue completamente diferente. Los autores proporcionan resultados detallados sobre este particular, con una muestra ampliada hasta 1 031 individuos, en una publicación posterior.²⁶ Sacco y col., responsables del estudio PPP, aducen una posible resistencia al efecto antiagregante de la aspirina entre los individuos con diabetes como una de las explicaciones a sus resultados (de hecho, existe una línea de investigación sobre este aspecto que ha generado varias publicaciones en los últimos años²⁷⁻²⁹), aunque admiten que el cierre prematuro y la baja tasa anual de episodios cardiovasculares (1% en vez del 4% previsto), restan potencia al estudio.

De los 1 031 pacientes diabéticos estudiados finalmente en el PPP, 48.2% eran mujeres, la edad media fue de 64.2 años (desviación estándar: 7.5), presentaba obesidad el 33.0%, hipertensión arterial el 62.4%, hipercolesterolemia el 29.9%, tabaquismo activo el 16.5% e historia familiar de enfermedad cardiovascular el 8.2%. No se registraron diferencias significativas en cuanto a estas características entre el grupo de intervención y el grupo de control. Los OR (IC 95%) del grupo tratado para diversos sucesos cardiovasculares fueron: episodios cardiovasculares graves (suma de muertes de origen vascular, IM y ACV no letales): 0.90 (0.50-1.62), IM: 0.49 (0.17-1.40), ACV isquémicos y hemorrágicos: 0.89 (0.36-2.17), mortalidad de origen cardiovascular: 1.23 (0.49-3.10), y mortalidad de origen no cardiovascular: 1.23 (0.58-2.61). No se facilitan datos sobre efectos secundarios de tipo hemorrágico.

El más reciente de los ensayos clínicos de prevención cardiovascular primaria con aspirina, el llamado *Women's Health Study* (WHS),²⁵ se publicó en marzo de 2005. Se realizó sobre 39 876 mujeres aparentemente sanas, a las que se les administró 100 mg de aspirina en días alternos. El 3% de la muestra (1 037) eran pacientes diabéticas. La edad media era de 54.6 años (con una desviación estándar de 7.0). El período medio de seguimiento fue de 10.1 años. El único punto final en que el tratamiento antiagregante demostró beneficio fue el ACV isquémico, con un comportamiento aún mejor en el subgrupo diabético: OR 0.42 (IC 95%: 0.22-0.82) que en la muestra general: OR 0.76 (IC 95%: 0.63-0.93). El riesgo de hemorragia grave fue mayor en el grupo global de intervención (no hay datos pormenorizados sobre las pacientes diabéticas): OR 1.40; IC 95%: 1.07-2.52.

El estudio *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance* (CHARISMA)³⁰ es el único gran estudio realizado con

clopidogrel en prevención cardiovascular primaria. El objetivo del estudio, que incluyó más de 15 000 pacientes en total y más de 3 000 en prevención primaria (de los cuales un 80% eran diabéticos, tipo 1 o tipo 2, en tratamiento farmacológico), fue comparar la eficacia y seguridad de la antiagregación doble (aspirina más clopidogrel) frente a la sencilla (aspirina más placebo) en pacientes con alto riesgo de sufrir un episodio cardiovascular. La dosis de clopidogrel fue de 75 mg/día, y la de aspirina, de 75-162 mg/día. La edad media de los pacientes era de 64 años, y aproximadamente un 30% eran mujeres. El punto final considerado, en lo que respecta a la eficacia, fue una combinación de IM, ACV o muerte por causa cardiovascular. En conjunto, el punto final tuvo lugar con una probabilidad similar en el grupo que recibió clopidogrel y aspirina (6.6%) y en el que recibió sólo aspirina (5.5%) (OR: 1.2; IC 95%: 0.91-1.59). Sin embargo, la muerte por causa cardiovascular fue significativamente más elevada en el grupo de clopidogrel (3.9% vs. 2.2%, $p = 0.01$). Este resultado fue inesperado y carece de una explicación sólida; los autores, en un artículo posterior,³¹ especulan sobre una posible influencia de la diabetes (inflamación, inestabilización de las placas de ateroma, insuficiencia renal, resistencia a la antiagregación, etc.). El riesgo hemorrágico fue también ligeramente mayor, aunque no significativamente, en el grupo de clopidogrel. No existió un tercer grupo de control (placebo más placebo), por lo que la eficacia de la aspirina sola no puede ser establecida en este estudio (y, por supuesto, tampoco la del clopidogrel solo).

Nuevas perspectivas

En la actualidad hay dos estudios en marcha sobre tratamiento con aspirina en prevención cardiovascular primaria en pacientes con diabetes. No hay ensayos clínicos previstos con clopidogrel u otros antiagregantes (ticlopidina, triflusal).

El primero de los ensayos es el *Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes Trial* (JPAD),³² un estudio aleatorizado, abierto, controlado y multicéntrico. En junio de 2006 se completó el reclutamiento de 2 530 pacientes japoneses (1 145 mujeres) con diabetes tipo 2, un rango de edad entre 30 y 85 años (media: 65), sin enfermedad cardiovascular previa y sin contraindicación para el uso de aspirina. La dosis utilizada del fármaco es de 81-100 mg/día. Los puntos finales que se evaluarán son: muerte de origen cardiovascular, episodios coronarios, ACV isquémico y hemorrágico, isquemia arterial periférica y complicaciones hemorrágicas, y la mediana de seguimiento de los pacientes será de 2.5 años. Una limitación en cuanto a la extrapolación de los resultados que se deriven de este trabajo es que la incidencia de ACV hemorrágico y de sangrados gastrointestinales es mayor en Japón que en los países occidentales.³³

El segundo estudio en marcha, que se desarrollará en Italia y cuyo protocolo se publicó en agosto de 2007, es el llamado *Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes* (ACCEPT-D).³⁴ Se trata de un ensayo abierto y aleatorizado cuyo objetivo es demostrar si 100 mg/día de aspirina previenen la aparición de episodios cardiovasculares en pacientes sin enfermedad vascular previa y tratados simultáneamente con simvastatina.

Los criterios de selección son: hombres o mujeres mayores de 50 años, con diabetes tipo 1 o tipo 2; y el punto final considerado incluye muerte de origen cardiovascular, IM no fatal, ACV no fatal, e ingreso hospitalario por enfermedad cardiovascular (síndrome coronario agudo, is-

quemia cerebral transitoria, necesidad de revascularización no programada e isquemia arterial periférica). Será necesario reclutar a más de 5 000 pacientes para detectar una reducción significativa del riesgo del 25%, el período de inclusión se calcula en 18 meses, y la mediana de seguimiento, en 5 años. Por tanto, los resultados no se conocerán hasta mediados de la próxima década.

Discusión

Hasta la fecha no se han publicado los resultados de un estudio de intervención que defina de modo concluyente el papel de la antiagregación plaquetaria en la prevención primaria de episodios cardiovasculares en pacientes con diabetes. De modo que la información disponible resulta fragmentaria. En los hombres, el tratamiento con aspirina a dosis bajas (75-162 mg/día) parece ocasionar un beneficio en la prevención del IM, según los resultados de los estudios PHS¹⁷ y HOT.¹⁹ Esta conclusión no queda avalada por los resultados del estudio BDT,²² en el que se utilizaron dosis más altas de aspirina (500 mg/día), ni por los del ensayo PPP.²⁶ En las mujeres, el tratamiento con aspirina (en dosis de 50 mg/día) en prevención primaria ha obtenido recientemente algún resultado positivo, concretamente sobre los ACV isquémicos, en el estudio WHS²⁵ publicado en 2005. El resto de los ensayos que incluyen mujeres (HOT¹⁹ y PPP²⁶) no mostraron beneficio alguno derivado de la antiagregación.

Como contrapartida, existen áreas grises en el uso de antiagregantes. La primera, el indudable aumento del riesgo de sangrados no leves (gastrointestinales, cerebrales y en otras localizaciones).³⁵ Otra incógnita son los efectos colaterales o las disfunciones que la antiagregación pueda ocasionar en términos de tratamiento indefinido: el clopidogrel no es un fármaco barato; cuanto mayor es el número de medicamentos prescritos a un paciente, mayor es el riesgo de error u omisión en las tomas; algunas pruebas diagnósticas deberán posponerse o suspenderse en pacientes con terapia antiagregante; las intervenciones quirúrgicas urgentes se verán comprometidas por el riesgo hemorrágico, etc.

Otro aspecto no resuelto es el derivado de la posible resistencia *in vitro* al efecto antiagregante de la aspirina y del clopidogrel, particularmente en diabéticos.³⁶ Se desconoce si existe un buen correlato entre los hallazgos en las pruebas de laboratorio y los efectos clínicos, y queda abierto el interrogante de si sería preciso antiagregar al grupo "resistente" con dosis más altas de los fármacos, o bien con otros antiagregantes, o con combinaciones. Las dudas que los resultados del estudio CHARISMA^{30,31} arro-

jan sobre la mortalidad cardiovascular asociada a la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel en el grupo de prevención primaria (con más de un 80% de diabéticos) deberán ser despejadas en el futuro.

Si retomamos las directrices de la ADA sobre el uso de la aspirina en prevención primaria en pacientes con diabetes, surgen varias cuestiones a las que los ensayos clínicos publicados hasta ahora no dan respuesta.

En primer lugar, en los estudios (excepto en el PPP²⁶) no se especifica el tipo de diabetes de los pacientes.

En segundo lugar, la edad media de los pacientes reclutados en los ensayos se sitúa entre los 55 y los 65 años. La ADA no justifica de modo explícito la razón por la que recomienda antiagregación sistemática por encima de los 40 años, ni tampoco la razón por la que la recomienda por encima de los 30 años si coexiste otro factor de riesgo vascular, además de la propia diabetes. Es posible que la línea argumental del comité de expertos sea que a mayor riesgo cardiovascular, mayor beneficio del tratamiento, de modo análogo a lo que ocurre en la población general.³⁷ Sin embargo, no se deduce claramente de todos los estudios analizados que el beneficio de la antiagregación sea mayor entre los pacientes diabéticos que entre los sujetos de bajo riesgo.

En tercer lugar, la ADA no hace ninguna alusión al diferente comportamiento entre sexos en respuesta al tratamiento con aspirina, en los casos en los que se encontró beneficio. En realidad, ningún estudio avala el tratamiento en mujeres hasta el año 2005, cuando se conocieron los resultados del WHS.²⁵

En cuarto lugar, la dosis de aspirina que debería administrarse para minimizar los efectos secundarios hemorrágicos y maximizar el beneficio no ha sido establecida. Las dosis bajas, entre 75 y 162 mg/día, recomendadas por la ADA proceden de los estudios HOT¹⁹ y PHS.¹⁷ La dosis del WHS²⁵ fue de 50 mg/día, y la del estudio ETDRS,¹⁸ citado repetidamente por la ADA en apoyo de sus recomendaciones, fue de 650 mg/día.

Por todo lo expuesto, investigadores europeos³⁸⁻⁴¹ y asiáticos⁴² consideran necesaria la realización de nuevos ensayos clínicos que despejen las dudas sobre eficacia y seguridad de la antiagregación plaquetaria para la prevención cardiovascular primaria en pacientes con diabetes; ya se ha publicado el protocolo de estudio de alguno de ellos.^{32,34} Sobre este particular hay una notable divergencia de opinión entre autores y sociedades norteamericanas y europeas,³⁹ por cuanto los primeros tienden a dar por probada la necesidad de la antiagregación, quizá por la categórica posición de la ADA a este respecto.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229-34, 1998.

2. Hennekens CH, Knatterud GL, Pfeffer MA. Use of aspirin to reduce risks of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 27:2752-4, 2004.

3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486-97, 2001.

4. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabe-

tes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 324:939-42, 2002.

5. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361:2005-16, 2003.

El suplemento de ácidos grasos ω -3 sería útil para prevenir y tratar la depresión en la diabetes mellitus tipo 2

ω -3 polyunsaturated fatty acids might be useful to prevent and treat depression in type 2 diabetes mellitus



Frans Pouwer, Columnista Experto de SIIC
MD, Diabetes Psychology Research Group, Department of
Medical Psychology, Vrije University Medical Center, Amsterdam
Países Bajos

Abstract

Aims: Evidence strongly suggests that depression is more common in people with Type 2 diabetes mellitus. However, depression is underdetected and there is considerable room to improve the effectiveness of pharmacological antidepressant agents, as in only 50-60% of the depressed subjects with diabetes does pharmacotherapy lead to remission of depression. The aim of the present paper was to review whether polyunsaturated fatty acids (PUFA) of the ω -3 family could be used for the prevention and treatment of depression in Type 2 diabetes. **Methods:** Medline database and published reference lists were used to identify studies that examined the associations between ω -3 PUFA and depression. To examine potential side-effects, such as on glycaemic control, studies regarding the use of ω -3 supplements in Type 2 diabetes were also reviewed. **Results:** Epidemiological and clinical studies suggest that a high intake of ω -3 PUFA protects against the development of depression. There is also some evidence that a low intake of ω -3 is associated with an increased risk of Type 2 diabetes, but the results are less conclusive. Results from randomized controlled trials in non-diabetic subjects with major depression show that eicosapentaenoic acid is an effective adjunct treatment of depression, while docosahexanoic acid is not. Moreover, consumption of ω -3 PUFA reduces the risk of cardiovascular disease and may therefore indirectly decrease depression in Type 2 diabetes, via the reduction of cardiovascular complications. **Conclusions:** Supplementation with ω -3 PUFA, in particular eicosapentaenoic acid, may be a safe and helpful tool to reduce the incidence of depression and to treat depression in Type 2 diabetes. Further studies are now justified to test these hypotheses in patients with Type 2 diabetes.

Key words: diabetes, depression, ω -3 polyunsaturated fatty acids, phospholipids, metabolic syndrome



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

Resumen

Objetivos: Las pruebas sugieren firmemente que la depresión es más frecuente en los individuos con diabetes tipo 2. Sin embargo, la depresión es una entidad subdetectada y todavía se puede mejorar la eficacia de los agentes antidepressivos farmacológicos, ya que la farmacoterapia sólo conduce a la remisión en el 50% al 60% de los individuos depresivos con diabetes. El objetivo de este artículo fue revisar si es posible utilizar ácidos grasos poliinsaturados de la familia ω -3 en la prevención y el tratamiento de la depresión en la diabetes tipo 2. **Métodos:** Se utilizó la base de datos Medline y listas de referencias publicadas para identificar estudios que examinaran las asociaciones entre ácidos grasos poliinsaturados ω -3 y depresión. Para examinar los efectos colaterales potenciales, como aquellos sobre el control de la glucemia, se revisaron también algunos estudios en relación con el uso de suplementos de ω -3 en la diabetes tipo 2. **Resultados:** Algunos estudios epidemiológicos y clínicos sugieren que una ingesta elevada de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 protege contra la aparición de depresión. También existen pruebas de que el bajo consumo de ω -3 se asocia con un riesgo aumentado de diabetes tipo 2, pero los resultados son menos concluyentes. Los resultados de ensayos controlados aleatorizados en individuos no diabéticos con depresión mayor muestran que el ácido eicosapentaenoico es un tratamiento coadyuvante eficaz de la depresión, mientras que el ácido docosahexanoico no lo es. Más aun, el consumo de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular y, por lo tanto, puede disminuir indirectamente la depresión en la diabetes tipo 2, a través de la reducción de las complicaciones cardiovasculares. **Conclusiones:** El suplemento de ácidos grasos poliinsaturados ω -3, en particular el de ácido eicosapentaenoico, puede ser una herramienta segura y útil para reducir la incidencia de depresión y tratarla en la diabetes tipo 2. A partir de estas conclusiones, se justifica realizar otros estudios para evaluar estas hipótesis en pacientes con diabetes tipo 2.

Palabras clave: diabetes, depresión, ácidos grasos poliinsaturados ω 3, fosfolípidos, síndrome metabólico

Recepción: 30/3/2007 Aprobación: 27/9/2007
Primera edición, www.sicci.org: 15/5/2008

Enviar correspondencia a: Frans Pouwer, Diabetes Psychology Research Group, Department of Medical Psychology, VU University Medical Center, Amsterdam, Países Bajos
f.pouwer@vumc.nl

Patrocinio: Esta investigación recibió una beca de la Netherlands Organisation for Scientific Research (NOW-940-34-007).

El Dr. Pouwer ha recibido un copatrocinio de Minami Nutrition Therapy, Amberes, Bélgica, para el estudio «Addition of eicosapentaenoic acid to maintenance antidepressant therapy in diabetes patients with major depressive disorder: a double-blind, placebo controlled pilot study».

Introducción

Tanto la diabetes tipo 2 (DBT2) como la depresión son problemas importantes de salud pública en todo el mundo. Se espera que el número de pacientes con diabetes aumente en un 42% en los países desarrollados (de 51 millones en 1995 a 72 millones en 2025), y en un 170% en los países en vías de desarrollo (de 84 a 227 millones), y que la mayoría de estos pacientes tendrán DBT2.¹ Con respecto a la depresión, el estudio *Global Burden of Disease*

comunicó que la depresión mayor era la causa de discapacidad en todo el mundo en 1990 y predijo que sería la segunda causa para el año 2020.² Las pruebas obtenidas durante las últimas décadas sugieren firmemente que la DBT2 y la depresión están asociadas positivamente. La presencia de DBT2 por lo menos duplica la probabilidad de depresión comórbida.^{3,4} También se observó que la depresión era un factor de riesgo independiente en la DBT2 en algunos estudios recientes,⁵⁻⁷ pero un estudio no confirmó esta asociación.⁸ La depresión en la DBT2 puede ser tratada eficazmente, pero aun existe espacio para mejorar. Por ejemplo, sólo en el 50% al 60% de los sujetos depresivos con diabetes la farmacoterapia conduce a la remisión de la depresión.⁹

Los mecanismos que explican las asociaciones entre DBT2 y depresión aún se conocen poco.¹⁰ La depresión puede ser secundaria a la diabetes avanzada y sus complicaciones, pero también a las anomalías relacionadas con la diabetes en la función neurohormonal o la función de los neurotransmisores. La mayor liberación de hormonas contrarreguladoras en respuesta al estrés psicológico en pacientes con trastorno depresivo puede ser una conexión entre depresión y diabetes.¹¹ Es interesante señalar que recientemente se ha postulado la hipótesis de que la alta prevalencia de la depresión en las enfermedades crónicas, enfermedad cardiovascular, osteoporosis, esclerosis múltiple y diabetes puede estar relacionada con el deterioro del metabolismo de los ácidos grasos que a menudo acompaña a estos trastornos.^{12,13} Tanto la depresión como la DBT2 pueden ser el resultado de una ingesta relativamente baja de ácidos grasos poliinsaturados (AGP) de la familia ω -3. Esta idea innovadora no fue explicada en ninguna de las revisiones relacionadas con diabetes y depresión^{3,10,11,14,15} y merece mayor atención.

En este artículo, revisamos por lo tanto las pruebas relativas a las asociaciones entre AGP ω -3 y depresión; el propósito principal es explicar si estos ácidos grasos pueden ayudar a la prevención o al tratamiento de la depresión en la DBT2. Además, examinamos posibles efectos colaterales de los AGP ω -3 en la DBT2.

Métodos

Se utilizó Medline para identificar los estudios que comunicaron una asociación entre ácidos grasos ω -3 y depresión, y entre ácidos grasos ω -3 y resistencia a la insulina, inicio de DBT2, control glucémico, dislipidemia y enfermedad cardiovascular. Utilizamos las palabras " ω -3", "n-3", "pescado" o "poliinsaturado" para nuestra búsqueda en la literatura, cada una combinada con los siguientes términos: "depresión", "DBT2", "diabetes", "glucemia", "efectos adversos", "efectos colaterales", "dislipidemia", "cardiovascular" o "revisión". Posteriormente, examinamos la lista de referencia de estos artículos para identificar estudios adicionales. Limitamos los estudios a los artículos publicados en revistas en idioma inglés que poseen revisión científica externa.

Resultados

Información básica sobre los ácidos grasos poliinsaturados

Los AGP se clasifican de acuerdo con la posición del primer enlace doble. Por ejemplo, los ácidos grasos ω -3 presentan su primer enlace doble entre el tercer y el cuarto átomo de carbono de la cadena, mientras que los ácidos grasos ω -6 tienen el primer enlace doble entre los átomos de carbono 6 y 7. Estas diferencias químicas determi-

nan importantes propiedades biológicas de los AGP. Son ejemplos de la clase ω -3: ácido α -linoleico (ALA, 18:3n-3), ácido eicosapentanoico (EPA, 20:5n-3) y ácido docosahexanoico (DHA, 22:6n-3). Los AGP ω -6 frecuentes son: ácido linoleico (LA, 18:2n-6), ácido γ -linoleico (GLA, 18:3n-6) y ácido araquidónico (AA, 20:4n-6). El ALA, por ejemplo, puede encontrarse en grandes cantidades en linaza y nueces, y en menores cantidades en soja y verduras de hoja verde. El ALA puede convertirse en el cuerpo humano en AGP de cadena más larga como EPA y DHA por medio de las desaturasas δ -6 y δ -5. Sin embargo, este paso es lento y limitante del ritmo, particularmente en los seres humanos. Por lo tanto, la principal fuente de AGP ω -3 como EPA y DHA son los alimentos marinos, en particular los peces grasos como el salmón, la caballa y el arenque. Los AGP ω -6 se encuentran principalmente en los aceites de las semillas (p. ej., maíz, girasol o cártamo) y la carne.

En las últimas décadas, las dietas occidentales han reemplazado los AGP ω -3 de pescado, nueces y hojas por AGP ω -6, que ahora está ampliamente disponible como resultado de las técnicas de producción industrial moderna para obtener aceite de semillas como maíz y girasol.¹⁶ Los seres humanos originalmente consumían una dieta más rica en AGP ω -3 y pobre en ácidos grasos saturados porque la amplia disponibilidad de alimentos de origen animal y vegetal tenían contenidos mucho más altos de AGP ω -3 que el ganado y los granos comerciales actuales. Estos cambios en la dieta han conducido a un aumento del cociente de AGP ω -6 y ω -3 desde una relación 2:1 a un cociente actual estimado en la mayoría de los habitantes de occidente de alrededor de 15:1, lo que refleja una deficiencia relativa de los ω -3.¹⁶

AGP ω -3 de cadena larga y depresión

Estudios observacionales

Diecisiete estudios observacionales no aleatorizados han descrito asociaciones entre AGP ω -3 y depresión (Tabla 1). En los países donde el consumo de pescado es alto, la prevalencia de depresión es significativamente menor.¹⁷ En una muestra poblacional de adultos se observó que las personas que rara vez consumían pescado tenían una probabilidad 31% mayor de presentar depresión leve a grave que los consumidores frecuentes de pescado y también tenían un riesgo mayor de presentar ideas suicidas.^{18,19} Los individuos con depresión leve tenían niveles reducidos (-35%) de DHA en el tejido adiposo cuando se compararon con sujetos no depresivos.²⁰ En la muestra poblacional de individuos ancianos del *Rotterdam Study*, las personas con trastorno depresivo tuvieron niveles significativamente menores de DHA que las no depresivas.²¹ Entre los pacientes con cáncer de pulmón, la ingesta más alta de ALA ω -3 se asoció significativamente con un riesgo menor de depresión, mientras que la ingesta de EPA o DHA no se asoció significativamente con depresión.²² Por el contrario, un estudio australiano no observó ninguna diferencia entre los sujetos depresivos y los que no lo estaban.²³ Un estudio finlandés muy grande y reciente²⁴ tampoco comunicó una asociación importante entre la ingesta autocomunicada en la dieta de AGP ω -3 y estado de ánimo depresivo, episodios depresivos mayores o suicidio. Los individuos depresivos tenían un cociente AGP ω -6/ ω -3 más alto que los no depresivos.²⁶ Más aun, entre los AGP ω -3, sólo la ingesta elevada de ALA se asoció significativamente con depresión, mientras que DHA y EPA no lo hicieron.²⁶ En un estudio de casos y controles en 54 pacientes apareados por edad y sexo, 2 meses después de un síndrome coronario agudo, los pacientes depresivos tenían

Tabla 1. Descripción de estudios observacionales no aleatorizados de las asociaciones entre ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y depresión.

Ref.	Autores	Año	N Sujetos	Sexo F/M	Evaluación de depresión	Diseño del estudio	Resultados
17	Hibbeln y col.	1998	35 000	?	Entrevista diagnóstica estructurada	Corte transversal, multinacional	El alto consumo de pescado se asocia con una prevalencia anual más baja de depresión mayor ($r = -0.84, p < 0.005$).
18	Tanskanen y col.	2001	1 767	?	Beck Depression Inventory (Depresión autoinformada)	Corte transversal	El riesgo de estar deprimido fue significativamente menor entre el consumidor frecuente de pescado comparado con los consumidores menos frecuentes OR 0.57 (IC 0.35-0.95).
19	Tanskanen y col.	200	3 204	?	Beck Depression Inventory (Depresión autoinformada)	Corte transversal	El riesgo de estar deprimido fue significativamente menor entre los consumidores frecuentes de pescados de lago comparados con los consumidores infrecuentes (OR 0.63 IC 0.43-0.94).
20	Mamalakis y col.	2002	247	101F 146M	Zung's SDS (Depresión autoinformada)	Corte transversal	Los sujetos con depresión leve tuvieron concentraciones significativamente menores (-34.6%) de DHA en tejido adiposo que los sujetos no deprimidos.
21	Tiemeier y col.	2003	3 884	59%F	CESD (depresión autoinformada) y entrevista diagnóstica DSM-IV cuando la detección sistemática era positiva	Corte transversal	Las concentraciones de AA fueron mayores y las concentraciones de DHA fueron significativamente menores en los sujetos con trastorno depresivo que en los controles no depresivos y el cociente de AGP $\omega-6/\omega-3$ fue significativamente mayor en los sujetos con trastornos depresivos (es probable que el efecto no fuera secundario a la inflamación ya que la asociación fue más fuerte con menores concentraciones de PCR).
22	Suzuki y col.	2004	771	215F 556M	HADS (depresión autoinformada)	Corte transversal	El riesgo de depresión entre los pacientes japoneses con cáncer de pulmón de diagnóstico reciente fue significativamente menor en los sujetos con ingesta máxima de ácido α -linoleico (OR 0.58 IC 0.38-0.87) y también menor en los pacientes con ingesta máxima total de $\omega-3$ (OR = 0.55 IC 0.35-0.88).
23	Jacka y col.	2004	755	755F	Depresión autoinformada	Corte transversal	No se identificaron diferencias significativas en la ingesta dietética autoinformada de aceite de pescado y mariscos entre depresivos = 0.09 g/día, 0.04-0.18 versus no depresivos = 0.11 g/día, 0.05-0.22, $p = 0.3$).
24	Hakkarainen y col.	2004	29 133	29 133M	Depresión autoinformada; tratamiento hospitalario para TDM, muerte por suicidio	Corte transversal	La ingesta dietética de AGP $\omega-3$ no mostró ninguna asociación con el estado de ánimo.
25	Timonen y col.	2004	5 689	2 721M 2 968F	HSCL-25 subescala de depresión (autoinforme)	Corte transversal	El riesgo de depresión aumentó en las mujeres que pocas veces ingerían pescado: OR 2.6 (IC 1.4-5.1) comparadas con las que comen regularmente pescado. No se observó ningún efecto del consumo de pescado sobre la depresión en los hombres.
26	Mamalakis y col.	2004	150	150M	GDS-15 (depresión autoinformada)	Corte transversal	Los sujetos depresivos tenían un cociente $\omega-6/\omega-3$ significativamente mayor en el tejido adiposo, comparados con sujetos no depresivos. De los AGP $\omega-3$, sólo el ácido-linoleico α se asoció significativamente con menos depresión ($B = -0.30, t = -2.45, p < 0.017$).
27	Frasure-Smith	2004	54	20/34	DSM-IV BDI	Corte transversal casos y controles	Los pacientes depresivos tenían concentraciones significativamente menores de AGP $\omega-3$ total y cocientes mayores de AA/DHA, AA/EPA que los controles.
28	Adams y col.	1996	20 depresivos		HDRS depresión autoinformada	Corte transversal	Una correlación positiva importante entre el cociente AA/EPA ($\omega-6/\omega-3$) y la gravedad de la depresión, y las concentraciones más bajas de EPA eritrocítica se asociaron con mayor depresión.
29	Maes y col.	1996	36 TDM 14 DM 24 sanos	25F/11M 9F/5M 2F/12M	Criterios de DSM III-R	Corte transversal	Los sujetos con TDM tuvieron AGP $\omega-3$ totales significativamente menores en ésteres de colesterol y menos EPA en los ésteres de colesterol y fosfolípidos en suero que los sujetos con depresión menor y los controles sanos.
30	Edwards y col.	1998	10 EDM 14 sanos	8F/2M 12F/2M	Criterios del DSM IV, episodio de depresión mayor	Corte transversal	Los sujetos depresivos tuvieron concentraciones más bajas de AGP $\omega-3$ en las membranas de sus eritrocitos. Las concentraciones más bajas de AGP $\omega-3$ en las membranas de los eritrocitos que los controles se asociaron con más sintomatología depresiva ($r = -0.75, p = 0.03$).
31	Peet y col.	1998	15 EDM 15 sanos	7F/8M 7F/8M	Criterios del DSM-IV, episodio de depresión mayor	Corte transversal	Los pacientes depresivos mostraron depleciones importantes de AGP $\omega-3$ totales, sobre todo DHA en las membranas de los eritrocitos, comparados con los controles sanos.

Tabla 1. Continuación.

32	Maes y col.	1999	34 TDM 14 sanos		HDRS Depresión autoinformada Criterios del DSM-III-R	Corte transversal	El TDM se asoció con un cociente ω -6/ ω -3 mayor en fosfolípidos y ésteres de colesterol y con fracciones más bajas de EPA y DHA. Se sugiere que el cinc reducido en suero, que es necesario como cofactor para las enzimas desaturadas, podría explicar las disminuciones en los AGP ω -3 de cadena larga en la depresión.
33	Assies y col.	2004	44 pacientes TDM recurrente	34F/10M	Criterios del DSM-IV	Corte transversal	Comparados con los valores de referencia normales, los pacientes con TDM recurrente tuvieron concentraciones reducidas de ácido docosapentaenoico y DHA y concentraciones mayores de ácido γ -linoleico. No hubo asociaciones importantes entre los AGP ω -3 en plasma/membrana de los eritrocitos y el estado depresivo.

HDRS, *Hamilton Depression Rating Scale*; MADRS, *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*; BDI, *Beck Depression Inventory*; HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*; TDM, trastorno depresivo mayor; DM, depresión menor; EDM, episodio de depresión mayor.

concentraciones significativamente menores de ω -3 total y DHA que los controles.²⁷

La gravedad de la depresión se asoció positivamente con el cociente AA/EPA y los niveles más bajos de EPA eritrocítico se correlacionaron con más depresión.²⁸ Maes y col.²⁹ describieron que los sujetos con trastorno depresivo mayor tenían niveles significativamente menores de AGP ω -3 en los ésteres de colesterol que los sujetos con depresión menor y los controles sanos. En un estudio pequeño de 10 pacientes depresivos y 14 controles sanos apareados, una dieta más rica en AGP ω -3 se asoció con menos depresión.³⁰ Los sujetos depresivos también tenían depleciones importantes de AGP ω -3 en las membranas eritrocíticas, lo cual no se debió a una reducción del ingreso de calorías y por lo tanto no reflejó simplemente la pérdida de apetito debida a la depresión más grave.^{30,31} En otro estudio,³¹² la depresión mayor se asoció con un aumento del cociente AA/EPA en los fosfolípidos y los ésteres de colesterol, depleciones de EPA y DHA en los fosfolípidos y depleciones de ALA, EPA y DHA en los ésteres de colesterol. Finalmente, en el estudio de Assies y col.,³³ los sujetos que presentaban un trastorno depresivo mayor recurrente tenían niveles disminuidos de DHA y DPA comparados con los valores de referencia, pero los AGP ω -3 no se correlacionaron con el estado depresivo.

Ensayos aleatorizados controlados con placebo

Cinco ensayos aleatorizados controlados evaluaron recientemente el efecto de AGP ω -3 en los trastornos del estado de ánimo (Tabla 2). Stoll y col.³⁴ llevaron a cabo un estudio a doble ciego, controlado con placebo, de 4 meses de duración, que comparó los AGP ω -3 (9.6 g/día) con placebo (aceite de oliva), además del tratamiento habitual, en 30 pacientes con trastorno bipolar (que es un trastorno del estado de ánimo similar a la depresión mayor). Los autores arribaron a la conclusión de que el grupo de pacientes con AGP ω -3 tenía un período significativamente más prolongado de remisión que el grupo con placebo. En un segundo estudio, participaron 20 pacientes con trastorno depresivo mayor en un ensayo a doble ciego de 4 semanas de duración, que comparó el placebo con etil-EPA, además de la terapia antidepressiva continua.³⁵ El etil-EPA tuvo efectos beneficiosos importantes sobre los síntomas depresivos centrales como estado de ánimo depresivo, sentimientos de culpa e inutilidad así como insomnio. Los pacientes depresivos que fueron tratados con etil-EPA tuvieron una reducción media del puntaje en la escala de depresión de Hamilton de 12.4 puntos, en comparación con 1.6 en los pacientes que recibieron placebo. Esta reducción fue clínicamente significativa: seis de diez pacientes que recibieron etil-EPA pero sólo uno de diez que

recibieron placebo lograron una reducción del 50% en el puntaje de la escala de depresión de Hamilton. No se comunicaron efectos colaterales de relevancia clínica.³⁵ En un tercer ensayo controlado y aleatorizado de mayor tamaño, se asignaron aleatoriamente 70 pacientes con depresión resistente al tratamiento sobre una a base doble ciego a placebo o a 1 g/día, 2 g/día o 4 g/día de etil-EPA además de la medicación antidepressiva sin modificaciones.³⁶ En ese ensayo, el 53% de los pacientes que recibieron 1 g/día de etil-EPA logró una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante del 50% en las *Hamilton Depression Rating Scales*, comparados con el 29% de los pacientes en el grupo control. Sólo un estudio investigó los efectos de la monoterapia con DHA (2 g/día) durante 6 semanas comparada con placebo en 36 individuos con depresión mayor.³⁷ En ese estudio no se observaron efectos importantes del DHA: el 28% en el grupo con DHA y el 24% en el grupo con placebo tuvieron una reducción de por lo menos un 50% en el puntaje en la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*. Un cuarto ensayo a doble ciego y controlado con placebo comparó los efectos del aceite de pescado *menhaden* (rico tanto en EPA como en DHA) en 28 pacientes con trastorno depresivo mayor, además del tratamiento habitual.³⁸ Las cápsulas ω -3 contenían 4.4 g de EPA/día y 2.2 g de DHA/día con 2 mg/g de tocoferoles agregados como antioxidantes. Los resultados mostraron que después de 8 semanas, los sujetos en el grupo con ω -3 tuvieron puntajes significativamente inferiores en la *Hamilton Rating Scale for Depression* comparados con aquellos del grupo con placebo.³⁸

Los AGP ω -3 también desempeñan un papel importante en la etiología de la esquizofrenia.³⁹ Los resultados de cuatro de cinco ensayos a doble ciego y controlados con placebo de EPA en el tratamiento de la esquizofrenia han dado hallazgos positivos.⁴⁰

En resumen, existen buenas pruebas a partir de estudios epidemiológicos y clínicos de que el consumo de AGP ω -3 se asocia con menos depresión. Más aun, los resultados de ensayos controlados y aleatorizados sugieren que el EPA en particular potencia el efecto de los antidepressivos. Es importante destacar que la relación entre los AGP ω -3 y la depresión no ha sido demostrada en individuos con DBT2. Por lo tanto, se necesitan otros estudios para definir si el EPA es un antidepressivo eficaz en los sujetos con DBT2, como tratamiento único o agregado a los antidepressivos estándar.

AGP ω -3 y depresión: posibles mecanismos fisiológicos

Los lípidos, la mayoría de los cuales son fosfolípidos, constituyen alrededor del 60% de la masa sólida del encé-

falo y, por lo tanto, representan un requerimiento absoluto para la estructura y la función encefálicas normales.³⁶ En el encefalo, el principal ácido graso ω -6 es AA, mientras que los principales AGP ω -6 son DHA y EPA. Estos ácidos grasos tienen importantes papeles en la fluidez de la membrana y los procesos de transducción de las señales neuronales. Un mecanismo que relaciona ingesta de AGP ω -3 y depresión puede ser la regulación de la función del sistema nervioso serotoninérgico y adrenérgico. Una menor actividad serotoninérgica está bien establecida en la fisiopatología de la depresión. Cada paso en la función de las aminas biógenas, que incluyen síntesis de neurotransmisores, degradación, liberación, recaptación y unión, está influido potencialmente por los ácidos grasos de la membrana.¹² Un aumento de la ingesta de AGP ω -3 como EPA y DHA aumenta la fluidez de la membrana. La disminución de la fluidez de la membrana plasmática se asoció con un deterioro del transporte de 5-HT por las células endoteliales, lo que podría explicar los síntomas de la depresión.⁴² Los ácidos grasos de la membrana también modulan la actividad de la triptófano hidroxilasa, la enzima limitante del ritmo en la síntesis de 5-HT, y las concentraciones encefálicas de 5-HT y ácido 5-hidroxiindolacético, el principal metabolito del 5-HT.^{32,42} En los sujetos sanos, los AGP ω -3 (sobre todo DHA) predijeron las concentraciones de ácido 5-hidroxiindolacético en líquido cefalorraquídeo, un metabolito de la serotonina e indicador de recambio encefálico de serotonina.⁴³ Otra función importante de los AGP ω -3 comprende su papel en el metabolismo de eicosanoides y citocinas. Los eicosanoides derivados de los AGP ω -3 tienen menos (a menudo 10 a 100 veces menos) potencia biológica para inducir respuestas celulares que los derivados de AA (AGP ω -6) y, por lo tanto, habitualmente se asocian con menos respuestas inflamatorias. Los eicosanoides también alteran la producción de citocinas y el señalamiento intracelular. Se observó que el consumo de AGP ω -3 disminuía la secreción de citocinas inflamatorias que pueden provocar síntomas de depresión.⁴⁴

AGP ω -3 y metabolismo de la glucosa

En una revisión reciente del papel de los diferentes tipos de grasas e hidratos de carbono sobre la DBT2, los autores arribaron a la conclusión de que una ingesta menor de ácidos grasos saturados y trans, y una ingesta mayor de grasas poliinsaturadas y posiblemente de AGP ω -3 podría mejorar el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina.⁴⁵ Existen varios estudios que brindan apoyo a esa conclusión. Por ejemplo, en el *Seven Counties Study* y en un estudio holandés de 175 hombres y mujeres ancianos, la ingesta elevada de pescado se asoció con un riesgo reducido de deterioro de la tolerancia a la glucosa y DBT2.^{46,47} Después del ajuste por edad y otros factores de riesgo (pero no para actividad física), el *odds ratio* de tolerancia a la glucosa fue 0.47 [intervalo de confianza (IC) 95% 0.23-0.93] en los participantes que consumían pescado (ingesta media de 24.2 g/día).⁴⁷ En las poblaciones inuit, que tradicionalmente tienen alto consumo de pescado graso y carne de foca, la ingesta de ácidos grasos ω -3 de cadena larga se asoció con mejor tolerancia a la glucosa.^{48,49} En el *Nurses Health Study*, en 84 204 mujeres de 34 a 59 años, sin diabetes, enfermedad cardiovascular ni cáncer en el inicio del estudio, la incidencia de diabetes se determinó en un estudio de seguimiento de 14 años.⁵⁰ Las mujeres con máximo consumo de AGP ω -3 tuvieron un riesgo significativamente menor de presentar DBT2 en el

seguimiento a los 14 años [riesgo relativo (RR) 0.80, IC 95% 0.67-0.95]. Los resultados del *Women's Health Study* de Iowa mostraron que el consumo autoinformado de AGP ω -3 mostraba una asociación positiva y pequeña con la incidencia de DBT2 (RR 1.15, IC 95% 1.0-1.33), pero sólo las grasas vegetales mantuvieron una relación inversa significativa con el riesgo de diabetes, después del ajuste simultáneo para otras grasas de la dieta.⁵¹ Sin embargo, en el *San Luis Valley Diabetes Study* y el *Health Professionals Follow-up Study*, dos estudios prospectivos de gran tamaño, la ingesta de AGP ω -3 no se asoció con las concentraciones plasmáticas de insulina en ayunas ni con la aparición de DBT2.^{52,53} Una razón para estos hallazgos puede ser que la mediana de la ingesta de AGP ω -3 de cadena larga suele ser relativamente bajo en las poblaciones de los Estados Unidos. Por ejemplo, incluso en el quintilo más alto de ingesta estimada, la ingesta mediana de AGP ω -3 de cadena larga fue de 0.57 g/día en el *Health Professionals Follow-up Study*, lo que es muy bajo comparado con los 14 g diarios en algunas poblaciones esquimales.⁴⁸ Sin embargo, los hallazgos de un ensayo controlado aleatorizado reciente⁵⁴ mostraron que el consumo de aceite de pescado no se asociaba con sensibilidad a la insulina ni secreción de insulina en los sujetos sin diabetes.

Por último, algunas revisiones recientes de estudios sobre el impacto del consumo de AGP ω -3 sobre el control de la glucemia arribaron a la conclusión de que no es probable que el metabolismo de la glucosa sea afectado adversamente por el uso de suplementos de AGP ω -3.⁵⁵⁻⁵⁷

AGP ω -3 y complicaciones cardiovasculares de la diabetes mellitus

Una revisión de la literatura referente a la asociación entre AGP ω -3 y triglicéridos arribó a la conclusión de que existe una cantidad importante de datos que demuestra constantemente que tanto EPA como DHA reducen los triglicéridos en suero.⁵⁸ Además, un metanálisis de 17 ensayos controlados aleatorizados de suplemento de AGP ω -3 mostró que el suplemento con dosis relativamente altas de AGP ω -3 (más de 3 g/día) se asocia con reducciones clínicamente relevantes de la presión arterial en los individuos con hipertensión no tratada.⁵⁹ Algunos estudios epidemiológicos y ensayos controlados aleatorizados demostraron que los suplementos de AGP ω -3 pueden reducir los eventos cardíacos (p. ej., muerte, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal) y disminuir la progresión de la aterosclerosis en los pacientes con arteriopatía coronaria.⁶⁰ Por lo tanto, la *American Heart Association* recomienda que las personas sin cardiopatía coronaria documentada deben ingerir distintos pescados (preferentemente oleosos) al menos dos veces a la semana y deben incluir aceites y alimentos ricos en ALA. Se aconseja a los pacientes con cardiopatía coronaria documentada consumir 1 g/día de AGP ω -3.⁶¹ La enfermedad cardiovascular es un factor de riesgo importante para la depresión. Aunque el 17% al 27% de los pacientes con cardiopatía coronaria tienen depresión mayor, un porcentaje significativamente mayor tiene síntomas subsindrómicos de depresión.⁶² Por lo tanto, el aumento del consumo de AGP ω -3 puede tener un efecto indirecto sobre la depresión, a través de la prevención de las complicaciones cardiovasculares. El consumo prolongado de AGP ω -3 puede disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares, y esto puede tener efectos beneficiosos sobre la calidad de vida de los pacientes relacionada con la salud, lo que a su vez puede proteger contra los síntomas de depresión.

Tabla 2. Descripción de ensayos aleatorizados que evaluaron los efectos del suplemento de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en la depresión en seres humanos.

Ref.	Autores	Año	N Sujetos	Sexo F/M	Evaluación de depresión	Diseño del estudio	Resultados
34	Stoll y col.	1999	30 pacientes Trastorno bipolar	20F/10M	Criterios del DSM-IV para trastorno bipolar tipo I o II HDRS	Ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo	Ensayo aleatorizado de 4 meses, que comparó el aceite de pescadón (EPA 6.2 g/día, DHA 3.4 g/día) <i>versus</i> placebo (aceite de oliva), además del tratamiento habitual. Los pacientes en el grupo con aceite de pescado tuvieron un período de remisión significativamente más prolongado que el grupo control y también tuvieron puntajes para depresión significativamente inferiores que el grupo control.
35	Nemets y col.	2002	20 pacientes con TDM	17F/3M	Criterios del DSM-IV	Ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo	Ensayo a ciego y controlado con placebo de 4 semanas, que comparó etil-EPA (2 g/día) con placebo como coadyuvante del tratamiento antidepresivo. El suplemento de etil-EPA mejoró la depresión a las semanas 2, 3 y 4. No se observaron efectos colaterales clínicos del etil-EPA.
36	Peet y Horrobin	2002	70 pacientes Depresión persistente	59F/11M	HDRS, MADRS, BDI	Ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo	Ensayo a doble ciego y aleatorizado de rango de dosis de 12 semanas de duración, que comparó 1, 2 o 4 g/día de etil-EPA con placebo en el agregado de tratamiento continuo con un antidepresivo estándar en sujetos con depresión persistente. 1 g/día de etil-EPA fue eficaz para el tratamiento de la depresión, mientras que 2 g/día y 4 g/día no difirieron significativamente del placebo.
37	Marangell y col.	2003	36 pacientes con TDM	28F/8M	Criterios del DSM-IV	Ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo	Ensayo de 6 semanas: no se observó ningún efecto de la monoterapia con DHA (2 g/día) <i>versus</i> placebo en sujetos con depresión mayor.
38	Su y col.	2003	22 pacientes con TDM	18F/4M	Criterios del DSM-IV	Ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo	Ensayo de 8 semanas que comparó las cápsulas de aceite de pescado (total: 4.4 g/día de EPA y 2.2 g/día de DHA) con placebo (ésteres de etilo de aceite de oliva), además de medicación controlada antidepresiva continua. Los pacientes en el grupo con aceite de oliva tuvieron una reducción significativamente mayor en los puntajes de depresión desde la semana 4 a la semana 8 comparados con los pacientes en el grupo con placebo.

HDRS, *Hamilton Depression Rating Scale*; MADRS, *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*; BDI, *Beck Depression Inventory*; HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*; TDM, trastorno depresivo mayor.

Discusión

Hemos revisado las asociaciones entre AGP ω -3 y depresión con el objetivo principal de discutir si los AGP ω -3 podrían ayudar a la prevención o el tratamiento de la depresión en la DBT2. También se revisaron algunos estudios relacionados con el uso de suplementos de ω -3 y DBT2 en términos de los efectos colaterales o potenciales de estos suplementos.

Los resultados de nuestra revisión sugieren que el consumo de AGP ω -3 tiene efectos beneficiosos directos sobre el estado de ánimo.

En primer lugar, encontramos pruebas sustanciales a partir de estudios epidemiológicos y clínicos en sujetos no diabéticos que mostraron que una ingesta elevada de AGP ω -3 se asocia con niveles más bajos de síntomas de depresión. Segundo, tres ensayos controlados aleatorizados en sujetos no diabéticos depresivos mostraron recientemente que el suplemento diario de etil-EPA además de los antidepresivos convencionales reducía significativamente los síntomas de depresión en muchos pacientes depresivos. Sin embargo, un estudio en sujetos no diabéticos depresivos demostró que la monoterapia con DHA no era eficaz para reducir la depresión. Tercero, los resultados relacionados con las asociaciones entre AGP ω -3 y enfermedad cardiovascular sugieren que también puede existir un efecto beneficioso indirecto del aumento del consumo de estos ácidos grasos sobre la depresión a través de la reducción de las complicaciones cardiovasculares.

Estos resultados heterogéneos en cierta medida pueden reflejar diferencias en el método de evaluación de la depresión, por ejemplo autocomunicación *versus* entrevista diagnóstica psiquiátrica estandarizada o AGP ω -3, p. ej. consumo autoinformado *versus* AGP ω -3 en las membranas de los eritrocitos, en plasma o tejido adiposo. Las diferencias de las muestras también pueden desempeñar un papel, p. ej. muestras poblacionales *versus* clínicas o diferencias socioculturales entre las muestras. Se observó que las tasas de prevalencia eran 2 a 3 veces mayores en los estudios que utilizaron medidas autoinformadas *versus* entrevistas diagnósticas, y se obtuvieron tasas de prevalencia sustancialmente mayores en las muestras clínicas comparadas con las muestras poblacionales. En consecuencia, los "subgrupos depresivos" en los estudios donde se utilizan instrumentos de autocomunicación es más probable que tengan una forma menos grave de depresión, y esto puede haber influido en los resultados de los estudios. El *gold standard* en un diagnóstico de depresión es una entrevista diagnóstica psiquiátrica estandarizada, como la *Structural Clinical Interview Schedule* (SCID) o la *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI). Debido al tiempo y al costo necesarios para administrar esta entrevista, los estudios epidemiológicos a menudo emplean medidas autoinformadas. Todos los estudios mencionados en las Tablas 1 y 2 utilizaron cuestionarios autoinformados validados en la evaluación de la depresión.⁶³

Existen pruebas que sugieren que la baja ingesta de AGP ω -3 contribuye a la depresión, pero también a la aparición de dislipidemia, resistencia a la insulina, hipertensión y enfermedad cardiovascular (componentes bien conocidos del síndrome metabólico). Esto puede explicar en parte por qué los pacientes depresivos (con diabetes o sin ella) corren mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes,^{64,65} pero también de DBT2.⁵⁻⁷

El bajo consumo de AGP ω -3 puede por lo tanto ser un factor subyacente que precede a la depresión y el síndrome metabólico. Esto puede explicar en parte por qué la depresión es frecuente en personas con diabetes o enfermedad cardiovascular. Además, el estado de ánimo depresivo fue un elemento de predicción importante de morbilidad en los pacientes con enfermedad coronaria, sobre todo después de infarto de miocardio, independientemente de los antecedentes cardíacos o de la gravedad de la enfermedad coronaria.⁶⁶ En los pacientes con diabetes preexistente, la prevención es un factor de riesgo independiente para la cardiopatía coronaria y parece acelerar su presentación.^{67,68}

Teniendo en mente los resultados de esta revisión, consideramos que los suplementos de AGP ω -3 podrían ser eficaces en la prevención y el tratamiento de la depresión en la DBT2, además de la psicoterapia y la farmacoterapia. Sin embargo, se necesitan ensayos controlados aleatorizados para evaluar esta hipótesis. Aunque los agentes farmacoterapéuticos y la psicoterapia han probado ser eficaces en el tratamiento de la prevención en pacientes diabéticos depresivos, muchos no responden al tratamiento.⁹ Los diabéticos con depresión resistente al tratamiento podrían responder al suplemento con AGP ω -3. También existen pruebas como para sugerir que la depresión es más recurrente en los pacientes con diabetes.⁶⁹ Por lo tanto, se siguen buscando terapias más eficaces que mejoren la depresión en la diabetes y esperamos que esta revisión inspire a los investigadores a iniciar nuevos estudios que puedan aumentar nuestro conocimiento de los efectos de los AGP ω -3 sobre la depresión en la DBT2.

Una ventaja de los AGP ω -3 es que son relativamente económicos y generalmente bien tolerados. Los efectos adversos del suplemento de AGP ω -3 en su mayoría están relacionados con el aumento de los gases intestinales y estos efectos fueron más sobresalientes con altas dosis de aceite de pescado (10 g/día), mientras que las dosis moderadas de < 3 g/día fueron bien toleradas.⁵⁸ La investigación sobre la seguridad a largo plazo de los suplementos de AGP ω -3 ha demostrado que estas cantidades moderadas son seguras.^{58,70,71}

Direcciones futuras de la investigación

Hasta la fecha, ningún estudio ha investigado los efectos del suplemento de AGP ω -3 en la DBT2. Es importante señalar que los ensayos aleatorizados controlados que se han llevado a cabo para evaluar el efecto del EPA sobre depresión en sujetos no diabéticos fueron estudios breves: entre 4 y 12 semanas en la depresión, 16 semanas en el trastorno bipolar. La depresión a menudo es de índole crónica, es decir, sumamente recurrente y se observó que incluso era más recurrente en los sujetos con diabetes comparados con los sujetos controles muy depresivos no diabéticos.^{69,72} Más aun, la mayoría de los que participaron en los ensayos fueron mujeres y, por lo tanto, estamos de acuerdo con Peet y Horrobin,³⁶ quienes arribaron a la conclusión de que aún no es posible extraer conclusiones acerca del efecto del EPA sobre la depresión en pacientes de sexo masculino.

Para aumentar nuestro conocimiento de las asociaciones entre AGP ω -3, depresión y DBT2, se justifica realizar ahora estudios de gran tamaño y más prolongados (más de 6 meses) en personas con DBT2. Proponemos un estudio epidemiológico poblacional prospectivo para determinar si los AGP ω -3 se asocian con depresión en la DBT2 y si el control de los AGP elimina o disminuye la relación entre depresión y DBT2. Se necesitan estudios biológicos para aumentar nuestro conocimiento sobre los factores que podrían asociarse con una mejoría de los efectos beneficiosos sobre la activación plaquetaria, la variabilidad de la frecuencia cardíaca, los marcadores de inflamación y el sistema inmunitario.⁶⁰ La prueba más firme puede ser proporcionada por los ensayos a doble ciego, a gran escala, que comparen los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 con placebo. Estos estudios deben incluir suficiente cantidad de sujetos depresivos de sexo masculino y femenino como para estudiar los efectos del EPA tanto en hombres como en mujeres. Actualmente estamos realizando un estudio piloto controlado con placebo a doble ciego y aleatorizado para evaluar si se puede utilizar EPA (1 g/día) en el tratamiento de la depresión mayor en un grupo de personas con diabetes (véase información más detallada en www.diabetespsy-chology.nl).

Los resultados de gran cantidad de estudios muestran que existen distintos factores de riesgo para la depresión, como tener estrés crónico (p. ej., debido a acontecimientos vitales, presentar una enfermedad crónica como diabetes, padecer complicaciones discapacitantes de la diabetes, estrés laboral o problemas maritales), falta de apoyo social y factores genéticos. Se necesitan estudios futuros para comparar la relevancia de AGP ω -3 frente a estos otros elementos de predicción relevantes de la depresión.

Una cuestión metodológica esencial se relaciona con el uso de aceites de pescado. Estos aceites tienen proporciones sumamente variables de DHA y EPA y, por lo tanto, es muy importante que los investigadores no utilicen aceites de pescado, sino que comparen los efectos de diferentes AGP ω -3 purificados y estandarizados. El EPA puede ser más eficaz en el tratamiento de la depresión que el DHA.³⁶ Como mecanismo, Peet y Horrobin describen que en la depresión se ha observado que la producción de prostaglandinas a partir de AA por el sistema de la ciclooxigenasa está constantemente elevada. Es interesante señalar que el EPA pero no el DHA es un sustrato eficaz de la ciclooxigenasa y puede competir con los AA en este punto. Más aun, en algunos ensayos con fosfolipasa A2, se ha comunicado que el EPA pero no el DHA es un inhibidor eficaz. Los investigadores deben estudiar cuidadosamente los efectos de la cantidad de AGP ω -3 administrada. En el estudio de Peet y Horrobin,³⁶ 1 g/día fue eficaz, mientras que 2 o 4 g/día de etil-EPA mostraron pocas pruebas de eficacia. Por el contrario, en el estudio de Nemets y col.,³⁵ 2 g/día fueron eficaces. Nosotros sugerimos comparar 1 g/día con 2 g/día y placebo. Esta cantidad de AGP es suficiente para influir en varios aspectos de la DBT2, como hipertrigliceridemia y complicaciones cardiovasculares. Es probable que la cantidad mínima de AGP omega-3 para reducir los triglicéridos sea 1 g/día de aceite de pescado.⁵⁸

Conclusiones

En las normas y recomendaciones recientes sobre nutrición provenientes de estudios basados en la evidencia para el tratamiento y la prevención de la diabetes y las complicaciones relacionadas, se arribó a la conclusión de que el aumento de la ingesta de los AGP ω -3 ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico puede ser útil en

los pacientes con diabetes, ya que reducen los triglicéridos y tienen efectos cardioprotectores.⁷³ Los resultados de esta revisión sugieren que estos AGP ω -3 pueden tener otros efectos beneficiosos en los pacientes con DBT2: pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de

la depresión, una complicación frecuente y onerosa de la diabetes mellitus tipo 2. Se justifica, a partir de estas conclusiones, realizar estudios observacionales y ensayos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo para evaluar estas hipótesis promisorias.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21:1414-1431, 1998.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020. Global burden of disease Study. *Lancet* 349:1498-1504, 1997.
- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 24:1069-1078, 2001.
- Pouwer F, Beekman AT, Nijpels G, Dekker JM, Snoek FJ, Kostense PJ et al. Rates and risks for comorbid depression in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a community-based study. *Diabetologia* 46:892-898, 2003.
- Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 19:1097-1102, 1996.
- Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 22:1071-1076, 1999.
- Golden SH, Williams JE, Ford DE, Yeh HC, Paton Sanford C, Nieto FJ. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 27:429-435, 2004.
- Saydah SH, Brancati FL, Golden SH, Fradkin J, Harris MI. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes mellitus in a US sample. *Diabetes Metab Res Rev* 19:202-208, 2003.
- Lustman P, Clouse R. Treatment of depression in diabetes. Impact on mood and medical outcome. *J Psychosom Res* 53:917-924, 2002.
- Talbot F, Nouwen A. A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? *Diabetes Care* 23:1556-1562, 2000.
- Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry* 54:317-329, 2003.
- Hibbeln JR, Salem N Jr. Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr* 62:1-9, 1995.
- Horrobin DF, Bennett CN. Depression and bipolar disorder: relationships to impaired fatty acid and phospholipid metabolism and to diabetes, cardiovascular disease, immunological abnormalities, cancer, ageing and osteoporosis. Possible candidate genes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 60:217-234, 1999.
- Rubin RR, Peyrot M. Was Willis right? Thoughts on the interaction of depression and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 18:173-175, 2002.
- Jacobson AM, Samson JA, Weinger K, Ryan CM. Diabetes, the brain, and behavior: is there a biological mechanism underlying the association between diabetes and depression? *Int Rev Neurobiol* 51:455-479, 2002.
- Simopoulos AP. Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 60:421-429, 1999.
- Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 351:1213, 1998.
- Tanskanen A, Hibbeln JR, Hintikka J, Haatainen K, Honkalampi K, Viinamaki H. Fish consumption, depression, and suicidality in a general population. *Arch General Psychiatry* 58:512-513, 2001.
- Tanskanen A, Hibbeln JR, Tuomilehto J, Uutela

- A, Haukkala A, Viinamaki H et al. Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. *Psychiatric Services* 52:529-531, 2001.
- Mamalakis G, Tornaritis M, Kafatos A. Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 67:311-318, 2002.
- Tiemeier H, Van Tuijl RH, Hofman A, Kiliaan AJ, Breteler MMB. Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 78:40-46, 2003.
- Suzuki S, Akechi T, Kobayashi M, Taniguchi K, Goto K, Sasaki S et al. Daily omega-3 fatty acid intake and depression in Japanese patients with newly diagnosed lung cancer. *Br J Cancer* 90:787-793, 2004.
- Jacka FN, Pasco JA, Kotowicz MA, Nicholson GC, Berk M. Dietary omega-3 fatty acids and depression in a community sample. *Nutritional Neuroscience* 7:101-106, 2004.
- Hakkarainen R, Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Albanes D, Lonnqvist J. Is low dietary intake of omega-3 fatty acids associated with depression? *Am J Psychiatry* 161:567-569, 2004.
- Timonen M, Horrobin D, Jokelainen J, Laitinen J, Herva A, Rasanen P. Fish consumption and depression: the Northern Finland 1966 birth cohort study. *J Affect Disord* 82:447-452, 2004.
- Mamalakis G, Kiriakakis M, Tsimbinis G, Kafatos A. Depression and adipose polyunsaturated fatty acids in the survivors of the seven countries study population of Crete. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70:495-501, 2004.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Julien P. Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry* 55:891-896, 2004.
- Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, Sinclair AJ. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids* 31(Suppl.):S157-161, 1996.
- Maes M, Smith R, Christophe A, Cosyns P, Desnyder R, Meltzer H. Fatty acid composition in major depression: decreased omega 3 fractions in cholesteryl esters and increased C20:4 omega-6/C20:5 omega-3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *J Affect Disord* 38:35-46, 1996.
- Edwards R, Peet M, Shay J, Horrobin D. Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord* 48:149-155, 1998.
- Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 43:315-319, 1998.
- Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered omega-3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res* 85:275-291, 1999.
- Assies J, Lok A, Bockting CL, Weverling GJ, Lieveer R, Visser I et al. Fatty acids and homocysteine levels in patients with recurrent depression: an explorative pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70:349-356, 2004.
- Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E. Omega-3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double blind, placebo-controlled trial. *Arch General Psychiatry* 56:407-412, 1999.
- Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of

- omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 159:477-479, 2002.
- Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch General Psychiatry* 59:913-919, 2002.
- Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, Kertz B, Florence Sueng Kim H, Puryear LJ. A double-blind placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 160:996-998, 2003.
- Su KP, Hunag SY, Chiu CC, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 13:267-271, 2003.
- Assies J, Lieveer R, Vreken P, Wanders RJ, Dingemans PM, Linszen DH. Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group. *Biol Psychiatry* 49:510-522, 2001.
- Peet M. Eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia and depression: rationale and preliminary double-blind clinical trial results. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 69:477-485, 2003.
- Lund EK, Harvey LJ, Ladha S, Clark DC, Johnson IT. Effects of diet-any fish oil supplementation on the phospholipid composition and fluidity of cell membranes from human volunteers. *Ann Nutr Metab* 43:290-300, 1999.
- Block ER, Edwards D. Effect of plasma membrane fluidity on serotonin transport by endothelial cells. *Am J Physiol* 253:C672-678, 1987.
- Hibbeln JR, Linnoila M, Umhau JC, Rawlings R, George DT, Salem N. Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects, and early- and late-onset alcoholics. *Biol Psychiatry* 44:235-242, 1998.
- Maes M, Smith RS. Fatty acids, cytokines, and major depression. *Biol Psychiatry* 43:313-314, 1998.
- Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia* 44:805-817, 2001.
- Feskens EJ, Virtanen SM, Rasanen L, Tuomilehto J, Stengard J, Pekkanen J. Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. A 20-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetes Care* 18:1104-1112, 1995.
- Feskens EJ, Bowles CH, Kromhout D. Inverse association between fish intake and risk of glucose intolerance in normoglycemic elderly men and women. *Diabetes Care* 14:935-941, 1991.
- Feskens EJ, Kromhout D. Epidemiologic studies on Eskimos and fish intake. *Ann NY Acad Sci* 683:9-15, 1993.
- Jorgensen ME, Bjerggaard P, Borch-Johnsen K. Diabetes and impaired glucose tolerance among the Inuit population of Greenland. *Diabetes Care* 25:1766-1771, 2002.
- Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 73:1019-1026, 2001.
- Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR Jr, Folsom AR. Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women. *Diabetes Care* 24:1528-1535, 2001.

Utilidad del electrocardiograma obtenido a través de una vía venosa central en pacientes críticos

Usefulness of the electrocardiogram obtained by means of a central venous catheter in critically ill patients

«Este artículo es una breve revisión de los diferentes métodos disponibles para amplificar la actividad eléctrica auricular en pacientes críticamente enfermos en los cuales el electrocardiograma de superficie no permite determinar el ritmo de base. Lo atractivo de este trabajo es que sería una de las pocas revisiones disponibles sobre un recurso diagnóstico sumamente útil para el paciente crítico pero casi desconocido por los médicos intensivistas.»



Mariano Noel Benzadón, Columnista Experto de SIIC
Jefe de Recuperación Cardiovascular, Instituto Cardiovascular
de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Abstract

Sometimes when the P wave is hard to identify in the surface electrocardiogram either the esophageal electrocardiogram (EECG) registry or the intracardiac registry via a central venous catheter (IC-ECG) may be used. In contrast with the EECG, the recording made by the IC-ECG is simple, comfortable and does not require patient cooperation nor the use of special equipment. Besides these advantages the IC-ECG is poorly known and is underused in the intensive care setting. In this article, the author provides a description of the different existing electrocardiographic methods available to magnify the atrial electrical activity with special focus on the IC-ECG.

Key words: electrocardiogram, intensive care unit, intracardiac electrocardiography, central venous catheter, electrophysiology

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

La identificación de la onda P es sumamente útil para diferenciar taquicardias sinusales de otros tipos de taquicardia como las auriculares, los ritmos de la unión o los aleteos con ondas F de bajo voltaje. También es de utilidad para poder distinguir las taquiarritmias supra-ventriculares de las ventriculares con aberrancia.¹ Hay casos en los cuales no es posible determinar el ritmo de base del paciente mediante el electrocardiograma de superficie (ECGS) por la dificultad en identificar las ondas P.² En estas situaciones, para amplificar la actividad eléctrica auricular se pueden emplear diferentes métodos como el ECG intraesofágico (IE), el registro a través de cables de marcapaso epicárdicos o las derivaciones de Lewis.³⁻⁶ Además, cuando el paciente tiene colocado un catéter venoso central se puede obtener un electrocardiograma intravascular (ECG IV) aprovechando que las propiedades conductoras de la electricidad de la solución salina permiten amplificar la onda P. La factibilidad de este método ha sido demostrada previamente.⁷⁻⁹ Una manera simple de llevarlo a cabo es conectar con un cable una aguja estéril en contacto con la solución infundida a través de una vía central con una de las derivaciones precordiales monopares. Para evitar que la presencia de burbujas o coágulos de sangre interfiera con la conducción eléctrica es conveniente aspirar hasta observar el ascenso de sangre por el catéter y posteriormente infundir solución salina de cloruro de sodio al 9%. Cuando el catéter venoso central tiene más de un lumen se debe emplear el más distal, ya

Resumen

Cuando la onda P es difícil de identificar en el electrocardiograma de superficie puede recurrirse al registro intraesofágico o al registro intravascular obtenido a través de una vía venosa central llena con solución salina denominado electrocardiograma intravascular. El registro a través de una vía central llena de solución salina es simple, confortable y no requiere de la colaboración del paciente ni de equipos especiales para su realización. A pesar de las ventajas antes mencionadas, en la actualidad la mayoría de los médicos intensivistas o cardiólogos desconoce la existencia de este recurso diagnóstico. En este trabajo se realiza una revisión de los distintos métodos electrocardiográficos disponibles para magnificar la actividad auricular con especial atención en el electrocardiograma intravascular.

Palabras clave: electrocardiografía intracardiaca, electrocardiograma, catéter venoso central, terapia intensiva

que con éste se logran registros más amplios en el trazo.¹⁰ En los textos de origen anglosajón, el electrocardiograma tomado a través de una vía central suele ser denominado como intracardiaco (*intracardiac electrocardiogram*), sin embargo, en nuestro centro preferimos el término intravascular ya que la punta de los catéteres venosos actuales generalmente queda por encima de la aurícula derecha a nivel de la vena cava inferior.¹¹

En las unidades de cuidados críticos habitualmente se emplea el ECG IE a pesar de que tiene las desventajas de ser incómodo para el paciente y requerir su cooperación. Además, para su realización se debe emplear un catéter especialmente destinado para este fin.³ En cambio, el registro a través de una vía central llena de solución salina es simple, confortable y no requiere la colaboración del paciente ni equipos especiales para su realización.¹⁰ Tanto el ECG intraesofágico como el ECG IV han sido desarrollados previamente.^{3,6} Sin embargo, hasta hace poco tiempo no existía en la bibliografía internacional ningún trabajo que los compare directamente. Sobre esta base, recientemente realizamos un estudio en el cual se comparó la capacidad de amplificar la actividad eléctrica auricular del ECG IV con la del ECG de superficie y con el ECG IE.¹²

Incluimos 25 pacientes consecutivos posoperatorios de cirugía cardíaca en ritmo sinusal con una vía central y una sonda nasogástrica en plan de ser retirada. Se registró en cada paciente un ECG de superficie, uno IE y uno salino el mismo día. En dos de los pacientes no se logró obtener un

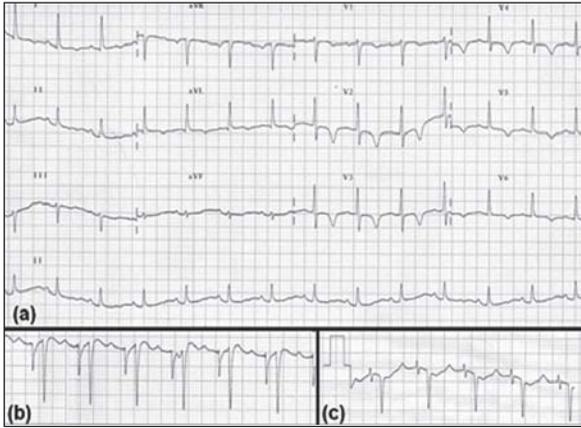


Figura 1. Trazados electrocardiográficos de un mismo paciente con el ECG de superficie (a), el intravascular (b) y el intraesofágico (c). Tomado de: Benzádon MN, Ortega DF, Thierer JM y col. Comparison of the amplitude of the P-wave from intracardiac electrocardiogram obtained by means of a central venous catheter filled with saline solution to that obtained via esophageal electrocardiogram. Am J Cardiol 98(7):978-81, 2006; con autorización.

trazado adecuado con el ECG IV probablemente porque la vía central estaba acodada. La vía de acceso utilizada fue la anterior en 11 pacientes, con una onda P promedio de 7.13 ± 4.42 , y la posterior en otros 12, con una onda P promedio de 4.83 ± 2.19 ($p = 0.1748$). El catéter fue de 1 lumen en 18 pacientes y de 2 lúmenes en cinco. El voltaje máximo promedio de la onda P con el ECGS fue de 1.1 ± 0.47 mm; con el ECG IV fue de 5.93 ± 3.56 mm, y de 4.67 ± 2.16 con el ECG IE. Tanto el ECG IV como el ECG IE permitieron obtener ondas P mayores que las registradas con el ECGS ($p < 0.00001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las ondas P del ECG IV y las del IE ($p = 0.1953$) (Figura 1).

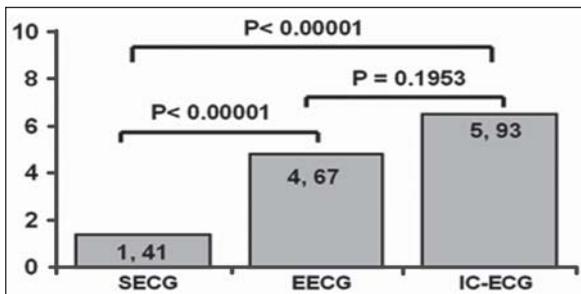


Figura 3. Promedio de las ondas P más altas obtenidas con el ECG de superficie (SECG), el electrocardiograma intraesofágico (EECG) y el intracardiaco obtenido a través de una vía central (IC-ECG). Tomado de: Benzádon MN, Ortega DF, Thierer JM y col. Comparison of the amplitude of the P-wave from intracardiac electrocardiogram obtained by means of a central venous catheter filled with saline solution to that obtained via esophageal electrocardiogram. Am J Cardiol 98(7):978-81, 2006; con autorización.

El ECG IV y el ECG IE presentaron una concordancia adecuada según el método gráfico de Bland y Altman, ya que la diferencia con respecto a la media quedó en más del 90% de los casos por dentro de los dos desvíos estándar de la media (Figura 2). El ECG IV parece haber sido un método seguro ya que ninguna de las vías centrales utilizadas debió ser retirada por presentar alguna complicación asociada.

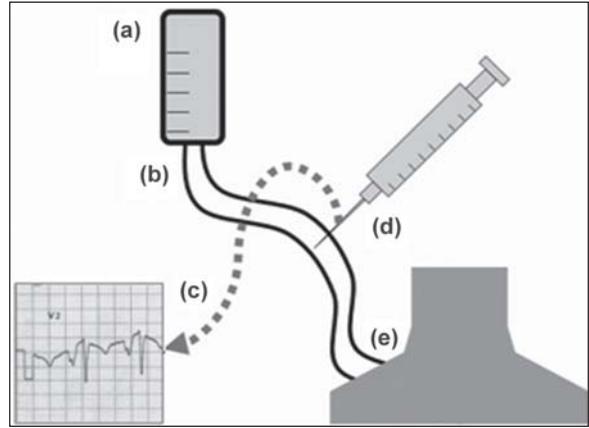


Figura 2. ECG intravascular obtenido a través de una vía central. (a) Solución salina, (b) guía de suero, (c) conexión eléctrica con derivación precordial unipolar, (d) aguja estéril en contacto con solución salina, (e) vía central. Tomado de: Benzádon MN, Ortega DF, Thierer JM y col. Comparison of the amplitude of the P-wave from intracardiac electrocardiogram obtained by means of a central venous catheter filled with saline solution to that obtained via esophageal electrocardiogram. Am J Cardiol 98(7):978-81, 2006; con autorización.

Sobre la base de los resultados obtenidos en nuestro trabajo se puede afirmar que el ECG IV es igual de efectivo que el ECG IE para amplificar la onda P. De hecho, el voltaje promedio de la onda P obtenido con el ECG IV fue mayor que el del ECG IE aunque no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa.¹²

Dado que la colocación de una vía central es un procedimiento invasivo que conlleva cierto riesgo de complicaciones graves, y que existen métodos alternativos al ECG IV para amplificar la onda P, su empleo debería estar limitado a aquellos individuos que ya tuviesen colocada una vía central.¹³

Al buscar publicaciones en las cuales se haya comparado el ECG IV con otro método para evaluar la onda P, sólo encontramos el trabajo de John Medias, quien lo hizo con el ECG de superficie estándar y con las derivaciones de Lewis.⁶ En este estudio el ECG IV fue más efectivo que los otros procedimientos para amplificar la onda P. Este mismo autor demostró cómo mediante el ECG IV se pueden detectar las ondas P en pacientes con anasarca, en los cuales la actividad eléctrica auricular se halla tan atenuada que con el ECG de superficie no se podía identificar el ritmo de base.⁹

La superioridad del ECG IV y del IE para registrar la onda P en comparación con el ECG de superficie puede explicarse por el principio de proximidad de Wilson, que establece que cuanto más cerca esté la punta de un electrodo al área en la cual se genera la excitación miocárdica, mayor será el voltaje registrado en el ECG.¹⁴ Este efecto también podría explicar porqué los pacientes con un acceso venoso yugular anterior parecen tener mayores voltajes que los que presentan uno por vía yugular posterior.

En conclusión, se puede afirmar que tanto el ECG IV como el ECG IE amplifican de manera eficaz la actividad eléctrica auricular. El ECG IV es un método más simple, que puede ser especialmente útil en el ámbito de las unidades de cuidados críticos, donde generalmente los pacientes tienen colocada una vía central.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

1. Ganz LI, Friedman PL. Supraventricular tachycardia. N Engl J Med 332:162-173, 1995.

2. Edhouse J, Morris F. ABC of clinical electrocardiography: Broad complex tachycardia-Part II. BMJ 324:776-779, 2002.

3. Brown WH. A study of esophageal lead in clinical electrocardiography. Part II. An Electrocardiographic study of auricular disorders in the human subset by jeans

Terapia de reemplazo hormonal y riesgo de enfermedades neurodegenerativas

Hormone replacement therapy and risk for neurodegenerative diseases



Andrew J. Levine, Columnista Experto de SIIC

Ph.D. Department of Neurology, University of California, Los Angeles, EE.UU.

James Sutton, MD, Pacific Neuroscience Medical Group, Oxnard, EE.UU.

Elyse J. Singer, MD, University of California, Los Angeles, EE.UU.

Karen J. Miller, PhD, University of California, Los Angeles, EE.UU.

Abstract

In the past several years, there has been a significant amount of controversy about the effects of estrogen replacement therapy (ERT) and, more generally, hormone replacement therapy (HRT) on Alzheimer's (AD) and other neurodegenerative conditions. This review presents some of the more recent findings and developments in basic science studies, randomized clinical trials, and epidemiological research regarding the potential neuroprotective effects of HRT in AD, HIV-associated dementia (HAD), and Parkinson's disease (PD). Increased support is continuing to emerge for HRT's ability to reduce the risk of AD and improve the cognitive functioning of postmenopausal women, particularly when considered alongside the limitations of the 2002 Women's Health Initiative Memory Study. Greater attention is also being given to the symptomatic and neuroprotective effects of HRT in the management of PD, as well as the role of HRT as a novel strategy in the prevention and treatment of HAD. There are important limits to the existing research, but there are also persuasive reasons for reexamining how some forms of HRT may help preserve cognitive abilities in post-menopausal women and stave off neurodegenerative diseases.

Key words: hormone replacement therapy, estrogen, 17 β -estradiol, HIV-associated dementia, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, frontotemporal dementia



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

Introducción

La eficacia de la estrogenoterapia sustitutiva (ES) y, más ampliamente, la terapia de reemplazo hormonal (TRH), tanto en la prevención como en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) ha sido un tema ardientemente discutido durante más de dos décadas. Los estudios de TRH y enfermedad de Alzheimer pueden subdividirse en tres tipos: ciencia básica, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) e investigación epidemiológica. Mientras los estudios de ciencia básica generalmente apoyan el papel neuroprotector de los estrógenos, los resultados de

Resumen

En los últimos años se han dado controversias importantes acerca de los efectos de la estrogenoterapia sustitutiva y, en términos más generales, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) sobre la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras enfermedades neurodegenerativas. Esta revisión presenta algunos de los hallazgos y aportes más recientes en estudios de ciencias básicas, ensayos clínicos aleatorizados e investigación epidemiológica relacionada con los efectos neuroprotectores potenciales de la TRH en EA, demencia asociada con VIH y enfermedad de Parkinson (EP). Ha ido ganado más adeptos la convicción acerca de la capacidad de la TRH de reducir el riesgo de EA y mejorar el funcionamiento cognitivo de las mujeres posmenopáusicas, sobre todo cuando se consideran también las limitaciones del *Women's Health Initiative Memory Study* de 2002. También se está prestando mayor atención a los efectos sintomáticos y neuroprotectores de la TRH en el tratamiento de la EP, así como al papel de la TRH como estrategia novedosa en la prevención y el tratamiento de la demencia asociada con VIH. Existen limitaciones importantes en la investigación actual, pero también razones convincentes para volver a examinar el modo en que algunas formas de TRH pueden ayudar a preservar las capacidades cognitivas en mujeres posmenopáusicas y evitar las enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: terapia de reemplazo hormonal, estrógenos, 17 β -estradiol, demencia asociada con VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal

los ECA y de los estudios epidemiológicos han sido menos parejos. Hasta hace pocos años, existía un consenso general de que la TRH podría al menos reducir el riesgo de padecer EA. Sin embargo, la idea, sostenida durante mucho tiempo, de la TRH como profilaxis contra la declinación cognitiva y la demencia fue puesta en duda con el hallazgo de mayor riesgo de demencia (incluidas las demencias no Alzheimer) comunicado en 2002 por el *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS).¹ A pesar de estas preocupaciones iniciales, un examen de las limitaciones del WHIMS, así como de otras pruebas a partir de ECA en progresión y estudios de ciencia básica, demuestra que al menos algunas formas de TRH siguen siendo un neuroprotector válido que puede preservar las capacidades cognitivas en las mujeres posmenopáusicas y evitar la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas. Aquí, describimos los adelantos recientes en la investigación referentes a TRH y enfermedades neuro-

Recepción: 18/7/2007 Aprobación: 31/3/2008

Primera edición, www.siicsalud.com: 6/5/2008

Enviar correspondencia a: Andrew J. Levine, Department of Neurology, CA 90025, Los Angeles, EE.UU.

Patrocinio: Los Dres. Singer y Levine recibieron una beca de NINDS (NS-38841). El Dr. Levine también recibió la beca ID06-LA-187 del *California HIV/AIDS Research Program* (CHRP). El Dr. Miller agradece al Dr. Steve Rogers su ayuda en la investigación y la redacción de este artículo.

degenerativas, que incluyen EA, demencia asociada a HIV y enfermedad de Parkinson.

TRH y enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa de etiología desconocida que conduce a la demencia. Es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente y se cree que afecta a más de 4 millones de personas en los Estados Unidos solamente. De hecho, la EA se presenta en el 6% de la población mayor de 65 años y aumenta en un factor de 2 con cada cinco años de edad (Cummings, 2004).

Hasta la fecha, el estudio más grande dirigido a investigar los efectos cognitivos prolongados de la TRH es el *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), un estudio auxiliar del *Women's Health Initiative* (WHI). El WHI fue un estudio prospectivo que reclutó 7 479 mujeres posmenopáusicas que fueron asignadas aleatoriamente a uno de las dos ramas del estudio. Aquellas que tenían histerectomías fueron aleatorizadas a recibir estrógenos equinos conjugados (EEC) en comparación con el grupo placebo, mientras que las que tenían útero intacto fueron aleatorizadas para comparar EEC + medroxiprogesterona con placebo. Lamentablemente, debido a riesgos para la salud no previstos asociados con la TRH, ambas ramas del WHI fueron interrumpidas antes de completarse. La rama de EEC + medroxiprogesterona se suspendió debido a un riesgo ligeramente elevado de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y cáncer de mama, mientras que la rama con EEC se concluyó después del séptimo año debido a un riesgo excesivo de accidente cerebrovascular (hubo 12 accidentes cerebrovasculares adicionales por 10 000 persona-años).² Al contrario de lo que se esperaba, los datos provenientes del WHIMS mostraron que las mujeres que recibían EEC + medroxiprogesterona tenían un riesgo elevado de declinación cognitiva en comparación con el grupo placebo.³ Se observó una tendencia similar entre las que sólo usaron EEC, aunque no alcanzó significación estadística. Los datos agrupados provenientes de ambas ramas del estudio condujeron a una tasa notablemente más alta de demencia entre las mujeres que recibían hormonas en relación con los grupos placebo (92 vs. 50). El deterioro cognitivo leve, que se cree que es un estadio prodrómico de la enfermedad de Alzheimer, también fue significativamente elevado entre los grupos con hormonas (169 vs. 127).

Una consecuencia inmediata de estos hallazgos fue la estipulación de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos —que controla los ensayos clínicos y la investigación y la producción de fármacos— de colocar una advertencia sobre el riesgo elevado de demencia en el envase de los productos de TRH. Más recientemente se publicaron los resultados de otro estudio auxiliar del WHI, que se concentró específicamente en los cambios a largo plazo en la cognición y el estado de ánimo.⁵ Ese estudio, denominado *Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging* (WHISCA), utilizó los datos de 1 416 mujeres del WHIMS que recibieron EEC + medroxiprogesterona y que habían sido sometidas a una evaluación neuropsicológica completa. Se observó que el grupo con EEC + medroxiprogesterona sufría una declinación más rápida en una escala de aprendizaje verbal. Estos resultados fueron interpretados como nuevas pruebas de una declinación cognitiva específica en las mujeres que recibían TRH.

A pesar de la gran escala y la duración prolongada del WHI y sus estudios auxiliares, pronto quedó claro que es-

taban cargados de algunas limitaciones graves. En primer lugar, en sus análisis de los datos de WHI y WHIMS, los investigadores reunieron todas las demencias en una única categoría que incluía EA, demencia vascular, demencia de la enfermedad de Parkinson y demencia del lóbulo frontal, entre otras. Esto limitó claramente la interpretación de los resultados. En segundo lugar, también se ha sugerido, y de hecho ha sido señalado por los investigadores del WHIMS, que las tasas más altas de demencia entre los grupos con tratamiento hormonal pueden haberse debido a enfermedad vascular, ya que en estos grupos había tasas más altas de individuos con riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.⁶ Tercero, como lo señalaron otros,⁷ la mayor parte (55%) de los participantes del WHIMS no adhirieron a su régimen hormonal en algún momento del estudio. Una cuarta limitación algo seria, especialmente en relación con el WHISCA, fue que nunca se establecieron los diagnósticos en un 40% de las participantes en las que se determinó que presentaban deterioro del funcionamiento cognitivo sobre la base de una medida de detección sistemática cognitiva. Esto se debió a falta de adhesión o a datos incompletos. Aun otro problema con el WHISCA fue que la recolección de datos no comenzó hasta tres años después de la aleatorización del estudio WHI, de modo que las mujeres ya estaban recibiendo hormonas desde algunos años. Además, las evaluaciones de capacidad cognitiva antes del tratamiento no estaban disponibles, de modo que algunas mujeres pueden haber tenido deterioro antes de iniciar la TRH. Por último, se han puesto en duda cuestiones relacionadas con los procedimientos de recolección de datos del estudio WHI, lo inapropiado del inicio de la TRH en mujeres que han pasado hace mucho la menopausia y el análisis estadístico del estudio. Esto sugiere además que es posible que tanto el WHI como el WHIMS no constituyan el estudio más definitivo ni preciso para comprender el impacto de la TRH sobre la demencia.⁸

Otra limitación de estos estudios es su capacidad de generalización. Sherwin señaló que los EEC no contienen 17 β -estradiol (E2), el compuesto estrogénico del que se ha demostrado repetidas veces en estudios de ciencia básica que es neuroprotector.⁹ Obsérvese que las concentraciones de E2 caen precipitadamente en un 90%, durante la menopausia.¹⁰ Por lo tanto, la estrona (E1), el estrógeno primario de los EEC, se convierte en el estrógeno endógeno predominante luego de la menopausia, pero no se han caracterizado aún de forma suficiente las acciones neuroprotectoras de E1. Más aun, las tasas mayores de demencia observadas en la rama EEC + medroxiprogesterona del estudio WHIMS sugieren que el uso simultáneo de medroxiprogesterona puede conferir un riesgo adicional. De hecho, Nilsen y col. mostraron que la medroxiprogesterona en realidad antagoniza las actividades neuroprotectoras de E2 *in vitro*,¹¹ pero la progesterona es neuroprotectora cuando se utiliza sola o con 17 β -estradiol.^{12,13} Por lo tanto, aunque los estrógenos han constituido el foco primario de la investigación de la TRH, es posible que la progesterona justifique atención adicional como agente que podría conferir tanto riesgo como protección contra la demencia y el deterioro cognitivo.

Desde la finalización del estudio WHIMS, el argumento de que la TRH reduciría el riesgo de EA y mejoraría el funcionamiento cognitivo de las mujeres posmenopáusicas ha seguido ganando apoyo mediante ECA y estudios epidemiológicos. Los ECA que utilizaron E2 mostraron más efectos beneficiosos, sobre todo en el procesamiento de

la información,¹⁴ fluidez verbal y atención,¹⁵ tiempo de reacción¹⁶ y otras capacidades cognitivas.¹⁷ Más recientemente, un estudio longitudinal de dos años de duración mostró que las concentraciones más bajas de estradiol endógeno medidas al inicio se asociaban con mayor posibilidad de declinación en una medida de detección sistemática cognitiva y una prueba de aprendizaje verbal y memoria.¹⁸ Esto llevó a los autores a sugerir que existe un intervalo ideal de estradiol exógeno que puede ayudar a prevenir la declinación cognitiva, y que quienes tienen concentraciones más bajas de estradiol endógeno podrían recibir el máximo beneficio. Algunos estudios de neuroimágenes también han reforzado esta idea. Se vio que el uso de TRH mejora la velocidad de procesamiento neural¹⁴ y aumenta el metabolismo cerebral,^{15,19} lo que incluye minimizar la disminución del metabolismo cerebral en el tiempo.²⁰

Tal vez los hallazgos que más apuntalan los efectos neuroprotectores de los estrógenos, sobre todo contra la enfermedad neurodegenerativa, provienen de investigación en ciencia básica. Aunque la causa de la EA sigue siendo poco clara, existe una fuerte indicación de que el amiloide β participa en la cadena de acontecimientos que conducen a la neuropatología de la EA. Las pruebas de que los estrógenos, en particular E2, protegen contra el daño inducido por el amiloide β y los cambios relacionados con la proteína tau han sido convincentes. Por ejemplo, un grupo comunicó que E2 reduce la generación y la secreción de amiloide β *in vitro* e *in vivo* (en ratones), lo que condujo a proponer que E2 disminuye la cantidad de proteína precursora amiloide disponible para la producción de amiloide β .²¹ Los hallazgos provenientes de otro grupo indican que el tratamiento previo con 17 β -estradiol es eficaz para limitar la disfunción mitocondrial a través del mantenimiento de la homeostasis del calcio y la activación de mecanismos antiapoptóticos en la protección de las neuronas contra la neurotoxicidad por amiloide β .²²

Este equipo también propuso el "sesgo de la célula sana" para explicar el beneficio selectivo de E2.²³ Sobre la base de datos neurofisiológicos y de ECA, los autores postularon que si se introducía E2 antes o durante los períodos de estrés neuronal, podía ser protector. Sin embargo, si se administraba después de que las células habían avanzado hacia la degeneración, los estrógenos pueden ser nocivos. En su estudio, se administró E2 en dosis y esquemas de dosis variados (agudo vs. continuo vs. intermitente) a neuronas del hipocampo de ratas expuestas a amiloide beta. La administración de E2 antes de la exposición a amiloide beta o durante ella impidió la neurodegeneración y fue más eficaz en un esquema de dosis continuo. Es interesante señalar que la exposición a concentraciones altas de E2 no previno la neurodegeneración y, de hecho, exacerbó la muerte neuronal, pero sólo en presencia de amiloide beta. Además, la administración de E2 durante un período de lavado (después de la exposición a amiloide β) potenció la neurodegeneración. Los autores arribaron a la conclusión de que el mejor régimen de dosificación de E2 era el *tratamiento previo* y después la *exposición continua*. Estos hallazgos son congruentes con los de estudios epidemiológicos y ECA que indican que las mujeres se benefician más de la TRH cuando la comienzan durante la menopausia o poco después de ella.^{9,24}

También se ha implicado a la hiperfosforilación de la proteína tau, una proteína asociada a los microtúbulos fundamental para el transporte y la comunicación de las neuronas, en la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer. En las neuronas afectadas por placas de amiloide β , existe una fosforilación de tau anormalmente alta,

que es seguida por la agregación de filamentos de tau en las áreas más afectadas en la EA. Alvarez de la Rosa examinó los efectos protectores de E2 contra la hiperfosforilación de tau inducida por ácido octaico *in vitro*.²⁵ Se observó que aumentaba la desfosforilación de tau mientras prevenía la hiperfosforilación. Además, Cardona Gómez y col. comunicaron que el tratamiento previo con E2 reducía el daño neuronal y disminuía la hiperfosforilación de tau relacionada con la isquemia.²⁶ Es interesante señalar que se ha mostrado que E2 aumenta las concentraciones de tau,^{27,28} observación que algunos han sugerido que puede conducir a un riesgo mayor de degeneración lobular frontotemporal asociada con la proteína tau mutada.²⁹ Sin embargo, hasta lo que sabemos, ningún otro estudio evaluó esta relación.

La apolipoproteína E (ApoE) es una proteína fijadora de lípidos activa en el transporte de transglúcidos y colesterol en el encéfalo y otros tejidos. La isoforma ApoE4 ha sido relacionada con el riesgo de EA, sobre todo de inicio más temprano.³⁰ Un estudio reciente observó un efecto específico de los receptores de E2 sobre la expresión de ApoE en neuronas del hipocampo.³¹ Específicamente, se mostró una interacción entre el receptor de estrógenos α (ER α), el genotipo ApoE y E2. Con el uso de métodos *in vitro* e *in vivo*, Wang y col. demostraron que era la activación de ER α , pero no la de ER β , la que aumentaba la expresión de ApoE en el hipocampo de las ratas.³¹ Por el contrario, la activación de ER β disminuía la expresión de ApoE. Previamente se había comunicado que el crecimiento de neuritas inducido por E2 ocurría sólo cuando se presentaban alelos de ApoE2 o ApoE3, pero no de ApoE4.³² Es interesante señalar que la posesión de uno o más alelos ApoE4 confiere un riesgo significativamente mayor de EA en las mujeres comparadas con los hombres.^{33,34} En efecto, aquellas que tienen el alelo ApoE4 y reciben ES no muestran un riesgo reducido de deterioro cognitivo,³⁵ y de hecho muestran peor rendimiento que las portadoras de ApoE4 que no reciben ES.³⁶ Por lo tanto, una estrategia farmacológica del tratamiento de la EA puede comprender la producción de agentes que son específicos de los subtipos de ES y después su uso selectivo según el genotipo particular del paciente.

Tendencias actuales y direcciones futuras

Como se describió antes, el "sesgo de la célula sana" postula que la ES sólo puede ser beneficiosa antes de los períodos de "estrés neuronal" o durante ellos, mientras que el inicio de corticosteroides una vez que las neuronas ya han comenzado la degeneración puede ser nocivo.²³ Esta teoría es congruente con los hallazgos tanto de ECA como de estudios de ciencia básica. Sin embargo, no sólo es fundamental el momento oportuno de la TRH, sino también la vía de administración. Gleason y col.³⁷ examinaron las mejores vías de administración de estrógenos con relación a los resultados cognitivos. Los autores se concentraron en comparar las ventajas y desventajas de los preparados orales y transdérmicos. Los preparados orales, que generalmente han consistido en E1, están sometidos a metabolismo hepático y un aumento de los riesgos tromboembólicos. Por el contrario, los preparados transdérmicos evitaban estos problemas y condujeron a un estado constante de equilibrio E1-E2. (Los autores mencionan que el estado de equilibrio de los estrógenos no es similar al patrón cíclico natural de la hormona que experimentan las mujeres antes de la menopausia.) Gleason y col. compararon los resultados en estudios que utilizaron EEC vs. estradiol. Recuérdese que los EEC están compuestos pri-

mariamente por E1, mientras que los preparados transdérmicos están formados por E2. En su revisión, estos autores observaron que el 79% de los estudios que utilizaban E2 comunicaban efectos beneficiosos sobre la cognición, comparados con sólo un 55% de aquellos que utilizaban EEC.

En un intento por reconciliar los hallazgos discrepantes entre los estudios que utilizan EEC (p. ej., WHIMS) y aquellos que sólo utilizaron 17 β -estradiol, Zhao y Brinton³⁸ examinaron qué compuestos de estrógenos en los EEC eran neuroprotectores y si existe un beneficio agregado al combinar los estrógenos que son neuroprotectores. Ellos utilizaron neuronas del encéfalo anterior basal con tratamiento previo con estrógenos o sin él, y después las expusieron a amiloide β o glutamato. Se observó que algunos estrógenos eran protectores contra el glutamato. De éstos, el 17 β -estradiol y otros dos también fueron protectores contra el amiloide beta. La administración de dos de los tres estrógenos, incluido 17 β -estradiol, confirió mayor protección que uno solo. Se interpretó que estos hallazgos sugerían que la administración de compuestos de múltiples estrógenos en bajas concentraciones pueden ser más protectores que uno solo, como E2. Ellos también afirmaron que los estrógenos no neuroprotectores en los EEC pueden competir por los sitios de unión, y reducir así la eficacia de los compuestos protectores y los EEC en general.

En la actualidad, el *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) está examinando la eficacia diferencial de los EEC comparados con estradiol sobre enfermedad cardiovascular, cognición y otras variables de salud. Este estudio a doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado, de 5 años de duración reclutará aproximadamente 720 mujeres con menopausia reciente de 42 a 58 años, que serán asignadas de forma aleatoria a recibir E2 transdérmico, EEC o placebo. Además, recientemente se comunicaron los resultados de un ensayo clínico de fase I con 17 α -estradiol, que examinó seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de la hormona en ocho mujeres posmenopáusicas sanas.³⁹ En resumen, lo que parece haber sido un contratiempo importante con la publicación de los resultados del WHIMS ha conducido de hecho a un examen más minucioso de la ES y, tal vez, su evolución hacia aplicaciones más específicas y dirigidas.

TRH y demencia asociada al VIH

Otra área donde la TRH se está mostrando promisorio como intervención terapéutica es la demencia asociada al VIH. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es la causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). El VIH/sida afecta actualmente a casi 40 millones de individuos⁴⁰ y, en muchos lugares del mundo, las mujeres están infectadas con igual frecuencia que los hombres. Se asocia con una disminución progresiva de la inmunidad celular que conduce a infecciones y tumores oportunistas y con un deterioro neurológico progresivo que afecta el encéfalo, la médula espinal y los nervios periféricos. La infección crónica del encéfalo (encefalitis por VIH) se asocia con cambios cognitivos, motores centrales y conductuales progresivos que varían en gravedad desde un deterioro neurocognitivo subclínico muy leve hasta una demencia discapacitante. Este último trastorno se denomina demencia asociada al VIH.⁴¹ Aproximadamente el 15% al 20% de los pacientes con sida evolucionan a demencia asociada al VIH antes de la muerte,^{42,43} aun cuando recibían terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Sin embargo, aunque la TARGA es extremadamente eficaz

para reducir la carga del VIH en sangre y órganos sistémicos, la mayoría de los agentes antirretrovirales actualmente disponibles penetran poco el sistema nervioso central (SNC), lo que conduce a un tratamiento insuficiente de este compartimiento.⁴⁴ Esto proporciona al virus superviviente la oportunidad de mutar, evolucionar y adaptarse al medio ambiente nervioso. Además, la TARGA no reduce los niveles de inflamación del SNC y, en realidad, puede aumentarlos.^{45,46} Se sospecha que dicha inflamación desempeña un papel importante en la evolución de la demencia asociada al VIH.^{47,48}

Dado que los regímenes actuales de TARGA no son completamente eficaces para producir una remisión sostenida de la demencia asociada al VIH o prevenirla, algunos investigadores han examinado otros mecanismos y supuestos factores neuroprotectores para prevenir o para tratar la demencia asociada al VIH. La mayoría de estas supuestas terapias neuroprotectoras se basaban sobre su acción en el tejido nervioso afectado por el VIH *in vitro* o en modelos animales. No se ha visto que los tratamientos a base de péptido T (antagonista de la proteína de revestimiento gp120 del VIH),⁴⁹ nimodipina [bloqueante de los canales del calcio que actúa como antagonista en los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA)]⁵⁰ y memantina (otro antagonista del NMDA)^{51,52} sean eficaces para revertir la demencia asociada al VIH en ensayos aleatorizados y controlados en seres humanos. Una razón del fracaso de estos agentes en los estudios clínicos puede ser que un agente neuroprotector debería ser iniciado en el momento de la lesión neurológica o antes de ella para que sea realmente eficaz. Por esta razón existe un intenso interés en estrategias novedosas, como la TRH, en la prevención y el tratamiento de la demencia asociada al VIH.

Existen otras razones distintas para investigar el uso de hormonas gonadales femeninas en la demencia asociada al VIH. En primer lugar, al igual que otras enfermedades del SNC, como la de Alzheimer,²¹ la de Parkinson,⁵³ esclerosis múltiple⁵⁴ y esclerosis lateral amiotrófica,⁵⁵ la demencia asociada al VIH tiene un componente inflamatorio que puede ser contrarrestado por los estrógenos. En segundo lugar, esta patología es más frecuente en pacientes pediátricos muy pequeños y en los de edad avanzada con VIH,⁵⁶ y ambos tienen concentraciones relativamente bajas de hormonas gonadales. Por último, la demencia asociada al VIH se asocia también con mayor duración de la enfermedad por VIH, la cual también se asocia con hipogonadismo masculino⁵⁷ y femenino.⁵⁸

La cuestión acerca de si existen diferencias por sexo en la progresión de VIH/sida y la importancia de estas diferencias es controvertida. Las diferencias observadas entre los sexos deben ser interpretadas con precaución, ya que los hombres y las mujeres VIH+ a menudo varían significativamente en factores demográficos y socioeconómicos, acceso al tratamiento y abuso de drogas comórbido.^{59,60} Sin embargo, muchos estudios comunicaron que las mujeres tienen cargas virales más bajas en el momento de la seroconversión comparadas con los hombres,⁶¹ y si se realiza un ajuste según el recuento de CD4+, las mujeres tienen cargas virales más bajas durante toda la infección.⁶² Además, un estudio observó un riesgo menor de progresión clínica entre las mujeres VIH+ comparadas con los hombres VIH+ tratados con TARGA,⁶³ aunque otros estudios no hallaron diferencias en los resultados clínicos según el sexo.^{64,65}

Se realizaron muy pocos estudios que compararan la demencia asociada al VIH y la encefalitis por VIH en mujeres y hombres. Un estudio longitudinal en una cohorte de

hombres y mujeres VIH+ adictos a drogas observó que las mujeres tenían menor posibilidad de presentar síntomas extrapiramidales y signos clínicos de demencia asociada al VIH.⁶⁶ Por el contrario, un estudio epidemiológico retrospectivo europeo de la era anterior a la TARGA observó un riesgo mayor de demencia asociada al VIH en las mujeres.⁶⁷ Sin embargo, un estudio longitudinal prospectivo de los Estados Unidos no comunicó ninguna diferencia por sexo en la tasa de declinación neurocognitiva cuando se compararon mujeres y hombres.⁶⁸ En resumen, la cuestión de si existen diferencias por sexo en relación con la progresión de la enfermedad por VIH y el riesgo de la demencia asociada al VIH aún no tiene respuesta.

Se producen numerosas deficiencias endocrinas en la infección por VIH avanzada que se tratan con reposición hormonal, aunque se ha prestado poca atención a la TRH en las mujeres con VIH/sida. Un estudio retrospectivo de 84 mujeres VIH+ mayores de 40 años de la era previa a la TARGA informó que la TRH se asociaba con un riesgo significativamente disminuido de mortalidad.⁶⁹ Es interesante señalar que en la cohorte hubo seis mujeres con diagnóstico de demencia asociada al VIH, ninguna de las cuales comunicó recibir TRH. Algunos han interpretado que este estudio indica un efecto neuroprotector de la TRH; sin embargo, no fue un estudio prospectivo que examinara la cognición de forma organizada ni estandarizada.

Sobre la base de esta última comunicación y sobre el papel neuroprotector de los estrógenos en otros trastornos inflamatorios y degenerativos, el papel de los estrógenos y otras hormonas en el riesgo de encefalitis por VIH/demencia asociada al VIH se ha convertido en un área de interés creciente. Hasta ahora, la investigación se ha realizado *in vitro* (cultivo celular) o en modelos animales, pero no en seres humanos. Se estudiaron tanto los efectos mediados por receptores de estrógenos como los no mediados por receptores. La demencia asociada al VIH y la encefalitis por VIH pueden estar asociadas con los efectos neurotóxicos de las proteínas del VIH, que son amplificados por el sistema inmunitario. La proteína de revestimiento del VIH, gp120, actúa como proteína fijadora para el ingreso del virus.⁷⁰ Aunque una revisión completa de los mecanismos de neurotoxicidad de gp120 se encuentra más allá del alcance de este artículo, debe decirse que gp120 puede producir la liberación de citocinas proinflamatorias que pueden dañar neuronas, como factor de necrosis tumoral α e interleucina 6 (IL-6). También puede producir hiperestimulación del receptor de NMDA, lo que conduce a muerte celular secundaria a excitotoxicidad. Brooke y col.⁷¹ comunicaron que el 17 β -estradiol disminuye la neurotoxicidad por gp120; el mismo grupo comunicó que es probable que este efecto se debiera a las propiedades antioxidantes de los estrógenos.⁷² Otro grupo estudió la neurotoxicidad de gp120 en el modelo de la rata.⁷³ Estos autores observaron que la administración sistémica de 17 β -estradiol antes de la exposición a gp120 atenúa significativamente la apoptosis neuronal inducida por gp120 en la neocorteza de la rata, efecto que era revertido por el tratamiento con antagonistas selectivos de los estrógenos. La proteína *tat* del VIH, proteína transactivadora nuclear, también es neurotóxica. La *tat* promueve la transcripción del VIH, produce inflamación y neurodegeneración en el encéfalo y en células vasculares, y aumenta el estrés oxidativo. En cultivo celular, el 17 β -estradiol suprimió la transcripción del VIH activada por *tat* en los astrocitos.⁷⁴ El 17 β -estradiol también atenuó la liberación de mediadores proinflamatorios inducida por *tat* en células endoteliales, previno el estrés oxidativo y la muerte

celular asociadas con la neurotoxicidad combinada por gp120 y *tat in vitro*, y previno la pérdida de función de los transportadores dopaminérgicos inducida por gp120/*tat*.⁷⁵⁻⁷⁷ La atenuación de la neurotoxicidad inducida por *tat* por el 17 β -estradiol también fue reproducida en cultivos de explantes organotípicos.⁷⁸ Se considera que éste es un modelo fisiológico más fuerte para el estudio de la enfermedad neurológica que los cultivos celulares.

En conjunto, los resultados de estos estudios apoyan la idea de que algunas formas de estrógenos, sobre todo el 17 β -estradiol, pueden ofrecer neuroprotección contra la demencia asociada al VIH al minimizar los efectos neurotóxicos de las proteínas del VIH.

Los astrocitos realizan muchas funciones de sostén que son esenciales para mantener la salud neuronal. Los astrocitos infectados por el VIH contribuyen a la neurotoxicidad y pueden adquirir una infección productiva bajo ciertas condiciones. Como se afirmó antes, *tat* induce la transcripción del VIH *in vitro*, incluidos los cultivos celulares de astrocitos. El tratamiento previo con 17 β -estradiol suprimió esta transcripción inducida por *tat* en los cultivos de astrocitos pero no en una línea de células monocíticas.⁷⁴ Por el contrario, otro grupo comunicó que 17 β -estradiol estimulaba la transcripción del VIH en cultivos de células renales,⁷⁹ lo que refuerza más la idea de que los efectos de los estrógenos difieren entre los tipos celulares.

Otro mecanismo potencial por el cual los estrógenos pueden atenuar la demencia asociada al VIH/encefalitis por VIH es su efecto sobre la inflamación. Las células inflamatorias del SNC, como las de la microglia y los monocitos, expresan receptores de estrógenos. También se cree que las células de la microglia y monocíticas activadas son fuerzas impulsoras en la patogenia de la encefalitis por VIH.⁴⁵ La respuesta de estas células a los agentes proinflamatorios, como lipopolisacárido, es disminuida por el 17beta-estradiol *in vitro*.⁸⁰ El 17 β -estradiol también reduce el reclutamiento y la migración de células inflamatorias en el SNC, proceso que se cree es fundamental para sostener la neuroinflamación en la encefalitis por VIH.⁸¹ En resumen, la demencia asociada al VIH comparte muchas características con otras enfermedades neurodegenerativas y la evolución de la demencia asociada al VIH puede ser prevenida o atenuada por el tratamiento previo con 17 β -estradiol y posiblemente otras hormonas gonadotróficas. Existe una necesidad urgente de determinar si la TRH puede beneficiar a los pacientes con sida que están en riesgo de demencia asociada al VIH incluso cuando son tratados con TARGA.

TRH y enfermedad de Parkinson

Los efectos sintomáticos y neuroprotectores de la TRH también pueden extenderse a la enfermedad de Parkinson (EP). Esta es el segundo trastorno neurodegenerativo en frecuencia después de la enfermedad de Alzheimer, con una prevalencia estimada del 0.5% al 1% en personas entre 65 y 69 años, y del 1% al 3% en las personas de 80 años y mayores.⁸² Aunque la EP suele ser conceptualizada como un trastorno del movimiento producido por pérdida neuronal en la sustancia nigra, es en realidad una degeneración multisistémica que afecta a muchas poblaciones neuronales en diferentes estadios de la enfermedad.⁸³ Por ejemplo, la degeneración nigral y la deficiencia dopaminérgica asociada tienen la máxima influencia sobre las características clínicas en los estadios intermedios de la enfermedad. Al contrario de la enfermedad de Alzheimer, la modulación de los neurotransmisores proporciona un beneficio terapéutico poderoso en la EP. Esto puede ocu-

rir en la neurona nigra dopaminérgica, pero también a nivel de la neurona espinosa intermedia, donde existen múltiples neurotransmisores diana que pueden conducir a una mejoría sintomática de los síntomas de la EP. A causa de ello, se debe observar cuidadosamente la posibilidad de que la TRH pueda tener un efecto sintomático y neuroprotector.

Las pruebas de un efecto sintomático son limitadas pero fascinantes. Los primeros observadores descubrieron que algunas pacientes de sexo femenino con EP tenían fluctuaciones en los síntomas motores que corrían paralelos a presuntas fluctuaciones en las concentraciones de estrógenos endógenos.^{84,85} Algunos estudios más recientes mostraron resultados mixtos. En un estudio, las pacientes de sexo femenino con EP fueron examinadas en distintos momentos durante su ciclo menstrual; no hubo ninguna correlación significativa entre las concentraciones de hormonas endógenas y el examen motor en el estado *off* (un estado de menor movilidad como resultado de la falta de respuesta a la medicación).⁸⁶ Sin embargo, otro estudio de 150 mujeres con EP observó que el 50% comunicaba un empeoramiento premenstrual de sus síntomas.⁸⁷ En un tercio de las investigaciones se compararon 13 pacientes con EP que recibían ES con un grupo control de 13 pacientes que nunca habían recibido ES.⁸⁸ Cada paciente recibió el agonista dopaminérgico apomorfin. Hubo correlación entre el uso de ES y la respuesta a los agonistas. Los pacientes no fueron asignados de forma prospectiva a ES comparada con placebo, de modo que es posible que la capacidad de respuesta a los agonistas no se haya debido a la ES *per se*, sino que en cambio puede estar relacionada con un fenotipo que prefiere la ES. También se han realizado estudios prospectivos limitados de TRH como terapia sintomática de la EP. Un ensayo a doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado de 8 semanas de duración, con estradiol en 12 mujeres posmenopáusicas menores de 80 años no pudo demostrar un efecto dopaminérgico importante.⁸⁹ Sin embargo, un estudio prospectivo, a doble ciego, de grupos paralelos que utilizó estrógenos conjugados (Premarin®) o placebo en pacientes con EP y fluctuaciones motoras mostró una mejoría estadísticamente significativa en los períodos *off* en el grupo tratado con estrógenos.⁹⁰ Un estudio cruzado de dos ramas, a doble ciego y controlado con placebo con 17β-estradiol transdérmico en dosis alta en ocho mujeres posmenopáusicas con EP leve a moderada demostró un efecto antiparkinsoniano leve sin empeorar significativamente las discinesias.⁹¹ Esas pacientes fueron tratadas con cuatro parches cutáneos y cada uno de ellos liberó 0.1 mg de estradiol diarios durante dos semanas, con un período de lavado farmacológico de dos semanas. Aunque el efecto antisintomático global de la TRH sobre la EP sigue siendo poco claro, esta investigación plantea la posibilidad de que algunas formas de estrógenos puedan mitigar los síntomas de la EP.

¿De qué modo podrían ejercer los estrógenos este efecto sintomático en la EP? Se han localizado receptores de estrógenos en los núcleos de las neuronas dopaminérgicas nigras, que incluyen ERα y ERβ.^{93,94} También se halló ERα en las células gliales del mesencéfalo,⁹² y ERβ en neuronas espinosas intermedias estriadas.⁹⁴ Asimismo se han descrito nuevos receptores de estrógenos de la membrana de superficie.⁹⁵ El papel de estos receptores es poco claro, sin embargo se demostró que la administración de estrógenos conjugados exógenos conduce a un aumento de la unión del ligando transportador de dopamina [99mTc]TRODAT en mujeres posmenopáusicas, por otra

parte sanas.⁹⁶ También se vio que, en ausencia de protección nigra, la síntesis central de E2 limita la pérdida estriada de dopamina causada por 6-OHDA en roedores macho. Esto sugiere un efecto modulador sobre la función dopaminérgica.⁹⁷ Estos dos estudios proporcionan pruebas de que los estrógenos podrían ser capaces de regular positivamente la vía nigroestriada, ya sea de forma presináptica o postsináptica, a través de un efecto sobre los receptores nucleares u otros receptores de estrógenos.

La cuestión de un papel neuroprotector de los estrógenos es fascinante, aunque los estudios epidemiológicos aún no han proporcionado una respuesta definitiva. El sexo femenino por sí solo se asocia con un riesgo relativo reducido de padecer EP⁹⁸ y una edad más avanzada de inicio.⁹⁹ Sin embargo, no está claro si esto se debe a un efecto neuroprotector de las hormonas femeninas endógenas o a otros factores. Un estudio observó una asociación entre EP y los factores que reducen la estimulación de estrógenos durante la vida, lo que sostiene la hipótesis de que los estrógenos endógenos pueden tener un papel protector.¹⁰⁰ Para examinarlo mejor, es útil observar la relación entre la exposición a hormonas femeninas exógenas (TRH) y el riesgo de desarrollar EP. Lamentablemente, los estudios realizados hasta la fecha han proporcionado sólo resultados confusos y contradictorios. En un estudio, la reposición de estrógenos sola en pacientes poshisterectomizadas, con ooforectomía o sin ella, se asoció con un aumento de 2.6 veces en el riesgo de presentar EP.¹⁰¹ Los mismos autores no observaron ningún aumento del riesgo de EP en pacientes con menopausia natural que estaban recibiendo estrógenos solos o estrógenos-progesterona. En otro estudio, la reposición de estrógenos en mujeres posmenopáusicas se asoció con un riesgo reducido de presentar EP.¹⁰² Aunque podría parecer que estos estudios proporcionan resultados contradictorios, están en juego factores complejos. La indicación de la TRH (poshisterectomía, poshisterectomía + ooforectomía, menopausia natural), el tipo específico de TRH (estrógenos conjugados, estradiol, estrógenos-progesterona) y otras variables pueden combinarse de formas aún desconocidas para aumentar o disminuir el riesgo de EP.

Aun cuando la asociación entre exposición a estrógenos endógenos o exógenos y riesgo reducido de EP fuera cierta, esto no significa que los estrógenos sean neuroprotectores. Siempre se debe ser cauteloso de las asociaciones no causales de confusión. Aunque puede ser difícil predecir algunas de estas asociaciones, otras deben ser anticipadas. Por ejemplo, un agente que produce mejoría sintomática de los síntomas motores de la EP probablemente retrasaría la transición de la EP preclínica a clínica, o de la EP sin discapacidad a la discapacitante. Aunque esto podría tener importancia clínica, no debería ser un verdadero efecto neuroprotector. Otra explicación podría ser que las mujeres con EP preclínica tienen menor probabilidad de elegir la TRH.

¿De qué modo podría ejercer la estrogenoterapia un efecto neuroprotector en la EP? La investigación sobre neurodegeneración en EP ha mostrado pruebas de disfunción o daño de las mitocondrias, aumento de las concentraciones de radicales libres tóxicos, aumento de las concentraciones de especies sumamente reactivas de oxígeno y apoptosis. Estos mecanismos de lesión y muerte celular no son particulares de la EP, y las pruebas de que la TRH puede mejorar estos procesos son presentadas en otra parte de esta revisión. Sin embargo, existen importantes diferencias en nuestro conocimiento de la lesión y la muerte

neuronal en la EP. Para esta enfermedad existen modelos animales sumamente específicos para investigar la muerte de las células nigricas, de los cuales los modelos de 6-hidroxidopamina (6-OHDA) y MPTP/MPP+ son tal vez los mejor conocidos.¹⁰³ Existen pruebas amplias de que tanto los estrógenos endógenos como exógenos mejoran la depleción dopaminérgica en el modelo MPTP/MPP+.^{92,104-112} También hay pruebas similares de que los estrógenos son neuroprotectores en el modelo animal de 6-hidroxidopamina,^{97,113-117} un modelo de metaanfe-taminas¹¹⁶⁻¹²⁰ y una amplia gama de otros modelos animales similares.¹²¹⁻¹²⁴ Sin embargo, los mecanismos exactos de la neuroprotección no son claros. Algunos estudios mostraron un papel de fijación del estrógeno al receptor nuclear de estrógenos (ER),¹²⁵ el subtipo ER α ,¹²⁶ ER α con contribución glial,⁹² ER α + ER β ¹²⁷ y mecanismos independientes de los ER.¹¹² Esto tiene consecuencias para los agentes terapéuticos potenciales, ya que algunos análogos de estrógenos carecen de actividad en uno o ambos receptores nucleares, y otros, como el enantiómero 17 α -estradiol "inactivo", pueden no tener ninguna actividad en absoluto de fijación a los ER. Se ha visto que el 17 α -estradiol en el modelo MPTP tiene propiedades neuroprotectoras,¹²¹ y en la actualidad se encuentra en desarrollo como posible agente neuroprotector.¹²⁸

Sin embargo, es importante reconocer la naturaleza imperfecta de estos modelos preclínicos. En primer lugar, la EP es un trastorno crónico y lentamente progresivo, pero estos modelos utilizan agentes que producen toxicidad aguda. En segundo lugar, a pesar del uso amplio de estos modelos en las dos últimas décadas y de la demostración en modelos preclínicos de que muchos agentes son neuroprotectores contra 6-OHDA, MPTP o ambos, ninguno mostró ser neuroprotector en seres humanos con enfermedad de Parkinson. Puede existir una explicación sencilla para ello. Ahora sabemos que la neurodegeneración en la mayoría de los casos de EP familiar se debe al deterioro de la función de ubiquitina-proteosomas y de la agregación de las proteínas de la sinucleína α .¹²⁹

Aunque la relación entre estas anomalías y las reproducidas por los modelos de 6-OHDA y MPTP son complejas, parece probable que cualquier agente que sea neuroprotector en los seres humanos con EP idiopática deba actuar para reducir la agregación de α -sinucleína. Esto puede ocurrir por reducción de su síntesis, reducción de la agregación de proteínas, aumento de su eliminación o reducción de los efectos tóxicos de la α -sinucleína excesiva. Lamentablemente, en este momento no existe ninguna prueba de que los estrógenos tengan la capacidad de actuar sobre la α -sinucleína de forma beneficiosa. En resumen, existen razones convincentes para mirar más estrechamente la TRH, tanto en el tratamiento sintomático como neuroprotector de la EP. A medida que evolucione nuestro conocimiento de la patogenia de la EP puede esperarse que tanga lugar un aumento repentino de la investigación de la relación entre EP y TRH. Hasta este momento, la investigación sólo representa la primera aventura en lo que debería ser una línea ricamente gratificante de investigación básica y clínica.

Conclusiones

Si bien aún se debe realizar mucho trabajo, existen cada vez más pruebas que apoyan el papel preventivo de la TRH sobre la declinación cognitiva y en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. Estas pruebas nuevas pueden llegar en un momento en que algunos médicos e investigadores han abandonado la investigación sobre

estrógenos y neurodegeneración, tal vez porque consideran que los resultados del estudio WHIMS de 2002 son absolutos y definitivos. Sin embargo, el reconocimiento creciente de los errores de este estudio en cuanto a su metodología y validez externa ha abierto la puerta a un renovado examen de la eficacia de la TRH en los trastornos neurodegenerativos. Algunas de las ideas más recientes e interesantes que están surgiendo de las ciencias básicas, los ensayos clínicos aleatorizados y la investigación epidemiológica sugieren que, en lugar de tener un papel deletéreo o neutro, los estrógenos pueden tener en realidad propiedades neuroprotectoras que pueden atenuar o retrasar ciertas características de la EA, la demencia asociada al VIH y la EP.

Como sinopsis breve, el argumento a favor de un papel neuroprotector de la TRH en la EA es sostenido por la investigación a partir de ECA y estudios epidemiológicos de que los estrógenos pueden ayudar a prevenir la declinación cognitiva y mejorar la velocidad de procesamiento nervioso. Sobre la base de la investigación en ciencia básica, los mecanismos de esta neuroprotección pueden comprender la protección de los estrógenos contra el daño inducido por el amiloide beta y cambios relacionados con la proteína tau, su capacidad para desfosforilar tau mientras previene la hiperfosforilación y su efecto específico en los receptores sobre la expresión de ApoE. Asimismo, la TRH ha surgido como estrategia novedosa en la prevención y el tratamiento de la demencia asociada al VIH porque la TRH no sólo se asocia con un riesgo significativamente reducido de mortalidad en las mujeres VIH+, sino también porque algunas formas de estrógenos pueden atenuar la inflamación y minimizar los efectos neurotóxicos de las proteínas relacionadas con el VIH. Gran parte de esta investigación se ha llevado a cabo en modelos animales y aún debe ser extendida a los seres humanos, pero la investigación preliminar sugiere que la presentación de la demencia asociada al VIH puede ser evitada o aliviada mediante la hormonoterapia previa.

Las hormonas gonadotróficas femeninas también pueden tener efectos sintomáticos y neuroprotectores en las personas con EP. Como antagonistas potenciales de los síntomas, los estrógenos pueden tener efectos anti-parkinsonianos, tal vez al modular la función dopaminérgica en la vía nigroestriatal y los núcleos nigroestriados. También existen ciertas sugerencias de una asociación entre la exposición a estrógenos endógenos o exógenos y un riesgo reducido de EP, lo que plantea la posibilidad de los efectos neuroprotectores de la TRH. Según la investigación en ciencia básica, esto puede deberse a una mejoría de la disfunción mitocondrial y la depleción dopaminérgica, así como a una alteración de las concentraciones de radicales libres tóxicos y especies de oxígeno sumamente reactivas. Sin embargo, el soporte más decisivo de este papel neuroprotector provendrá de las pruebas de la capacidad de la TRH para reducir la agregación de la α -sinucleína.

A pesar de las líneas convergentes de pruebas que sustentan la eficacia de la TRH en los trastornos neurodegenerativos, aún hay mucho por hacer. Los efectos de los estrógenos sobre diferentes tipos celulares siguen siendo poco claros, como lo demuestran los hallazgos mixtos acerca de la supresión por el estradiol de la transcripción inducida por *tat* en líneas celulares astrocíticas pero no monocíticas. Existe una necesidad apremiante de determinar qué análogos de los estrógenos representan los mejores agentes terapéuticos, porque algunos análogos carecen de actividad en uno o ambos receptores nuclea-

res y es posible que otros no tengan ninguna actividad de fijación de ER en absoluto. Esto se correlaciona directamente con la potencia de estos análogos como agentes neuroprotectores. También será importante capturar mejor el rango ideal de concentraciones de estrógenos que puede ayudar a prevenir la declinación cognitiva. La investigación sugiere que las concentraciones más bajas de estrógenos endógenos pueden producir el máximo beneficio, pero es incierto si esto se aplica a los trastornos neurodegenerativos.

Además, es necesario dar mayor atención a la mejor estrategia farmacéutica para administrar la TRH. En las pacientes que se encuentran en riesgo de EA, el mejor régimen de dosificación parece ser el tratamiento previo y después la exposición continua, pero no es seguro si se trata del mejor régimen en la demencia asociada al VIH y la EP. Los pacientes también parecen beneficiarse más con los preparados transdérmicos y con la administración de compuestos con múltiples estrógenos en concentraciones bajas, pero es probable que varíe según los subtipos de ER y el genotipo particular de

cada paciente. Por ejemplo, el "sesgo de la célula sana" sugiere que E2 puede ser protector si es introducido antes o durante los períodos de estrés neuronal, pero puede ser nocivo si se administra después de que las células han avanzado hacia la degeneración. Tal vez sea necesario dedicar más investigación a comprender qué tipos de pacientes deben recibir qué tipos de estrógenos en cuál etapa de sus vidas y en qué estadio de la enfermedad.

Todo esto indica que hay mucho por hacer para clarificar el papel de la TRH en la prevención y el tratamiento de la neurodegeneración. Sin embargo, algunos de los hallazgos más recientes ofrecen razones científicas y epidemiológicas convincentes para investigar más detenidamente la TRH tanto en el tratamiento sintomático como neuroprotector de EA, demencia asociada al VIH y EP. Es emocionante estar en la vanguardia de los descubrimientos en este campo y será igualmente emocionante utilizar estos hallazgos para transformar potencialmente el modo en que tratamos y comprendemos las distintas formas de neurodegeneración.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 288:321-333, 2002.
2. Cummings JL. Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 351:56-67, 2004.
3. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 291:1701-1712, 2004.
4. Rapp SR, Espeland MA, Schumaker SA. Effects of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. *JAMA* 289(20):2663-2672, 2003.
5. Resnick SM, Coker LH, Maki PM, Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA. The Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA): a randomized clinical trial of the effects of hormone therapy on age-associated cognitive decline. *Clinical Trials* 1:440-450, 2004.
6. Schumaker SA, Legault C, Kuller L et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 291(24):2947-2958, 2004.
7. Craig MC, Maki PM, Murphy DGM. The Women's Health Initiative Study: findings and implications for treatment. *Lancet Neurology* 4:190-194, 2005.
8. Machens K, Schmidt-Gollwitzer K. Issues to debate on the Women's Health Initiative WHI study. Hormone replacement therapy: An epidemiological dilemma? *Human Reproduction* 18(10):1992-1999, 2003.
9. Sherwin BB. Estrogen and memory in women: how can we reconcile the findings? *Hormones and Behavior* 47:371-375, 2005.
10. Rannevik G, Jeppson S, Johnell O, et al. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG, and bone mineral density. *Maturitas* 21:103-113, 1995.
11. Nilsen J, Shuhua C, Irwin RW, Iwamoto S, Brinton RD. Estrogen protects neuronal cells from amyloid beta-induced apoptosis via regulation of mitochondrial proteins and function. *BMC Neuroscience* 7:24 doi:10.1186/1471-2202-7-24, 2006.
12. Nilsen J, Brinton RD. Impact of progestins on estradiol potentiation of the glutamate calcium response. *Neuroreport* 13(6):825-830, 2002.
13. Nilsen J, Brinton RD. Divergent impact of progesterone and medroxyprogesterone acetate (Provera) on nuclear mitogen-activated protein kinase signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(18):10506-10511, 2003.
14. Anderer P, Saletu B, Saletu-Zyhlarz G, et al. Brain regions activated during an auditory discrimination task in insomniac postmenopausal patients before and after hormone replacement therapy: low-resolution brain electromagnetic tomography applied to event-related potentials. *Neuropsychobiology* 49:134-153, 2004.
15. Kugaya A, Epperson CN, Zoghbi S, et al. Increase in prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women. *Am J Psychiatry* 160:1522-1524, 2003.
16. Schiff R, Bulpitt CJ, Wesnes KA, Rajkumar C. Short-term transdermal estradiol therapy, cognition and depressive symptoms in healthy older women. A randomized placebo controlled pilot cross-over study. *Psychoneuroendocrinology* 30:309-315, 2005.
17. Saletu B. Sleep, vigilance and cognition in postmenopausal women: placebo-controlled studies with 2mg estradiol valerate, with and without 3mg dienogest. *Climacteric* 6(Suppl 2):37-45, 2003.
18. Yaffe K, Barnes D, Lindquist K, Cauley EM, Simonsick EM, et al. Endogenous sex hormone levels and risk of cognitive decline in an older biracial cohort. *Neurobiology of Aging* 28:171-178, 2007.
19. Rasgon NL, Small GW, Siddarth P, et al. Estrogen use and brain metabolic change in postmenopausal women. *Psychiatric Res* 107:11-18, 2001.
20. Rasgon NL, Silverman D, Siddarth P, Miller K, Ercoli LM, et al. Estrogen use and brain metabolic change in postmenopausal women. *Neurobiology of Aging* 26(2):229-235, 2005.
21. Xu H, Wang R, Zhang YW, Zhang X. Estrogen, β -amyloid metabolism/trafficking, and Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1089:324-342, 2006.
22. Nilsen J, Shuhua C, Irwin RW, Iwamoto S, Brinton RD. Estrogen protects neuronal cells from amyloid beta-induced apoptosis via regulation of mitochondrial proteins and function. *BMC Neuroscience* 7:24 doi:10.1186/1471-2202-7-24, 2006.
23. Chen S, Nilsen J, Brinton RD. Dose and temporal pattern of estrogen exposure determines neuroprotective outcome in hippocampal neurons: therapeutic implications. *Endocrinology* 147(11):5303-5313, 2006.
24. Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S, Leedman P, Gelaviz A, Flicker L. A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: effect on mood, cognition, and quality of life. *Neurobiology of Aging* 27:141-149, 2006.
25. Alvarez de la Rosa M, Silva I, Nilsen J, Perez MM, García Segura LM, et al. Estradiol prevents neural tau hyperphosphorylation characteristic of Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1052:210-224, 2005.
26. Cardona Gómez GP, Arango Dávila C, Gallego Gómez JC, Barrera Ocampo A, Pimienta H, García Segura LM. Estrogen dissociates Tau and alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor subunit in postschismic hippocampus. *NeuroReport* 17(12):1337-1341, 2006.
27. Lew GM. Changes in microtubule tau protein after estrogen in a cultured human neuroblastoma cell line. *Gen Pharmacol* 25(6):1383-1386, 1993.
28. Ferreira A, Cáceres A. Estrogen-enhanced neurite growth: Evidence for a selective induction of tau and stable microtubules. *The Journal of Neuroscience* 11(2):392-400, 1991.
29. Levine A, Hewett L. Estrogen replacement therapy and Frontotemporal Dementia. *Maturitas* 45:83-88, 2003.
30. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell Jr PC, et al. The apolipoprotein E4 allele and sex-specific risk of Alzheimer's disease. *JAMA* 273(5):373-374, 1995.
31. Wang JM, Irwin RW, Brinton RD. Activation of estrogen receptor α increases and estrogen receptor β decreases apolipoprotein E expression in hippocampus in vitro and in vivo. *PNAS* 103(45):16983-16988, 2006.
32. Nathan BP, Barsukova AG, Shen F, McAssey M, Struble RG. Estrogen facilitates neurite extension via apolipoprotein E in cultured adult mouse cortical neurons. *Endocrinology* 145(7):3065-73, 2004.
33. Bretsky PM, Buckwalter JG, Seeman TE, Miller CA, Poirier J, et al. Evidence for an interaction between apolipoprotein E genotype, gender, and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 13(4):216-21, 1999.
34. Payami H, Zarepari S, Montee KR, Sexton GJ, Kaye JA, et al. Gender difference in apolipoprotein E-associated risk for familial Alzheimer's disease: a possible clue to the higher incidence of Alzheimer disease in women. *Am J Hum Genet* 58(4):803-11, 1996.

Epidemiologia e controle da leishmaniose visceral no estado de Pernambuco, Brasil: situação atual e perspectivas

Epidemiology and control of visceral leishmaniasis in Pernambuco, Brazil: current situation and perspectives

Filipe Dantas-Torres, Columnista Experto de SIIC

Doutorando em Saúde Pública, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, Brasil.

Abstract

From the public health point of view, visceral leishmaniasis is a zoonosis of great importance in Brazil, especially in the Northeastern region. In the state of Pernambuco, cases of visceral leishmaniasis have been reported since the 1920s. A notable geographical expansion of the disease occurred during the last 20 years. This is certainly a result of the successful improvement of the disease diagnosis and the notification system as well as difficulties in the disease control. It is necessary to better understand the epidemiology (risk factors, transmission dynamics, etc.) of visceral leishmaniasis in Pernambuco. Moreover, it is essential to encourage further studies on the current scenery of the disease control in this state. It is also crucial to narrow the relationship between local public health managers and scientific community for the definition of research priorities and new strategies for the control of visceral leishmaniasis in Pernambuco.

Key words: visceral leishmaniasis, epidemiology, risk factors, control, pernambuco, public health

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

Introdução

A leishmaniose visceral é uma doença causada por espécies do gênero *Leishmania* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), os quais são (*que son*) transmitidos por flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) dos gêneros *Lutzomyia* (no Novo Mundo) e *Phlebotomus* (no Velho Mundo). A leishmaniose visceral ocorre (*ocorre*) em mais de 60 países, porém (*todavía*), 90% dos casos estão concentrados em áreas rurais ou urbanas de cinco países: Brasil (especialmente na região nordeste), Índia (especialmente em Bihar), Nepal, Bangladesh e Sudão. A leishmaniose visceral se reveste (*representa*) de importância para saúde pública, sendo potencialmente fatal se não tratada adequadamente e em tempo hábil. No mundo, estima-se que anualmente sejam registrados 500 000 casos e 59 000 óbitos causados pela doença.¹⁻⁴

No Brasil, a leishmaniose visceral é causada pela espécie *Leishmania infantum*, atualmente considerada como sinônimo de *Leishmania chagasi*;^{5,6} alguns autores preferem, no entanto, tratá-las como subespécies.^{7,8} Os hospedeiros (*huéspedes*) naturais de *Leishmania infantum*

Resumo

A leishmaniose visceral é uma zoonose bastante importante sob o ponto (*bajo el punto*) de vista da saúde (*de la salud*) pública no Brasil, particularmente na região Nordeste. No Estado de Pernambuco, casos de leishmaniose visceral têm sido descritos (*han sido informados*) desde a década de 20. Nos últimos dois (*dos*) decênios, houve (*hubo*) uma notável expansão da distribuição geográfica da doença (*enfermedad*). Isso certamente se deve a melhoria (*se debe a la mejora*) do diagnóstico e do sistema de notificação, mas provavelmente também as dificuldades enfrentadas no controle da doença. É necessário entender melhor (*mejor*) a epidemiologia (fatores de risco, dinâmicas de transmissão, etc.) da leishmaniose visceral em Pernambuco. Mais do que isso, é fundamental encorajar (*animar*) novos estudos sobre a atual (*actual*) situação do controle da doença nesse (*en ese*) estado. O estreitamento (*estrechamiento*) da relação entre os gestores municipais da saúde e a comunidade científica é essencial para definição das prioridades de pesquisas e de novas abordagens para o controle da leishmaniose visceral em Pernambuco.

Palabras chave: leishmaniose visceral, epidemiologia, fatores de risco, controle, Pernambuco, saúde pública

são mamíferos de várias ordens (*especies*), incluindo canídeos, roedores e marsupiais.⁴

É bem (*Es bien*) sabido que as leishmanioses, de modo geral (*general*), apresentam uma estreita (*presentan una estrecha*) relação com a pobreza.³ No Brasil, mais de 70% dos casos notificados estão concentrados na região Nordeste,⁴ exatamente onde são registrados os piores (*peores*) indicadores de saúde e educação do país.⁹

Nos últimos anos, houve um avanço (*avance*) notável nas pesquisas no campo das leishmanioses. Por outro lado, o impacto desses avanços no controle da doença foi nenhum ou muito pouco (*ha sido ninguno o muy poco*). O desmantelamento do setor público de vigilância em saúde e, principalmente, as condições em que vivem milhares (*miles*) de brasileiros favorecem a perpetuação do ciclo vicioso entre pobreza e doença,¹⁰ não só no que diz respeito (*no sólo en lo que se refiere*) à leishmaniose visceral, mas também a outras doenças negligenciadas fortemente associadas às condições de vida da população.^{11,12}

O presente artigo trata-se de uma atualização sobre a epidemiologia e o controle da leishmaniose visceral em Pernambuco, Nordeste do Brasil.

Breve histórico

O primeiro caso de leishmaniose visceral em Pernambuco foi descrito no início da década de '20. Em 1923, o médi-

Recepción: 29/5/2007 Aprobación: 23/12/2007
Primera edición, www.sicisalud.com: 18/1/2008

Enviar correspondência a: Filipe Dantas-Torres, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, FIOCRUZ, 50.670-420, Recife, Brasil

fdt@cpqam.fiocruz.br

Agradecimento: A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Dr. Sival P. Brandão-Filho.

co pernambucano Armando Tavares comunicou (*informó*) verbalmente à Sociedade de Medicina de Pernambuco o que se acredita ser o primeiro caso de leishmaniose visceral descrito no estado.¹³ Durante as décadas subseqüentes (*siguientes*), foram descritos apenas relatos de casos esporádicos da doença.¹⁴⁻¹⁸ No final da década de '40, merece destaque o trabalho de Lucena¹⁹ que dá início ao estudo sistemático dos flebotomíneos de Pernambuco.

Até (*Hasta*) 1966, segundo Marques et al,¹⁷ haviam sido diagnosticados apenas 16 casos de leishmaniose visceral em Pernambuco. Na década de 80, Pereira et al^{13,20} publicam estudos extensivos sobre a epidemiologia da doença no estado. Analisando uma série de 336 casos, registrados entre 1934 e 1981, Pereira et al²⁰ demonstram a existência de dois "bolsões" (*dos bolsones*) da leishmaniose visceral em Pernambuco: um sertanejo (e outro litorâneo).

Epidemiologia

A leishmaniose visceral encontra-se amplamente distribuída no território pernambucano.¹⁰ Embora (*Aunque*) a grande maioria (*mayoría*) dos pacientes resida em áreas rurais do interior do estado,^{21,22} a doença tem sido registrada em áreas urbanas ou periurbanas com relativa freqüência.^{10,22,23} Analisando a distribuição geográfica cumulativa (*acumulativa*) dos casos de leishmaniose visceral notificados durante o período de 1990 a 2001, identificamos uma clara concentração de casos no Sertão e no Agreste, região onde existe um *cluster* formado por Caruaru e municípios circunvizinhos (*circundantes*).¹⁰

Tomando-se como base os últimos 10 anos, Pernambuco tem notificado em média pouco mais de 170 casos de leishmaniose visceral por ano.²⁴ Contudo (*Sin embargo*), é muito provável (*probable*) que esses números estejam subestimados (*estén subestimados*), uma vez que muitos casos não são (*non son*) notificados e muitos outros sequer (*muchos otros siquiera*) diagnosticados. A letalidade da leishmaniose visceral em Pernambuco gira (se ubica) em torno de 10%.²⁵

Os dados (*datos*) sobre o perfil do paciente acometido pela leishmaniose visceral em Pernambuco são fragmentados e originam-se (*se originan*), em sua maioria, de estudos pontuais (*estudios puntuales*). Sabe-se (*Se sabe*), no entanto, que a maioria dos pacientes é do sexo masculino, menor de 10 anos e reside no interior.^{22,25,26} Embora a maior parte dos pacientes seja originária (*se originan*) do interior, alguns municípios da Região Metropolitana de Recife –Ilha de Itamaracá e Paulista– figuram entre aqueles (*aquellos*) que mais notificaram (*más informaron*) casos de leishmaniose visceral entre 1990 e 2001.¹⁰

Não existem estudos de caso-controle ou coorte sobre os fatores (*factores*) de risco associados à leishmaniose visceral em Pernambuco. Contudo, a leishmaniose visceral parece estar claramente ligada à pressão do homem (*presión del hombre*) sobre o ambiente.²¹⁻²³ Indivíduos que realizam atividades agrícolas, por exemplo, estão sob um maior (*están bajo un mayor*) risco de adquirir a infecção.²¹ Não sabemos se a presença do cão (*si la presencia del perro*) é um fator de risco importante para a leishmaniose visceral humana em Pernambuco. Porém, sabe-se que, naquelas áreas onde a doença é endêmica, a prevalência de anticorpos anti-*Leishmania* spp. na população canina pode ser alta e que a presença de cães doentes (*la presencia de perros enfermos*) nas residências não é rara. A soroprevalência média no estado como um todo é de 2.5%,²⁷ oscilando entre 0.32%²⁸ e 40.3%.²⁹ A incidência da leishmaniose visceral em cães na Região Metropolitana

de Recife é relativamente freqüente – provavelmente porque os serviços de diagnóstico veterinário estão ao alcance de muitos proprietários. No município de Paulista, a prevalência de anticorpos anti-*Leishmania* spp. entre cães é alta, mas a incidência da leishmaniose visceral em humanos, nos dias correntes (*en la actualidad*), é relativamente baixa (*baja*).²⁹ É interessante notar que a maioria dos casos de leishmaniose visceral em Paulista estão concentrados no bairro (*barrio*) Pau Amarelo, exatamente onde (*adonde*) a soroprevalência canina é mais alta.²⁹ Seria essa uma associação casual ou causal? Estudos futuros serão necessários para responder essa questão.

Uma vez que os programas de controle alicerçados (*fundamentados*) na eliminação de cães soropositivos têm apresentado um impacto muito aquém do esperado,^{4,30,31} a busca por outros reservatórios do agente etiológico da leishmaniose visceral tem sido tenaz. Em estudos recentes, Carvalho³² e Lima³³ encontraram evidências da infecção por *Leishmania infantum* em pequenos roedores e marsupiais. Contudo ainda é preciso caracterizar melhor a espécie de *Leishmania* envolvida nesses casos, bem (*así como*) como determinar se esses hospedeiros são capazes de infectar as espécies de flebotomíneos comprovadamente transmissoras do parasito.

O estudo da fauna de flebotomíneos de Pernambuco ganhou (*ganó*) um novo fôlego (*aliento*) em anos recentes.³⁴⁻⁴⁰ Os estudos iniciais dedicavam-se principalmente, ou apenas, a identificação das espécies que compunham (*representaban*) a fauna e a distribuição geográfica das mesmas no território pernambucano.^{19,41} Estudos mais recentes têm se atido (*se ocuparon*) a identificar as variações na freqüência mensal (*variaciones en la frecuencia mensual*) dos flebotomíneos, as possíveis relações dessas flutuações com a incidência da doença na população humana e a freqüência da infecção natural.

Em relação à distribuição sazonal (*distribución estacional*) e hábitos alimentares espécie *Lutzomyia longipalpis* em Pernambuco, pouco se sabe. Em estudo recente, observamos durante alguns meses os hábitos de uma população de *Lutzomyia longipalpis* estabelecida em áreas próximas ao Parque do Janga, uma reserva de Mata Atlântica localizada no município de Paulista. Notamos que os insetos (*insectos*) são comuns nos arredores (*son comunes en las cercanías*) dos domicílios, particularmente nos abrigos de animais. De acordo com nossas observações de campo, os vetores (vectores) se alimentam com freqüência em galináceos (*gallináceas*), suínos (*porcinos*) e principalmente eqüídeos (*equinos*).³⁸ Dados relativos à distribuição e comportamento dos flebotomíneos são fundamentais para elaboração de medidas de controle de mais efetivas (*más efectivas*).²²

Em Pernambuco, existem fortes (*fuertes*) evidências ecológicas da participação de outras espécies de flebotomíneos, particularmente *Lutzomyia migonei*, na epidemiologia da leishmaniose visceral.^{40,42} É preciso dar continuidade a esses estudos objetivando desvendar (*aclarar*) o verdadeiro papel da espécie em questão no ciclo zoonótico de transmissão. Uma vez que *Lutzomyia migonei* apresenta uma distribuição tipicamente domiciliar,⁴⁰ a comprovação do papel desta espécie na transmissão do agente etiológico da leishmaniose visceral certamente abrirá novas perspectivas de controle.

Diagnóstico

Na maioria dos casos, particularmente no interior de Pernambuco, o diagnóstico da leishmaniose visceral é dado com base nos achados clínico-epidemiológico do pacien-

te.^{21,22} Já na Região Metropolitana de Recife, onde estão localizados os hospitais de referência para o diagnóstico e tratamento da leishmaniose visceral, exames laboratoriais de rotina –por exemplo, biópsia medular e imunofluorescência indireta– têm sido realizados com relativa frequência.²⁵

Eventualmente, naqueles casos mais complexos, o diagnóstico laboratorial tem sido realizado no Serviço de Referência em Leishmaniose do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, unidade da Fundação Oswaldo Cruz em Recife, onde são realizados testes de maior complexidade como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e isolamento (*aislamiento*) do parasito em meio (*en medio*) de cultura para posterior identificação da espécie.

O diagnóstico da leishmaniose visceral é uma questão prioritária. Um dos prováveis determinantes da crescente taxa (*creciente tasa*) de letalidade da doença no Brasil⁴³ é o atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, na instituição do tratamento. É preciso repensar o *modus operandi* da rede de diagnóstico da leishmaniose visceral não só em Pernambuco, mas também em outros estados brasileiros. A descentralização dos serviços de diagnóstico em Pernambuco, em sua maioria, atualmente localizados na Região Metropolitana de Recife, é necessária e trará benefícios (*traerá beneficios*), particularmente para os municípios de pequeno porte localizados no interior do estado. Advoga-se (*Se plantea*) também a introdução de técnicas contemporâneas, tais como a PCR, na rede de diagnóstico da leishmaniose visceral em Pernambuco.

Situação do controle

A situação atual do controle da leishmaniose visceral em Pernambuco é preocupante. Com o processo de descentralização –isto é, municipalização– do controle das endemias, as ações (*acciones*) de controle das leishmanioses passaram a ser da alçada (*de la responsabilidad*) dos municípios. O debate sobre o processo de descentralização das ações de controle das leishmanioses em Pernambuco tomou corpo em meados (*se llevó a cabo*) da década de 90, na ocasião do “I Seminário Estadual sobre Descentralização das Ações de Controle das Leishmanioses”. O evento reuniu gestores (*reunió gestores*) da saúde pública e diversos pesquisadores com o objetivo de discutir propostas (*propuestas*) para a descentralização do controle das leishmanioses.⁴⁴ As vantagens e potenciais (*ventajas y potenciales*) obstáculos do processo de descentralização foram extensamente discutidos. Hoje (*Hoy*), 12 anos mais tarde, vê-se (*se observa*) claramente que esse processo de descentralização é ainda mais complexo do que se imaginava e repleto de embargos políticos e financeiros.

Entre janeiro (*enero*) de 1998 e novembro de 2000, Pernambuco recebeu (*recibió*) R\$ 4 516 889.77 de recursos federais para as ações de controle e prevenção das leishmanioses.²⁷ Isso significa dizer que o Estado contou (*tenía*) no referido período com R\$ 1 642 505.28 por ano –ou R\$ 136 875.44 por mês– para realização das ações referentes ao programa de controle da leishmaniose visceral em Pernambuco. Logo (*Luego*), cada um dos 185 municípios do estado contaria (*tendría*) com R\$ 739.86/mês

para realização de todas as ações de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Obviamente, esse recurso é insuficiente para cobrir os custos operacionais (*cubrir gastos operativos*) das atividades do programa.

A falta (*La falta*) de recursos financeiros, a infra-estrutura inadequada e a escassez de recursos humanos devidamente treinados (*entrenados*) na grande maioria dos municípios de Pernambuco têm levado (*han provocado*) a um desmantelamento do programa de controle da leishmaniose visceral.²⁷ Em muitos municípios, o diagnóstico da infecção em cães é passivo; isto é, só é realizado (*es decir, sólo se realiza*) mediante a solicitação da população. Similarmente, as atividades de controle vetorial são precárias ou até mesmo inexistentes. Não obstante, nota-se a falta de clínicos gerais capacitados para realização do diagnóstico clínico-epidemiológico da leishmaniose visceral, particularmente no interior do estado. Essa questão do diagnóstico se agrava naqueles municípios de pequeno porte (*en aquellos municipios de pequeño tamaño*) (< 50 000 habitantes), onde o acesso deficitário aos serviços (*en que el acceso deficitario a los servicios*) básicos de atenção a saúde é demasiadamente conhecido (*conocido*).

Mais ainda (*Más aún*), é preciso chamar atenção para o fornecimento (*suministro*) intermitente ou até mesmo a falta de medicamentos para o tratamento da leishmaniose visceral em alguns municípios. Esse é um dos motivos pelo qual (*por lo que*) a leishmaniose visceral é considerada por muitos como uma doença negligenciada.³ Apesar de existirem testes (*existen pruebas*) rápidos de diagnóstico e medicamentos, esses nem sempre estão ao alcance dos que mais necessitam.

Paradoxalmente, o município de Recife –considerado livre da leishmaniose visceral⁴⁵– é um dos municípios mais estruturados em relação à vigilância da doença em Pernambuco. O Centro de Vigilância Ambiental do Recife (CVA) possui uma equipe que realiza capturas sistemáticas de flebotômíneos, além de inquéritos (*además de encuestas*) sorológicos periódicos na população canina, como parte das atividades de vigilância das leishmanioses.⁴⁶

A questão do controle da leishmaniose visceral em Pernambuco é um assunto que certamente necessita mais atenção da comunidade científica.

Perspectivas

Não resta dúvida (*No hay duda*) que é importante aprofundar nosso entendimento em relação aos aspectos envolvidos (*involucrados*) na epidemiologia da leishmaniose visceral nas diferentes regiões geográficas de Pernambuco. Contudo, é fundamental avaliar a situação atual do controle da doença em todo o estado. Da mesma forma, é necessário obter um melhor panorama em relação ao diagnóstico e tratamento da leishmaniose visceral, mormente (*mayormente*) nas áreas rurais onde o acesso da população aos serviços básicos de atenção a saúde é sabidamente deficitário. O estreitamento da relação (*estrechamiento de la relación*) entre os gestores municipais da saúde e a comunidade científica será essencial para a definição das prioridades em pesquisa (*em investigación*) e de novas estratégias de controle.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografia

1. World Health Organization. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva 2002.
2. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immun Microbiol Infect Dis* 27:305-318, 2004.
3. Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol* 22:552-557, 2006.
4. Dantas Torres F, Brandão-Filho SP. Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 48:151-156, 2006.
5. Maurício IL, Stothard JR, Miles MA. The strange case of Leishmania chagasi. *Parasitol Today* 16:188-189, 2000.
6. Dantas Torres F. Final comments on an interesting taxonomic dilemma: *Leishmania infantum* versus *Leishmania infantum chagasi*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101:929-930, 2006.
7. Lainson R, Rangel EF. *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100:811-827, 2005.
8. Shaw JJ. Further thoughts on the use of the name *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* for the aetiological agent of American visceral leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101:577-579, 2006.
9. Ministério da Saúde. IDB 2005 Brasil - Indicadores e dados básicos para a saúde (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2005/folder.htm>) [capturado em 27-4-2007].
10. Dantas Torres F, Brandão-Filho SP. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Estado de Pernambuco. *Rev Soc Bras Med Trop* 39:352-356, 2006.
11. Braga C, Ximenes RA, Albuquerque MF, et col. Evaluation of a social and environmental indicator used in the identification of lymphatic filariasis transmission in urban centers. *Cad Saude Publica* 17:1211-1218, 2001.
12. Dantas OM, Ximenes RA, Albuquerque MF, et col. A case-control study of protection against tuberculosis by BCG revaccination in Recife, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 10:536-541, 2006.
13. Pereira G, Machado G, Pereira R, Gadelha J, Barbosa ML. Leishmaniose visceral em Pernambuco: dados epidemiológicos. *Bol Trimest Clin Doenças Infecc Parasit* 5:53-70, 1985.
14. Albuquerque AFR, Brito RS, Morais NO. Importante foco de mal de Chagas e leishmaniose visceral americana no Vale do Cariri (Estados de Ceará e Pernambuco). *Hospital (Rio J)* 2:61-69, 1942.
15. Coutinho A, Lira A. Leishmaniose visceral em Pernambuco. Considerações clínicas e hematológicas sobre um novo caso. *Rev Bras Med* 11:89-97, 1954.
16. Meira Lins F. Leishmaniose infantil em Pernambuco. Aspectos clínicos, hematológicos e eletroforéticos. *An Fac Méd Univ Recife* 18:215-239, 1958.
17. Marques RJ, Lucena DT, Saraiva R. Leishmaniose visceral em Pernambuco. *J Bras Med* 11:139-156, 1966.
18. Huggins D. Calazar em Pernambuco. Relato de 2 novos casos. *Hospital (Rio J)* 78:1345-1357, 1970.
19. Lucena DT. Flebotomos de Pernambuco. I. *Flebotomus whitmani* e *F. intermedius* na zona da mata e *F. longipalpis* no agreste do estado de Pernambuco. *An Soc Biol Pernambuco* 9:27-36, 1949.
20. Pereira G, Cruz J, Carvalho M, Vasconcelos LA, Andrade M, Farias M. Calazar em Pernambuco. Distribuição geográfica. *Rev Pernambucana Gastro* 5:5-12, 1983.
21. Silva DF, Vasconcelos SD. A ten year (1990-1999) survey on leishmaniasis incidence in Pernambuco State, Northeastern Brazil. *Rev Patol Trop* 32:53-61, 2003.
22. Dantas Torres F. Situação atual da epidemiologia da leishmaniose visceral em Pernambuco. *Rev Saude Publica* 40:537-541, 2006.
23. Cesse EAP, Carvalho EF, Andrade PP, Ramalho WM, Luna LKS. Organização do espaço urbano e expansão do calazar. *Rev Bras Saúde Mater Infant* 1:167-166, 2001.
24. Ministério da Saúde. Distribuição de casos confirmados de leishmaniose visceral de 1980 a 2005, por Unidade Federada. Brasil. (http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/visceral_2006.pdf). [capturado em 20-10-2006].
25. Queiroz MJ, Alves JG, Correia JB. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. *J Pediatr (Rio J)* 80:141-146, 2004.
26. Alves JGB, Borba FB, Araújo M. Calazar em crianças hospitalizadas na cidade do Recife. *Rev IMIP* 7:22-24, 1993.
27. Alexandrino AC. Diagnóstico e controle da leishmaniose visceral: considerações sobre Pernambuco [tese de doutorado]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco 2001.
28. Lima-Júnior AD, Alves LC, Savani Mouriz ESM, Nicoletti Dáuria MCGO, Balduino SA. A survey of canine visceral leishmaniasis in the city of Recife, Northeastern Brazil. In: Proceedings of the 45th Annual Meeting of the American Association of Veterinary Parasitologists, Salt Lake City (UT), USA, 2000.
29. Dantas Torres F, De Brito ME, Brandão-Filho SP. Seroepidemiological survey on canine leishmaniasis among dogs from an urban area of Brazil. *Vet Parasitol* 140:54-60, 2006.
30. Dantas Torres F. Leishmune vaccine: the newest tool for prevention and control of canine visceral leishmaniasis and its potential as a transmission-blocking vaccine. *Vet Parasitol* 141:1-8, 2006.
31. Dantas Torres F. Presence of *Leishmania* amastigotes in peritoneal fluid of a dog with leishmaniasis from Alagoas, Northeast Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 48:219-221, 2006.
32. Carvalho MR. Eco-epidemiologia da leishmaniose visceral americana na zona da mata Norte de Pernambuco [dissertação de mestrado]. Recife: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães 2005.
33. Lima BS. Perfil epidemiológico da leishmaniose tegumentar americana em São Vicente Férrer, Zona da Mata Norte do Estado de Pernambuco, Brasil [dissertação de mestrado]. Recife: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães 2007.
34. Campbell-Lendrum DH, Brandão-Filho SP, Pinto MC, Vexenat A, Ready PD, Davies CR. Domesticity of *Lutzomyia whitmani* (Diptera: psychodidae) populations: field experiments indicate behavioural differences. *Bull Entomol Res* 90:41-48, 2000.
35. Andrade MS, Valença HF, Da Silva AL, et col. Sandfly fauna in a military training area endemic for American tegumentary leishmaniasis in the Atlantic Rain Forest region of Pernambuco, Brazil. *Cad Saude Publica* 21:1761-1767, 2005.
36. Balbino VQ, Coutinho-Abreu IV, Sonoda IV, Marques da Silva W, Marcondes CB. Phlebotomine sandflies (Diptera: Psychodidae) of the Atlantic forest in Recife, Pernambuco state, Brazil: the species coming to human bait, and their seasonal and monthly variations over a 2-year period. *Ann Trop Med Parasitol* 99:683-693, 2005.
37. Silva DF, Vasconcelos SD. Flebotomíneo em fragmentos de Mata Atlântica na região metropolitana do Recife, PE. *Rev Soc Bras Med Trop* 38:264-266, 2005.
38. Dantas Torres F, Almeida FA, Brandão-Filho SP. Phlebotomine sandflies of an urban focus of visceral leishmaniasis, Pernambuco state. *Rev Patol Trop* 35:157-160, 2006.
39. Queiroz Balbino V, Coutinho-Abreu IV, Sonoda IV, et col. Genetic structure of natural populations of the sand fly *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae) from the Brazilian northeastern region. *Acta Trop* 98:15-24, 2006.
40. Carvalho MR, Lima BS, Marinho-Júnior JF, et col. Phlebotomine sandfly species from an American visceral leishmaniasis area in the Northern rainforest region of Pernambuco state, Brazil. *Cad Saude Publica* 23:1227-1232, 2007.
41. Oliveira MHC, Lucena DT, Leal MCA, Nascimento AMLC. Flebotomíneos - gênero *Lutzomyia* (França, 1924) da região metropolitana do Recife. *An Univ Fed Rural Pernambuco* 2-3:45-82, 1977/1978.
42. Brandão-Filho SP, Silva OA, Almeida EL, Valença HF, Almeida FA. Incidência da leishmaniose visceral sem a presença de *Lutzomyia longipalpis*, na zona da mata de Pernambuco, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 35:333, 2002.
43. Dantas Torres F. Increasing case-fatality rate of visceral leishmaniasis in Brazil. *Rev Bras Vigilância Sanitária* 1:260-263, 2005.
44. Cesse E, Duarte F, Andrade PP. I Seminário estadual sobre descentralização das ações de controle das leishmanioses. Recife: Diretoria de Epidemiologia e Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco 1995.
45. Dantas Torres F, Brandão-Filho SP. A leishmaniose visceral é uma doença endêmica em Recife, Pernambuco? *Rev Soc Bras Med Trop* 38:361-362, 2005.
46. Dantas Torres F, Faustino MA, Lima OC, Acioli RV. Epidemiologic surveillance of canine visceral leishmaniasis in the municipality of Recife, Pernambuco. *Rev Soc Bras Med Trop* 38:444-445, 2005.

Hallazgos neuroendocrinos en el síndrome de ingesta nocturna

Neuroendocrine levels, circadian profiles, and sleep in night eating syndrome: integration of findings



Kelly C. Allison, Columnista Experta de SICC
Assistant Professor, University of Pennsylvania School of Medicine,
Department of Psychiatry, Center for Weight and Eating Disorders,
Pennsylvania, EE.UU.
David F. Dinges, MD, University of Pennsylvania School of Medicine,
Pennsylvania, EE.UU.
John P. O'Reardon, MD, PhD, University of Pennsylvania School of
Medicine, Pennsylvania, EE.UU.

Namni Goel, PhD, University of Pennsylvania School of Medicine, Pennsylvania, EE.UU.
Rexford S. Ahima, PhD, University of Pennsylvania School of Medicine, Pennsylvania,
EE.UU.
Albert J. Stunkard, PhD, University of Pennsylvania School of Medicine, Pennsylvania,
EE.UU.

Abstract

Night eating syndrome (NES) is characterized by evening hyperphagia and awakenings with nocturnal food ingestions. Elucidation of the disturbance in sleep and neuroendocrine physiology that underlies the clinical syndrome is crucial and helps to target treatments. We conducted an inpatient study of 15 overweight women with NES and 14 similar control participants to compare the 25 h levels and circadian patterns of neuroendocrine and caloric intake profiles and polysomnographic features. Polysomnography revealed no differences in timing of sleep, but the NES group had less stage 2, percentage of stage 2, and stage 3 sleep, less total sleep time, and reduced sleep efficiency. In comparison to the controls, in NES participants: energy intake was phase delayed by 1.5 h and nocturnal food intake was significantly higher; insulin was elevated during the night and phase delayed by 2.8 h and glucose was inverted (delayed by 11.6 h); ghrelin was lower during the night and phase advanced by 5.2 h; levels of plasma cortisol, melatonin, and leptin were not different, but were phase delayed by 0.7 h-1.1 h; TSH was marginally elevated with a 0.7 h phase delay; and prolactin did not differ by amplitude or phase. These results suggest desynchrony between eating and sleep-wake cycles and a possible uncoupling of peripheral and central oscillators involved in appetite and neuroendocrine regulation. These findings provide evidence for NES as a circadian rhythm disorder.

Key words: sleep, eating disorders, circadian rhythm disorders, feeding behavior, polysomnography



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

Recepción: 6/9/2007 - Aprobación: 4/4/2008
Primera edición, www.siccalud.com: 16/5/2008

Enviar correspondencia a: Kelly C. Allison, University of Pennsylvania School of Medicine Center for Weight and Eating Disorders (Psychiatry), PA 19104-3309, Filadelfia, EE.UU.

kca@mail.med.upenn.edu

Patrocinio: Investigación financiada por los NIH mediante los subsidios R01-DK56735 y M01-RR00040. KCA recibió la subvención K12 HD043459 y RSA la subvención P01-DK49250. DFD recibió las subvenciones de los NIH NR04281 y HL70154 y del Institute for Experimental Psychiatry Research Foundation.

Agradecimiento: Los autores están muy agradecidos a las personas que participaron en este protocolo; a la nutricionista Lisa Basel-Brown, MS, RD; al personal de enfermería y de cocina metabólica del GCRC del Hospital de la Universidad de Pennsylvania; a Heather Collins, PhD, de RIA/Núcleo de Biomarcadores del Centro de Investigación de la Diabetes de la Universidad de Pennsylvania, subvencionada por DK 19525; a Nicole S. Martino (Centro de Trastornos de Peso y Alimentación, Departamento de Psiquiatría) y Naomi Rogers, PhD (actualmente con el Grupo de Investigación en Sueño y Ritmo Circadiano, Instituto de Investigación Médica Woolcock, Universidad de Sydney, Sydney, Australia), y Claire Fox (División de Sueño y Cronobiología, Departamento de Psiquiatría), por su trabajo sobre este estudio. También agradecemos a Richard Wurtman, MD, y su laboratorio en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, por realizar los ensayos de melatonina, y a David Cummings, PhD, y R. Scott Frayo, de la Universidad de Pennsylvania, por realizar los ensayos de grelina. Agradecemos a Moonseong Heo, PhD, y Greg Maislin, MA, por aportar su experiencia en estadística.

Resumen

El síndrome de ingesta nocturna (SIN) se caracteriza por hiperfagia vespertina y despertares acompañados de ingesta nocturna de alimentos. Dilucidar el trastorno en la fisiología del sueño y la fisiología neuroendocrina subyacente al síndrome clínico es fundamental y ayudará a centrar los tratamientos. Llevamos a cabo un estudio con 15 mujeres internadas con sobrepeso y SIN y 14 participantes controles similares para comparar las concentraciones en 25 horas y los patrones circadianos de los perfiles neuroendocrinos y de ingesta calórica y las características polisomnográficas. La polisomnografía no mostró ninguna diferencia en la sincronización del sueño, pero el grupo con SIN tuvo menos minutos de sueño en estadio 2, y en estadio 3, menos tiempo de sueño total, y una eficiencia reducida del sueño. En comparación con las controles, en las participantes con SIN la ingesta energética mostró un retraso de fase en 1.5 hora y la ingesta nocturna de alimentos fue significativamente mayor; la insulina estaba elevada durante la noche y con una fase retrasada 2.8 horas, y la concentración de glucosa estaba invertida (retrasada en 11.6 horas); la grelina era más baja durante la noche y mostraba un adelanto de fase de 5.2 horas; las concentraciones de cortisol, melatonina y leptina en plasma no fueron diferentes, pero tenían un retraso de fase de 0.7 a 1.1 hora; la TSH estaba marginalmente elevada con un retraso de fase de 0.7 hora y la prolactina no difirió en amplitud ni en fase. Estos resultados sugieren una desincronización entre la ingesta y los ciclos sueño-vigilia y un posible desacople de los osciladores periférico y central en la regulación del apetito y neuroendocrina. Estos hallazgos proporcionan pruebas de que el SIN es un trastorno del ritmo circadiano.

Palabras clave: sueño, trastornos de la alimentación, alteraciones del ritmo circadiano, comportamiento alimentario, polisomnografía

El síndrome de ingesta nocturna (SIN) representa un retraso circadiano en el patrón de alimentación, caracterizado por hiperfagia vespertina y despertares acompañados por ingestas nocturnas de comida. Las características asociadas incluyen insomnio, anorexia matinal y depresión del estado de ánimo. El SIN se presenta entre las personas de todos los pesos, pero la prevalencia aumenta con el índice de masa corporal. El SIN tiene una prevalencia del 1.5% en la población general,¹ del 6% al 16% en los centros de tratamiento de la obesidad^{2,3} y del 8% al 27%^{1,4} en estudios prospectivos de candidatos a la cirugía bariátrica.

El SIN no está incluido en el *Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV-TR)*⁵ y para su definición se han empleado criterios diversos en la literatura. La hiperfagia nocturna se definió originariamente como el consumo de por lo

menos el 25% de la ingesta diaria total después de la comida vespertina,⁶ y después de utilizar distintas estimaciones en la literatura, las comunicaciones actuales han retornado a su valor de corte original.^{4,7} La cifra del 25% fue confirmada más recientemente por un estudio de 46 pacientes ambulatorios con SIN que comunicaron inicialmente el consumo del 50% de su ingesta después de la comida nocturna, pero según sus diarios de alimentos y sueño de 7 días consumían [media \pm desviación estándar (DE)] 35% \pm 10%. Los controles del mismo estudio de pacientes ambulatorios consumían un 10% \pm 7% después de la comida nocturna.⁸ Una DE por debajo del promedio del SIN y 2 DE por encima del promedio de los controles igualó el 25%, un porcentaje clínicamente significativo. Además, se designó como criterio diagnóstico la presencia de tres o más ingestas nocturnas por semana.

Sólo se publicaron dos informes de las correlaciones biológicas del SIN antes de la serie de comunicaciones presentada por nuestro grupo. La primera estudió 7 personas con sobrepeso y 5 de peso normal y SIN, y 10 controles con sobrepeso y 11 de peso normal en 24 horas en interacción en comparación con los controles apareados.⁹ Se les proporcionó cuatro comidas de 300 kcal durante el día, y así se evitó que tuvieran hiperfagia vespertina e ingestas nocturnas. La melatonina, la leptina y el cortisol estaban elevados en el grupo con SIN, pero no la insulina ni la glucosa. Birketvedt y col. arribaron a la conclusión de que el SIN es un trastorno relacionado con el estrés con una interrupción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), mediada a través de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH). Ellos evaluaron esta hipótesis y observaron que después de la administración de CRH exógena, las respuestas de ACTH y cortisol de los pacientes con ingesta nocturna estaban significativamente disminuidas, lo que los llevó a concluir que el eje HHS sufre una depleción con una respuesta atenuada al estrés entre las personas con SIN.¹⁰

Nosotros intentamos reproducir y expandir los hallazgos de Birketvedt y col. con un estudio controlado en internación. Específicamente, evaluamos la arquitectura del sueño de los pacientes con SIN comparados con controles apareados. Además, intentamos confirmar la atenuación de la elevación de la melatonina y la leptina y la elevación del cortisol y examinar otras hormonas pertinentes. Por último, agregamos una comparación de los perfiles del ritmo circadiano de consumo de energía y factores neuroendocrinos entre mujeres con SIN y controles sanos.

Métodos

Como describimos en nuestras comunicaciones anteriores^{11,12,13} evaluamos 15 participantes de sexo femenino con SIN (8 caucásicas, 7 afroamericanas; edad media 41 \pm 9 años; índice de masa corporal (IMC) 36 \pm 7 kg/m²) y 14 mujeres control (6 caucásicas, 8 afroamericanas; edad media 39 \pm 10 años; IMC 39 \pm 7 kg/m²; sin diferencias significativas de las variables demográficas entre los grupos) con entrevistas estructuradas, diarios de 7 días de alimento y sueño, y actigrafía con base ambulatoria.⁸ Las pacientes ocuparon habitaciones privadas en el *General Clinical Research Center* durante tres noches, que incluyeron dos noches de polisomnografía y 25 horas de extracciones de sangre (cada dos horas, desde las 8 hasta las 20, y cada hora desde las 21 hasta las 9). Las luces se controlaron en menos de 20 lux comenzando a las 19, antes de iniciar las extracciones de sangre. Las determinaciones incluyeron: glucosa, insulina, leptina, grelina, melatonina, cortisol, prolactina y tirotrófina (TSH).

Tabla 1. Diferencias en las variables de sueño entre los pacientes con síndrome de ingesta nocturna y los sujetos controles (media \pm SD).

Variable	Síndrome de ingesta nocturna	Sujetos controles	Significación
Horario de inicio del sueño	23:38 \pm 01:59	22:52 \pm 1:04	ns
Horario de finalización del sueño	07:04 \pm 00:48	07:06 \pm 0:41	ns
Eficiencia del sueño %	71.53 \pm 17.22	83.38 \pm 7.34	0.03
Tiempo total de sueño (minutos)	354.93 \pm 96.76	421.23 \pm 68.50	0.05
Latencia de inicio del sueño en minutos	25.60 \pm 29.39	16.29 \pm 22.87	ns
Latencia de inicio del sueño REM en minutos	71.60 \pm 47.33	85.21 \pm 60.79	ns
Minutos del estadio 1	39.00 \pm 21.56	37.15 \pm 15.73	ns
Minutos del estadio 2	164.60 \pm 75.66	235.00 \pm 60.69	0.012
Minutos del estadio 3	29.27 \pm 8.28	38.00 \pm 10.76	0.023
Minutos del estadio 4	24.40 \pm 24.66	26.15 \pm 22.93	ns
Minutos de sueño de ondas lentas	53.67 \pm 29.69	64.15 \pm 26.65	ns
Minutos de sueño REM	94.60 \pm 31.31	85.54 \pm 23.05	ns
Porcentaje de estadio 1	8.27 \pm 4.08	7.69 \pm 3.30	ns
Porcentaje de estadio 2	37.53 \pm 11.92	47.85 \pm 8.75	0.016
Porcentaje de estadio 3	6.80 \pm 1.86	7.77 \pm 2.09	ns
Porcentaje de estadio 4	5.23 \pm 4.71	5.54 \pm 4.79	ns
Porcentaje de sueño de ondas lentas	11.73 \pm 5.34	13.38 \pm 5.53	ns
Porcentaje de sueño REM	21.33 \pm 7.10	17.38 \pm 4.39	0.069
Vigilia después del inicio del sueño	59.38 \pm 48.68	39.08 \pm 38.82	ns
Número de despertares	4.53 \pm 1.64	3.15 \pm 2.19	0.094
Latencia hasta el primer despertar	71.06 \pm 47.98	50.00 \pm 38.16	ns
Duración final del despertar	14.30 \pm 18.76	6.84 \pm 7.58	ns

Las participantes recibieron tres comidas diarias y entre-meses, según necesidad. Las pacientes con SIN trajeron sus comidas nocturnas típicas de sus hogares, a las cuales se agregó un suplemento de alimentos de la cocina dietética. Los controles recibieron distintos alimentos, todos colocados junto a la cama durante las horas vespertinas y nocturnas. Por último, las participantes mantuvieron un diario de alimentos durante su estadía y completaron cuestionarios relativos a estado de ánimo, alimentación y conductas de sueño. Previamente se comunicó la información relativa a medición de la ingesta de alimentos, dosajes en sangre, puntajes de los datos de polisomnografía y los detalles de los análisis estadísticos.^{11,12,13} Todas las participantes brindaron su consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional de la Universidad de Pennsylvania y se ajustaba a la Declaración de Helsinki.

Resultados

Todas las participantes con SIN comieron durante la noche al menos una vez, con 14 de 15 ingestas durante por lo menos dos de las tres noches. La ingesta calórica diaria total promedio no difirió entre los grupos en unas 2 900 kcal, pero las participantes con ingesta nocturna consumieron significativamente más que las controles después de las 20 horas (779 versus 289 kcal, $p < 0.001$). Por lo tanto, las pacientes con ingesta nocturna consumieron el 26% de su ingesta después de las 20 horas en comparación con el 10% de las controles. El contenido de macronutrientes fue similar entre los grupos durante el día, pero después de las 20, el grupo con SIN consumió el doble de la cantidad de hidratos de carbono y proteínas, y

cuatro veces la cantidad de grasas que las controles.

La evaluación con polisomnografía clínica la noche 1, la noche de adaptación, no mostró pruebas de ningún trastorno oculto del sueño.¹² La arquitectura del sueño de la noche 2 mostró varias diferencias significativas. Mediante el uso del método de Benjamini y Hochberg, las diferencias significativas potenciales del grupo con SIN, en comparación con el grupo control, incluyeron: menos minutos de sueño en estadio 2 ($p = 0.012$) y un porcentaje menor de sueño en estadio 2 ($p = 0.016$), menos tiempo de sueño en estadio 3 ($p = 0.023$), una eficiencia reducida del sueño (72% *versus* 83%; $p = 0.03$), sueño total reducido (355 *versus* 421 min, $p = 0.049$) y niveles de significación por debajo del umbral para mayor cantidad de despertares ($p = 0.094$) y un aumento del porcentaje de sueño REM ($p = 0.069$) (Tabla 1). Se utilizaron los análisis de discriminación logística de estos hallazgos para determinar un modelo que predijera el aumento del riesgo de SIN que incluyera: 1) cantidad de despertares, 2) porcentaje de sueño REM y 3) minutos totales de sueño en estadio 3. Este modelo arrojó una sensibilidad del 85% y una especificidad del 77%.¹²

Las mujeres con SIN tuvieron un promedio (\pm DE) de 3 ± 2 despertares, que fueron de 5 minutos o más en la segunda noche, con una duración promedio de 22.5 ± 24.7 minutos. Los sujetos controles tuvieron un promedio de 2 ± 1 despertares de 5 minutos o más, con una duración promedio de 11.0 ± 8.5 minutos. El inicio del sueño y el despertar matinal no difirieron entre los grupos, lo que indicó que la fase del ciclo de sueño en el SIN no está alterada.¹²

Los ensayos en sangre mostraron varias diferencias entre los grupos.¹¹ Como debiera esperarse con el esquema de ingesta *ad libitum*, los niveles de glucosa fueron más altos (no significativamente) durante la noche ($p = 0.07$) y los de insulina fueron más elevados por la noche y menores por la mañana entre las participantes con SIN ($p < 0.001$). Por el contrario, las concentraciones de grelina fueron menores en las primeras horas de la mañana en el grupo con SIN ($p < 0.003$). Hubo una elevación no significativa de la TSH durante las 25 horas en el grupo con SIN ($p < 0.07$). Por último, se observaron concentraciones normales de leptina, melatonina, cortisol y prolactina.

También comparamos los perfiles de ritmo circadiano de consumo de energía y las determinaciones neuroendocrinas entre los grupos, y observamos importantes diferencias de fase y de amplitud en la mayoría de los factores.¹³ En primer lugar, los perfiles circadianos de todas las medidas estaban dentro de los límites normales en el grupo control. La ingesta general, la ingesta de calorías totales, hidratos de carbono y grasas estaban todas significativamente retrasadas en alrededor de 1.5 hora entre el grupo con SIN, y su amplitud estaba disminuida en alrededor de un tercio. Las proteínas mostraron un patrón similar con un nivel no significativo. Las hormonas del apetito mostraron incluso diferencias mayores; la grelina tenía un adelanto de fase en 5.2 horas entre las participantes con SIN y su amplitud estaba reducida a la mitad. Por el contrario la leptina mostraba un retraso de fase en una medida menor, pero aún significativa, en 1.0 hora sin diferencias de amplitud. La glucosa mostró un patrón de fase invertido (retraso de 11.6 horas), sin diferencia de amplitud entre las participantes con SIN; asimismo, la insulina mostró un retraso de fase en las mujeres con ingesta nocturna de 2.8 horas con menos del 50% de la amplitud de las controles.¹³

Los ritmos de la melatonina también estaban significativamente retrasados en 1.1 hora, sin diferencias de am-

plitud entre el grupo con SIN. La amplitud del cortisol estaba significativamente disminuida en un 25.7% con un retraso no significativo de 0.7 hora con un amplitud aumentada en 30.9% en las participantes con ingesta nocturna. Por último, la prolactina no mostró ninguna diferencia entre los grupos.

Discusión: integración de los resultados

Los resultados de estos estudios intensivos del SIN arrojaron cierta luz sobre las bases biológicas de este trastorno y también plantean nuevos interrogantes.

Trastornos del sueño

En este primer estudio controlado de la arquitectura del sueño entre sujetos con ingesta nocturna, se observó que los aumentos en la cantidad de despertares y el porcentaje de sueño REM y las disminuciones en el sueño en estadio 3 que se presentan juntos se asociaban con mayor probabilidad de SIN. La eficiencia del sueño estaba significativamente reducida hasta un 72%, que es similar a los porcentajes comunicados en estudios previos no controlados de polisomnografía del SIN en 74%,¹⁴ 75%¹⁵ y 76%.¹⁶ Con horarios de inicio y terminación del sueño notablemente similares entre los grupos, la fase circadiana del ciclo del sueño parece estar intacta. Los hallazgos sugieren un problema de mantenimiento del sueño aunque, subjetivamente, los pacientes con SIN también comunicaron dificultades con insomnio inicial.¹²

Todas las participantes con SIN se levantaron para comer durante el estudio y estaban conscientes de estos episodios. Los registros en video de los episodios lo confirmaron al mostrar que las participantes registraban su ingesta de alimentos en sus diarios antes de reanudar el sueño. Algunos estudios anteriores también comunicaron que los pacientes estaban despiertos durante estos episodios.¹⁴⁻¹⁶

Esto ha conducido a cierto debate^{17,18} en la literatura sobre el sueño en relación con las diferencias existentes entre el SIN y el trastorno de la alimentación relacionado con el sueño (TARS), que eliminó recientemente un criterio diagnóstico que antes se exigía –la ingesta con poca o ninguna conciencia de ello–, lo que hizo que el SIN y el TARS fueran prácticamente indistinguibles en este sistema diagnóstico.¹⁹

Sin embargo, existen algunas diferencias reales entre los trastornos. Además de la cuestión de la conciencia durante los episodios de ingesta, difieren en otros siete aspectos. En primer lugar, en el TARS a menudo se ingieren elementos que no son alimentos ni son comestibles, hecho que no ha sido comunicado en el SIN. En segundo lugar, se ha estimado que la prevalencia del TARS es del 0.5% al 1% en un centro clínico de trastornos del sueño,²⁰ menor que la prevalencia del SIN, incluso en la población general. En tercer lugar, los episodios de ingesta nocturna han sido clasificados como “atracones” en el TARS, mientras que en el SIN no son objetivamente importantes y las ingestas son aproximadamente de 280 kcal.⁹ Cuarto, no se ha evaluado en las poblaciones con TARS los registros de ingesta diaria total de alimentos y por lo tanto la hiperfagia vespertina de modo que no se sabe si existe una fase retrasada circadiana de la ingesta de energía. Quinto, la deambulación durante el sueño es frecuente en los individuos con TARS y varía entre el 61% y el 70%,^{20,21} pero no se ha observado en estudios de polisomnografía del SIN.^{12,14-16} Sexto, la lesión relacionada con el sueño a menudo ocurre con el TARS en relación con el estado de sonambulismo habitual. Séptimo, y tal vez el más importante, se observó que los inhibidores selectivos

de la recaptación de serotonina tratan eficazmente el SIN,²²⁻²⁵ pero no se ha comunicado que los antidepresivos mejoren el TARS.²⁰ Se necesitan estudios comparativos directos para aclarar las similitudes y diferencias observadas en los factores de la dieta, sueño y circadianos entre SIN y TARS. Estos estudios ayudarán a determinar la relación de estos dos trastornos.

Características de la dieta y neuroendocrinas

Como era esperable, el grupo con SIN consumió más energía entre las 20 y las 8 horas que el grupo control, y los análisis circadianos mostraron un retraso de fase de alrededor de 1.5 hora en ingreso de calorías, hidratos de carbono y grasas. Este cambio en la dieta se acompañó de elevaciones de insulina y glucosa por la noche, e interrupciones pronunciadas de fase con un retraso de 2.8 horas para la insulina y una inversión de fase para la glucosa. Esta divergencia de tiempo entre insulina y glucosa es inusual y podría ser el resultado de trastornos metabólicos relacionados con un esquema retrasado de alimentación, ya que un estudio anterior mostró el deterioro de la respuesta de la insulina a la glucosa cuando los patrones alimentarios se desplazaban hacia las horas nocturnas.²⁶ Sin embargo, podría sugerir un cambio de fase en el supuesto oscilador periférico en el páncreas, el regulador de la insulina.²⁷ La grelina fue más baja en el grupo con SIN que en el grupo control, lo que podría haber sido suprimido por los despertares nocturnos y presentar una fase adelantada en 5 horas; las concentraciones de leptina no difirieron entre los grupos, pero hubo un retraso de fase de 1 hora entre las mujeres con SIN. Este desacople del horario de la relación grelina-leptina puede indicar la retirada del sistema de ingesta de alimentos y, si se reproduce, un marcador fisiológico importante del SIN. Es probable que estas diferencias en los marcadores del apetito sean el resultado de retrasos en la ingesta calórica y no necesariamente la causa, aunque se necesitan otros estudios.¹³

Birketvedt y col. describieron una disminución pronunciada de los aumentos nocturnos habituales de melatonina y leptina en las personas con ingesta nocturna y concentraciones elevadas de cortisol,⁹ hallazgos que podrían no ser reproducidos en este estudio. Por el contrario, en nuestro estudio la amplitud del cortisol estaba disminuida en comparación con los controles sanos,¹³ lo que nos llevó a preguntarnos cuál es realmente la relación entre el SIN y la respuesta al estrés. Varias diferencias importantes entre este estudio y el de Birketvedt y col.⁹ podrían explicar los hallazgos divergentes, que incluyen características de los participantes y la disponibilidad y la cantidad de alimento

que se les proveyó. Además, este estudio mostró que la TSH estaba elevada en amplitud y manifestaba un retraso leve de fase, que podría haber sido resultado de los despertares nocturnos.^{11,13} Por último, la prolactina, que también es influida por el balance de energía, el estado de ánimo y los ciclos sueño-vigilia, no estaba alterada en los individuos con SIN.¹¹

Conclusiones

Los análisis polisomnográfico, neuroendocrino y circadiano de los factores dietéticos, hormonales y del sueño arrojaron luz sobre la patología subyacente del SIN y avalan su conceptualización como un trastorno de la ingesta de fase retrasada. Si bien no podemos asignar causalidad en un estudio observacional, los patrones de ingesta y sueño están desincronizados y un retraso de fase en la ingesta calórica puede interrumpir el sueño normal. Esto puede tener lugar a través de interrupciones en varios osciladores periféricos, como los de estómago, hígado, páncreas o en el sistema circadiano central. Aún se desconoce el desencadenante de dichas interrupciones, pero podría ser el resultado de una privación de sueño o de un patrón de ingesta retrasada y anormal.

Los estudios futuros deben comparar personas con conciencia de su ingesta nocturna con aquellas que no tienen conciencia de sus episodios de ingesta nocturna (es decir, SIN *versus* TARS) en patrones circadianos y arquitectura del sueño, que incluye el modelo de predicción de parámetros del sueño descrito antes. El éxito del tratamiento con los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y un hallazgo reciente de que la proteína transportadora de serotonina SERT está elevada entre las personas con SIN,²⁸ sugiere que el papel de la serotonina también debe ser considerado un aspecto central de este trastorno y en relación con los hallazgos descritos antes.

El SIN es angustiante para muchas de las personas que lo padecen y el objetivo final es utilizar estos hallazgos para tratar el SIN y finalmente poder prevenirlo. Como mencionamos, son efectivos los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, la sertralina en particular. Del mismo modo, se ha observado que los hallazgos preliminares de la terapia cognitiva conductual son eficaces para el tratamiento del SIN. Las comunicaciones de casos aislados de terapia lumínica también han sido promisorias.^{29,30} Dada la fase circadiana retrasada de varios marcadores descritos antes, se justifican nuevas investigaciones para evaluar la eficacia de la terapia lumínica. Globalmente, el SIN representa un síndrome clínico con anomalías importantes de la dieta, el sueño y neuroendocrinas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siicsalud.com

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

Bibliografía

1. Rand CSW, Macgregor MD, Stunkard AJ. The night eating syndrome in the general population and among post-operative obesity surgery patients. *Int J Eat Disord* 22:65-69, 1997.
2. Adami GF, Campostano A, Marinari GM, Ravera G, Scopinaro N. Night eating in obesity: a descriptive study. *Nutrition* 18:587-589, 2002.
3. Ceru-Björk C, Andersson I, Rössner S. Night eating

and nocturnal eating—two different or similar syndromes among obese patients? *Int J Obes* 25:365-372, 2001.

4. Allison KC, Wadden TA, Sarwer DB, Fabricatore AN, Crerand CE, Gibbons LM, et al. Night eating syndrome and binge eating disorder among persons seeking bariatric surgery: prevalence and related features. *Surg Obes Relat Dis* 2(2):153-158, 2006.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and

Statistical Manual. Fourth Edition, Text Revision ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.

6. Stunkard AJ, Grace WJ, Wolff HG. The night eating syndrome: a pattern of food intake in certain obese patients. *Am J Med* 19:78-86, 1955.
7. Allison KC, Crow SJ, Reeves RR, West DS, Foreyt JP, Dillillo VG, et al. Binge eating disorder and night eating syndrome in adults with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 15(5):1287-1293, 2007.

Anticoagulación en pacientes menores de 75 años con fibrilación auricular

Anticoagulation in patients aged less than 75 years with atrial fibrillation

Martín Ruiz Ortiz, Columnista Experto de SIC

Facultativo Especialista. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Manuel Anguita Sánchez, Doctor en Medicina, Especialista en Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Mónica Delgado Ortega, Doctora en Medicina, Especialista en Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Dolores Mesa Rubio, Doctora en Medicina, Especialista en Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

José María Arizón del Prado, Licenciado en Medicina, Especialista en Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Manuel Franco Zapata, Licenciado en Medicina, Especialista en Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Eliás Romo Peñas, Licenciado en Medicina, Especialista en Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Abstract

Our objective was to study the effectiveness and safety of oral anticoagulation for permanent non-valvular atrial fibrillation in patients younger than 75 years seen in daily clinical practice. In a prospective study, we included 345 consecutive patients seen since February, 1st 2000 to February 1st 2002 in two outpatient cardiology clinics. Anticoagulant treatment was indicated following scientific societies recommendations; and patients were divided in treatment groups and followed for major events (death, stroke, transient ischemic attack, peripheral embolism or severe haemorrhage). Anticoagulated patients (n = 262, 76%) presented hypertension and previous embolism more frequently; as well as a greater number of cardioembolic risk factors (p < 0.001). Ninety-two percent of non-anticoagulated patients received platelet aggregation inhibitors. After 23 ± 13 months of follow-up, the rate of embolic events (per 100 patients-year) was lower in anticoagulated patients (0.82 versus 3.42, p = 0.022). Rates of severe bleeding (0.61 versus 1.37, p = 0.39) and all-cause mortality (1.23 versus 1.37, p = 0.96) showed no significant differences. Oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation following the recommendations of scientific societies is effective and safe in patients younger than 75 years in daily clinical practice.

Key words: atrial fibrillation, anticoagulants, prevention, stroke



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

Introducción

La fibrilación auricular no valvular (FANV) está claramente asociada a un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas. La anticoagulación oral demostró reducir la frecuencia de embolismos en esta patología en una serie de ensayos clínicos que incluyeron, en su mayoría, pacientes menores de 75 años.¹ Sin embargo, los estudios observacionales de pacientes no seleccionados con FANV que examinan la efectividad de este tratamiento en la práctica clínica diaria son escasos²⁻⁵ y aunque la mayoría de ellos²⁻⁴

Resumen

Para estudiar la efectividad y seguridad de la anticoagulación en la fibrilación auricular no valvular crónica en pacientes menores de 75 años de la práctica clínica diaria incluimos en un estudio prospectivo 345 pacientes consecutivos atendidos entre el 1 de febrero de 2000 y el 1 de febrero de 2002 en dos consultas de cardiología. Se les indicó tratamiento anticoagulante de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades científicas y fueron seguidos para evaluar eventos mayores (muerte, ictus, accidente isquémico transitorio, embolismos periféricos o hemorragia grave) por grupo de tratamiento. Los pacientes con terapia anticoagulante (n = 262, 76%) presentaron una mayor frecuencia de hipertensión y embolismo previo y un mayor número de factores de riesgo cardioembólicos (p < 0.001); el 92% de los pacientes tratados sin anticoagulantes recibieron antiagregantes. Tras 23 ± 13 meses de seguimiento, la tasa (por 100 pacientes-año) de eventos embólicos (0.82 versus 3.42, p = 0.022) fue menor en los pacientes que recibieron anticoagulantes, sin diferencias significativas en las tasas de sangrado grave (0.61 frente a 1.37, p = 0.39), ni en la mortalidad total (1.23 frente a 1.37, p = 0.96). La anticoagulación oral en la fibrilación auricular no valvular de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades científicas es efectiva y segura en pacientes menores de 75 años en la práctica clínica diaria.

Palabras clave: fibrilación auricular, anticoagulantes, prevención, accidente cerebrovascular

sugieren que esta terapia es tan efectiva en el "mundo real" como en los ensayos, otro estudio concluye que la efectividad de la anticoagulación en esta situación podría ser menor que la eficacia descrita en los ensayos clínicos.⁵ Nuestro grupo describió previamente la utilidad de un protocolo de manejo en la consulta ambulatoria para incrementar la prescripción de anticoagulantes en esta población⁶ y publicamos los resultados de seguimiento en la serie completa⁷ y en el subgrupo de pacientes de 75 o más años.⁸ El presente artículo pretende evaluar la efectividad y seguridad de este tratamiento en los pacientes menores de 75 años con FANV, una población más similar, en cuanto a edad, a la incluida en los ensayos clínicos.

Pacientes y métodos

Criterios de inclusión de pacientes

En el estudio se incluyeron todos los pacientes consecutivos con FANV permanente revisados entre el 1 de febrero de 2000 y el 1 de febrero de 2002 en dos consultas de

Recepción: 2/10/2006 - Aprobación: 7/5/2007

Primera edición, www.sicisalud.com: 19/7/2007

Enviar correspondencia a: Martín Ruiz Ortiz, Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Reina Sofía., 14005, Córdoba, España
mruor@supercable.es

Patrocinio: Este trabajo recibió una Beca de Investigación de la Fundación Mapfre Medicina.

Agradecimiento: Queremos agradecer el trabajo paciente e imprescindible de las enfermeras Mercedes Ortiz Funes e Inmaculada Muñoz Alamo, sin las cuales este trabajo no hubiera sido posible.

cardiología, situadas en centros periféricos de especialidades dependientes de un hospital universitario. Los pacientes fueron referidos por atención primaria, servicios de urgencias u hospitalización de cardiología y medicina interna. En cada paciente se valoró la posibilidad de cardioversión farmacológica o eléctrica, excluyendo a todos aquellos en que finalmente se consiguió la reversión a ritmo sinusal. Los pacientes con *flutter* fueron también excluidos. Para este estudio, se seleccionaron los pacientes de menos de 75 años. Este protocolo recibió la aprobación ética habitual para estudios observacionales en nuestra institución y los pacientes dieron su consentimiento informado.

Protocolo de estudio

Nuestros protocolos de estudio y de profilaxis tromboembólica⁶⁻⁸ fueron establecidos por consenso entre los investigadores, tras revisar las Guías de la Sociedad Española de Cardiología para tratamiento antitrombótico,⁹ publicadas antes del diseño del proyecto, y la evidencia científica disponible en el momento. Durante el estudio se publicaron las guías del *American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology* sobre fibrilación auricular¹⁰ y las guías de la Sociedad Española de Cardiología para arritmias cardíacas.¹¹ Tras revisar atentamente ambos documentos, el protocolo no se modificó pues pensamos que era coherente con los principios básicos de las tres recomendaciones.

En todos los pacientes se realizó un estudio completo, con historia clínica, exploración física, análisis de sangre (incluyendo hematemetría, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, enzimas hepáticas, hormonas tiroideas y estudio de coagulación), electrocardiograma y radiografía de tórax. Se realizó además un ecocardiograma a todo paciente en el que se sospechó una cardiopatía estructural y siempre que la decisión de anticoagular dependiera de su resultado.

Los factores de riesgo cardioembólico considerados fueron los siguientes: edad avanzada (no más de 75 años, ausente en todos los pacientes de este subestudio), hipertensión arterial, diabetes mellitus, evento cardioembólico previo, historia de cardiopatía isquémica o de insuficiencia cardíaca, dilatación auricular izquierda (diámetro anteroposterior > 50 mm) y disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección < 0.45).

Se definieron como contraindicaciones absolutas para la anticoagulación la hemorragia grave reciente, la hipertensión arterial grave mal controlada, la enfermedad digestiva con alto riesgo de sangrado, el probable incumplimiento terapéutico, la anemia grave no filiada, la alta probabilidad de traumatismos frecuentes y la negativa del enfermo. Se consideró probable el incumplimiento terapéutico si en el paciente concurrían algunos de los siguientes factores: incumplimiento terapéutico persistente en el pasado, analfabetismo, déficit visuales o cognitivos serios con carencia de apoyo familiar o social adecuado, etc. Se registraron prospectivamente todos los factores de riesgo y las contraindicaciones absolutas para la anticoagulación.

Protocolo de profilaxis tromboembólica

A los pacientes sin factores de riesgo cardioembólico o con contraindicación absoluta para la anticoagulación se les indicó tratamiento con aspirina, otros antiagregantes, o bien ningún tratamiento antitrombótico, a juicio del médico responsable. A los pacientes sin contraindicación absoluta para la anticoagulación y con dos o más factores de riesgo se les ofreció tratamiento anticoagulante. Se dedicó tiempo suficiente a explicar las ventajas del tratamien-

to, con vistas a evitar las negativas por información incompleta o inadecuada. En los que, sin tener contraindicación absoluta, sólo presentaron un factor de riesgo, se dejó la decisión a criterio del cardiólogo responsable. Finalmente, se registró el tratamiento empleado en cada paciente y se establecieron dos claros grupos de estudio: los pacientes tratados con anticoagulantes, por un lado, frente a todo el resto de la serie, por otro (recibieran o no antiagregantes).

Tratamiento anticoagulante y controles

Los pacientes asignados a recibir anticoagulación fueron derivados al Servicio de Hematología del hospital. La inmensa mayoría de ellos recibió acenocumarol, y sólo una minoría, warfarina. Las extracciones sanguíneas para determinar el INR (*International Normalised Ratio*) fueron realizadas en el hospital o en los centros de salud de los pacientes, enviándose las muestras al Servicio de Hematología, donde los resultados fueron evaluados por hematólogos expertos que desconocían la realización del estudio. En general, el INR objetivo fue entre 2 y 3, más cercano a 2 en los pacientes cuyo único factor de riesgo era la edad avanzada, y más próximo a 3 en aquellos con un evento embólico previo o varios factores de riesgo. El INR obtenido, junto con el plan de tratamiento, era recogido por los pacientes en el Servicio de Hematología o enviados por fax al centro de salud correspondiente en el mismo día.

Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos con revisiones anuales, registrándose la aparición de eventos mayores: ictus, accidente isquémico transitorio (AIT), embolia periférica, hemorragia grave o muerte por todas las causas. Para el diagnóstico de ictus o AIT se exigió un déficit neurológico agudo de más o menos de 24 horas de duración, respectivamente, que no fuera explicado por otras etiologías (por ejemplo, hemorragia, trauma, infección) y que fuera confirmado por un neurólogo. El diagnóstico de embolia periférica fue definido como la presencia de una clínica compatible y un émbolo identificado por ecografía vascular, examen intraoperatorio o hallazgos anatomopatológicos, confirmado siempre por un cirujano vascular. Se consideraron hemorragias graves aquellas que requirieron transfusión o ingreso hospitalario. Al final del estudio, los pacientes perdidos en el seguimiento fueron buscados activamente por correo o entrevista telefónica con ellos o sus médicos de atención primaria.

Análisis estadístico

Todos los datos basales y de seguimiento se introdujeron en una base de datos creada en el programa SPSS v 8.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, EE.UU.). Los datos cuantitativos se presentan como la media \pm 1 desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC) para datos paramétricos y no paramétricos, respectivamente. Los parámetros cualitativos se expresan en porcentajes. La comparación entre subgrupos se realizó con la prueba de la t de Student para variables cuantitativas paramétricas, con la de la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas no paramétricas y con la de chi cuadrado para variables cualitativas, empleando la prueba exacta de Fisher cuando fue preciso. Las tasas de eventos embólicos, mortalidad y hemorragias graves se expresan por 100 pacientes-años, y se compararon con el test de chi cuadrado², empleando la prueba exacta de Fisher cuando fue preciso. La supervivencia libre de eventos fue estimada para cada grupo usando el método actuarial de Kaplan-Meier, em-

pleando la prueba de log-rank para las comparaciones entre subgrupos. Se buscaron factores independientes predictores de eventos embólicos, supervivencia o sangrado grave usando el método de los riesgos proporcionales de Cox, en una regresión por pasos hacia atrás, incluyendo como covariables la edad, sexo, hipertensión, diabetes, evento embólico previo, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, dilatación auricular izquierda, disfunción ventricular izquierda, número de factores de riesgo cardioembólicos y tratamiento anticoagulante. Se seleccionaron estas variables tras una revisión de la literatura, intentando no excluir ninguna variable conocida que pudiera tener importancia pronóstica. Los resultados son presentados como *hazard ratios* (HR) con los correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%). Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete informático SPSS.

Resultados

Características generales y síntomas

Del 1 de febrero de 2000 al 1 de febrero de 2002 fueron incluidos 624 pacientes, de los cuales 345 tenían menos de 75 años y constituyen el grupo de estudio. Su edad fue de 69 años (RIC 64.5-72 años), con un 50% de varones. El 39% tenía entre 65 y 69 años; el 36%, entre 70 y 74 años, y el 25% era menor de 65 años. Un 76% de pacientes estaban asintomáticos, el 21% presentaba disnea, el 2% palpitaciones y el 1% angor.

Factores de riesgo cardioembólicos y contraindicaciones para anticoagulación

La FANV se asoció más frecuentemente con hipertensión arterial (56%), y en segundo lugar, con la ausencia de cardiopatía estructural (23%), seguida por las miocardiopatías (10%), cardiopatía isquémica (9%) y otras cardiopatías (2%). Los factores de riesgo más frecuentes fueron la hipertensión arterial, seguida de la dilatación auricular izquierda y la embolia previa (Tabla 1). No presentaron factores de riesgo 48 pacientes (14%), 111 pacientes (32%) tenían un factor de riesgo, 118 pacientes (34%) dos factores, 52 pacientes (15%) tres y 16 pacientes (5%) cuatro o más factores de riesgo. Por tanto, 297 pacientes (86%) presentaron uno o más factores de riesgo cardioembólicos. De éstos, 28 (9%) tenían al menos una contraindicación absoluta para la anticoagulación, la más frecuente, el alto riesgo de incumplimiento terapéutico significativo ($n = 10$, 35.7%), seguida por la negativa del paciente ($n = 9$, 32.1%), la enfermedad gastrointestinal con alto riesgo de sangrado grave ($n = 4$, 14.3%), el sangrado grave reciente ($n = 2$, 7.1%), la hipertensión grave descontrolada ($n = 1$, 3.6%), la alta probabilidad de traumatismos frecuentes o graves ($n = 1$, 3.6%) y la anemia grave ($n = 1$, 3.6%).

Porcentaje de anticoagulación

De los 269 pacientes con uno o más factores de riesgo y sin contraindicación para la anticoagulación, recibieron terapia anticoagulante finalmente 253 pacientes (94% de

este grupo, 76% del total de la serie). No recibieron anticoagulación 92 pacientes: 28 por contraindicaciones, 48 por ausencia de factores de riesgo cardioembólico, y 16 pacientes por decisión del cardiólogo responsable, todos ellos con un solo factor de riesgo cardioembólico.

Características generales por grupo de tratamiento

Los pacientes con anticoagulación presentaron mayor frecuencia de hipertensión (74% frente a 40%, $p < 0.001$) y embolismo previo (19% frente a 2%, $p < 0.001$), así como un mayor número de factores de riesgo cardioembólicos (1.9 ± 0.9 frente a 0.9 ± 1.1 , $p < 0.001$), una edad media más avanzada (68 ± 6 años frente a 66 ± 7 años, $p = 0.002$) y una menor frecuencia de FANV sin cardiopatía estructural ni hipertensión (14% frente a 49%, $p < 0.001$). También observamos una tendencia a una mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca (12% frente a 5%, $p = 0.055$) y diabetes (27% frente a 17%, $p = 0.07$) que no alcanzó significación estadística. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la frecuencia de sexo masculino, cardiopatía isquémica, dilatación auricular izquierda o disfunción ventricular izquierda. Los pacientes sin terapia anticoagulante recibieron antiagregantes en el 92% de los casos; el 80%, aspirina.

Eventos en el seguimiento

Tras una mediana de seguimiento de 23 ± 13 meses, se obtuvieron datos de 333 pacientes (96.5%), 252 con anticoagulantes (488 pacientes-años) y 81 sin anticoagulación (146 pacientes-años). A pesar de un perfil cardioembólico más desfavorable, las tasas de eventos embólicos (AIT, ictus o embolismo periférico), fueron menores en los pacientes anticoagulados, sin diferencias significativas en la frecuencia de hemorragias graves ni en la mortalidad total (Tabla 2). Los INR al ingreso de los cuatro pacientes anticoagulados con eventos embólicos estaban entre 1.7 y 2.7. La mayoría de los sangrados graves no mortales fueron de origen gastrointestinal en ambos grupos (3/5, 60%). Se registró un solo sangrado mortal: una hemorragia cerebral en un paciente no anticoagulado que tampoco recibió antiagregantes y que había tenido un sangrado intracraneal previo. El INR de los tres pacientes anticoagulados con hemorragia grave fue de 3, 3.2 y 5.6, respectivamente. La mitad de las muertes por otras causas en ambos grupos fue debida a enfermedades cardiovasculares. La supervivencia libre de embolismo o hemorragia grave fue significativamente mejor en los pacientes anticoagulados (Figura 1).

Factores independientes predictores de eventos

En el análisis multivariado, el tratamiento anticoagulante (HR 0.15, IC95% 0.03-0.74, $p = 0.02$) y la embolia previa (HR 5.57, IC95% 1.08-28.77, $p = 0.04$) fueron factores independientes predictores de eventos embólicos. No se lograron identificar predictores independientes de mortalidad ni de hemorragias graves en este grupo de pacientes.

Discusión

La efectividad de la anticoagulación oral en la FANV en la práctica clínica diaria ha sido objeto de algunos estudios previos²⁻⁵ que avalan esta terapia en pacientes no seleccionados de la práctica clínica diaria.²⁻⁴ Nuestro estudio viene a confirmar estos datos ya que, a pesar de un perfil cardioembólico peor en los pacientes anticoagulados, la tasa de embolismo fue significativamente menor en este grupo,

Tabla 1. Frecuencia de factores de riesgo cardioembólicos en nuestros pacientes.

Factores de riesgo cardioembólicos	Pacientes: n (%)
Hipertensión	227 (66)
Dilatación auricular	103 (30)
Diabetes mellitus	84 (24)
Evento cardioembólico previo	51 (15)
Disfunción ventricular izquierda	37 (11)
Insuficiencia cardíaca	36 (10)
Cardiopatía isquémica	31 (9)

sin un incremento significativo en la tasa de hemorragias. Previamente publicamos los resultados de la serie completa⁷ y del subgrupo de pacientes de 75 años o más.⁸ En este último subgrupo, con una edad media de 80 ± 4 años, y un porcentaje de anticoagulación del 58% (85% en los que no tenían contraindicaciones) observamos una disminución de eventos embólicos con anticoagulación de 0.75 frente a 8.79 eventos por 100 pacientes-año ($p < 0.001$). En estos pacientes encontramos contraindicaciones a la

Tabla 2. Eventos durante el seguimiento, por grupo de tratamiento.

	Pacientes anticoagulados (488 pacientes-años)	Pacientes no anticoagulados (146 pacientes-años)	p
	n (%) ¹	n (%)	
Accidente isquémico transitorio	2 (0.41)	4 (2.74)	0.0022
Ictus no mortal	1 (0.2)	1 (0.68)	
Ictus mortal	1 (0.2)	0 (0)	
Total eventos embólicos	4 (0.82)	5 (3.42)	
Hemorragia grave no mortal	3 (0.61)	1 (0.68)	
Hemorragia grave mortal	0 (0)	1 (0.68)	0.39
Total hemorragias graves	3 (0.61)	2 (1.37)	
Muerte por otras causas	5 (1.02)	1 (0.68)	
Mortalidad total	6 (1.23)	2 (1.37)	0.96

¹ Los porcentajes están expresados como tasas crudas por 100 pacientes-años, y han sido comparadas utilizando la prueba de chi cuadrado.

anticoagulación en un 31% de los casos. Como era de esperar, el beneficio absoluto en la muestra del presente estudio en cuanto a la prevención de eventos embólicos (0.82 frente a 3.42 eventos por 100 pacientes-año, $p = 0.022$), aunque significativo, ha sido menor que el encontrado en los pacientes de 75 o más años de nuestra serie (0.75 frente a 8.79 eventos por 100 pacientes-años, $p < 0.001$) dado el mayor riesgo embólico de éstos últimos por su mayor edad. Otro dato interesante es el amplio porcentaje de anticoagulación obtenido en este grupo de pacientes, un 75%, que alcanza el 96% de aquellos sin contraindicaciones para anticoagulación y mayor que el conseguido en los pacientes mayores de 75 años de nuestra serie, debido, por un lado, al mayor porcentaje de contraindicaciones observado en éstos, y por otro, a un uso más individualizado de la anticoagulación en los pacientes mayores que sólo presentaban la edad como único factor de riesgo embólico, lo cual está de acuerdo con las recomendaciones de las últimas guías.¹

El estudio realizado presenta algunas limitaciones. En primer lugar, es imposible evitar cierta subjetividad a la hora de evaluar las contraindicaciones, especialmente el mal cumplimiento terapéutico esperado, una circunstancia muy difícil de valorar, que es la primera contraindicación en la población estudiada. En segundo lugar, no disponemos de las cifras de INR de toda la población, dato que hubiera resultado muy interesante a la hora de juzgar

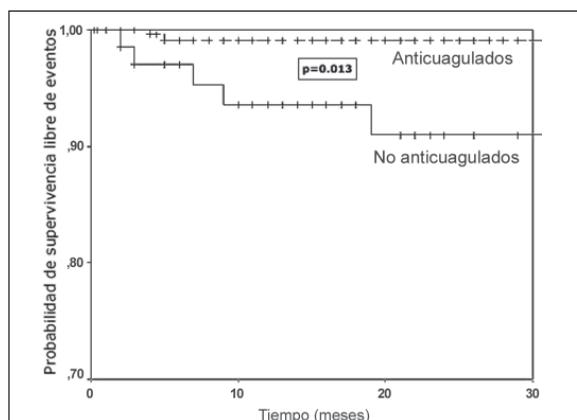


Figura 1. Probabilidad de supervivencia libre de embolismo o hemorragia grave por grupo de tratamiento.

las tasas de eventos obtenidas. Finalmente, los resultados del seguimiento han de mirarse como provenientes de un estudio observacional de cohortes, sujeto a varios posibles sesgos, aunque los datos que arroja son coherentes con la evidencia derivada de los ensayos clínicos y con otros estudios observacionales.²⁻⁴

Varias terapias alternativas suscitaron un gran interés en los últimos años: el inhibidor de la trombina ximelagatrán,¹² la terapia combinada de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios¹³ y la combinación de antiagregantes¹⁴ (aspirina y clopidogrel). A pesar de sus buenos resultados iniciales, el ximelagatrán no será comercializado por razones de seguridad (incremento de enzimas hepáticas),¹ y en el estudio ACTIVE-W, recientemente publicado, la combinación de clopidogrel y aspirina resultó inferior a la anticoagulación convencional con un INR objetivo de 2.0 a 3.0 en pacientes con FANV y una media de dos factores de riesgo cardioembólicos.¹⁵ Hasta que estas terapias potenciales hayan sido más completamente evaluadas y lleguen a estar firmemente establecidas, el mejor camino para reducir los eventos embólicos en pacientes con FANV continuará siendo el uso juicioso de la anticoagulación oral siguiendo las recomendaciones de las sociedades científicas.

Conclusiones

A pesar de las limitaciones, pensamos que este trabajo contribuye a confirmar que la anticoagulación oral, intentando seguir las recomendaciones de las sociedades científicas y con los controles reales que un servicio de hematología de nuestro país puede ofrecer, es efectiva y segura en la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes de 75 años con FANV en la práctica clínica habitual.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 114:e257-e354, 2006.
- Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Gutstein H. Effect of warfarin versus aspirin on the incidence of new

- thromboembolic stroke in older persons with chronic atrial fibrillation and abnormal and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 85:1033-5, 2000.
- Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials

translate into clinical practice? *JAMA* 290:2685-92, 2003.

- Abdelhafiz AH, Wheelon NM. Results of an open-label, prospective study of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in an outpatient anticoagulation clinic. *Clin Ther* 26:1470-8, 2004.

Incrementos continuos de las hospitalizaciones debidas a angioedema

Continued increases in hospitalizations due to angioedema



Robert Y. Lin, Columnista Experto de SICC
 Medical Doctor, Department of Medicine, St. Vincents Hospital-
 Manhattan-SVCMC, Nueva York, EE.UU.
 Ariel D Teitel, MD, New York Medical College, Nueva York, EE.UU.

Abstract

Hospitalizations and emergency visits due to angioedema may be on the rise. In this study, the pattern of hospital admissions for angioedema in New York state were profiled for the years 1990 through 2005. Angioedema hospitalizations were compared to other acute allergic disease hospitalizations with respect to age, gender, race, co-morbidities, and year. Patient admissions which had the principal admission diagnoses of angioedema (ICD-9 code 995.1) and other acute allergic disorders (anaphylaxis, urticaria, or allergy unspecified) were extracted from a statewide database. Trends were examined graphically and between group comparisons were detailed. There were 8 812 hospitalizations for angioedema in the study period. 87% of these angioedema admissions did not have additional diagnoses of urticaria or anaphylaxis. In 1990 there were 293 hospitalizations for angioedema. The hospitalizations increased progressively over time with 1083 hospitalizations noted in 2005. In contrast there were 603 hospitalizations for anaphylaxis in 2005. African-Americans constituted 37% of the angioedema admissions despite having a statewide population percentage of less than 16%. The increase in hospitalizations for angioedema was most marked in patients who had a diagnosis of hypertension, and angioedema admission patients were consistently older than patients admitted with other allergic disorders. Multivariate analysis confirmed that hypertension, older age, and being African-American were independently associated with angioedema. Angioedema is now the most common non-asthmatic acute allergic disorder, which results in hospitalization in New York State. The continued increases in angioedema hospitalizations may relate to greater use of ACE inhibitors.

Key words: ACE inhibitor, hypertension, SPARCS, angioedema, anaphylaxis, hospital admission, african-american



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

Antecedentes

El angioedema es un efecto colateral de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) informado con frecuencia.¹ Dado que el uso de esta clase de fármacos ha aumentado en años recientes,¹ podría espe-

Resumen

Es posible que las hospitalizaciones y las consultas a la sala de emergencias debidas a angioedema estén en aumento. En este estudio se determinó el patrón de los ingresos hospitalarios por angioedema en el estado de Nueva York para los años 1990 a 2005. Se compararon las hospitalizaciones por angioedema con las hospitalizaciones por otras enfermedades alérgicas agudas en relación con la edad, sexo, raza, comorbilidad y año. Se extrajeron de una base estatal de datos las internaciones que tuvieron como diagnósticos principales el angioedema (ICD-9 código 995.1) y otros trastornos alérgicos agudos (anafilaxia, urticaria o alergia no especificada). Se examinaron gráficamente y detallaron las tendencias entre los grupos comparados. Se presentaron 8 812 hospitalizaciones por angioedema en este período de estudio. El 87% de estas internaciones por angioedema no tuvieron un diagnóstico adicional de urticaria o anafilaxia. En 1990 se observaron 293 hospitalizaciones por angioedema. Estas hospitalizaciones aumentaron progresivamente y en 2005 se presentaron 1 083 internaciones. Por el contrario, hubo 603 hospitalizaciones por anafilaxia en 2005. Los pacientes de raza negra presentaron el 37% de las internaciones por angioedema a pesar de representar menos del 16% de la población del estado. El incremento en las hospitalizaciones por angioedema fue más pronunciado en los pacientes con diagnóstico de hipertensión y los pacientes internados por angioedema fueron constantemente de mayor edad que los pacientes que ingresaron por otros trastornos alérgicos. El análisis multivariado confirmó que la hipertensión, la edad avanzada y la raza negra se asociaban de forma independiente con angioedema. En la actualidad, el angioedema es el trastorno alérgico agudo no asmático más frecuente que conduce a la hospitalización en el estado de Nueva York. Los incrementos continuos de las hospitalizaciones por angioedema pueden estar relacionados con el uso mayor de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Palabras clave: inhibidores de la ECA, hipertensión, SPARCS, angioedema, anafilaxia, admisión hospitalaria, afroamericanos

rarse también que se informe un incremento de las hospitalizaciones y consultas a la sala de emergencias por angioedema. En el sur de Australia se observó un aumento de las internaciones en los hospitales escuela en los años 1985 a 1995, que se asoció con el mayor uso de los inhibidores de la ECA.² Nosotros comunicamos un incremento pronunciado de los ingresos por angioedema en los hospitales para agudos del estado de Nueva York durante los años 1990 a 2003, pero también observamos una disminución leve en el último año comparado con 2002. En este informe, describimos con más detalle las tendencias anuales en las internaciones por angioedema

Recepción: 30/1/2007 - Aprobación: 6/9/2007

Primera edición, www.sicisalud.com: 21/9/2007

Enviar correspondencia a: Robert Y. Lin, Department of Medicine, St. Vincents Hospital-Manhattan-SVCMC, NY 10011, Nueva York, EE.UU.
robert_lin@nymc.edu

Patrocinio: Esta investigación se realizó con fondos propios. El Dr. Lin participó en la recolección, el análisis y la redacción del manuscrito. El Dr. Teitel participó en la recolección de los datos y la redacción del manuscrito.

Tabla 1. Características de la cohorte.

	Angioedema	Alergia no especificada	Urticaria	Anafilaxia
Cantidad de internaciones en todos los años	8 812	1 264	4 758	6 757
Internaciones repetidas en el mismo año (%)	4.0	1.1	0.9	0.8
Edad (media \pm SD)	56.2 \pm 20.7	41.4 \pm 24.2	36.3 \pm 23.9	39.4 \pm 22.9
Duración mediana de la estadía	2	2	2	1
Raza negra (%)	37.2	23.5	13.9	16.5
Hipertensión (%)	54.3	21.9	14.4	18.1
Asma (%)	10.3	9.6	10.5	18.4
Hipertensión, enfermedad cardíaca, renal o diabética (%)	63.5	31.5	23.9	29.8
Muertes (%)	0.5	0.3	0.1	0.7
Laringoscopia/traqueoscopia (%)	5.4	1.3	0.2	1.0
Colocación de tubo endotraqueal (%)	4.2	0.5	0.0	5.6
Medición de gases en sangre arterial (%)	1.8	2.1	1.2	3.4
Ventilación mecánica (%)	2.9	0	0	5.0
BiPAP/CPAP/NIPPV (%)	0.5	0.2	0.0	0.6
Gastos hospitalarios (mediana)	3 280	2 445	2 760	2 757

BiPAP: presión positiva de doble nivel en la vía aérea; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; NIPPV: ventilación no invasora a presión positiva.

hasta 2005 y caracterizamos estos ingresos comparados con aquellos por otras enfermedades alérgicas agudas. También examinamos en este estudio la etnia en el patrón del incremento de las hospitalizaciones por angioedema.

Métodos

Descripción de la base de datos

En este estudio, accedimos a la base de datos SPARCS (*Statewide Planning and Research Cooperative System*) de la forma prescrita. Esta base de datos administrativa⁴ fue establecida por el Departamento de Salud del estado de Nueva York en 1979.⁵ Es obligatoria la comunicación a esta base de datos de todos los ingresos a los hospitales de agudos del estado de Nueva York. Cada registro de un paciente en SPARCS contiene campos de datos que consisten en información demográfica, clínica y económica. Estos campos incluyen diagnósticos principales y no principales, códigos de procedimiento, raza, edad, sexo e información sobre antecedentes étnicos, características de la hospitalización, reembolso esperado, gastos totales, duración de la estadía, condición al ingreso y al alta. Se ingresan los diagnósticos de ICD-9 (*International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification*) y los códigos de procedimiento de ICD-9 (*Common Procedural Terminology* [CPT]) para cada registro. Los conjuntos de datos SPARCS que se emiten no incluyen un identificador que permita rastrear a los pacientes luego del alta o el traslado. Se proporciona mes y año, pero no fecha de nacimiento.

Identificación de los casos seleccionados y caracterización de las variables

Se buscaron en las bases de datos SPARCS para los años 1990 a 2005 (año de alta) los códigos ICD-9 para las distintas categorías de enfermedades alérgicas agudas presentes en el diagnóstico inicial. Se incluyeron cuatro diagnósticos principales de alergia: a) angioedema (ICD-9 995.1), b) alergia no especificada (ICD-9 995.3), c) anafilaxia debida a alimentos (ICD-9 995.60-995.69), no alimentos (ICD-9 995.0) y suero (ICD-9 999.4) y d) urticaria (7 ICD-9 708.0-708.9) (Tabla 1). Estos pacientes fueron

considerados como todos aquellos pacientes internados principalmente por una enfermedad alérgica no asmática aguda y así se formó la cohorte para los análisis descritos con posterioridad.

También se examinaron los diagnósticos para las enfermedades alérgicas no enumeradas como diagnósticos principales y para algunos otros trastornos comórbidos que pueden ser tratados potencialmente con inhibidores de la ECA. Estos trastornos incluyen hipertensión (ICD-9 420.429), nefropatía (ICD-9 580-589) y diabetes mellitus (ICD-9 250). Se examinaron los códigos de las causas de las lesiones para "efecto adverso cardiovascular no especificado en otro sitio" y "efectos adversos de los agentes antihipertensivos", ya que estos ingresos pueden haber estado asociados con el uso de inhibidores de la ECA y por lo tanto pueden haber sido reconocidos como el efecto adverso de un fármaco específico.

La clasificación racial incluida en la base de datos fue: afroamericana, caucásica, asiática-islas del Pacífico, india estadounidense, desconocida y otras. La codificación por antecedentes

étnicos se relaciona con la caracterización de los estadounidenses de origen hispano. Para evaluar si los pacientes fueron internados más de una vez en el mismo año calendario para el mismo diagnóstico principal, analizamos las entradas de las bases de datos para detectar una posible redundancia por coincidencias dentro de los siguientes campos: diagnóstico principal, año y mes de nacimiento, sexo, raza, código postal del paciente y año del ingreso. Las internaciones que coincidían en estos campos fueron consideradas probables ingresos múltiples del mismo paciente en el mismo año calendario.

Se tabularon y compararon algunos procedimientos observados en las internaciones por angioedema con otros agrupamientos de enfermedades alérgicas agudas. Estos incluyeron tratamientos con nebulizador/aerosol, presión positiva de doble nivel en la vía aérea (BiPAP)/presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)/ventilación no invasora a presión positiva (NIPPV), laringoscopia/traqueoscopia, intubación endotraqueal, ventilación mecánica y medición de gases en sangre arterial.

Análisis de los datos

Se realizaron análisis estadísticos con el paquete de software JMP (Versión 5.1, SAS Institute, Cary, NC). Se tabularon las internaciones durante los años 1990 a 2005 y se realizó una representación gráfica de las tendencias de los ingresos de distintos pacientes. Se analizaron las diferencias en las tasas por año para diferentes grupos con un modelo de regresión lineal para todos los efectos, donde el grupo por efecto por año era el elemento de predicción de interés, y el logaritmo de las internaciones anuales, la variable predicha.

Para examinar distintas asociaciones del angioedema para las variables se emplearon modelos de regresión logística multivariada con el uso de las internaciones por angioedema comparadas con las internaciones por enfermedades alérgicas distintas del angioedema como variable dependiente. En este análisis, se utilizaron como cohorte todas las hospitalizaciones por enfermedad alérgica aguda como diagnóstico principal. Las variables examinadas incluyeron urticaria, anafilaxia, otra enfermedad alérgica no especificada, asma, hipertensión, nefropatía, cardiopa-

tía y diabetes mellitus como diagnósticos no principales. También se examinaron edad, antecedentes étnicos, raza, año de internación, residencia en la zona suburbana de Nueva York, tipo de seguro médico esperado y sexo. A excepción del año de internación y de la edad, que fueron consideradas variables continuas, todas las variables independientes fueron consideradas elementos de predicción binarios. Sólo se analizaron los efectos principales.

También se analizó y comparó la caracterización de los costos hospitalarios y la duración de la estadía.

Resultados

Características generales

Se observaron más internaciones por angioedema que por anafilaxia, urticaria o alergia no especificada (Tabla 1). Entre 8 812 internaciones por angioedema, 7 704 (87%) no tuvieron un diagnóstico adicional de anafilaxia, urticaria ni alergia no especificada. Quienientos trece internaciones por angioedema (6%) fueron en pacientes menores de 18 años. En los niños, fueron más las internaciones por anafilaxia y por urticaria que por angioedema. La edad promedio de los pacientes con angioedema fue mayor que la de los pacientes que ingresaron con otras enfermedades alérgicas (Tabla 1). De las internaciones por angioedema, 5 423 (62%) fueron mujeres. Entre los ingresos, 4 132 (47%) fueron pacientes de caucásicos, 3 275 (37%) afroamericanos, 403 ingresos fueron de "raza desconocida" y 897, "otras razas". Las internaciones por angioedema tuvieron una prevalencia de hipertensión mucho más alta que aquellas por otras enfermedades alérgicas (Tabla 1). Por otra parte, el asma fue más prevalente en la urticaria y la anafilaxia que en el angioedema (Tabla 1). Setecientos sesenta y tres internaciones por angioedema (20%) tuvieron otro diagnóstico de diabetes mellitus y 1 199 (14%) presentaron diagnósticos adicionales de cardiopatía isquémica. Estas enfermedades fueron más prevalentes en las internaciones por angioedema comparadas con aquellas por otras enfermedades alérgicas (no se muestran los datos). El 61% de las internaciones por angioedema presentó diagnóstico de enfermedad renal, cardíaca, hipertensiva o diabética (o combinaciones de éstas) (Tabla 1). Para el año 2005, en 249 internaciones por angioedema (casi un 25%) se codificó un efecto adverso de un agente cardiovascular o antihipertensivo.

Casos anuales

Se observó un aumento global de las internaciones por angioedema durante el período en estudio (Figura 1). La tasa de aumento para los pacientes afroamericanos fue mayor que para los de raza blanca o aquellos no codificados como afroamericanos ($p < 0.0001$). Sobre la base de los datos del censo decenal de los Estados Unidos,^{6,7} la tasa de hospitalizaciones por angioedema en los pacientes de raza negra fue de 2.9 ingresos por 100 000 personas comparada con una tasa de hospitalizaciones para el año 2000 de 11.6 ingresos por 100 000 personas. En los pacientes de raza blanca, la tasa de internaciones por angioedema en 1990 fue de 1.38 por 100 000 personas, comparada con la tasa de ingresos de 2.02 por 100 000 para el año 2000. La estratificación según la presencia o

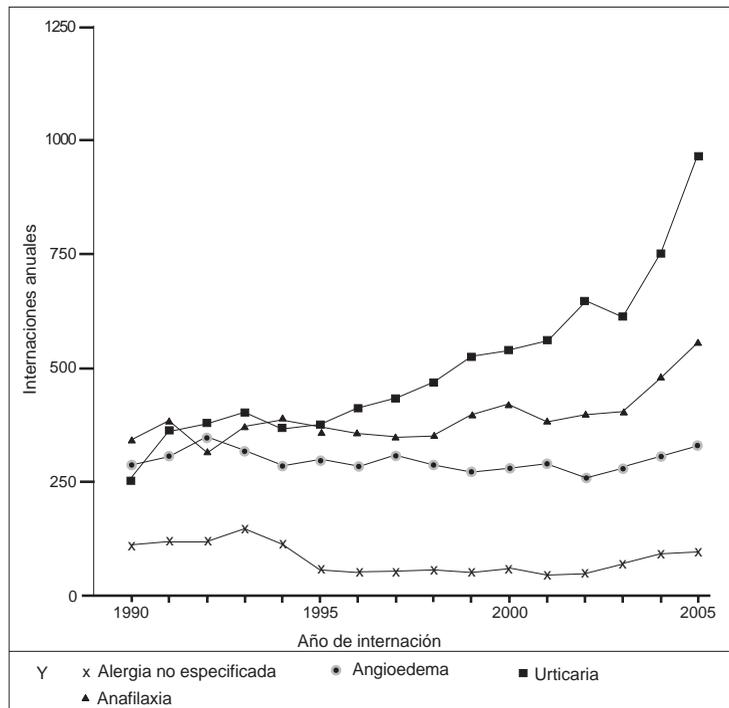


Figura 1. Internaciones por enfermedades no asmáticas agudas.

ausencia de hipertensión (Figura 2) también mostró un incremento mayor en la tasa de internaciones por angioedema para los pacientes de raza negra. El análisis de los ingresos por angioedema en los que la urticaria no fue un diagnóstico mostró resultados similares (datos no mostrados). Los incrementos en las internaciones por angioedema, que tenían un código para hipertensión, fueron mayores que en aquellas sin hipertensión (Figura 2). Para todos los años estudiados, la edad mediana de los ingresos por angioedema fue consistentemente mayor en comparación con los ingresos sin angioedema. Los códigos de lesiones que indicaron efectos adversos de agentes antihipertensivos o agentes cardiovasculares no especificados en otro sitio aumentaron con el tiempo en las internaciones por angioedema pero no en aquellas por anafilaxia (no se muestran los datos).

Factores multivariados asociados con las internaciones por angioedema

Cuando se analizaron todos los casos internados con un trastorno alérgico agudo en los análisis multivariados para variables clínicas asociadas con las internaciones por angioedema se observaron varios efectos independientes. Los diagnósticos adicionales de urticaria, alergia no especificada, anafilaxia y asma se asociaron con una probabilidad menor de internación por angioedema ($p < 0.0001$ para todas las variables). Por otro lado, la raza negra, la hipertensión, el año de internación más tardío en el calendario (año más reciente) y la edad mayor se asociaron con mayor probabilidad de un ingreso por angioedema ($p < 0.0001$ para todas las variables). Cuando fueron ajustados para las variables significativas (que incluyeron edad, año, hipertensión y presencia de otra enfermedad alérgica), los pacientes internados con una enfermedad alérgica aguda mostraron mayor probabilidad de presentar angioedema como diagnóstico principal cuando eran afroamericanos (OR 2.3, IC 95% 2.1-2.5) o hipertensos (OR 2.3, IC 95% 2.1-2.5).

Cuando se excluyeron las probables hospitalizaciones repetidas en el mismo año, se obtuvieron los mismos resultados (no se muestran). Para examinar si las hospitali-

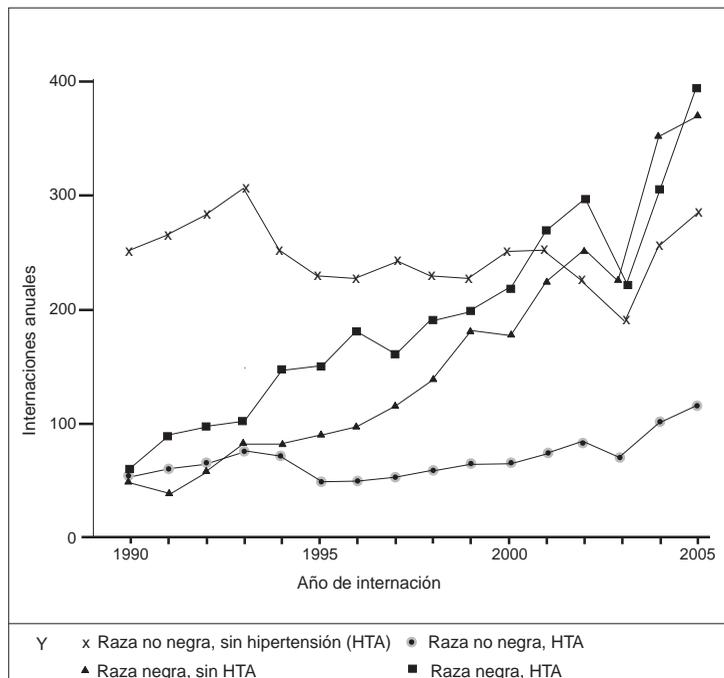


Figura 2. Internaciones por angioedema en pacientes de raza negra y de otras razas, con hipertensión y sin ella.

zaciones por angioedema que también tuvieron un diagnóstico de urticaria afectaban los análisis, se consideraron modelos de regresión logística que excluían estos casos. Se obtuvieron resultados similares. Además, cuando se compararon los casos de angioedema sin urticaria con las hospitalizaciones por todas las otras enfermedades alérgicas (el angioedema con urticaria se agrupó con los ingresos por otras enfermedades alérgicas), se observaron efectos de predicción similares. El reembolso esperado por medio de Medicaid, Medicare o autopago, los antecedentes étnicos, el sexo, el mes, el día de la semana, la estación y la presencia de nefropatía, cardiopatía o diabetes mellitus no tuvieron otros efectos importantes.

Características de la utilización y gastos hospitalarios

La duración mediana de la estadía en los pacientes con angioedema fue de 2 días, con un gasto hospitalario total medio de 3 280 dólares (Tabla 1). Este monto de gastos fue mayor que en las internaciones por otras enfermedades alérgicas (Tabla 1). Hubo más casos de angioedema caracterizados como probables ingresos repetidos en el mismo año comparados con otras enfermedades alérgicas (4% y 1%).

La laringoscopia/traqueoscopia fue codificada más en las internaciones por angioedema que en aquellas por otras categorías de enfermedades alérgicas (Tabla 1). Se observaron proporciones similares de ingresos por angioedema con codificación para laringoscopia/traqueoscopia que también tenían diagnóstico de hipertensión, comparados con los ingresos por angioedema en los que se realizó este procedimiento y no se presentaba hipertensión (no se muestran los datos). Se codificó con mayor frecuencia ventilación mecánica, BiPAP/CPAP/NIPPV y colocación de un tubo endotraqueal en las internaciones por angioedema y anafilaxia que en aquellas por urticaria y alergia no especificada (Tabla 1).

Discusión

Este estudio confirma que el angioedema es el trastorno alérgico no asmático más frecuente que produce hos-

pitalización en el estado de Nueva York, y que la tasa de hospitalización sigue creciendo. Esto se contrapone a los hallazgos en el Reino Unido, donde el choque anafiláctico, la alergia alimentaria y la urticaria presentaron tasas más altas de hospitalizaciones que el angioedema en el período 2000-2001.⁸

En el examen de los subgrupos, observamos que los aumentos de los casos de angioedema eran mayores en los pacientes con un diagnóstico adicional de hipertensión. Dado que en este estudio no se obtuvo información acerca de si la codificación de las internaciones para hipertensión representaba en realidad a los pacientes que recibían inhibidores de la ECA, no es posible relacionar definitivamente la asociación entre angioedema e hipertensión con el uso de los inhibidores de la ECA. Sin embargo, un estudio nacional sobre el uso de agentes antihipertensivos⁹ observó que en el año 2002 el 30% de las prescripciones de antihipertensivos fueron inhibidores de la ECA, lo que sugirió que el tratamiento con estos agentes sigue siendo muy prevalente en los pacientes hipertensos. En nuestro estudio, una propor-

ción mayor de ingresos por angioedema presentó efectos adversos atribuibles a agentes cardiovasculares no especificados en otro sitio/agentes antihipertensivos comparada con los observados con las hospitalizaciones por otras enfermedades alérgicas agudas. Esto sugeriría que los inhibidores de la ECA estuvieron implicados por lo menos en algunas de estas hospitalizaciones.

Se observó un incremento en las internaciones por angioedema en pacientes de afroamericanos incluso cuando se excluyeron las hospitalizaciones por hipertensión. Esto implica que factores distintos de los inhibidores de la ECA pueden estar promoviendo el angioedema en los pacientes de raza negra. Desde 1990 a 2000 hubo un aumento de 2.57 en los ingresos por angioedema en el estado de Nueva York en los pacientes de raza negra, comparado con un aumento de 1.45 veces en los pacientes estadounidenses de otras razas. Los datos del censo de los Estados Unidos muestran que los aumentos en la población de raza negra y otras razas en el estado de Nueva York fueron similares (5.5% y 5.47%, respectivamente) durante esta década^{8,9} con un 15% a 16% de habitantes de raza negra tanto en 1990 como en 2000. Por lo tanto, los incrementos en las internaciones por angioedema y las diferencias raciales no pueden ser explicados solamente sobre la base de los cambios en la población.

Nuestro estudio mostró que las proporciones probables de hospitalizaciones repetidas eran mayores en el angioedema que en la anafilaxia o las otras enfermedades alérgicas agudas. Este hallazgo tiene implicancias con relación a la posible prevención de algunas de estas hospitalizaciones repetidas por angioedema, ya sea por los cambios en la medicación antihipertensiva o la profilaxis con agentes antialérgicos. Los costos de la hospitalización en las internaciones por angioedema fueron mayores que en aquellas por otras enfermedades alérgicas, probablemente en parte debido a las comorbilidades y a la edad mayor de estos pacientes. Un enfoque fue claramente el manejo de la vía aérea, como lo demuestra la mayor cantidad de pacientes codificados para laringoscopia/traqueoscopia entre los ingresos por angioedema.

La edad mayor asociada con las internaciones por angioedema no fue explicada totalmente sobre la base de las comorbilidades asociadas, como lo demuestra el análisis multivariado que muestra un efecto importante de la edad después del ajuste para una comorbilidad frecuente, la hipertensión. En un estudio australiano de 40 pacientes con angioedema, la edad promedio fue de 55 años.² Se observó una edad mayor para el angioedema asociado con inhibidores de la ECA (edad media 68 años) comparado con el angioedema no asociado con estos agentes (edad media 37 años). En un estudio australiano¹⁰ de internaciones por angioedema (sala de emergencias u hospital), también se observó una edad media mayor (67 años) en los pacientes que recibían inhibidores de la ECA, comparados con los pacientes que presentaron angioedema y no recibían esos agentes (edad media 40 años). En nuestro estudio, los pacientes con angioedema y diagnóstico de hipertensión tuvieron una edad media de 65 años, la cual es comparable a las edades asociadas con los inhibidores de la ECA comunicadas en Austria y Australia. Sin embargo, la edad media de las internaciones por angioedema sin hipertensión fue de 46 años, mayor que los casos de angioedema sin inhibidores de la ECA comunicados en Austria y Australia. Es posible que los estudios de origen austríaco y australiano tuvieron un grupo de menor edad porque incluyeron ingresos del departamento de emergencias y hospitalizaciones. La atopia se suele asociar con un grupo de menor edad¹¹ con un patrón más robusto de respuesta de los linfocitos T auxiliares tipo 2.^{12,13} Algunos estudios de epidemiología de la anafilaxia mostraron edades medias en los últimos años de la tercera década o comienzos de la cuarta.^{14,15} La edad media para la anafilaxia en nuestro estudio fue de 39.4 años, coherente con estas observaciones. Es posible que el angioedema (el cual fisiopatológicamente está relacionado más con las vías de la cinina que con la IgE) no tenga las mismas asociaciones que otros trastornos atópicos. Herkner y cols.¹⁰ mostraron una correlación negativa entre los ante-

cedentes de atopia y los ingresos por angioedema asociado con inhibidores de la ECA, coherente con esta idea. En un estudio del departamento de emergencias de un hospital, Gabb y col.² también observaron hallazgos similares en Australia.

Sólo una pequeña proporción de las internaciones por angioedema tuvo una codificación adicional por urticaria. En la urticaria crónica, la incidencia de angioedema es de hasta un 40%.¹⁶ Esto sugeriría que los ingresos por angioedema observados en este estudio no fueron casos de urticaria crónica que tenían angioedema asociado. Es posible que los casos de angioedema representaran casos de anafilaxia. Sin embargo, sólo el 10% de los casos de angioedema presentó un diagnóstico adicional de enfermedad alérgica aguda. Hasta lo que sabemos se trata de uno de los estudios más grandes de angioedema comunicados.

La base de datos SPARCS fue establecida primariamente para examinar la utilización y los patrones económicos de los hospitales del estado de Nueva York. Aunque la exactitud de la codificación es un tema sujeto a variaciones, no existe ninguna razón para asumir un sesgo sistemático en relación con ningún tipo particular de codificación. A pesar de algunas inexactitudes probables en la codificación, el análisis de la base de datos SPARCS se ha utilizado en muchas publicaciones¹⁷⁻²⁹ durante la última década para definir patrones y resultados clínicos específicos. En este estudio, se observaron claramente distintos patrones raciales y clínicos relacionados con las internaciones por angioedema y otras enfermedades alérgicas agudas.

En resumen, el angioedema es actualmente la categoría más frecuente como motivo de hospitalización por las enfermedades alérgicas no asmáticas agudas en el estado de Nueva York. En la gran mayoría de los pacientes, los ingresos por angioedema no se asocian con urticaria. Estas hospitalizaciones suelen darse en pacientes de edad mayor, raza negra e hipertensos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

- Vleeming W, Van Amsterdam JG, Stricker BH, et al. ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 18(3):171-88, 1998.
- Gabb GM, Ryan P, Wing LM, et al. Epidemiological study of angioedema and ACE inhibitors. *Aust N Z J Med* 26(6):777-82, 1996.
- Lin RY, Cannon AG, Teitel AD. Pattern of hospitalizations for angioedema in New York between 1990 and 2003. *Ann Allergy Asthma Immunol* 95(2):159-66, 2005.
- Statewide Planning and Research Cooperative System (accessed September 21, 2004) www.health.state.ny.us/nysdoh/sparcs/sparcs.htm.
- Quan JM. SPARCS: the New York State health care data system. *J Clin Comput* 8(6):255-63, 1980.
- DP-1. Profile of General Demographic Characteristics: 2000 Data Set: Census 2000 Summary File 1 (SF 1) 100-Percent Data Geographic Area: New York (accessed September 21, 2004)
- DP-1. General Population and Housing Characteristics: 1990 Data Set: 1990 Summary Tape File 1 (STF 1) - 100-Percent data Geographic Area: New York (accessed September 21, 2004)
- Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, et al. Burden of allergic disease in the UK: secondary analyses of national databases. *Clin Exp Allergy* 34(4):520-6, 2004.
- Stafford RS, Finkelstein SN, Cockburn IM et al. Alehegn. National Trends in antihypertensive prescribing patterns, 1990-2002. *J Gen Intern Med* 18[suppl 1]:157, 2003.
- Herkner H, Temmel AF, Mullner M, et al. Different patterns of angioedema in patients with and without angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Wien Klin Wochenschr* 113(5-6):167-71, 2001.
- Barbee RA, Lebowitz MD, Thompson HC, et al. Immediate skin-test reactivity in a general population sample. *Ann Intern Med* 84(2):129-33, 1976.
- Umetsu DT, McIntire JJ, Akbari O, et al. Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. *Nat Immunol* 3(8):715-20, 2002.
- Woodfolk JA, Platts-Mills TA. The immune response to intrinsic and extrinsic allergens: determinants of allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 129(4):277-85, 2002.
- Helbling A, Humi T, Mueller UR, et al. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 34(2):285-90, 2004.
- Yocum MW, Khan DA Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey. *Mayo Clin Proc* 69(1):16-23, 1994.
- Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 114(3):465-74, 2004.
- Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, et al. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: analysis of a comprehensive New York state patient database. *Ophthalmology* 111(7):1317-25, 2004.
- Reilly JJ, Chin B, Berkowitz J, et al. Use of a statewide administrative database in assessing a regional trauma system: the New York City experience. *J Am Coll Surg* 198(4):509-18, 2004.
- Anderson PL, Arons RR, Moskowitz AJ, et al. A statewide experience with endovascular abdominal aortic aneurysm repair: rapid diffusion with excellent early results. *J Vasc Surg* 39(1):10-9.
- Kurki TS, Kataja M, Reich DL. Emergency and elective coronary artery bypass grafting: comparisons of risk profiles, postoperative outcomes, and resource requirements. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 17(5):594-7, 2003.

Efectos antioxidantes de una mezcla de principios activos de origen natural con actividad potencial en el tratamiento del vitiligo

Antioxidant effect of a mixture of natural origin with potential use in vitiligo

Janeth Elizabeth Rojas-Urdaneta, Columnista Experta de SIIC
Directora de Investigación, Casa de Representaciones de Productos Farmacéuticos Jericó C.A., Maracaibo, Venezuela
Gregorio Martínez Sánchez, Doctor en Ciencias Farmacéuticas, Universidad de La Habana, La Habana, Cuba
Nubia Fernández Hernández, Máster en Ciencias Farmacológicas, Universidad de La Habana, La Habana, Cuba

Abstract

Oxidative stress has been proposed as a part of the pathological mechanisms of melanocyte degradation in vitiligo. It has been demonstrated a redox disruption in affected areas. New therapeutically approach based on these facts has been proposed recently. A novel combination of natural extracts (Pimenta racemosa, Cucumis melo, and Citrus aurantifolia) has been successfully tested in a double blind clinical assay in vitiligo. In the present manuscript it has been tested this mixture in in vitro assays, basically in the inhibition of phospholipids oxidation and related assays on redox mediator, involving in vitiligo physiopathology. The sample showed an antioxidant effect when assayed on spontaneous lipid peroxidation test in phospholipids. In addition the extract acted as a scavenger of H₂O₂ and free radicals, in particular hydroxyl radical by a mechanisms involving iron quenching. A photoprotective effect of the sample has been also demonstrated. In summary, our results shown that the modification of melanocyte redox environment may explain, at least in part, the favorable clinical effects of this natural combination in vitiligo.

Key words: oxidative stress, *Cucumis melo*, *Citrus aurantifolia*, *Pimenta racemosa*, vitiligo, antioxidant



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

Introducción

Son numerosos los fenómenos que se proponen para explicar el origen del vitiligo. La falta de pigmentación cutánea en estas personas puede ser debida a múltiples factores que ocasionan la disfunción o la destrucción de los melanocitos. Esta complejidad de factores sugiere que el vitiligo es un síndrome más que una enfermedad definida, cuya etiología exacta se desconoce.

Resultados de estudios recientes proponen que el estrés oxidativo podría ser un fenómeno importante en la fisiopatología del vitiligo, ya que se demostró un desequilibrio tisular del sistema oxido-reducción, con la consiguiente producción de radicales libres,¹⁻⁶ que conduce a la lesión del melanocito. La acumulación de peróxido de hidrógeno en la epidermis de pacientes con vitiligo y la dismi-

Resumen

Se ha propuesto que el estrés oxidativo estaría involucrado en la patogénesis de la degeneración del melanocito en el vitiligo, donde se ha demostrado un desequilibrio tisular del sistema oxido-reducción. Estos hallazgos han promovido la utilización de nuevos tratamientos que contribuyan al equilibrio de antioxidantes en la epidermis afectada. Una nueva formulación de origen vegetal que contiene extractos de *Pimenta racemosa*, *Cucumis melo* y *Citrus aurantifolia* fue estudiada en un ensayo clínico experimental, aleatorizado y a doble ciego en pacientes con vitiligo vulgar estable con resultados satisfactorios. En el presente trabajo se evaluó la mezcla de principios activos en modelos experimentales *in vitro*, básicamente sus efectos antioxidantes sobre los fosfolípidos de membrana y sobre mediadores redox de interés en la fisiopatología del vitiligo. El extracto ensayado posee efectos inhibitorios de la peroxidación lipídica espontánea de fosfolípidos. Presenta actividad catalítica frente al H₂O₂ y actividad secuestradora de radicales libres, particularmente del radical hidroxilo, uniéndose al hierro, de forma que impide la formación de este radical. Adicionalmente, posee efectos fotoprotectores. Dados estos resultados, parece probable que el efecto observado en la clínica para esta combinación de principios activos naturales esté mediado por la mejora del sistema redox del entorno del melanocito.

Palabras clave: antioxidantes, estrés oxidativo, *Cucumis melo*, *Citrus aurantifolia*, *Pimenta racemosa*, vitiligo

nación significativa de la enzima catalasa trae como consecuencia que la capacidad de los melanocitos para sintetizar melanina disminuya o se pierda.⁸

Estos hallazgos aportan una nueva visión sobre la enfermedad, sobre la base de que los melanocitos no desaparecen sino que están funcionalmente anulados. Es por lo anterior que surge un nuevo concepto terapéutico basado en lograr un equilibrio de antioxidantes en la epidermis afectada que pueda revertir el estado no funcional de los melanocitos.

Una nueva formulación de origen natural cuyos principios activos provienen básicamente de extractos vegetales de *Pimenta racemosa*, *Cucumis melo* y *Citrus aurantifolia* fue recientemente ensayada en pacientes con vitiligo. La formulación en crema de estos extractos vegetales se estudió en un ensayo clínico experimental, aleatorizado y a doble ciego en 100 pacientes con vitiligo vulgar estable y se demostró un incremento de la pigmentación, tanto en la zona acrómica seleccionada como en áreas distantes en función del tiempo de tratamiento.⁷ La actividad antioxi-

Recepción: 18/10/2007 - Aprobación: 14/4/2008
Primera edición, www.siic.salud.com: 21/4/2008

Enviar correspondencia a: Janeth Elizabeth Rojas-Urdaneta, Casa de Representaciones de Productos Farmacéuticos Jericó C.A., Maracaibo, Venezuela
rujaneth@yahoo.com

Tabla 1. Captura de radicales libres de la mezcla de principios activos.

Ensayo	Muestra	Concentración (%)	Resultado
			Decoloración (%)
DPPH	Control Rutina	3.7	60 ^a
	Mezcla p.a.	2.5	24 ^b
		5	51 ^c
		10	87 ^d
		20	92 ^e
Secuestro radical ·OH			Inhibición de la formación de PRATB (%)
	Blanco (H ₂ O)	-	-
	Control DMSO	0.002	69 ^a
	Mezcla p.a.	0.05	85 ^b
		0.025	70 ^a
		0.005	57 ^c
		0.0025	48 ^d

Resultado de la media de tres experimentos con varianza entre ellos menor del 5%. Valores con letras diferentes como supraíndice difieren significativamente $p < 0.05$ dentro del mismo ensayo. DPPH: 2,2-difenil-1-picril hidrazilo; DMSO: dimetilsulfóxido; PRATB: productos reactivos con el ácido tiobarbitúrico.

dante de sus componentes es parte de los mecanismos de acción que se atribuyen a la efectividad clínica de esta combinación.

De acuerdo con estos antecedentes, el propósito de esta investigación es estudiar en modelos experimentales *in vitro* los efectos antioxidantes/prooxidantes de extractos de *Pimenta racemosa*, *Cucumis melo*, *Citrus aurantifolia* y su combinación, sobre especies reactivas de oxígeno (ERO) de interés en la fisiopatología del vitiligo y sobre los fosfolípidos de membrana.

Materiales y métodos

Todos los ensayos se realizaron en el Centro de Estudios para las Investigaciones y Evaluaciones Biológicas (CEIEB), en el Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL), de la Universidad de La Habana, Cuba.

Las plantas objeto de esta investigación fueron identificadas desde el punto de vista botánico, para lo cual muestras de ellas fueron herborizadas y contrastadas con ejemplares de un herbario de referencia. Se colectaron los frutos de *Cucumis melo* y *Citrus aurantifolia* y las hojas de *Pimenta racemosa* en las regiones de Maracay y Valencia (Estados Aragua y Carabobo, respectivamente, de Venezuela) entre los meses de febrero y marzo de 2007. Los extractos acuosos de los principios activos se conservaron en refrigeración (4 °C) hasta el momento del ensayo. La mezcla de extractos que se utilizó en los ensayos de la actividad antioxidante guardó las mismas proporciones que las descritas en la formulación experimental del fitomedicamento (patente solicitada).

Actividad enzimática

La actividad de la enzima catalasa se siguió mediante la variación de la D.O. ($\lambda = 240$ nm) que tiene lugar durante la descomposición del H₂O₂ por acción de la enzima. La actividad enzimática se siguió a 25°C y pH 7.0, expresada en U/l·min.⁹

Capacidad secuestradora del radical hidroxilo

Se basó en la generación de radicales OH por la reacción entre Fe³⁺-EDTA, H₂O₂, ácido ascórbico y la detección de los daños que éste origina al azúcar 2-desoxi-d-ribosa. Los productos de degradación de la desoxirribosa reaccionan con el ácido tiobarbitúrico (TBA) a pH bajo, rinden en

romógeno. El extracto a ensayar, colocado en el medio de reacción, compite por el OH.¹⁰

Capacidad secuestradora de 2,2-difenil-1-picril hidrazilo (DPPH)

Consistió en la medición a 517 nm de la reducción del radical libre estable DPPH. La absorbancia característica de este radical posee un color violeta intenso y disminuye en presencia de un antioxidante; se cuantificó la capacidad de captura de radicales libres de los extractos mediante la determinación del grado de decoloración que provocaron en una solución etanólica de DPPH.¹¹

Capacidad reductora de hierro férrico (FRAP)

Consistió en medir la capacidad de la muestra para reducir el hierro férrico a ferroso. A un pH bajo se colocó en el medio de reacción el complejo Fe³⁺-TPTZ (2,4,6-tripiridil-s-triazina), este complejo en presencia de agentes reductores se reduce a Fe²⁺-TPTZ que desarrolla un color azul intenso con un máximo de absorción a 593 nm. Las condiciones del ensayo favorecieron la reducción del complejo y se ajustaron para que la formación de color sólo ocurriera por efecto de la muestra que se añadió y no por artefactos. Los estudios se realizaron estableciendo comparaciones con una solución patrón de vitamina C.¹⁰

Efecto inhibidor de la peroxidación lipídica en homogeneizado de cerebro

Se utilizaron ratas Sprage-Dawley macho de 200-250 g procedentes del Centro para la Producción de Animales de Laboratorio (Bejucal, La Habana), avaladas con certificado de salud según examen bacteriológico, virológico, parasitológico y patológico. Los cerebros se obtuvieron luego de anestesiar a las ratas con uretano, 10 mg/kg de peso, y exponer la cavidad torácica y abdominal para ser perfundida con NaCl 0.9%. En homogeneizador de cuchillas (Edmun Buller, Alemania) se homogeneizaron 10 g de cerebro en solución amortiguadora salina 50 mM pH 7.00 durante 15 min a 1 000 g. Para la determinación se utilizó el homogeneizado diluido y se añadió la muestra en diferentes proporciones, se incubó 60 min a 37°C y se determinó la concentración de malonilaldehído (MDA) como medida de la oxidación de fosfolípidos de membrana.

La concentración de MDA en el homogeneizado de cerebro se determinó por el método de Esterbauer y Cheeseman, basado en la reacción de MDA con N-metil-2-fenilindol a 45°C, la cual genera un cromóforo estable que absorbe a 586 nm.¹³ El contenido total de proteínas se determinó por el método de Bradford,¹⁴ que emplea como cromógeno azul brillante de Coomassie G-60. Para el cálculo de las concentraciones se empleó una curva de calibración que usó como sustancia de referencia albúmina de suero bovino.

Todos los reactivos empleados fueron de calidad analítica y provenían de los laboratorios Sigma (St. Louis, EE.UU.). Para el manejo y cuidado de los animales de laboratorio se siguieron los procedimientos éticos institucionales que están en correspondencia con las normativas éticas internacionales. A tales efectos se obtuvo la aprobación del comité de ética del Instituto (CEIEB-IFAL) para el desarrollo del protocolo.

Se calcularon diferentes parámetros descriptivos para las variables analizadas (media y desviación estándar, para los valores paramétricos, y mediana, valor mínimo y máximo, para los valores no paramétricos). Para comparar los tratamientos experimentales, teniendo en cuenta la varia-

ble en cuestión, se utilizó un ensayo de homogeneidad de varianza (ensayo de Levene) y posteriormente un ANOVA de clasificación simple y el ensayo de Duncan o el ensayo de Kruskal-Wallis, seguido del ensayo de Dunet para determinar las diferencias entre tratamientos. Se establecieron los criterios de correlación entre las variables. Los datos se procesaron utilizando el paquete estadístico Statistica (versión 6) para Windows®.

Resultados

Con la finalidad de detectar picos de interés analítico en la mezcla de principios activos se procedió a la obtención de espectros en la región UV-visible (200-900 nm). Los picos de mayor interés se encontraron en la región ultravioleta. Las mayores absorbancias se localizaron en 226 nm con 2.518; 254 nm con 1.820 y a 322 nm con 0.926 (10 µl de muestra en 1.5 ml de solución amortiguadora fosfato). Por otra parte, no se encontraron compuestos con valores de absorbancias relevantes en la zona de 400 a 900 nm.

La actividad catalasa fue de 180 U/mg de proteínas. La evaluación de la capacidad de captura de radicales libres (Tabla 1) mostró que en el ensayo de DPPH la concentración de la mezcla que alcanza un 50% de decoloración de DPPH fue de 5.6%, estos valores de actividad estuvieron muy próximos al detectado para el compuesto tomado como referencia (rutina). La relación entre la concentración y el porcentaje de decoloración fue lineal ($r = 0.86$, $p < 0.05$). Para el secuestro de radicales OH la concentración inhibitoria media fue de 0.0026%, muy cercana al del compuesto tomado como referencia (dimetilsulfóxido). La relación entre la concentración y el efecto protector de la desoxirribosa fue lineal ($r = 0.96$, $p < 0.01$).

Se observó una correspondencia lineal ($r = 0.98$, $p < 0.001$) entre la concentración de extracto y su actividad reductora de hierro (Tabla 2). Teniendo en cuenta la proporción en que se utiliza la mezcla de estos principios activos en la formulación usada en el tratamiento del vitiligo, la capacidad reductora equivalente a ácido ascórbico se calculó en 200 µM. De igual modo se apreció una correlación exponencial ($r = 0.75$, $p < 0.05$) entre el incremento de la concentración de la mezcla de principios activos y la inhibición de la peroxidación (Tabla 2) de fosfolípidos aislados de cerebro.

Discusión

Aunque el estudio espectroscópico de la mezcla de principios activos se realizó con el objetivo de definir las zonas de posible interferencia con los ensayos posteriores, se destaca la amplia área de cobertura en la absorbancia de las radiaciones UV desde 200 a 340 nm, a una dilución de 1/150. La protección UV que puede ejercer esta mezcla en las regiones UVB (280 a 320 nm) y UVA corta o II (320-340 nm) podría contribuir al efecto terapéutico observado para este extracto. La exposición a radiaciones UVA y UVB se ha utilizado en el tratamiento del vitiligo, sin embargo su efectividad real según los ensayos clínicos es baja (ej. sólo el 8% de los pacientes tratados con UVA repigmentan en un 90% y la pigmentación es tenue y no homogénea).¹⁵ Por otra parte, los tratamientos con UVB originan efectos adversos como quemaduras, prurito y xerodermia.¹⁶ De acuerdo con la valoración del comportamiento fotoprotector del extracto ensayado es evidente que los efectos de repigmentación que ejerce no se deben a la exposición UV, lejos de ello, la protección de la piel de estos factores generadores de estrés oxidativo en zonas donde los mecanismos naturales de fotoprotección (melanina) están

Tabla 2. Capacidad reductora de hierro e inhibición de la peroxidación lipídica de la mezcla de principios activos.

Ensayo	Muestra	Concentración (%)	Resultado
			Capacidad reductora equivalente a ácido ascórbico (µM)
FRAP	Mezcla p.a.	100	498.9 ^a
		50	220.2 ^b
		25	125.6 ^c
		20	136.2 ^d
		15	128.2 ^e
Oxidación de fosfolípidos			Inhibición de la peroxidación (%)
	Control Trolox	10 µM	45 ^a
	Mezcla p.a	100	34 ^b
		50	32 ^b
		25	28 ^c
		12.5	18 ^d
		10	13 ^d

Resultado de la media de tres experimentos con varianza entre ellos menor del 5%. Valores con letras diferentes como supraíndice difieren significativamente $p < 0.05$ dentro del mismo ensayo. Trolox: 2-carboxi-2,5,7,8-tetrametoxi-6 cromanol.

deficientes, podrían contribuir a la recuperación redox de los melanocitos no funcionales.

En estudios recientes se planteó que el estrés oxidativo está involucrado en la patogénesis del vitiligo estable y activo, comprobándose el desequilibrio acentuado o el deterioro del sistema antioxidante.^{2,6} La evaluación de la actividad antioxidante de la mezcla de principios activos fue realizada *in vitro* luego de un estudio clínico previo donde se obtuvo un 90% de efectividad en cuanto al incremento de la cantidad de puntos clínicos de pigmentación.⁷

En la valoración del extracto ensayado se encontró actividad secuestradora de peróxido de hidrógeno, lo que puede estar dado por la presencia de catalasa u otras enzimas con actividad similar a ella. Se sabe que el peróxido de hidrógeno afecta la pigmentación de la piel por óxido-reducción¹⁷ y se ha demostrado que en la epidermis de pacientes con vitiligo hay disminución de la actividad catalasa asociada a una mayor concentración de peróxido de hidrógeno.^{5,18-19} Por otra parte, diversos estudios hallaron que la actividad catalasa en suero no está afectada al comparar suero de pacientes normales y con vitiligo; sin embargo, los tratamientos más recientes incluyen la pseudocatalasa para favorecer la pigmentación.^{18,20}

Se ha comprobado además que la catalasa reduce de manera significativa y selectiva la muerte de los melanocitos que provienen de pacientes con vitiligo, reforzando el papel del estrés oxidativo en la patogénesis de esta enfermedad.²¹ La remoción del H₂O₂ parece tener un papel trascendental en esta patología, por ejemplo en la eliminación de H₂O₂ por pseudocatalasa PC-KUS normaliza y activa la expresión de la proteína butil-colinesterasa (sumamente afectada en pacientes con vitiligo activo).²² Se conoce adicionalmente que la ruta de la pro-opiomelanocortina derivada de péptidos (POMC) ejerce funciones reguladoras relacionadas con la pigmentación. La POMC se encuentra en muy bajas concentraciones en pacientes con vitiligo y es afectada esencialmente por las altas concentraciones de H₂O₂ que están presentes en la piel del paciente con vitiligo (10⁻³ M).¹⁷

Teniendo en cuenta los elementos anteriores y el potente efecto secuestrador de H₂O₂ de la mezcla de principios activos, parece probable que parte importante de los mecanismos por los cuales ésta ejerza su efectividad clínica sea por esta vía.

En relación con la actividad de captura de radicales libres, se apreció que la mezcla de principios activos fue efectiva en la captura del radical DPPH, con una actividad similar al flavonoide de referencia (rutina), a esta actividad contribuyen todos los extractos analizados (datos no mostrados), aunque el extracto con actividad más potente fue el de *Pimenta racemosa*. El radical OH es el radical libre más lesivo para las moléculas biológicas. Se forma esencialmente a partir de O_2^- y H_2O_2 a través de las reacciones de Haber-Weiss y Fenton; éstas requieren trazas de metales de transición como catalizadores. En este caso el hierro tiene un papel protagónico *in vivo*. Para el OH no existen sequestradores específicos *in vivo*, de modo que es capaz de reaccionar con proteínas, ADN, ácidos grasos poliinsaturados de membranas y casi todas las moléculas biológicas con las que contacta. Los resultados de la determinación de la capacidad sequestradora de este radical mostraron un efecto dependiente de la concentración e indican que unido al resultado del ensayo de DPPH, parte del mecanismo de acción de esta mezcla de principios activos transita con la captura de radicales libres, en este particular OH.

Los ensayos *in vitro* permiten un acercamiento al mecanismo de acción antioxidante de los compuestos que se investigan; sin embargo, se conoce que *in vivo* éstos pueden resultar más complejos. Por ejemplo, el propio caso de la curcumina y la tetrahidrocurcumina (probablemente presentes en la mezcla de principios activos por contener extracto de *Cucumis melo*) se demostró *in vivo* que sequestran radicales libres que se generan durante la hiperglucemia e inducen enzimas antioxidantes (que incluyen enzimas detoxificadoras como la glutatión-S transferasa).²³

El efecto reductor de los antioxidantes del Fe^{3+} a Fe^{2+} es típico de sustancias como el ácido ascórbico. El método FRAP permitió conocer el potencial reductor de los principios activos y su equivalencia con el poder reductor del ácido ascórbico. Como pudo apreciarse, la mezcla de principios activos tiene una importante actividad reductora. El

potencial reductor de los extractos que componen la mezcla de principios activos se comportó de la forma siguiente: *Pimenta racemosa* > *Cucumis melo* > *Citrus aurantifolia* (datos no mostrados).

En los homogeneizados de cerebro tiene lugar un proceso de autooxidación enzimática debido a su riqueza en fosfolípidos y hierro. Al ensayar la mezcla de principios activos sobre éstos se obtuvo un efecto inhibitorio de la peroxidación lipídica. Este efecto fue dependiente de la concentración, obteniéndose un 33.54% de inhibición con la concentración máxima ensayada. Este efecto inhibitorio de la peroxidación lipídica puede relacionarse con los efectos observados en la clínica. Se sabe que los melanocitos de pacientes con vitiligo tienen una sensibilidad incrementada a agentes externos que promueven la peroxidación. En estudios con pacientes con vitiligo generalizado estable o activo se encontraron concentraciones incrementadas de MDA en suero.^{2,3,25} En este sentido, la inhibición que ejerce la mezcla de principios activos sobre la peroxidación lipídica podría relacionarse con una actividad farmacológica favorable en los pacientes con vitiligo.

Los extractos vegetales (*Pimenta racemosa*, *Cucumis melo* y *Citrus aurantifolia*) que componen la formulación contienen polifenoles, terpenoides y otros compuestos químicos con actividad antioxidante que podrían sustentar su acción farmacológica.

Se puede concluir que la protección UV que puede ejercer la mezcla de principios activos en las regiones UVB y UVA corta podría contribuir al efecto terapéutico. Por otro lado, esta formulación presenta efectos inhibitorios de la peroxidación lipídica espontánea de fosfolípidos de cerebro de rata. Presenta además actividad catalítica frente al H_2O_2 con actividad sequestradora de OH, uniéndose al hierro de forma que impide la formación de este radical.

Dados estos resultados, parece probable que el efecto farmacológico de la mezcla de principios activos ensayada transite por un mecanismo que implica un mejoramiento del sistema antioxidante en el entorno del melanocito.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.com

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

Bibliografía

- Dell'anna ML, Ottaviani M, Albanesi V y col. Membrane lipid alterations as a possible basic for melanocyte degeneration in vitiligo. *J Invest Dermatol* 127(5):1226-33, 2007.
- Ines D, Sonia B, Riadh BM y col. A comparative study of oxidant-antioxidant status in stable and active vitiligo patients. *Arch Dermatol Res* 29(4):147-52, 2006.
- Wu CS, Yu CL, Wu CS, Lan CC, Yu HS. Narrow-band ultraviolet-B stimulates proliferation and migration of cultured melanocytes. *Exp Dermatol* 13(12):755-63, 2004.
- Schallreuter KU, Gibbons NC, Zothner C, Abou Elloof MM, Wood JM. Hydrogen peroxide-mediated oxidative stress disrupts calcium binding on calmodulin: more evidence for oxidative stress in vitiligo. *Biochem Biophys Res Commun* 360(1):70-5, 2007.
- Boisseau AM, Garsaud P, Lejoly H, Robert M, Quist D, Arveiler B. Increase in total blood antioxidant status and selenium levels in black patients with active vitiligo. *Int J Dermatol* 41(10):640-2, 2002.
- Deepali A, Shajil EM, Marfatia Y, Rasheedumisa B. Study on the antioxidant status of vitiligo patients of different age groups in Baroda. *Pigment Cell Res* 17:289-94, 2004.
- Rojas JE, Poleo AG. Evaluación de una formulación antioxidante y estimuladora mitocondrial en piel de pacientes con vitiligo vulgar estable. *Invest Clin* 48(1):21-31, 2007.
- Rokos H, Beazley WD, Schallreuter KU. Oxidative stress in vitiligo: photo-oxidation of pterins produces H_2O_2 and pterin-6-carboxylic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 292:805-11, 2002.
- Boehringer M. Biochemica Information. A revised biochemical reference source. Enzymes for routine. 1ra ed., Germany: Boehringer Mannheim 15-6, 1987.
- Aruoma OI. Deoxyribose assay for hydroxyl radicals. *Meth Enzymol* 233:57-66, 1994.
- Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensm Wissu Technol* 28:25-30, 1995.
- Benzie FF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of «antioxidant power». The FRAP assay. *Analytical Biochemistry* 239:70-6, 1996.
- Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Meth Enzymol* 186:407-21, 1990.
- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 72:248-254, 1976.
- Kwok YK, Anstey AV, Hawk JL. Psoralen photochemotherapy PUVA is only moderately effective in widespread vitiligo: a 10-year retrospective study. *Clin Exp Dermatol* 27:104-110, 2002.
- Forschner T, Buchholtz S, Stockfleth E. Current state of vitiligo therapy-evidence-based analysis of the literature. *JDDG* 5:467-76, 2007.
- Spencer JD, Gibbons NC, Rokos H, Peter EM, Wood JM, Schallreuter KU. Oxidative stress via hydrogen peroxide affects proopiomelanocortin peptide directly in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 127(2):411-20, 2007.
- Kostovic K, Pastar Z, Pasic' A, Ceovic' R. Treatment of vitiligo with narrow band UVB and topical gel containing catalase and superoxide dismutase. *Acta Dermatovenerol Croat* 15(1):10-4, 2007.
- Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 97(6):1081-5, 1991.

Conveniencia de la cirugía ambulatoria en proctología. Análisis retrospectivo de 1031 casos

Ambulatory surgery in proctology: retrospective analysis of 1 031 cases

Rogério Saad Hossne, Columnista Experto de SIIC
 Profesor Departamento de Cirugía y Ortopedia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, Brasil
 Alexandre Bakonyi Neto, Departamento de Cirugía y Ortopedia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, Brasil
 Renê Gamberini Prado, Departamento de Cirugía y Ortopedia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, Brasil
 Juan Carlos Llanos, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, Brasil

Abstract

Introduction: *The number of ambulatory surgeries accomplished in hospitals, as in private clinics, grows each day, with this increase having been observed principally in the last two decades. In many countries, such as France, ambulatory surgeries have predominated in relation to those in hospitals.* **Objective:** *To evaluate retrospectively 1 031 cases of patients operated on in the Ambulatory Surgery Service of C.H. in the School of Medicine at Botucatu.* **Material and method:** *Retrospectively, 1 031 clinical cases of orificial pathologies operated on in the service were studied, analyzing the distribution by age group, sex, pathologies and postoperative complications.* **Result:** *We note predominance of patients aged less than 45 years (56.6%), discrete prevalence of males (51.2%), with hemorrhoidal disease (60%) being the principal affliction, with pain and bleeding being the most frequent complications (3.2%).* **Conclusions:** *The results obtained demonstrate that ambulatory procedures in proctology can be accomplished in a safe and systematic manner at low cost with advantages and fewer complications in relation to procedures completed in a hospitalization regime.*

Key words: surgery, ambulatory, proctology

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

Resumen

Introducción: El número de cirugías ambulatorias realizadas en hospitales, como en clínicas particulares, crece a cada día. Este aumento se ha observado principalmente en las últimas dos décadas. En muchos países, como Francia, predominan las cirugías ambulatorias sobre las hospitalarias. **Objetivo:** Evaluar retrospectivamente 1 031 casos de pacientes operados en el Servicio de Cirugía Ambulatoria del H.C. de la Facultad de Medicina de Botucatu. **Materiales y método:** Fueron estudiados retrospectivamente 1 031 casos clínicos de patologías orificiales operados en el servicio, se analizó la distribución por grupo etario, sexo, patologías y complicaciones posoperatorias. **Resultados:** Hemos notado predominio de pacientes con edad inferior a los 45 años (56.6%), discreta prevalencia del sexo masculino (51.2%), que la enfermedad hemorroidaria (60%) es la principal afección y el dolor y el sangrado las interurrencias más frecuentes (3.2%). **Conclusiones:** Los resultados obtenidos demuestran que los procedimientos ambulatorios en proctología pueden ser realizados de forma sistemática y segura, a bajo costo, con pocas complicaciones y ventajas en relación con los procedimientos realizados en régimen de internación hospitalaria.

Palabras clave: cirugía, ambulatoria, proctología

Introducción

Uno de los cambios más importantes y significativos en cirugía en las últimas décadas ha sido la realización de procedimientos quirúrgicos ambulatorios; lo cual se pone de manifiesto cuando observamos el número de cirugías ambulatorias realizadas en todo el mundo. Solamente en los Estados Unidos anualmente se realizan aproximadamente 30 millones de procedimientos ambulatorios.¹⁻³

En algunos países, como Francia, la cirugía ambulatoria fue estructurada y reglamentada en el inicio de los años '90. En ese país se observa desde 1994 el predominio de las cirugías ambulatorias sobre las cirugías con régimen de hospitalización.⁴

Las ventajas de los procedimientos ambulatorios, con reducción de los costos hospitalarios y beneficios para los pacientes, justifican los incentivos financieros aplicados en ese sector.⁵⁻⁷ A pesar de esas ventajas, sean sociales o

económicas, todavía hay reluctancia por la mayoría de los cirujanos de nuestro país para la indicación de los procedimientos quirúrgicos anorrectales ambulatorios; las principales restricciones parecen obedecer al recelo por las complicaciones posoperatorias tempranas, posible control inadecuado del dolor y por el valor de la remuneración. En algunas ocasiones la resistencia surge del propio paciente. Con las mejoras en las técnicas anestésicas gran parte de las cirugías, en especial las proctológicas, pueden ser realizadas con seguridad a nivel ambulatorio.⁸

El servicio de cirugía ambulatoria del Hospital de Clínicas (Facultad de Medicina de Botucatu), creado en 1998, atiende diversas especialidades (Gastrocirugía, Urología, Dermatología, Oftalmología, Otorrinolaringología, Vascular, Cirugía Pediátrica, Ortopedia, Ginecología y Cirugía Plástica), cuenta con cuatro salas quirúrgicas, una enfermería y cuatro auxiliares de enfermería. Funciona en dos turnos diarios de 4 horas de trabajo en días laborables. Todo el material es preparado en el propio local.

En este trabajo pretendimos evaluar los resultados obtenidos en el tratamiento quirúrgico a nivel ambulatorio de las diversas afecciones anorrectales.

Recepción: 15/9/2007 - Aprobación: 7/2/2008

Primera edición, www.siicsalud.com: 11/4/2008

Enviar correspondencia a: Rogério Saad Hossne, Departamento de Cirugía y Ortopedia, Disciplina de Gastroenterología Quirúrgica, Botucatu, Brasil
 saad@fmb.unesp.br

Materiales y método

El estudio retrospectivo de los 1 031 casos se realizó mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes atendidos en el período comprendido entre 1998 y 2006.

Los pacientes llegaban al centro quirúrgico ambulatorio una media hora antes del procedimiento, con ocho horas de ayuno, tras haberseles realizado monitorización electrocardiográfica. Se les efectuaba punción venosa periférica y sedación intravenosa con midazolam y meperidina. La dosis variaba de acuerdo con el paciente (en promedio 3 a 10 mg y 15 a 40 mg, respectivamente). La posición quirúrgica adoptada para la realización del procedimiento fue decúbito ventral con un cojín bajo el pubis en pronación, posición denominada navaja (*jackknife*).

La solución anestésica empleada consistió en la dilución en partes iguales (7 ml) de lidocaína al 2% con vasoconstrictor, bupivacaína 2% y agua destilada y se realizaba la infiltración perianal y submucosa, en abanico, en el volumen adecuado para una anestesia locorregional apropiada.

Se emplearon las mismas técnicas quirúrgicas utilizadas en los pacientes en régimen de internación hospitalaria y fueron las siguientes: enfermedad hemorroidaria, técnica cerrada de Ferguson; fisura anal, fisurectomía con esfinterotomía interna lateral; en los condilomas, aplicación de podofilina, ácido tricloroacético o unidad electroquirúrgica; quiste pilonidal, técnica de incisión y curetaje, y fístula anal, fistulotomía con curetaje. En el caso de pacientes portadores de enfermedad hemorroidaria, la indicación quirúrgica se dirigió a aquellos individuos portadores de enfermedad hemorroidaria interna (grado II a IV, con un máximo de tres botones hemorroidarios), externa y mixtas. Fueron excluidos los pacientes con botones extensos y circonferecias.

La edad y la presencia de comorbilidad no constituyeron un criterio o factor para no realizar algún tipo de cirugía.

Tras el procedimiento quirúrgico, el paciente era mantenido en la sala de recuperación por cerca de una a dos horas, cuando se le daba el alta hospitalaria y recibía las orientaciones posoperatorias estandarizadas para cada tipo de intervención. Las visitas de seguimiento para reevaluación eran concertadas para 1 semana, 1 mes y 3 meses.

Resultados

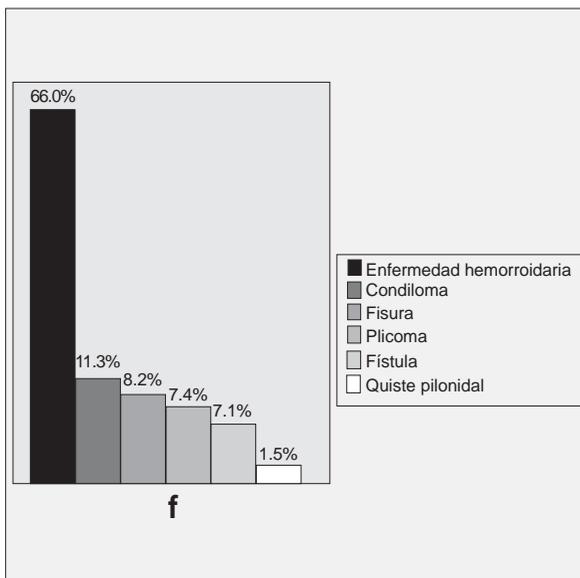


Figura 1. Patologías anorrectales. Distribución de la frecuencia relativa (f).

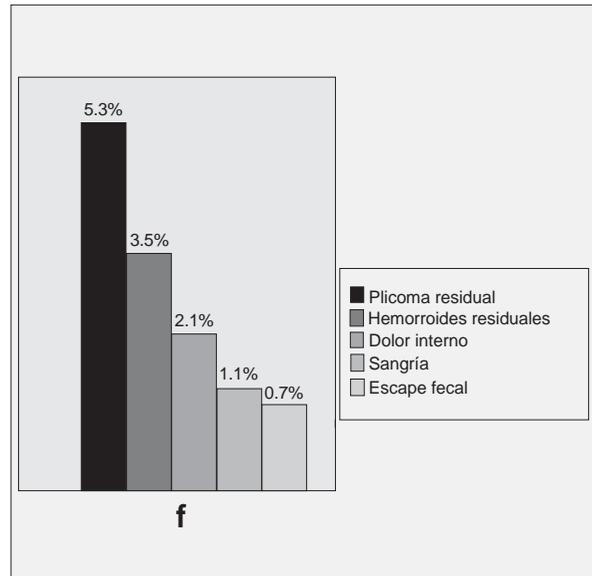


Figura 2. Principales tipos de complicaciones. Distribución de la frecuencia relativa (f).

Tabla 1. Distribución de los casos por año. Frecuencia absoluta (p) y relativa (f).

Año	p	f
1998	20	1.9%
1999	83	8.1%
2000	96	9.3%
2001	112	10.9%
2002	121	11.7%
2003	123	11.9%
2004	144	14.0%
2005	145	14.1%
2006	187	18.1%

Tabla 2. Distribución por grupo etario. Frecuencia absoluta (p) y relativa (f).

Grupo etario	p	f
Hasta 45 años	584	56.6%
45-65 años	355	34.4%
Mayor de 65 años	91	9%

Tabla 3. Distribución por sexo. Frecuencia absoluta (p) y relativa (f).

Sexo	p	f
Masculino	534	51.2%
Femenino	497	48.8%

Discusión

La realización de procedimientos quirúrgicos ambulatorios ha sido uno de los cambios más importantes y significativos en cirugía en los últimos 20 años, lo que es constatado por el número de cirugías ambulatorias (*day clinic/one day surgical*) realizadas en todo el mundo.¹ El tratamiento de muchas de las afecciones orificiales se lleva a cabo muchas veces por métodos quirúrgicos, que en general son de rápida y fácil ejecución. Esas características han contribuido a que esas patologías pasen a ser tratadas en régimen ambulatorio por muchos servicios de coloproctología.⁹⁻¹¹ Las mejoras y los avances técnicos y farmacológicos en el área de la anestesiología también contribuyen a ese aumento. Hoy, con las nuevas drogas anestésicas y medicamentos sedativos es posible obtener un mayor nivel de sedación y comodidad para el paciente sin prescindir de la seguridad durante la realización del procedimiento.

Los datos presentados en este trabajo concuerdan con esas observaciones. Desde 1998, con la creación del centro quirúrgico ambulatorio en nuestro servicio, ha habido

un aumento progresivo en el número de cirugías proctológicas realizadas, conforme a lo demostrado en la Tabla 1. En Brasil, diversos autores ya han podido demostrar el incremento del número de procedimientos en cirugía ambulatoria.^{1,8,10,13-16}

Hoy, en el Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de Botucatu se ha adoptado como norma la realización de las cirugías orificiales anorrectales de menor complejidad a nivel ambulatorio gracias a la rapidez y agilidad en la atención a los pacientes, lo que disminuye el tiempo de espera para la realización de esos procedimientos. Otro hecho importante reside en la dificultad en la internación de enfermedades de menor complejidad en contraposición a pacientes con enfermedades neoplásicas, quienes necesitan internación prolongada. Esa característica de los Hospitales Universitarios en la realización de cirugías de pequeño porte ya ha sido consignada por Sobrado y col.¹⁶ En cuanto al análisis de las variables estudiadas, en lo que concierne al sexo y la edad, notamos que la mayoría de los pacientes son jóvenes (56.6%), menores de 45 años (Tabla 2) y que hay un discreto predominio de pacientes del sexo masculino (Tabla 3), predominio también puesto de manifiesto en otros trabajos.^{1,9,10,16} Cabe aquí destacar dos aspectos relevantes. Primero: la mayor parte de las patologías orificiales afectan a individuos jóvenes, justificado por el predominio de pacientes con edad inferior a los 45 años (56.6%); segundo: la constatación del incremento progresivo en el número de ancianos operados en nuestro servicio (10% del total), hecho que se debe al aumento de la expectativa de vida y a la mayor facilidad en la realización de los procedimientos ambulatorios en ese grupo etario, asociado a una baja tasa de morbilidad. Shnaider y Chung¹ destacaron la importancia de la realización de procedimientos quirúrgicos ambulatorios en pacientes ancianos y con comorbilidades (ASA III y ASA IV), justamente porque tales pacientes presentan mayor riesgo de complicaciones y mayor mortalidad cuando son sometidos a cirugía y anestesia en régimen de internación. Resaltan aun el creciente aumento del número de pacientes ancianos sometidos a todo tipo de cirugía ambulatoria.

No hemos tenido ninguna defunción. En general, cuando ello ocurre es debido a infarto del miocardio, tromboembolismo pulmonar, insuficiencia respiratoria o infecciones, con tasas inferiores a 0.1%, según datos de la literatura.¹

Las tasas de morbilidad para todos los tipos de cirugía ambulatorias varían entre el 4% y el 5% para el período intraoperatorio y entre el 7% y el 10% para el posoperatorio inmediato. Entre los eventos adversos más comunes podemos citar los cardiovasculares (alteraciones de tensión y arritmias, 2%) y los respiratorios (broncoespasmo y alteraciones de la saturación, 0.1%).^{1,13-17}

En cuanto al tipo de anestesia, hemos optado por utilizar en nuestro servicio la asociación entre drogas. La opción por la lidocaína 2% con vasoconstrictor se debe al rápido efecto anestésico obtenido con esa droga y la disminución del sangrado con el uso asociado de adrenalina, ya la bupivacaína tiene un efecto anestésico más prolongado. Fue posible observar un buen nivel de anestesia local. La analgesia fue efectiva durante por lo menos 4 a 6 horas tras el término de la cirugía. La anestesia locoregional con lidocaína es, de hecho, la más frecuentemente utilizada en las cirugías ambulatorias y llega a valores próximos al 90%.^{4,8,11-17,19} Ese tipo de anestesia posibilita la realización segura y eficaz de estos procedimientos quirúrgicos, así como permite el pronto regreso del paciente a su domicilio y, consecuentemente, una recuperación más rápida.

Utilizamos como sedativos el midazolam y la meperidina, esta última, además de ayudar la sedación, contribuye significativamente a la analgesia. La dosis empleada es bastante variable, pues la edad, la presencia de comorbilidades, el tipo y la duración de la cirugía son criterios utilizados en la selección de la dosis inicial. En general, comenzamos con dosis más bajas de midazolam (4 a 6 mg) y meperidina (10 a 15 mg) y cuando es necesario vamos aumentando el nivel de sedación con dosis de refuerzo.

La enfermedad más prevalente ha sido la hemorroidaria (66%), seguida en menor número por condilomas, fisuras, plicomas y fístulas (Figura 1). Estos datos muestran que la enfermedad hemorroidaria es la patología oficial más prevalente en nuestro medio, lo que ha sido observado en otros servicios en nuestro país^{8,13,16} y es corroborado por los datos hallados en la literatura.^{1,2,9-13}

La técnica adoptada para la hemorroidectomía fue la cerrada, utilizando diatermia para la disección, ligadura del pedículo y cierre con hilos absorbibles de poliglactina 910. Aunque controvertido, creemos que el cierre causa menos incomodidad, dolor más soportable y cierre más rápido de la herida quirúrgica. La comparación entre la técnica cerrada y la abierta ha sido ampliamente estudiada y discutida en diversos trabajos y no se ha llegado a un consenso en cuanto a cuál es la mejor. Como otros autores, somos partidarios de la técnica cerrada.⁹⁻¹²

La incidencia de complicaciones tempranas (dolor, sangrado, infección, etc.) y tardías (plicomas y tetillas residuales, estenosis, etc.) en el presente trabajo fue semejante a la informada en la literatura.^{1-12,18} El índice general de complicaciones tempranas en los 1 031 procedimientos realizados fue del 3.2% (dolor intenso y sangrado), semejante al encontrado en la literatura¹⁰⁻¹¹ (0.3% a 5%). La mayoría de ellos fueron tratados con medidas clínicas. El uso de dipirona, diclofenac sódico o inhibidores de la ciclooxigenasa fue suficiente para el alivio del dolor en la mayoría de nuestros pacientes. Resultados semejantes se encuentran en la literatura.⁹⁻¹⁶ No hubo necesidad de reintervenciones quirúrgicas. Creemos que este hecho se debe a la selección adecuada de los pacientes, evitando enfermedades hemorroidarias extensas o pacientes con mayores probabilidades de presentar complicaciones.

En nuestro servicio no realizamos profilaxis antibiótica para tales procedimientos, aunque esto es rutina en algunos otros servicios.^{9-12,16} En los pacientes operados no observamos ninguna complicación séptica, que son raras¹¹ (0.2 a 0.6%). Sin embargo, entendemos las razones de los servicios que la utilizan.

Según el estudio llevado a cabo por Sobrado y col.¹⁶ para la estimación de costos comparando enfermos sometidos a hemorroidectomía en unidad ambulatoria con otros sometidos al mismo procedimiento en esquema de internación hospitalaria, se concluye que para los pacientes operados en régimen ambulatorio el costo medio ha sido de 370 dólares, comparado con 540 dólares cuando el procedimiento se lleva a cabo en régimen de internación, lo que acarrea una economía de 31.5%. En nuestro servicio no hemos realizado estos cálculos, pero es probable que los costos sean semejantes.

Para finalizar, es importante destacar el punto de vista de los pacientes respecto de la cirugía ambulatoria en coloproctología; Fawcett y col.¹² realizaron un estudio que evaluó la opinión de los pacientes en relación con la cirugía proctológica a nivel ambulatorio. Observaron que, pese a un temor inicial con relación al dolor, el 80% de los pacientes consideró la cirugía ambulatoria conveniente o

muy conveniente y el 82% calificó la experiencia como buena o muy buena. Lan y col.⁹ refuerzan otras ventajas para los pacientes: el posoperatorio transcurre en la comodidad de su hogar, sin restricciones de horario para las visitas y menores probabilidades de infección hospitalaria.

Conclusión

Los resultados presentados muestran el buen desenlace de la cirugía ambulatoria en las patologías anorrectales.

Hemos podido constatar que las enfermedades proctológicas orificiales pueden ser tratadas con seguridad y baja morbilidad en un centro quirúrgico ambulatorio, lo que acarrea disminución de los costos y agilidad en la resolución de los casos.

Las técnicas quirúrgicas son de fácil ejecución cuando la cirugía está bien indicada, la tasa de complicaciones es baja y la recuperación posoperatoria del paciente se hace en corto período de tiempo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

- Schmaider I, Chung F. Outcomes in day surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 19:622-29, 2006.
- Kozak JL, Owings MF. Ambulatory and inpatient procedures in United States, 1995. *Vital Health Stat* 6:100-116, 1997.
- Owings MF, Kozak, LJ. Ambulatory and inpatient procedures in the United States, 1996. *Vital Health Stat* 13:110-119, 1998.
- Johanet H, Mauckey P, Gaux F. Ambulatory surgery. Organization and results. *Chirurgie* 122(1):35-8, 1997.
- Fukmann J, Guimm H, Schnettler R. Is ambulatory surgery at a maximum care clinic justified? *Langenbecks Arch Chir* 114:590-3, 1997.
- Hosteng T, Solheim K. Ambulatory surgery and incentives. *Ver Tedskr Nor Laegeforen* 10:872-3, 1996.
- Junghanns K. Efficacy and economics of ambulatory surgery in the hospital. *Langenbecks Arch Chir* 114:594-6, 1997.
- Medeiros RR. Tratamento ambulatorial das afecções proctológicas. In: Habr-Gama A & Barone B, editores. *Atualização em coloproctologia*. 44o Congresso Brasileiro de Coloproctologia. São Paulo, Aquarela. pp.189-191, 1995.
- Dam D, Dam S, Kwok S. Feasibility case-control study of day case haemorrhoidectomy. *ANZ Journal of Surgery* 652-54, 2001.
- Arroyo A, Perez F, Miranda E, Serrano P, Calpena R. Open versus closed day-case haemorrhoidectomy: is there any difference 19:370-73, 2004.
- Kosorok P, Mlakar B. Haemorrhoidectomy as a one day surgical procedure: modified Ferguson technique. *Tech Coloproctol* 9:57-59, 2005.
- Fauwctet MW, Cook TA, Baigre RI, Mortensen NJ. What patients think of day-surgery proctology. *Tech Coloproctol* 3:109-112, 1999.
- Ramos JR, Pinho M, Valory E. Cirurgia ambulatorial em coloproctologia. *Rev Bras Coloproctol* 8:11-3, 1988.
- Sobrado CW, Habr-Gama A. Hook-needle puncture: a new technique of local anesthesia for anorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 39:1330-1331, 1996.
- Sobrado CW, Sokol S. Esfincterotomia interna lateral subcutânea em unidade ambulatorial para o tratamento da fissura anal: análise de 265 doentes. *Rev Bras Colo-Proct* 14:235-239, 1994.
- Sobrado CW, Nahas SC, Marques CF, Habr-Gama A. Cirurgia ambulatorial sob anestesia local em proctologia: experiência e análise do resultado de 503 operações. *Rev Bras Coloproct* 21(4):228-233, 2001.
- Heino T. Results of 500 general surgery patients operated in the ambulatory surgery unit. *Ann Chir Gynaecol* 81(3):295-9, 1992.
- Swan BA, Maeslin G, Trabec KB. Symptom distress and functional status changes during the just seven days after ambulatory surgery. *Aesthes Analg* 86(4):739-45, 1998.

Obesidad y mortalidad en hombres según el estado de su enfermedad coronaria

Obesity and mortality in men according to coronary heart disease status



G. David Batty, Columnista Experto de SIIC
Research Fellow, UK Medical Research Council Social and Public Health Sciences Research Unit, Glasgow, Reino Unido

João G. Alves, MD, Instituto Materno Infantil de Pernambuco, Recife, Brasil

Michael G. Marmot, FRCP, Department of Epidemiology and Public Health, University College London, Londres, Reino Unido

Martin J. Shipley, MSc, Department of Epidemiology and Public Health, University College London, Londres, Reino Unido

George Davey Smith, MD, Department of Social Medicine, University of Bristol, Bristol, Reino Unido

Patrocinio: El examen de selección original de los participantes en el estudio Whitehall recibió fondos del *Department of Health and Social Security* y del *Tobacco Research Council*. Martin Shipley recibe una subvención de la *British Heart Foundation*; Michael Marmot recibe fondos del *UK Medical Research Council*; David Batty tiene una beca *Wellcome Trust Fellowship*.

Abstract

The few reports on the association of obesity or overweight with mortality in persons with existing coronary heart disease (CHD) reveal inconsistent findings. In the Whitehall study of London-based male government employees, 18 403 middle-age men were followed up for up to a maximum of 38 years having participated in a medical examination between 1967 and 1970. In men with baseline CHD, there was evidence of a modest elevated risk for mortality from all-causes and coronary heart disease but not stroke in overweight and obese groups relative to normal weight men. While these slopes were markedly steeper in men who were CHD-free at study induction, the difference in the gradients according to baseline CHD status did not attain statistical significance at conventional levels. Avoidance of obesity and overweight in adult life in both men with and without CHD may reduce their later risk of total and coronary heart disease mortality.

Key words: obesity, overweight, coronary heart disease, mortality

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

En los estudios poblacionales de hombres y mujeres aparentemente sanos, la obesidad y el sobrepeso son factores de riesgo bien reconocidos para la mortalidad total,¹ la enfermedad coronaria² (EC) y probablemente el accidente cerebrovascular.³ Para simplificar la interpretación de los datos en estudios en los cuales la EC es el resultado de interés, los investigadores generalmente excluyen de sus análisis a las personas con este trastorno en el momento del ingreso al estudio,^{4,5} o realizan un ajuste estadístico para él.⁶ En consecuencia, poco se sabe acerca de la influencia, si es que existe alguna, de la adiposidad sobre estos resultados en los individuos con antecedentes de EC. Existe una brecha importante en el conocimiento: debido a los adelantos terapéuticos, en los países de altos ingresos existe una disminución pronunciada en la mortalidad asociada con los síndromes coronarios agudos, lo

Resumen

Las pocas comunicaciones sobre la asociación de obesidad o sobrepeso con mortalidad en personas con enfermedad coronaria (EC) muestran hallazgos contradictorios. En el estudio Whitehall –en el que participaron empleados gubernamentales de sexo masculino de Londres–, 18 403 hombres de mediana edad que habían participado en un examen médico entre 1967 y 1970 fueron controlados durante 38 años. En los hombres que presentaban EC al inicio hubo pruebas de un riesgo ligeramente mayor de mortalidad por todas las causas y por EC, pero no por accidente cerebrovascular en los grupos con sobrepeso y obesidad en relación con los hombres de peso normal. Aunque estas tendencias fueron mucho más notables en los hombres sin EC al inicio del estudio, la diferencia según el estado basal de EC no alcanzó significación estadística en los niveles convencionales. Evitar la obesidad y el sobrepeso en la vida adulta tanto en hombres con EC como sin ella puede reducir el riesgo posterior de mortalidad total y mortalidad por cardiopatía coronaria.

Palabras clave: obesidad, sobrepeso, enfermedad coronaria, mortalidad

que conduce a una mayor prevalencia de EC.^{7,8} Por ende, existe el requerimiento asociado de identificar los elementos de predicción de la supervivencia en este grupo.

Hallamos 6 estudios⁹⁻¹⁴ con un seguimiento más prolongado (definido como de al menos un año) que habían comunicado sobre la relación de la obesidad o el sobrepeso (evaluados con el uso del índice de masa corporal) y la mortalidad total, la enfermedad cardiovascular, la EC o el accidente cerebrovascular en personas con EC previa. Con respecto a la mortalidad por todas las causas, los hallazgos son inconstantes y se observan relaciones inversas,¹¹ positivas,¹⁴ en forma de U⁹ y en forma de J invertida^{10,12,13} con la adiposidad. Los resultados del peso y el nuevo infarto también están sujetos a incertidumbre.^{9,11,12,14} Pudimos identificar sólo dos estudios que habían examinado la relación entre obesidad o sobrepeso y accidente cerebrovascular en personas con EC previa¹²⁻¹⁴ y en uno de ellos no se comunicaron estimaciones de efecto para la relación aparentemente nula.

Estos hallazgos contradictorios pueden tener distintas explicaciones metodológicas, que incluyen una potencia estadística limitada a causa de la baja cantidad de casos

Recepción: 10/5/2007 - Aprobación: 21/12/2007

Primera edición, www.siiic.salud.com: 8/2/2008

Enviar correspondencia a: G. David Batty, UK Medical Research Council Social and Public Health Sciences Research Unit, G12 8RZ, Glasgow, Reino Unido
david-b@mrc.soc.gla.ac.uk

Agradecimiento: A los empleados públicos que brindaron su tiempo para tomar parte en este estudio.

en algunos estudios; diferentes definiciones de obesidad y sobrepeso entre los estudios, lo que complica así la comparación, y la falta de ajuste en algunos trabajos por covariables potencialmente importantes en la relación peso-mortalidad, como actividad física y nivel socioeconómico.¹⁵

El uso del seguimiento prolongado de los participantes en el estudio de cohorte prospectivo original de Whitehall nos da la oportunidad de tratar estos problemas. Comenzando a fines de la década de 1960, más de 18 000 empleados públicos londinenses de mediana edad tomaron parte en un examen médico en el cual se evaluó el estado de la EC, el índice de masa corporal y distintos datos covariables.¹⁶ A los fines de la comparación, en estos análisis presentamos los gradientes de obesidad-mortalidad por separado en hombres con EC basal y sin ella. Recientemente hemos informado sobre estas asociaciones en un seguimiento de 35 años (máximo) de esta cohorte;¹⁴ estos análisis lo extienden en tres años.

Métodos

En el estudio Whitehall, se recolectaron datos de 18 403 empleados administrativos del gobierno, de sexo masculino, de 40 a 64 años de edad, en Londres, quienes fueron examinados entre septiembre de 1967 y enero de 1970, lo que representa una respuesta del 74%. Esto implicó completar un cuestionario del estudio y la participación en un examen médico, y ambos han sido descritos en detalle en otro trabajo.¹⁶ En resumen, el cuestionario incluyó preguntas relacionadas con el empleo en la administración pública (indicador del nivel socioeconómico), hábito de fumar, bronquitis crónica, estado civil, actividad física, pérdida inexplicable de peso en el año precedente, problemas cardíacos o hipertensión arterial diagnosticados por el médico, uso de tratamientos farmacológicos para la hipertensión y antecedentes familiares de EC (un tercio de los sujetos solamente). Se determinó el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) ajustado por el peso,¹⁷ la colesterolemia en ayunas, la glucemia dos horas después de una carga y la presión arterial con el uso de protocolos estandarizados.

Determinación de obesidad y sobrepeso

El peso se midió con el sujeto calzado y de pie con su espalda apoyada sobre una varilla métrica; las lecturas se tomaron cada media pulgada más cercana (aproximadamente 12.7 mm) inferior.¹⁶ El peso se registró con el participante calzado, sin chaqueta; las lecturas se tomaron hasta la media libra más cercana (227 g).¹⁶ Luego de la conversión de las unidades imperiales a métricas, se computó el índice de masa corporal (IMC) (peso [kg] dividido por altura al cuadrado [m²]). Mediante el uso de este índice de adiposidad, definimos peso normal (18.5-24.99 kg/m²), sobrepeso (25.0-29.99 kg/m²) y obesidad (30.0 kg/m² o más) de acuerdo con los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud.¹⁸ Excluimos a 3 hombres con datos faltantes de peso y altura y otros 220 hombres en la categoría de subpeso (< 18.5 kg/m²) porque eran muy pocos los sujetos con EC (n = 47) como para facilitar los análisis significativos. Con el uso de estas clasificaciones, nosotros¹⁹ y otros autores^{20,21} recientemente hemos informado sobre la relación entre peso y cánceres específicos de órganos.

Determinación de EC

A los fines de estos análisis, la presencia de EC se definió sobre la base de un electrocardiograma (ECG) en re-

posado a partir del informe del participante.²² El ECG fue considerado positivo para EC si se presentaban los elementos Q/QS (códigos 1.1-2), los elementos ST/T (códigos 4.1-4 o 5.1-3) o el bloqueo de rama izquierda (código 7.1). Todos los trazados fueron doblemente codificados por técnicos entrenados²³ de acuerdo con el sistema de Minnesota²⁴ con la adjudicación de un médico si surgían discordancias. La EC autoinformada fue definida como una respuesta positiva al cuestionario de angina de Rose²⁵ o un informe de dolor intenso precordial que duraba media hora o más. Se demostró que estas distintas evaluaciones de la EC previa, aprobadas por la Organización Mundial de la Salud,^{24,26} son sumamente predictivas de mortalidad por EC en esta cohorte.²⁷ El estado de EC fue desconocido en 162 hombres que fueron excluidos de todos los análisis.

Determinación de mortalidad

Se rastrearon y marcaron los registros de los participantes del estudio mediante el uso de los procedimientos del *National Health Service Central Registry* (NHSCR) hasta el 30 de septiembre de 2005. Entre las muertes, el 83.1% de los certificados de defunción fueron codificados de acuerdo con la octava revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD),²⁸ el 6.4% de acuerdo con la novena revisión²⁹ y el 10.5% según la décima revisión.³⁰ Las muertes fueron codificadas como EC (ICD8/9: 410-414; ICD10: 120-125), accidente cerebrovascular (ICD8/9: 430-438; ICD10: 160-169) o enfermedad no cardiovascular (todas las otras muertes con causa especificada).

Codificación de los datos y análisis estadístico

En este estudio, la enfermedad previa al momento del ingreso fue definida como una respuesta positiva en el cuestionario en relación con distintos estados de salud: claudicación intermitente, problemas cardíacos o hipertensión arterial diagnosticados por un médico (una pregunta), disnea y bronquitis. Además, los hombres con diabetes incluyeron aquellos que tenían una respuesta positiva a la pregunta: "¿es usted o ha sido diabético?", o aquellos que tenían glucemia dos horas después de la carga de glucosa mayor o igual a 11.1 mmol/l (mayor o igual a 200 mg/100 ml). Se utilizó una glucemia de 5.4 a 11.0 mmol/l (96 a 199 mg/100 ml) para designar a los participantes con intolerancia a la glucosa (IG) y todos los hombres restantes fueron denominados normoglucémicos.^{17,31} Las personas que, de acuerdo con el cuestionario, se habían declarado diabéticas, no realizaron dosaje de glucemia. Con el uso de estos datos sobre diabetes, creamos tres covariables: cada una de ellas para indicar la presencia de diabetes o IG y otra variable (continua) para el nivel de glucemia en normoglucémicos en la cual las personas con diabetes o IG fueron indicadas como cero. Asimismo, el nivel de tabaquismo se agrupó en cuatro categorías (nunca, ex fumador, fumador actual de pipa o cigarrillos, fumador actual de cigarrillos) junto con un ajuste adicional para el número de cigarrillos fumados por día en los fumadores actuales. También se creó una variable que indicaba si el participante del estudio tenía o no un familiar de primer grado (padres, hermanos o hijos) con cardiopatía. Por último, durante el estudio basal, las preguntas sobre actividad física en el cuestionario fueron modificadas. Por lo tanto, los niveles de este comportamiento se determinaron a partir de un ítem sobre actividad en los viajes³² (administrado a aproximadamente dos tercios de los participantes del estudio) o por actividades recreativas³³ (admi-

Tabla 1. Obesidad y sobrepeso en relación con las características basales.^a

	Sin EC basal (n = 14 425)				Con EC basal (n = 2 597)			
	Peso normal	Sobrepeso	Obesos	Valor de p para tendencia	Peso normal	Sobrepeso	Obesos	Valor de p para tendencia
Número (%)	7 914 (54.9)	5 925 (41.1)	586 (4.1)		1 336 (51.5)	1 133 (43.6)	128 (4.9)	
	<i>Media (error estándar)</i>							
Edad (años)	50.8 (0.1)	51.7 (0.1)	52.1 (0.3)	< 0.001	52.6 (0.2)	53.8 (0.2)	54.7 (0.5)	< 0.001
Colesterol en plasma (mmol/l)	5.01 (0.01)	5.21 (0.02)	5.15 (0.05)	< 0.001	5.14 (0.03)	5.25 (0.04)	5.25 (0.11)	0.04
FEV ₁ (l/s)	3.15 (0.01)	3.17 (0.01)	3.10 (0.02)	0.38	3.00 (0.02)	3.08 (0.02)	3.09 (0.05)	< 0.001
Presión arterial sistólica (mm Hg)	132.5 (0.2)	138.2 (0.3)	147.3 (0.8)	< 0.001	136.1 (0.5)	142.3 (0.7)	155.6 (1.8)	< 0.001
Presión arterial diastólica (mm Hg)	81.3 (0.1)	87.0 (0.2)	93.1 (0.5)	< 0.001	83.7 (0.4)	89.7 (0.4)	97.7 (1.2)	< 0.001
Glucemia ^c (mmol/l)	4.06 (0.01)	4.07 (0.01)	4.11 (0.02)	0.02	4.06 (0.02)	4.06 (0.02)	4.10 (0.05)	0.79
	<i>Porcentaje (error estándar)</i>							
Físicamente inactivo	15.0 (0.4)	15.8 (0.5)	24.7 (1.8)	< 0.001	16.4 (1.0)	17.8 (1.2)	19.2 (3.4)	0.19
Pérdida de peso no intencional en el último año	2.9 (0.2)	0.9 (0.1)	0.0 (-)	< 0.001	3.9 (0.5)	1.2 (0.4)	1.7 (1.2)	< 0.001
Fumador actual de cigarrillos	43.5 (0.6)	37.1 (0.6)	36.9 (2.0)	< 0.001	47.2 (1.4)	37.7 (1.5)	40.1 (5.4)	< 0.001
Grado laboral bajo	23.0 (0.5)	22.6 (0.5)	29.2 (1.8)	0.08	25.2 (1.1)	24.3 (1.3)	32.9 (3.8)	0.46
Sin pareja	12.2 (0.4)	10.4 (0.4)	14.0 (1.4)	0.09	13.5 (1.0)	11.9 (1.0)	13.7 (2.8)	0.73
Enfermedad al ingreso al estudio ^d	6.0 (0.3)	7.1 (0.3)	9.7 (1.2)	< 0.001	24.4 (1.2)	25.1 (1.3)	28.7 (3.8)	0.30
Medicación antihipertensiva	0.8 (0.1)	1.4 (0.2)	1.0 (0.4)	0.004	3.5 (0.5)	4.5 (0.6)	6.8 (2.1)	0.04
Intolerancia a la glucosa ^e	4.4 (0.2)	5.5 (0.3)	7.3 (1.0)	< 0.001	6.1 (0.7)	7.2 (0.8)	11.2 (2.6)	0.02
Diabético ^d	1.2 (0.1)	1.2 (0.1)	1.6 (0.5)	0.83	1.1 (0.3)	1.5 (0.4)	4.0 (1.6)	0.01
Antecedentes familiares de EC ^e	12.1 (0.6)	13.6 (0.8)	11.1 (2.0)	0.34	15.8 (1.7)	17.1 (2.1)	12.5 (4.2)	0.91

^aAjustado por edad (la edad no está ajustada).

^bFEV₁ = Volumen espiratorio forzado en un segundo (ajustado por altura).

^cDatos disponibles sólo para hombres normoglicémicos.

^dVéase sección de métodos para la definición.

^eEvaluado en un subgrupo de 6 299 hombres solamente.

nistrado al resto). Los análisis de la relación entre peso y mortalidad indicaron que no hubo ningún efecto contundente debido al tipo de cuestionario.

Se determinó el estado vital de 18 256 hombres (99% de los disponibles para el análisis); 17 022 (93.2%) de éstos tenían datos basales completos. En los análisis de las características basales de acuerdo con la presencia de EC en el momento del ingreso al estudio y también el nivel de obesidad y sobrepeso, la prevalencia de las características basales se ajustó para edad (grupos de edad cada 5 años) por el método de estandarización directa. Se evaluaron las diferencias y las tendencias en las proporciones para significación estadística utilizando la prueba de Mantel-Haenszel. Para las variables continuas, utilizamos la prueba de los cuadrados mínimos para presentar las medias ajustadas por edad, y las pruebas para diferencias entre los grupos de EC y las tendencias entre los grupos con obesidad, sobrepeso y peso normal fueron computadas mediante el ajuste de un término del grupo de EC y un término de tendencia lineal, respectivamente.

Los cocientes de riesgos instantáneos y los intervalos de confianza asociados fueron computados para la relación de obesidad y sobrepeso con cada resultado de mortalidad con el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox,³⁴ con un período de seguimiento como escala de tiempo. Estos modelos fueron ajustados inicialmente por edad y luego por otras covariables potenciales. También se calcularon los valores de p para tendencias en las estimaciones de efecto entre las categorías de peso. A los fines estadísticos se ajustaron edad, colesterol plasmático, FEV₁ ajustada por peso,¹⁷ presión arterial sistólica y diastólica, y glucemia en normoglicémicos como variables continuas; mientras que la pérdida de peso inexplicable en el último año (2 niveles), el grado de empleo (5), el estado civil (4), la medicación antihipertensiva (2), actividad física (6) y la enfermedad en el momento del ingreso al estudio (2) fueron ajustados por categoría. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el software informático SAS (SAS Institute Inc., 1989).

Resultados

En la Tabla 1 mostramos las asociaciones ajustadas por edad de obesidad y sobrepeso con las características basales en hombres con EC y sin ella. En general, se observaron niveles desfavorables de la mayoría de los índices de riesgo en las categorías de peso más alto tanto en hombres con EC como sin ella al inicio. Por lo tanto, la carga de morbilidad en los hombres con sobrepeso y obesos –indexados por enfermedad al ingreso, intolerancia a la glucosa y diabetes– generalmente fue más alta en comparación con sus análogos de peso normal. En comparación con los obesos, los hombres de peso más bajo eran también más jóvenes, comunicaron más actividad física, tenían niveles de presión arterial y colesterolemia más bajos y fue menos probable que tuvieran un empleo menos calificado. Por el contrario, hubo una prevalencia reducida de fumadores en los hombres con sobrepeso y obesidad.

Las relaciones de obesidad y sobrepeso con cuatro criterios de valoración de mortalidad en hombres con EC basal y sin ella se muestran en la Tabla 2. Un total de 11 976 hombres (70.4%) habían fallecido (9 885 sin EC basal; 2 091 con EC basal) durante un máximo de 38 años de seguimiento. En los hombres con EC, se observó un pequeño aumento del riesgo en los grupos con sobrepeso en relación con el peso normal para la mortalidad por todas las causas y por EC. Sin embargo, no hubo ninguna asociación aparente entre obesidad ni sobrepeso con enfermedad no cardiovascular o accidente cerebrovascular; la cantidad de casos en los análisis de los accidentes cerebrovasculares posteriores fue baja. En general, en los hombres con EC, las estimaciones puntuales fueron similares en los grupos con obesidad y sobrepeso.

En los hombres sin pruebas de EC basal hubo una asociación positiva entre el peso y cada uno de los resultados en un análisis ajustado por edad. La magnitud de estas relaciones fue típicamente algo más alta que en los análisis que caracterizaron a los hombres con EC basal. El riesgo elevado en su mayor parte estaba limitado a los hom-

bres obesos: por todas las causas, accidente cerebrovascular y enfermedad no cardiovascular, mientras que de EC se sugirió un efecto incremental entre las categorías de peso. Al comparar los gradientes entre los resultados de mortalidad según el estado de la EC basal, las diferencias no alcanzaron significación estadística en los niveles convencionales en ninguno de los análisis (p para interacción mayor o igual a 0.21). Tanto en hombres con EC como sin ella, la relación de cada criterio de valoración con el peso se atenuó parcialmente luego del ajuste para las covariables. En general, fue responsable de esta atenuación el control de las variables mediadoras potenciales (p. ej.: presión arterial sistólica y diastólica y colesterolemia) en lugar de las variables de confusión potenciales (p. ej.: empleo y actividad física).

Se llevaron a cabo algunos análisis adicionales. Nuestra definición de EC comprendió ambas respuestas positivas a las preguntas en el cuestionario de Rose y la medición directa del ECG. El hecho de que la EC fuera autoinformada plantea preocupaciones acerca de su validez. Por lo tanto, examinamos el efecto sobre nuestros resultados, si es que existe alguno, de limitar nuestros análisis a los hombres que tenían resultados positivos en el ECG. Se observó un patrón similar de asociación al que se había apreciado cuando se utilizó la definición combinada.

Dado que algunos hombres en el grupo de peso normal pueden haber experimentado pérdida de peso debido a trastornos clínicos existentes distintos de la EC, volvimos a computar nuestros análisis después de retirar las muertes que ocurrieron dentro de los 10 primeros años de vigilancia de la mortalidad. Al hacerlo supusimos que las personas con enfermedad grave habrían fallecido durante este marco temporal. Postulamos la hipótesis de que este enfoque tendría el efecto de reducir la tasa de mortalidad en el grupo de peso normal y por lo tanto fortalecimos la relación positiva global entre peso y mortalidad. Al ampliar el análisis (que no se muestra) ajustamos los términos de interacción para las categorías de IMC con el logaritmo del tiempo de seguimiento, esperando que la relación positiva peso-mortalidad aumentara de magnitud con el tiempo de seguimiento. Ambas hipótesis fueron sostenidas en hombres con EC en el momento de ingreso del estudio y sin ella, aunque los términos de interacción fueron sólo estadísticamente significativos en niveles convencionales ($p \leq 0.05$) para la categoría de sobrepeso en los hombres sin EC basal para mortalidad por todas las causas y por enfermedad no cardiovascular.

Discusión

El hallazgo principal de este estudio de hombres con EC basal fue un riesgo aumentado de mortalidad por todas las causas y por EC en los grupos con sobrepeso y obesidad. Sin embargo, no hubo ninguna relación evidente entre peso y riesgo de accidente cerebrovascular, aunque la cantidad de casos fue baja en este análisis. Como era de esperar, entre los hombres que aparentemente estaban libres de EC en el momento de ingresar al estudio, tanto la obesidad como el sobrepeso se relacionaron positivamente con estos criterios de valoración. Aunque los gradientes fueron algo más pronunciados en este grupo, no fueron significativamente diferentes de los que se apreciaron en los hombres con EC basal.

Explicaciones alternativas para la relación peso-mortalidad

Los factores de confusión, el sesgo y el azar podrían concebiblemente explicar las asociaciones que se comuni-

can aquí. Incorporamos una gama razonablemente amplia de variables sociales, conductuales y fisiológicas en nuestros modelos estadísticos de modo de minimizar los factores de confusión como probable explicación. La pérdida del seguimiento en este estudio de cohorte fue baja, de modo que también redujimos las preocupaciones en relación con los sesgos de selección.

En estos análisis necesariamente llevamos a cabo gran cantidad de pruebas estadísticas (hubo un total de 4 resultados de mortalidad en los hombres con EC previa y sin ella). En consecuencia, es concebible que alguno de los resultados actuales pueda haber surgido sólo por azar. Aunque exploramos el efecto de la causalidad invertida debida a la enfermedad medida y no medida, dado que los gradientes de peso-mortalidad eran todos positivos, en lugar de inversos, esto no hubiera explicado estas asociaciones.

Comparación con otros estudios

Las tasas elevadas de mortalidad total¹ y secundaria a EC² y probablemente a accidente cerebrovascular³ en hombres con sobrepeso u obesidad y sin EC previa en general son compatibles entre los estudios prospectivos a gran escala, que incluyen el seguimiento anterior de esta cohorte,¹⁴ y concuerdan con los resultados actualizados presentados aquí. Al observar una atenuación en estas asociaciones luego del ajuste para las variables de mediación pero no las de confusión, encontramos el apoyo de la sugerencia de que algo del efecto del peso sobre la mortalidad puede ser adjudicado a la relación del aumento de peso con otros índices de riesgo fisiológico para mortalidad como hipertensión arterial y elevación de las concentraciones plasmáticas de colesterol.

En las personas con antecedentes de EC, los estudios de la relación del peso con los de mortalidad comunicados aquí son, como se explica, algo discrepantes. Es decir que, si bien observamos un gradiente positivo entre IMC y mortalidad total, Ness y col. comunicaron una relación en forma de J invertida,¹³ que ha sido reproducida en otro trabajo.¹⁰ Asimismo, se ha observado un gradiente positivo sobrepeso/obesidad-EC en algunos estudios pero no en todos.¹¹ En el único trabajo que examinó la conexión entre IMC y accidente cerebrovascular en hombres con cardiopatía isquémica¹² hubo pocas pruebas de un efecto que apoyara los resultados de estos análisis. El hecho de que observáramos que la obesidad y el sobrepeso eran elementos de predicción de mortalidad por EC pero no por accidente cerebrovascular en hombres con EC prevalente podría indicar diferencias en las funciones de las arterias coronarias y cerebrales.

Fortalezas y debilidades del estudio

Las fortalezas de este estudio incluyen su tamaño, su diseño prospectivo, la medición de un rango de datos de covariables que incluyen el nivel socioeconómico y la definición de obesidad y sobrepeso que es compatible con los criterios de la OMS.¹⁸ No obstante, este estudio no carece de debilidades. Primero, la evaluación de la obesidad y el sobrepeso se basó en el IMC, un índice ampliamente utilizado de adiposidad global pero que no proporciona una indicación de la distribución adiposa. Aunque el espesor del pliegue cutáneo se midió en los participantes del estudio de Whitehall, las lecturas sólo se tomaron en el tríceps, de modo que los datos adquieren poco uso práctico. En segundo lugar, los resultados de la enfermedad cardiovascular comunicados aquí se basaron en la vigilancia

Tabla 2. Tasas de mortalidad y cocientes de riesgos instantáneos para resultados seleccionados de mortalidad en relación con obesidad y sobrepeso en hombres con EC basal prevalente o sin ella en el estudio Whitehall original.

Resultado	Sin EC basal (n = 14 425)				Con EC basal (n = 2 597)			
	Peso normal	Sobrepeso	Obesos	p para tendencia	Peso normal	Sobrepeso	Obesos	p para tendencia
Número de sujetos	7 914	5 925	586		1 336	1 133	128	
Todas las causas	Número de muertes				Número de muertes			
	Tasa de mortalidad ^a – ajustada por edad				Tasa de mortalidad ^a – ajustada por edad			
	5193	4 217	475		1 034	943	114	
	Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – ajustado por edad				Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – ajustado por edad			
	1.0 (ref)	1.07 (1.02, 1.11)	1.54 (1.40, 1.69)	< 0.001	1.0 (ref)	1.08 (0.99-1.18)	1.28 (1.05-1.55)	0.009
	Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – ajustado por factor de confusión ^b				Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – ajustado por factor de confusión ^b			
	1.0	1.09 (1.04, 1.13)	1.56 (1.42, 1.71)	< 0.001	1.0	1.14 (1.04-1.24)	1.31 (1.08-1.59)	< 0.001
	Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – con ajuste múltiple ^c				Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – con ajuste múltiple ^c			
	1.0	1.01 (0.97, 1.05)	1.35 (1.22, 1.48)	< 0.001	1.0	1.08 (0.98-1.18)	1.12 (0.92-1.37)	0.08
EC	Número de muertes				Número de muertes			
	Tasa de mortalidad – ajustada por edad				Tasa de mortalidad – ajustada por edad			
	1 378	1 278	170		372	405	46	
	Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – ajustado por edad				Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – ajustado por edad			
	7.3	8.7 (1.13, 1.32)	13.1 (1.73, 2.37)	< 0.001	12.6	15.9 (1.11, 1.47)	16.5 (1.00, 1.84)	< 0.001
	Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – ajustado por factor de confusión ^b				Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – ajustado por factor de confusión ^b			
	1.0	1.23 (1.14, 1.33)	2.04 (1.74, 2.40)	< 0.001	1.0	1.35 (1.17, 1.55)	1.41 (1.03, 1.92)	< 0.001
	Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – con ajuste múltiple ^c				Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – con ajuste múltiple ^c			
	1.0	1.09 (1.01, 1.18)	1.65 (1.40, 1.94)	< 0.001	1.0	1.24 (1.07, 1.43)	1.13 (0.82, 1.56)	0.02
Accidente cerebrovascular	Número de muertes				Número de muertes			
	Tasa de mortalidad – ajustada por edad				Tasa de mortalidad – ajustada por edad			
	470	392	43		86	70	8	
	Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – ajustado por edad				Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – ajustado por edad			
	2.6	2.7 (0.94, 1.23)	3.5 (1.19, 2.22)	0.02	2.9	2.8 (0.70, 1.33)	2.7 (0.55, 2.36)	0.97
	Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – ajustado por factor de confusión ^b				Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – ajustado por factor de confusión ^b			
	1.0	1.10 (0.96, 1.26)	1.68 (1.23, 2.30)	0.008	1.0	0.92 (0.67, 1.27)	1.12 (0.54, 2.32)	0.97
	Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – con ajuste múltiple ^c				Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – con ajuste múltiple ^c			
	1.0	0.96 (0.83, 1.10)	1.27 (0.92, 1.75)	0.76	1.0	0.84 (0.60, 1.16)	0.86 (0.41, 1.81)	0.33
No EC	Número de muertes				Número de muertes			
	Tasa de mortalidad – ajustada por edad				Tasa de mortalidad – ajustada por edad			
	2 902	2 180	215		490	355	48	
	Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – ajustado por edad				Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – ajustado por edad			
	15.4	14.9 (0.94, 1.05)	16.2 (1.10, 1.45)	0.18	16.5	14.3 (0.75, 0.99)	17.4 (0.90, 1.62)	0.40
	Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – ajustado por factor de confusión ^b				Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – ajustado por factor de confusión ^b			
	1.0	1.01 (0.95, 1.07)	1.28 (1.11, 1.47)	0.05	1.0	0.93 (0.81, 1.07)	1.24 (0.92, 1.67)	0.99
	Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – con ajuste múltiple ^c				Cociente de riesgo instantáneo (IC 95%) – con ajuste múltiple ^c			
	1.0	0.99 (0.93, 1.05)	1.21 (1.05, 1.40)	0.28	1.0	0.93 (0.81, 1.08)	1.17 (0.86, 1.60)	0.94

Se han excluido 41 hombres con causa desconocida de muerte de los análisis específicos por causa.

^aLas tasas de mortalidad se expresan por 1 000 persona-años.

^bModelo ajustado por factores de confusión – ajustado por edad, grado de empleo, actividad física, hábito de fumar, estado civil, enfermedad al ingreso al estudio y pérdida de peso en el último año.

^cModelo con múltiples ajustes – ajustado para todas las variables de confusión (como las anteriores) y mediadoras (medicación antihipertensiva, FEV1 ajustado por altura, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, colesterol plasmático, glucemia [en normoglucémicos], intolerancia a la glucosa y condición diabética) potenciales.

de la mortalidad. Por lo tanto, nuestros resultados reflejan el efecto combinado del peso sobre la supervivencia y la incidencia. No está claro si podría existir una asociación diferente por definición del criterio de valoración, ya que no tenemos datos sobre eventos no fatales con los cuales hacer esta comparación. En tercer lugar, no tuvimos datos sobre los factores de riesgo emergentes para la enfermedad cardiovascular como marcadores de inflamación o viscosidad que también podrían ser variables mediadoras en la asociación IMC-muerte. Por último, el estudio Whitehall sólo reclutó hombres; sin embargo,

algunos estudios en mujeres ponen de manifiesto resultados similares.⁹

En conclusión, este estudio encontró sustento para un aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas, enfermedad cardiovascular, EC y accidente cerebrovascular en hombres obesos y con sobrepeso que no tenían EC en el momento de ingresar al estudio. Con excepción de la mortalidad por accidente cerebrovascular, se observaron patrones similares de asociación en hombres con EC previa. Se debe evitar el sobrepeso o la obesidad en los hombres de mediana edad con EC o sin ella.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

1. Solomon CG, Manson JE. Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data. *Am J Clin Nutr* 66:1044S-50S, 1997.
2. Whitlock G, Lewington S, Ni Mhurchu C. Coronary heart disease and body mass index: a systematic review of the evidence from larger prospective cohort studies. *Seminars in Vascular Medicine (Classical and Emerging Risk Factors for Cardiovascular Disease, Part 2)* 4:369-81, 2002.
3. Song YM, Sung J, Davey Smith G, Ebrahim S. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke. A prospective study in Korean men. *Stroke* 2004.
4. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA* 273:461-5, 1995.
5. Cooper RS, Ford E. Comparability of risk factors for coronary heart disease among blacks and whites in the NHANES-I Epidemiologic Follow-up Study. *Ann Epidemiol* 2:637-45, 1992.
6. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Overweight and obesity and weight change in middle aged men: impact on cardiovascular disease and diabetes. *J Epidemiol Community Health* 59:134-9, 2005.
7. Erens B, Primatesta P. Health Survey for England. Cardiovascular Disease. Volume 1: Findings. London: HMSO (Available at www.archive.officialdocuments.co.uk/document/doh/survey98/hse98.htm - accessed 5th December 2003), 1999.
8. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H et al. Recent trends in acute coronary heart disease—mortality, morbidity, medical care, and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. *N Engl J Med* 334:884-90, 1996.
9. Newton KM, LaCroix AZ. Association of body mass index with reinfarction and survival after first myocardial infarction in women. *Journal of Women's Health* 5:433-44, 1996.
10. Widlansky ME, Sesso HD, Rexrode KM, Manson JE, Gaziano JM. Body mass index and total and cardiovascular mortality in men with a history of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 164:2326-32, 2004.
11. Hoit BD, Gilpin EA, Maisel AA, Henning H, Carlisle J, Ross J Jr. Influence of obesity on morbidity and mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 114:1334-41, 1987.
12. Kaplan RC, Heckbert SR, Furberg CD, Psaty BM. Predictors of subsequent coronary events, stroke, and death among survivors of first hospitalized myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 55:654-64, 2002.
13. Ness AR, Gunnell D, Hughes J, Elwood PC, Davey Smith G, Burr ML. Height, body mass index, and survival in men with coronary disease: follow up of the diet and reinfarction trial (DART). *J Epidemiol Community Health* 56:218-9, 2002.
14. Batty GD, Shipley MJ, Jarrett RJ, Breeze E, Marmot MG, Davey Smith G. Obesity and overweight in relation to disease-specific mortality in men with and without existing coronary heart disease in London: the original Whitehall study. *Heart* 92:886-92, 2006.
15. Batty GD. Confounding effect of socioeconomic position in the study of height in relation to prostate cancer risk (letter). *Br J Cancer* 90:1875, 2004.
16. Reid DD, Hamilton PJS, McCartney P, Rose G, Jarrett RJ, Keen H et al. Cardiopulmonary disease and diabetes among middle-aged male civil servants. *Lancet* i:469-73, 1974.
17. Batty GD, Shipley MJ, Marmot M, Davey Smith G. Physical activity and cause-specific mortality in men with Type 2 diabetes/impaird glucose tolerance: evidence from the Whitehall study. *Diabet Med* 19:580-8, 2002.
18. World Health Organisation. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee. *Who Tech Rep Ser* Geneva: WHO, 1995.
19. Batty GD, Shipley MJ, Jarrett RJ, Breeze E, Marmot MG, Davey Smith G. Obesity and overweight in relation to organ-specific cancer mortality in London (UK): findings from the original Whitehall study. *Int J Obes (Lond)* 29:1267-74, 2005.
20. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348:1625-38, 2003.
21. Berrington dG, Sweetland S, Spencer E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 89:519-23, 2003.
22. Batty GD, Shipley MJ, Marmot M, Davey Smith G. Leisure time physical activity and coronary heart disease mortality in men symptomatic or asymptomatic for ischaemia: evidence from the Whitehall study. *J Public Health Med* 25:190-6, 2003.
23. Rose G. The coding of survey electrocardiograms by technicians. *British Heart Journal* 27:595-8, 1965.
24. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular Survey Methods (WHO Monograph Series No. 56). Geneva: WHO, 1968.
25. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field studies. *Bulletin of the World Health Organization* 27:645-58, 1962.
26. Luepker R, Evans A, McKeigue P, Reddy K. Cardiovascular Survey Methods. Geneva: WHO, 2004.
27. Rose G, Hamilton PS, Keen H, Reid DD, McCartney P, Jarrett RJ. Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heart-disease. *Lancet* 1:105-9, 1977.
28. Anon. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death (eighth revision). Geneva: World Health Organisation, 1967.
29. Anon. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death (ninth revision). Geneva: WHO, 1977.
30. Anon. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th revision). Geneva: WHO, 1992.
31. Batty GD, Shipley MJ, Marmot M, Davey Smith G. Diabetes status and post-load plasma glucose concentration in relation to site-specific cancer mortality: findings from the original Whitehall study. *Cancer Causes Control* 15:873-81, 2004.
32. Batty GD, Shipley M, Marmot M, Davey Smith G. Physical activity and cause-specific mortality in men: further evidence from the Whitehall study. *Eur J Epidemiol* 17:863-9, 2002.
33. Davey Smith G, Shipley MJ, Batty GD, Morris JN, Marmot M. Physical activity and cause-specific mortality in the Whitehall study. *Public Health* 114:308-15, 2000.
34. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc [Ser B]* 34:187-220, 1972.

Síndrome metabólico en adultos de 20 a 40 años en una comunidad rural mexicana

Metabolic syndrome in adults from 20 to 40 years old in a rural Mexican community

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«La prevalencia del síndrome metabólico en México es de las más altas a nivel mundial y actualmente es el principal problema de salud pública en ese país.»



Entrevista exclusiva a

Mauro Echavarría Pinto

Residente de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

SIIC: ¿Según su criterio, ¿por qué el síndrome metabólico tiene una alta tasa de prevalencia en México?

MP: La prevalencia del síndrome metabólico (SM) en México es de las más altas reportadas a nivel mundial; actualmente el SM es el principal problema de salud pública en México (más de 14 millones de mexicanos afectados). En 2006 la diabetes se colocó como la primera causa de muerte a nivel nacional desplazando a las enfermedades cardiovasculares, lo que nos proporciona una idea de lo importante y necesario que es estudiar adecuadamente el problema para poder así plantear estrategias terapéuticas apropiadas.

México es un país en desarrollo y actualmente presenta el doble problema de la desnutrición y la "sobrenutrición". Desde 1970 el ingreso per cápita del mexicano ha aumentado y la población rural ha disminuido, esto repercute en una mejoría en indicadores como expectativa de vida, mortalidad infantil y capacidad de consumo. Este fenómeno ha permitido que un mayor grupo de mexicanos tengan, por un lado, un mayor acceso a alimentos ricos en grasas y carbohidratos, y por el otro, ha favorecido el sedentarismo, situación que se refleja en el aumento paulatino de la morbilidad por enfermedades crónicas degenerativas.

Estos dos fenómenos (la mala alimentación y el sedentarismo) son fundamentales en la aparición de la obesidad (principalmente central) iniciándose así la secuencia de eventos que continúa con el SM y después la diabetes tipo 2, con el aumento en el riesgo cardiometabólico asociado.

Además, recientemente se ha propuesto que la variación personal de la sensibilidad a la insulina está determinada por tres factores principales: 25% la obesidad, 25% el grado de actividad física y un 50% por la carga genética individual.

Esto orienta a pensar (como varios grupos ya están estudiando) que el mestizo mexicano cuenta con una "susceptibilidad genética," la cual facilita el depósito central de grasa y lo coloca en un riesgo más elevado de presentar el SM y las complicaciones cardiovasculares relacionadas.

SIIC: ¿En qué consistió el estudio llevado a cabo y por qué se eligió como objeto una comunidad rural?

MP: México es un país en transición. En 1950, más de la mitad de la población vivía en comunidades rurales (de menos de 2 500 habitantes), para el año 2000 se estimó

que el 25.3% de la población del país vivía en estas comunidades, y actualmente, la población rural en México oscila alrededor del 24.6%.

Aunque en el país ya se ha realizado una gran cantidad de estudios sobre el síndrome metabólico, el estudio más importante que determinó su prevalencia nacional (realizado por Carlos Aguilar Salinas con una $n = 2\ 158$) no incluyó a la población rural mexicana (se excluyeron comunidades menores de 2 500 habitantes). Dado que esta población representa una cuarta parte de la nacional y, que en el momento de la revisión de la literatura no nos fue posible encontrar referencia alguna de su estudio, surgió la idea de realizar esta investigación con el fin de mostrar, aunque fuera de forma pequeña, la condición metabólica del México rural actual.

Se realizó un estudio descriptivo en el que se tomó como universo a todos los habitantes entre 20 y 40 años de ambos sexos de la comunidad de Senegal de Palomas, San Juan del Río, Querétaro, México. Según el último censo de la Secretaría de Salud del Estado de Querétaro (SESEQ 2004) esta población contaba 1 922 habitantes, de los cuales 684 estaban en ese rango de edad.

Además de los criterios del NCEP III para el diagnóstico del síndrome metabólico, se incluyeron en el estudio dos modificaciones: la primera es la reducción del punto de corte de la intolerancia a la glucosa, de 110 mg/dl a 100 mg/dl, siguiendo las recomendaciones de la ADA, y la segunda es una reducción del punto de corte de la circunferencia abdominal, de ≥ 102 a ≥ 95 cm para los hombres, y de ≥ 88 a ≥ 85 cm para las mujeres, propuesta por el "Cuestionario de Factores de Riesgo" desarrollado por la Subsecretaría de Prevención de la Salud, el Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y el Programa de Salud del Adulto y del Anciano.

Se excluyeron todos aquellos que no aceptaron participar en el estudio, así como aquellas personas que después de dos ocasiones no fueron localizadas en su domicilio y quienes, habiendo aceptado, no asistieron el día de su cita.

Se realizó un muestreo aleatorio simple y a todos aquellos seleccionados y que aceptaron formar parte del estudio se les citó, se les midió la circunferencia de cintura, peso, talla y presión arterial conforme a normas universales.

Todas las mediciones fueron realizadas por el mismo observador con instrumentos previamente ajustados y calibrados y el análisis de sangre se llevó a cabo en un laboratorio certificado en la Ciudad de Querétaro. Se realizó un análisis univariado de los resultados con intervalos de confianza del 95%.

SIIC: ¿Considera que la medida de la circunferencia abdominal es más fiable para definir obesidad que el índice de masa corporal?

MP: Este punto aun en el momento actual es controvertido, pero recientemente se han publicado estudios muy importantes que brindan gran información al respecto.

Primero hay que mencionar que la obesidad central demostró, en estudios epidemiológicos prospectivos, ser un factor de riesgo independiente para la aparición de diabetes, hipertensión, EVC y enfermedad cardiovascular de forma global. Por este motivo se estudiaron diversos marcadores de obesidad, en la actualidad los tres más importantes son el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia abdominal (CA) el índice-cintura-cadera (ICC) y también se ha investigado el índice cintura-talla (ICT).

El IMC es un factor de riesgo establecido para enfermedad cardiovascular y es el marcador estándar de obesidad, el diagnóstico de esta enfermedad se basa en esta variable antropométrica. Su defecto principal es que no toma en cuenta la amplia variación en la grasa corporal entre los diferentes individuos y poblaciones, además de no ser capaz de determinar la obesidad central.

El estudio *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries* (INTERHEART), Lancet 366:1640-49, 2005; uno de los más grandes e importantes en esta materia (n = 27 098 en los cinco continentes), determinó que de los tres marcadores que estudiaron (IMC, CA e ICC), el IMC fue el que demostró la asociación más débil con infarto agudo del miocardio en todos los grupos estudiados. Su principal ventaja fue la menor varianza interobservador.

La circunferencia abdominal (CA) demostró ser más sensible que el IMC para el diagnóstico de obesidad abdominal, y dado que es más fácil de utilizar, es el marcador recomendado en la actualidad por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y el NCEP III para el diagnóstico de obesidad en el contexto del síndrome metabólico.

Otro estudio epidemiológico, el *International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity* (IDEA), Eur Heart J Suppl 8:B26-B33, 2006, también llevado a cabo en los cinco continentes (n = 177 345), demostró que la circunferencia abdominal fue un predictor más potente de enfermedad cardiovascular que el IMC y que, además, se asocia a ésta independientemente del IMC, edad, ubicación geográfica, situación similar a la demostrada en el estudio INTERHEART.

Finalmente, en el estudio INTERHEART, el mejor de todos los predictores de infarto fue el índice cintura-cadera, por lo que incluso proponen redefinir la obesidad incluyendo esa variable antropométrica, pudiéndose aumentar así, la proporción de infartos atribuibles a la obesidad.

Hay que destacar que todas estas variables antropométricas se asocian y han demostrado ser factores independientes y poderosos de enfermedad cardiovascular, por lo que, y aunque la evidencia actual se inclina a favor del ICC, la CA y el IMC (en ese orden), lo importante es diagnosticar el sobrepeso y la obesidad de forma temprana para poder incidir en su evolución a largo plazo y disminuir el elevado riesgo cardiometabólico asociado.

SIIC: ¿A qué atribuye el diagnóstico de síndrome metabólico en tantos individuos jóvenes en la población estudiada?

MP: Aunque son especulaciones más y no hay información sólida al respecto, está bien demostrado que en México la pandemia de obesidad ha alcanzado a todas las edades y estratos socioeconómicos y la niñez no es la excep-

ción. Cada vez existe más información sobre la presencia e importancia de la obesidad y otras variables del síndrome metabólico en grupos de menor edad, en el momento actual se estima que hasta el 40% de la población infantil de México padece sobrepeso u obesidad.

Las causas del síndrome metabólico en niños y jóvenes no parecen ser diferentes a las ya descritas, aunque hay autores que sugieren que en este grupo de edad los factores genéticos podrían ser más relevantes que los ambientales (mayor expresión con menor tiempo de exposición ambiental).

La gran aceptación de los alimentos industrializados junto con una menor actividad física asociada al jugar en la niñez (bicicleta vs. videojuegos) se ha asociado a alta prevalencia de obesidad, la que de no tratarse termina con la aparición del síndrome metabólico.

SIIC: De todas las variables estudiadas en cada individuo, ¿cuáles fueron las que presentaron mayor alteración y por qué?

MP: Al igual que lo ya demostrado en otros estudios realizados en México, la hipoalfalipoproteinemia (90%) fue la primera anomalía, seguida de la hipertrigliceridemia (61.6%) y de la obesidad (49.4%).

Ya de forma previa, el Dr. Aguilar Salinas demostró que la prevalencia de hipoalfalipoproteinemia en México era muy elevada (36%), aunque nuestros resultados en este punto fueron sorprendentes, ya que más del 90% del total de la muestra presentó niveles bajos de HDL, aunque claro está, el punto de corte es diferente. De igual forma, el 61.6% de nuestra muestra presentó hipertrigliceridemia vs. un 50% en la nacional, aunque también difieren los puntos de corte. Para explicar estas alteraciones de igual forma tenemos que recurrir a factores genéticos y ambientales. Actualmente se propone que en México, el 50% de las personas con HDL bajo tienen además hipertrigliceridemia y que, al tratar esta última, el HDL regresa a valores normales. En aquellos pacientes en los que solo existe HDL bajo (sin hipertrigliceridemia), la explicación es multifactorial, incluye resistencia a la insulina, tabaquismo, desnutrición y factores genéticos.

Se ha demostrado que la población mexicana consume una mayor cantidad de calorías en forma de carbohidratos que otras poblaciones, lo que favorece tanto a la obesidad, como a la hipertrigliceridemia y al HDL bajo; de los genes estudiados y relacionados, los más relevantes son el genotipo GG del polimorfismo 308 del FNT α y, recientemente, el polimorfismo ABCA1 R230C del mismo gen, el cual se asoció significativamente con el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 y niveles bajos de HDL y Apo A-1.

De forma exclusivamente observacional, creemos que en la población estudiada la mala alimentación juega un papel fundamental: abuso de aceites en la cocina, alimentos industrializados, bebidas azucaradas (refrescos) y el escaso consumo de frutas y verduras.

SIIC: De acuerdo con los resultados obtenidos: ¿cuáles serían las medidas terapéuticas en esta población rural?

MP: Ya se mencionó que el síndrome metabólico es el principal problema de salud en México, por lo que su tratamiento en todo el país, incluido el medio rural, es fundamental. El tratamiento de este problema es difícil ya que requiere tanto de estrategias de salud pública para modificar la alimentación y el estilo de vida, como de un gran número de medicamentos accesibles a grandes proporciones de la población, lo que lógicamente eleva dramá-

ticamente los costos, siendo este problema aun más notorio y difícil de solucionar en el México rural.

Dado que ya se demostró que el problema inicia en etapas tempranas, el incidir sobre los factores de riesgo modificables desde la niñez podría alterar la evolución natural y es por esto que cada vez existen más programas orientados a modificar positivamente la alimentación y la actividad física de la población.

Se ha estimado que más de 5.8 millones de mexicanos serían candidatos a tratamiento farmacológico hipolipemiente sobre la base de las metas actuales de LDL, este costo es difícil de solventar para nuestro sistema de Salud y también para el individuo (aun más el del medio rural).

Ya se ha propuesto ampliamente que la medida más útil (y también la más barata y difícil de lograr) es la educación y concienciación de la población acerca de la gravedad del problema, y no consideramos que esta población difiera en ese punto.

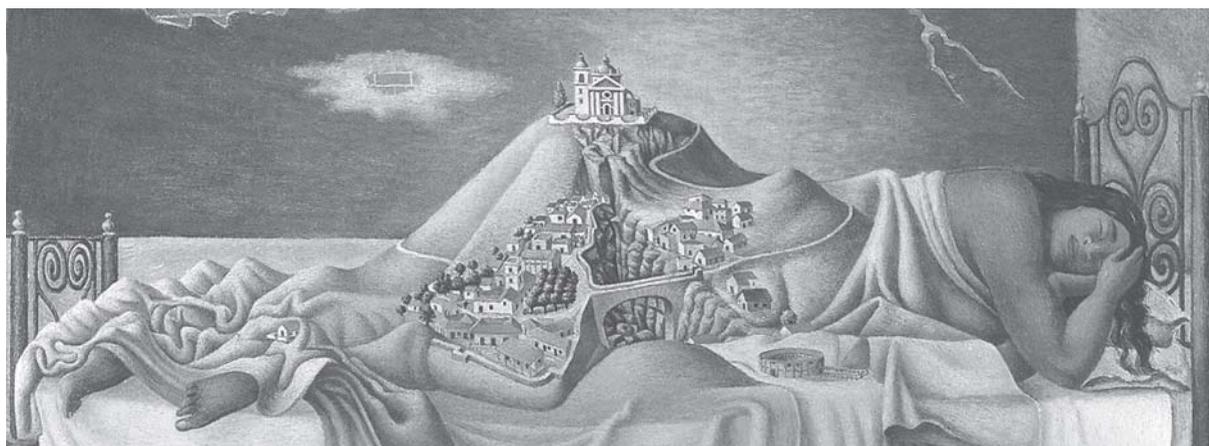
Al concluir nuestro trabajo, planteamos la siguiente propuesta a la comunidad, logrando implementar cursos de nutrición en la escuela y en el centro de salud dirigidos a las mujeres para intentar modificar la alimentación actual (rica en grasas, carbohidratos simples y pobre en frutas y verduras); ampliar las horas dedicadas en la escuela a los problemas de alimentación; adecuación del menú escolar y la creación de grupos de trabajo fomentando el ejercicio y, en general, un estilo de vida más saludable.

SIIC: ¿Cuáles son las principales pautas de prevención en salud pública implementadas en México para paliar esta epidemia?

MP: En cuanto al personal de Salud, este tema ha sido objeto de discusión en una gran cantidad de congresos y cursos de actualización dirigidos principalmente a los médicos de atención primaria, quienes son los que se enfrentan día a día con este problema. En los programas a realizar en el servicio social de la licenciatura de medicina (en México los pasantes de medicina son los que brindan la atención médica a la gran mayoría del medio rural) existen varios que incluyen la capacitación y educación de la población en la materia (grupos de ayuda mutua), así como la medición del peso, la talla y la cintura en cada consulta instaurando el tratamiento necesario en ella.

Las dos instituciones más importantes de salud encargadas de brindarle servicios al 60% de los mexicanos (IMSS e ISSSTE) han creado programas que enfatizan la importancia de modificar el estilo de vida actual, destacando la importancia del control de la obesidad.

Cada vez existe una mayor cantidad de información acerca de este tema en los medios de comunicación masiva y se han hecho muchas campañas publicitarias fomentando un estilo de vida más sano. Lo cierto es que, como ya se mencionó, la rápida adquisición de costumbres occidentales (sobre todo las modificaciones a la alimentación básica del mexicano) aunada a un territorio genético desfavorable, nos ponen en una situación muy dificultosa, por lo que hay que actuar pronto y lo más efectivamente posible para intentar así modificar la dirección actual de la epidemia y disminuir su morbimortalidad en el futuro próximo.



Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición. Las versiones completas de los trabajos de Papelnets SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 30 de septiembre de 2008, en las páginas de www.siic.info que se indican al pie de cada resumen. Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

Papel de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de sujetos con esquizofrenia y abuso de sustancias



Gabriel Rubio Valladolid, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Los trastornos por uso de sustancias (TUS) están presentes en más del 50% de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia. Esta comorbilidad se asocia con un peor pronóstico del trastorno esquizofrénico: más recaídas, más reingresos, peor adhesión terapéutica y conductas agresivas. No obstante, son muy escasos los estudios realizados para determinar la eficacia de los tratamientos con antipsicóticos en esta población. En el presente artículo se considera el impacto del consumo de sustancias en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y se revisan los factores implicados en mejorar la adhesión terapéutica de estos pacientes y se incluyen los resultados de dos de los estudios controlados en los que se ha utilizado risperidona y zuclopentixol, poniéndose en evidencia la eficacia del primero frente al segundo, en mejorar la sintomatología relacionada con el consumo de drogas y en mejorar los síntomas de la esquizofrenia.



Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/162/313.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

Avaliação (Evaluación) dos resultados do tratamento cirúrgico (quirúrgico) de pacientes portadoras de endometriose infiltrativa profunda



Winny Hirome Takahashi, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", San Pablo, Brasil

Objetivo: avaliar (evaluar) os resultados obtidos (logrados) em um grupo de pacientes com diagnóstico de endometriose infiltrativa profunda (EIP) submetidas (sometidas) a tratamento cirúrgico no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", São Paulo, Brasil. **Casística e métodos:** estudo retrospectivo com análise dos casos através de levantamento de seus registros em prontuários (análisis de sus registros médicos). Foram incluídas 23 pacientes operadas entre outubro de 1999 e setembro de 2006. A média de idade (El promedio) das pacientes foi de 38.2 anos. Dezoito pacientes (78.3%) eram brancas (eran caucásicas) e 5 (21.7%) eram negras. Nove (Nueve) pacientes (39.1%) eram nuligestas e a paridade (cantidad de partos) variou de 0 a 3, com média de 1.0. O tempo de seguimento das pacientes variou de 8 a 71 meses, com média de 34.8. Os principais sintomas pré-operatórios foram a dismenorréia em 19 pacientes (82.6%), seguida da dispárea de profundidade em 15 (65.2%), infertilidade em 6 (26.1%), dor pélvica acíclica em 6 (26.1%), tenesmo em 5 (21.7%), obstipação em 5 (21.7%), sintomas urinários em 4 (17.4%) e enterorragia em 3 (13%). **Resultados:** das 23 pacientes analisadas, 18 foram submetidas a tratamento cirúrgico laparoscópico, 3 por laparotomias e 2 com ressecção cistoscópica transuretral. Os principais locais de EIP nos achados cirúrgicos foram: septo retovaginal em 17 (73.9%), bloqueio de fundo de saco

posterior em 10 (43.5%), ligamento uterossacro em 8 (34.8%), sigmóide e reto com 6 (26.1%) cada e bexiga (y vejiga) em 5 (21.7%). Encontramos relação significativa entre dispárea e bloqueio de fundo (bloqueio de fondo) de saco posterior ($p = 0.02$) e entre os sintomas urinários com o acometimento de bexiga ($p = 0.02$). Todas as pacientes tiveram exame anatomopatológico compatível com endometriose, com lesões variando de 4 a 40 mm, média de 21.5. As maiores complicações pós-operatórias imediatas foram peritonite fecal (peritonitis fecal) em 2 pacientes (8.6%). A dismenorréia e a dispárea tiveram melhora significativa no pós-operatório precoce (até 6 meses) e tardio (maior de 6 meses). **Conclusão:** os avanços técnico-cirúrgicos (avances técnicos y quirúrgicos) e a melhora (la mejora) da curva de aprendizado (aprendizaje) fizeram (hicieron) da cirurgia laparoscópica um procedimento seguro e referência para o tratamento cirúrgico da EIP, com significativa diminuição dos sintomas dolorosos no pós-operatório.



Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/162/314.htm
Extensión aproximada: 9 páginas



Hospital Universitario
12 de Octubre
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Valoración de la capacidad de ejercicio en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar



Angela Flox Camacho, Columnista Experta de SIIC
Institución: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

La valoración de la capacidad funcional en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar forma parte del protocolo diagnóstico inicial y del seguimiento. El grado de intolerancia al ejercicio tiene importantes consecuencias pronósticas y en la elección de tratamiento. Clásicamente, esta valoración se ha realizado mediante la prueba de caminata de 6 minutos. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar, ampliamente utilizada en la disfunción ventricular izquierda, se está introduciendo como nueva herramienta en la valoración funcional de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar, sobre todo en la de aquellos con menor limitación funcional. Aparte de realizar una valoración no invasiva y objetiva de la capacidad de ejercicio, describe cuáles son los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a dicha limitación. Es capaz también de identificar a los pacientes con cortocircuito derecha-izquierda secundario a foramen oval permeable. Tiene implicancias pronósticas y puede emplearse para analizar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, es compleja y requiere una gran experiencia para realizarla e interpretar sus resultados. A continuación, revisaremos el comportamiento de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar describiendo brevemente la respuesta de nuestros pacientes y comparando los resultados con la prueba de caminata de 6 minutos.



Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/162/315.htm
Extensión aproximada: 8 páginas



Estudio prospectivo sobre factores de riesgo de infección nosocomial después de cirugía cardíaca pediátrica



Luis Alberto Bravo Pérez de Ordaz, Columnista Experto de SIIC
Institución: Cardiocentro Pediátrico William Soler, La Habana, Cuba

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, analítico con el objetivo de evaluar la influencia de determinados factores sobre la aparición de infecciones nosocomiales en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en el Cardiocentro Pediátrico William Soler durante 2006. Fueron estudiadas variables preoperatorias, intraoperatorias y posoperatorias en los grupos de pacientes con infección nosocomial y sin infección nosocomial. De 228 pacientes, 26 (11.4%) tuvieron 43 episodios de IN (tasa de episodios de IN = 18.9). Los principales factores de riesgo fueron: nutrición parenteral, [OR: 27.8 (IC 95%: 9.4-81.7)], categoría 4 de RACHS-1 [RR: 17 (IC 95%: 3.17-91.27) reintubación traqueal [OR: 10.3 (IC 95%: 3.3-32.4)], antibioticoterapia preoperatoria [OR: 9.0 (IC 95%: 2.1-38.5), volumen de hemoderivados > de 50 ml/kg [RR 7.9 (IC 3.3-18.9); p = 0.000], sonda vesical ≥ 7 días [RR 6.7 (IC 3.4-13.4); p = 0.002], catéter venoso central ≥ 7 días [RR 5.7 (IC 2.7-12.2); p = 0.004], y tiempo de pinzamiento aórtico > de 100 minutos [RR 5.0 (IC 2.2-11.5); p = 0.018]. La nutrición parenteral, un elevado puntaje de complejidad quirúrgica (RACHS-1), reintubación traqueal, uso de antibioticoterapia preoperatoria y la transfusión masiva de hemoderivados fueron las variables asociadas a los más elevados riesgos de infección nosocomial.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/162/316.htm
Extensión aproximada: 10 páginas



Experiencia de una unidad de hipertensión. Aportaciones útiles a la práctica clínica

Blas Gil Extremera, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Universitario "San Cecilio", Granada, España

De la experiencia adquirida a través de la Unidad de Hipertensión, Hospital Universitario «San Cecilio» de Granada, y después de 18 años de labor ininterrumpida, son varios los «hechos» a destacar: 1) La trascendencia de la correcta toma de la presión arterial, huyendo del «redondeo» y realizando tres tomas consecutivas para tomar el valor medio de las dos últimas; 2) emplear con cautela el concepto de hipertensión de «bata blanca», el seguimiento continuado de estos casos y el empleo de la monitorización ambulatoria de la presión arterial revelan que muchos son hipertensos; 3) utilizar como valores de normalidad los inferiores a 130/80 mm Hg; 4) la alta frecuencia de factores de riesgo (obesidad, diabetes, hiperuricemia, tabaquismo, etc.) que acompañan la hipertensión de reciente diagnóstico; 5) la importancia de tratar la hiperlipidemia mixta (aumento de colesterol y de triglicéridos) en los pacientes hipertensos, y el avance que ha significado la incorporación de una nueva molécula -ezetimibe- y, 6) la necesidad de tratar en muchos casos en forma intensa (dosis elevadas, mayor número de fármacos, nuevas estrategias, nuevos fármacos, etc.) para evitar las graves complicaciones derivadas de la dislipidemia.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/162/317.htm
Extensión aproximada: 4 páginas



Infección urinaria adquirida en la comunidad: etiología y resistencia de los uropatógenos más frecuentes



Antonia Andreu Domingo, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, España

Estudio de la etiología de las infecciones urinarias de vías bajas de adquisición comunitaria y de la resistencia de los uropatógenos más frecuentes a los antimicrobianos de primera línea. Entre febrero y junio de 2006, en 15 laboratorios españoles se obtuvieron 3 109 uropatógenos. *Escherichia coli* fue el más frecuente (70.8%), seguido de *Klebsiella* spp. (6.8%), *Proteus* spp. (6.6%) y *Enterococcus* spp. (5.5%). La resistencia de *E. coli* fue 1.7% para fosfomicina; 3.8% para nitrofurantoina; 6.9% para cefixima; 8.1% para amoxicilina-clavulánico; 8.9% para cefuroxima, y 23.9% para ciprofloxacina. Produjeron betalactamasas de espectro extendido (BLEE) el 5.2% de *E. coli*, 3.3% de *E. cloacae*, 2.4% de *Klebsiella* spp., 2.2% de *P. aeruginosa* y 1% de *Proteus mirabilis*. Las resistencias de *E. coli* a ciprofloxacina fueron inferiores en menores de 40 años (6.7% frente al 33.9% en mayores de 60, p < 0.001), y en algunas áreas geográficas (12.5% frente a 37.3%). El 79.1% de *E. coli* BLEE se aisló en mayores de 60 años frente al 7% en menores de 40, y presentaba variaciones geográficas importantes (18.4% frente a 0.8%). El 68.6% de *E. coli* BLEE fue resistente a cotrimoxazol y 72.2% a ciprofloxacina, frente al 10.6% a nitrofurantoina y 1.9% a fosfomicina. Las tasas de resistencia y de resistencias cruzadas puestas de manifiesto en este estudio representan un grave problema que obliga a reevaluar el tratamiento empírico de las infecciones urinarias de vías bajas.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/162/318.htm
Extensión aproximada: 12 páginas

Estudios descriptos por sus mismos autores editados en revistas biomédicas clasificadas por SIIC Data Bases.

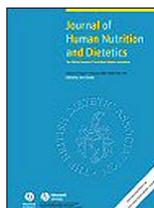
La producción científica de origen iberoamericano publicada en revistas de lengua inglesa alcanza una limitada distribución entre los profesionales de América latina, España y Portugal. Por esta causa, la sección Crónicas de autores ofrece un puente de comunicación entre autores y lectores del mismo origen.

Las páginas de siicsalud de la sección Crónicas de autores contienen información adicional relacionada con los autores: referencias bibliográficas, citas bibliográficas de trabajos anteriores del autor, domicilio de correspondencia, teléfono, correo electrónico, dirección de la revista en Internet, citas en Medline y SIIC Data Bases, palabras clave, etc.

Determinantes del consumo de verduras y frutas

Ana Bertha Pérez-Lizaur

Universidad Iberoamericana, México DF, México



Pérez-Lizaur describe su artículo editado en *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 64(2):35-44, 2007.

La colección en papel de *Journal of Human Nutrition and Dietetics* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.

Indizada en Excerpta Medica/Embase, CINAHL, Current Contents/Clinical Medicine, Food Science and Technology Abstracts, Science Citation Index - Expanded, Index Medicus/Medline, CAB Abstracts, ISI Alerting Services, PsycINFO, SIIC Data Bases.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselechtm.php

México DF, México (especial para SIIC)

La evidencia científica y epidemiológica ha confirmado que las poblaciones con una alimentación rica en verduras y frutas (más de 5 porciones por día) tienen un menor riesgo de presentar obesidad infantil, de contraer cáncer y enfermedades cardiovasculares. Debido a que los hábitos de alimentación que se adquieren durante la niñez persisten hasta que el individuo es adulto,

este estudio pretende encontrar los determinantes del consumo de verduras y frutas en escolares de segundo a cuarto grado de primaria, en la Delegación Alvaro Obregón, México DF, con el fin de poder realizar intervenciones eficaces para la promoción de una dieta correcta.

Los 327 niños objeto del presente estudio consumen aproximadamente una porción de verduras y frutas al día. Las preferencias de verduras y frutas muestran que el 23% refiere no haber probado las mencionadas en el cuestionario y el 31% refiere que no les gustan. Las niñas consumen más verduras y frutas que los varones ($p < 0.01$), los niños de tercero de primaria refieren comer más que los otros grupos ($p < 0.02$), el 55.6% de los varones ve más televisión y juega más con videojuegos que las niñas (44.4%, $p < 0.03$). El riesgo de sobrepeso (IMC $P > 85$, NCHS) es mayor en los niños 55.1% ($p < 0.03$) que en las niñas (44.9%) cuando consumen menos de 2 raciones de verdura y fruta. Los factores ambientales que influyen en el consumo son el que la mamá cocine ($p < 0.02$) y la accesibilidad a las verduras y frutas ($p < 0.01$). El factor personal que influye en el consumo es la autoeficacia ($p < 0.05$) y preferencia por las verduras ($p < 0.03$). El modelo que se sugiere indica que los factores determinantes para el consumo de verduras y frutas son el ser niña (RM 2.2, IC 1.04-4.7) y la accesibilidad (RM 3.38, IC 1.26-9.0).

Iniciativa regional de escuelas promotoras de la salud en las Américas

Josefa Ippolito-Shepherd

OPASIOMS, Washington, EE.UU.



Ippolito-Shepherd describe su artículo editado en *Promotion & Education* 12(3-4):220-229, 2005.

La colección en papel de *Promotion & Education* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.

Indizada en SIIC Data Bases.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselechtm.php

Washington, EE.UU. (especial para SIIC)

En Latinoamérica se están realizando programas integrales de promoción de la salud en el ámbito escolar que toman en cuenta la Iniciativa Regional Escuelas Promotoras de la Salud de la Organización Panamericana de la Salud, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), que propician un mejor encuentro entre los sectores salud y educación.

La Iniciativa Regional Escuelas Promotoras de la Salud fue lanzada oficialmente por la Organización Panamericana de la Salud en 1995. Su fin es formar futuras generaciones que dispongan del conocimiento, habilidades y destrezas necesarias para promover y cuidar su salud, la de su familia y comunidad, así como de crear y mantener ambientes y comunidades saludables. La Iniciativa se centra en tres componentes: La educación para la salud con enfoque integral, la creación y mantenimiento de entornos físicos y psicosociales saludables, y el acceso a servicios de salud, salud mental, alimentación sana y vida activa.

En 2001 la OPS realizó una encuesta en 19 países de América latina para compilar información sobre el desarrollo de la Iniciativa y para que sobre

esa base se realice una planificación apropiada y pertinente a nivel regional, subregional y nacional. Los resultados proporcionaron información acerca de las políticas y planes nacionales, mecanismos de coordinación multisectorial para el apoyo de la promoción de la salud en el ámbito escolar, la conformación y participación en redes nacionales e internacionales de Escuelas Promotoras de la Salud y, en general, acerca del grado de difusión de la estrategia.

Para el desarrollo exitoso de las Escuelas Promotoras de la Salud es esencial involucrar a la sociedad en su conjunto para lograr movilizar recursos humanos y materiales necesarios para fomentar la promoción de la salud en el ámbito escolar. Por ello la constitución y consolidación de redes se ha convertido en un mecanismo facilitador para intercambiar ideas, recursos y experiencias que permitan fortalecer el trabajo y compromiso de todos los implicados con la estrategia. Con el fin de promover estos intercambios, apoyar la integración de las redes nacionales y constituir vías de comunicación multidireccionales que se entrelacen y converjan en puntos de interés para el mejoramiento de la educación y la salud en el ámbito escolar se crearon las Redes Latinoamericana y Caribeña de Escuelas Promotoras de la Salud. Estas han respaldado reuniones entre 1996 y 2004, en las que se ha favorecido el trabajo sobre temas de interés prioritarios para las Redes, difundiendo metodologías, compartiendo buenas prácticas y fortaleciendo las comisiones nacionales mixtas de los países miembros y participantes. Este artículo sintetiza algunas experiencias locales exitosas por país que reflejan cómo cada uno está llevando la promoción de la salud hasta el interior de las escuelas, desarrollando de las redes y expone las perspectivas futuras para el fortalecimiento de la Iniciativa Regional y las Escuelas Promotoras de la Salud.

La consistencia interna y la estructura factorial de una versión en castellano de la escala del Centro para Estudios Epidemiológicos de la Depresión

Fernando L. Vázquez

Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España



Vázquez describe su artículo editado en *Psychiatry Research* 149(1-3):247-252, Ene. 2007. La colección en papel de *Psychiatry Research* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2004. Indizada en Biosis, Chemical Abstracts, Current Contents/Life Sciences, EMBASE, Index Medicus, PsycINFO, Psychological Abstracts **SIIC Data Bases**.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

Santiago de Compostela, España (*especial para SIIC*)

Los porcentajes de depresión se incrementaron de manera espectacular en las culturas occidentales durante el siglo XX. La elevada prevalencia de los trastornos depresivos y sus graves consecuencias, ponen de manifiesto la necesidad de disponer de instrumentos para detectarlos tempranamente y evaluarlos de manera sistemática. Esto es esencial para identificar a los individuos que se beneficiarían en mayor medida de los esfuerzos en prevención y tratamiento. La escala *Center for Epidemiologic Studies Depression* (CES-D) fue desarrollada por Radloff en 1977 para su uso en estudios epidemiológicos en la población general con sintomatología depresiva, y desde su creación diversos estudios corroboraron su consistencia interna y su utilidad en estudios epidemiológicos de trastornos depresivos, fundamentalmente en los EE.UU.

Sin embargo, existe controversia en torno de su estructura original de cuatro factores (afecto depresivo, afecto positivo, somático y actividad retardada, problemas interpersonales) y en torno del punto de corte que debería emplearse como instrumento de tamizaje para la depresión. Por otra parte, en España hay una escasa investigación sobre las propiedades psicométricas de la CES-D. Sólo se realizó un estudio con esa finalidad en una pequeña muestra de pacientes psiquiátricos, echándose en falta, por tanto, trabajos con muestras más amplias y con otro tipo de poblaciones.

En este estudio analizamos la fiabilidad, la validez y la capacidad para detectar casos de depresión de una versión en castellano de la escala CES-D en población española no clínica. Para ello se extrajo una muestra aleatoria estratificada por sexo y curso de 559 sujetos de una población de 27 587 estudiantes universitarios. Cinco sujetos de esta muestra inicial declinaron participar en la entrevista, por lo que quedó una muestra final del 554 sujetos. El 65.9% de los participantes fueron mujeres, el 99.3% eran solteros, el 71.7% eran de clase media, el 41.9% tenían ingresos familiares mensuales entre 960 y 1 920 euros y el 66.4% estudiaban ciencias sociales, situándose la mayoría de los entrevistados en los tres primeros años de estudios universitarios (53.1%). La edad media fue 22.2 años (DT = 10.3). Para la adaptación transcultural de la CES-D se siguieron las pautas propuestas por Guillemin, Bombardier y Beaton (1993), entre las que se incluyen el método de traducción-retrotraducción (*back-translation*). Tres

psicólogos entrenados administraron la versión española de la CES-D, en formato de entrevista, con un formato de respuesta de cuatro puntos para la aparición de cada ítem durante la última semana: 0 (raramente o ninguna vez; menos de una vez al día), 1 (alguna o pocas veces; 1 o 2 días), 2 (ocasionalmente o una cantidad de tiempo moderado; 3 o 4 días), 3 (la mayor parte o todo el tiempo; 5 o 7 días). Posteriormente, dos clínicos con más de diez años de experiencia en evaluación y tratamiento, a los que no se les informó de los resultados de la administración del CES-D, entrevistaron a cada uno de los participantes y establecieron un diagnóstico independiente para cada sujeto de acuerdo con la ayuda de la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV.

La puntuación media obtenida en el CES-D fue de 14.2 (DT = 10.3); el 33.3% de los sujetos tenía una puntuación igual o mayor a 16 en la escala. treinta y dos participantes (5.8%) recibieron un diagnóstico de depresión mayor por los clínicos. Se obtuvo un alfa de Cronbach de 0.89, unas correlaciones ítem-total que oscilaron entre 0.33 y 1.36, y un coeficiente de correlación media inter-ítem de 0.303. El análisis factorial exploratorio identificó los factores depresivo/somático, afecto positivo, actividad retardada y relaciones interpersonales. El punto de corte óptimo de la escala con propósitos de tamizaje fue 26 (sensibilidad de 0.906 y especificidad de 0.918).

La puntuación promedio observada en la CES-D fue equiparable a la informada en estudios con poblaciones similares. La consistencia interna de la escala, las correlaciones ítem-total y el coeficiente de correlación media inter-ítem fueron óptimos. El análisis factorial proporcionó apoyo adicional al cuerpo creciente de evidencia de que el CES-D no tiene una estructura factorial estándar, universal. Nosotros encontramos cuatro factores, pero que no coinciden con los propuestos por Radloff. Así, a diferencia de ese estudio, y al igual que en algunos trabajos previos, los síntomas depresivos y somáticos se agruparon en el mismo factor. Asimismo, no encontramos ningún ítem que no tuviese una carga factorial significativa (> 0.350) o que cargara en un factor. Los distintos puntos de corte tuvieron un efecto profundo en la ejecución del CES-D como instrumento de tamizaje para la depresión.

Con un punto de corte de 16, que es el comúnmente utilizado cuando se emplea la CES-D como instrumento de *screening*, la eficiencia de la escala no fue satisfactoria, observándose una elevada sensibilidad (0.969) y una baja especificidad (0.705). La eficiencia de la escala se maximiza con un punto de corte de 26. Con este punto de corte la escala clasifica correctamente al 90.6% de los sujetos con trastorno de depresión (32 sujetos tenían depresión según la escala, respecto de los 29 detectados en la entrevista diagnóstica). En conclusión, los resultados de nuestro estudio sugieren que la CES-D puede ser útil como instrumento de tamizaje, aunque es necesario investigar puntos de corte óptimos en otras poblaciones no psiquiátricas y la naturaleza del factor que combina síntomas depresivos y somáticos.

Prognóstico na insuficiência cardíaca descompensada: papel do NT-PROBNP

Susana Ferreira

Hospital São João, Porto, Portugal



Ferreira describe su artículo editado en *Revista Portuguesa de Cardiologia* 26(5):535-545, May 2007. La colección en papel de *Revista Portuguesa de Cardiologia* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2002. Indizada en **SIIC Data Bases**.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

Porto, Portugal (*especial para SIIC*)

A insuficiência cardíaca é uma das principais (*una de las principales*) causas de internação (*internación*), sobretudo nos idosos (*ancianos*). Apesar da melhoria (*mejoría*) do prognóstico associada à terapêutica, o risco (*riesgo*) de re-internação (*reinternación*) e morte permanece elevado e o impacto económico é significativo.¹

O ajuste da terapêutica e a decisão da alta nos doentes (*en los enfermos*) com IC baseiam-se na avaliação clínico-laboratorial (*evaluación clínica y de*

laboratorio) e na gravidade da disfunção ventricular. O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é libertado pelo ventrículo em resposta a sobrecargas de volume e/ou pressão (*o presión*).² Os seus níveis (*sus niveles*) séricos correlacionam-se, de forma independente, com a capacidade funcional e a pressão de encravamento pulmonar (*presión capilar pulmonar*) e podem ser modificados pela terapêutica.³⁻⁵ Diversos estudos demonstraram que, nos doentes internados por IC descompensada, valores mais elevados de BNP (porção carboxilada) ou de NT-proBNP (porção aminada) se correlacionam com maior risco de re-internação ou morte após a alta hospitalar.⁴⁻⁹ Desta forma, a sua avaliação nos doentes internados com IC poderá complementar a sua abordagem.

O objetivo deste estudo foi avaliar o valor prognóstico do NT-proBNP na prática clínica, analisando de que forma os seus valores se correlacionam com o risco de re-internação ou morte (*muerte*) nos seis meses após a alta hospitalar.

Foram (*Fueron*) retrospectivamente avaliados os doentes internados por IC descompensada, no Departamento de Medicina do Hospital de São João,

entre Noviembre 2002 e Abril 2004, com pelo menos duas avaliações séricas (*dos evaluaciones séricas*) de NT-proBNP (nas 24 horas após a admissão [*luego del ingreso*] e antes da alta). Considerou-se (*Se consideró*) descompensação de IC, o agravamento de pelo menos uma classe de *New York Heart Association* (NYHA). A determinação dos valores de NT-proBNP foi efetuada por método de quimiluminescência (RocheDiagnostics®). Os doentes foram seguidos até seis meses após a alta hospitalar (124 ± 67 dias), através de contacto telefónico e consulta de registo clínico. O objetivo primário foi a re-internação morte. O tempo para ocorrência (*aparición*) do evento foi utilizado para a análise da sobrevivida.

Foram incluídos 304 doentes, com as seguintes (*con las siguientes*) características: 72.7 ± 11.6 anos, 53.9% mulheres; etiologia isquémica: 49.3%; hipertensão: 54.2%; diabetes: 44.3%; fibrilação auricular: 45.8%; NYHA classe III e IV: 39.1 e 56.5%, respectivamente; furosemida: 94.1%; i-ECA: 81.3%; bloqueador-beta: 41.3%; espirolactona: 31.6%. Foi efetuado ecocardiograma em 73.7%. A maioria dos doentes (79.3%) apresentava disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (*izquierdo*) (32.2% ligeira a moderada e 20.7% grave).

Os valores de NT-proBNP diminuíram de forma significativa durante o internamento (*internación*) (mediana na admissão = 7 006 e na alta = 3 796 pg/ml, $p < 0.001$). De acordo com a variação do NT-proBNP, os doentes foram classificados em 3 grupos: 1) Diminuição de pelo menos 30% ($n = 162$); 2) Variação inferior a 30% ($n = 95$); 3) Aumento de pelo menos 30% ($n = 47$). O uso de furosemida foi mais freqüente nos doentes com diminuição significativa do NT-proBNP (100% vs. 91.4% no grupo 2 e 1.5% no grupo 3, $p < 0.001$). Não se verificaram diferenças nas (*diferencias en las*) restantes terapêuticas.

Nos 6 meses após a alta hospitalar, 43% dos doentes ($n = 131$) foram re-internados ou morreram (*o fallecieron*).

Na análise univariada, as variáveis (*las variables*) que se correlacionaram de forma significativa com o prognóstico foram: NT-proBNP à data de alta (superior à mediana: RR = 2.72; IC95% = 1.89-3.92), variação do NT-proBNP durante a internação (grupo 2 vs. 1 RR = 2.28; IC95% = 1.52-3.42; grupo 3 vs. 1 RR = 4.82; IC95% = 3.11-7.49), insuficiência renal (creatinina > 2 mg/dl: RR = 1.65; IC95% = 1.07-2.53) e uso de i-ECA (RR = 0.59; IC95% = 0.39-0.89). Os valores de NT-proBNP na admissão não se correlacionaram com o prognóstico.

Após ajuste dos dados para classe (*Luego del ajuste de los datos para clase*) de NYHA à data de alta, pressão de pulso, função sistólica do ventrículo esquerdo (FSVE), insuficiência renal, anemia (Hgb < 12 g/dl) e uso de i-ECA, apenas o NT-proBNP à data de alta e a sua variação no internamento permaneceram fatores de prognóstico independentes (NT-proBNP à data de alta superior à mediana: RR = 2.02; IC95% = 1.28-3.20; variação do NT-proBNP: grupo 2 vs. 1 RR = 2.24; IC95% = 1.37-3.66; grupo 3 vs. 1 RR = 3.85; IC95% = 2.24-6.63).

Nos doentes internados por insuficiência cardíaca, o NT-proBNP na data de alta e a sua variação durante o internamento correlacionam-se com o re-internação ou morte de causa cardiovascular, nos seis meses subsequentes. Níveis (Niveles) séricos mais elevados e uma diminuição inferior a 30% associam-se a pior prognóstico (*se asocian a peor pronóstico*).

Este estudo corrobora e amplifica os resultados previamente descritos em relação ao valor do NT-proBNP como fator de prognóstico na IC descompensada, e demonstra a sua potencial utilidade e aplicação na prática clínica.

Efecto antiinflamatorio de la deshidroepiandrosterona en células endoteliales

Gisela Gutiérrez Iglesias

Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez», México, México



Gutiérrez Iglesias describe su artículo editado en **Atherosclerosis** 190(1):90-99, Ene 2007. La colección en papel de **Atherosclerosis** ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Biosis, Chemical Abstracts, Current Contents/Clinical Medicine, Current Contents/Life Sciences, Embase, Elsevier Biobase, Index Medicus, Informaticus, Pascal et Francis y SIIC Data Bases.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

México DF, México (*especial para SIIC*):

La dedihidroepiandrosterona (DHEA) tiene un papel protector contra la aterosclerosis; sin embargo, el mecanismo de acción se desconoce. En este trabajo se determinó el efecto de dosis farmacológicas de DHEA sobre algunos eventos que tienen lugar durante la disfunción de células endoteliales de cordón umbilical humano (CECUH) inducida in vitro por el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa), como la adhesión, las moléculas de adhesión y el estrés oxidativo. La DHEA a una concentración farmacológica de 100 µM inhibió la expresión de las proteínas de adhesión ICAM-1 y selectina E, la producción de las especies reactivas de oxígeno (ERO), la adhesión de las células U937 a las CECUH e interfirió con la translocación del factor nuclear NF-kappaB, inducidas por el FNT-alfa. Por otro lado, la DHEA inhibió la expresión del ARNm de las moléculas quimioatrayentes MCP-1 e IL-8. La DHEA inhibió eventos involucrados en el proceso inflamatorio, lo que sugiere su uso para el tratamiento de enfermedades crónicas como la aterosclerosis.

La DHEA es una de las hormonas suprarrenales más abundantes en el plasma humano. Durante las diferentes etapas de la vida su concentración varía. Alrededor de los 25 años de edad su concentración alcanza su nivel máximo y se reduce hasta en un 85% en la edad madura, por lo que dicha disminución se le ha asociado con enfermedades características de la edad avanzada.

La DHEA tiene funciones fisiológicas desconocidas. Se le asocia con la pérdida de peso, la reducción del colesterol en la sangre, la activación de la respuesta inmune, así como en la degeneración de enfermedades cardiovasculares y de Alzheimer. Se demostró que la DHEA tiene propiedades protectoras hacia una amplia variedad de enfermedades como aterosclerosis, obesidad, diabetes, trastornos inmunes y cáncer.

La aterosclerosis es una enfermedad cardiovascular que ocasiona muchas muertes en todo el mundo. Se produce como consecuencia de una serie de factores genéticos, inmunológicos, nutricionales, enzimáticos, hormonales, psicosociales, etc. Es muy compleja y de causa incierta, que se inicia por un rápido crecimiento de los monocitos en los sitios de la

inflamación y daño endotelial. Se divide en tres etapas de evolución: 1) disfunción endotelial, 2) proliferación de las células del músculo liso y 3) rompimiento de la estructura vascular. El evento inicial de la disfunción endotelial se desconoce, pero se cree que se relaciona con lipoproteínas de baja densidad (LDL), las cuales se oxidan (LDLox), a la activación del receptor 1 de las LDL (LOX-1) y a sus derivados oxidados. Durante la disfunción endotelial, los niveles del LOX-1 son elevados en el endotelio. El LOX-1 aumenta la disfunción endotelial y la toma de las LDLox por el LOX-1 induce la apoptosis de las células endoteliales mediante la activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-kB). Esto puede resultar en la pérdida de las células vasculares que puede iniciar o aumentar una reacción inflamatoria existente. Las LDLox provocan la adhesión de monocitos al endotelio por inducir un aumento en la expresión de las selectinas P y E, de la molécula de adhesión de células vasculares (VCAM) y la molécula de adhesión intercelular (ICAM), lo que resulta a su vez en un aumento en la expresión de la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), promoviendo la migración de los monocitos a la íntima.

La aterosclerosis constituye un problema que ha ido en aumento, por lo que es muy importante realizar estudios encaminados a encontrar sustancias que tengan un efecto benéfico en esta enfermedad. Con la finalidad de determinar los mecanismos que utiliza la DHEA en su protección contra la aterosclerosis y sugerir su uso en el tratamiento de esta enfermedad, en este trabajo se usaron como modelo experimental células endoteliales provenientes de cordón umbilical humano (CECUH) y se determinó si la DHEA interfiere con las respuestas inflamatorias inducidas in vitro por el FNT-alfa (un factor proinflamatorio) como son: aumento en la adhesión de monocitos a las células endoteliales, aumento en la expresión de las moléculas de adhesión y quimioatrayentes, aumento del estrés oxidativo, la translocación del factor nuclear NF-kB y la degradación de su inhibidor la proteína I kappa B-alfa.

Los resultados mostraron que la DHEA disminuyó la adhesión de las células U937 a las CECUH tratadas con el FNT-alfa. Disminuyó en un 36% la expresión constitutiva de la ICAM-1, pero en combinación con el FNT-alfa previno casi completamente la expresión de la ICAM-1 y la selectina E, en comparación con el FNT-alfa solo. La DHEA indujo un marcado decremento en la translocación del NF-kB, lo que indica que la disminución inducida por la DHEA podría tener un papel importante en la regulación de la expresión de las moléculas de adhesión y por lo tanto en la inflamación. La DHEA inhibió la expresión del ARNm de las moléculas quimioatrayentes MCP-1 e IL-8. Por último, la DHEA abatió el incremento de las ERO inducido por el FNT-alfa. En conclusión, la actividad antiinflamatoria de la DHEA en las CECUH sugiere que podría ser usada en la prevención de la aterosclerosis y otras enfermedades inflamatorias.

Contribuição da biomonitorização ambiental com líquens para a avaliação da exposição humana às dioxinas

Sofia Augusto

Centro de Ecologia e Biologia Vegetal, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal



Augusto describe su artículo editado en *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 210(3-4):433-438, May 2007. La colección en papel de *International Journal of Hygiene and Environmental Health* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005. Indizada en Abstracts in Hygiene & Communicable Diseases, Biological Abstracts, BIOSIS database, CAB Abstracts, Chemical Abstracts Service (CAS), Current Contents/Life Sciences, Excerpta Medica, Global Health, Helminthological Abstracts, Index Medicus, Index to Dental Literature, Medline, National Information Services Corporation, Nutrition Abstracts & Reviews, Oceanographic Literature Review, Research Alert, Review of Medical and Veterinary Mycology, Science Citation Index, Scisearch, Scopus, **SIIC Data Bases**.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

Lisboa, Portugal (especial para SIIC)

A monitorização ambiental dos níveis de dioxinas e furanos (PCDD/Fs), conjunto de compostos vulgarmente designados unicamente por dioxinas, utilizando líquenes como biomonitorizadores permite definir áreas controlo e áreas com deposição (*deposición*) elevada de dioxinas. Ao integrarem a poluição (*integrar la contaminación*) atmosférica ao longo do tempo, os líquenes refletem a exposição (*reflejan la exposición*) crónica dos humanos (via inalação [*inhalación*]) a estes compostos. Quando aplicada a uma vasta área geográfica, a biomonitorização ambiental com líquenes permite criar modelos espaciais do risco de inalação de dioxinas pelas populações presentes na região (*en la región*).

A avaliação do risco de exposição dos humanos às dioxinas requer a identificação (*requiere la identificación*) prévia das vias através das quais os humanos podem ficar expostos a estes compostos (*pueden quedar expuestos a estos compuestos*). As dioxinas são compostos orgânicos tóxicos, resultantes da combustão incompleta de matéria orgânica, e muito persistentes no ambiente. A estimativa do risco devido à exposição ambiental deve ser efetuada atendendo à combinação das possíveis vias de contaminação: inalação de ar (*inhalación de aire*), ingestão de alimentos (incluindo rações animais [*fracciones animales*]) e de água, absorção dérmica e ingestão de solo. Apesar da principal via de contaminação dos humanos por dioxinas ser a ingestão de alimentos, é essencial contudo avaliar (*sin embargo, es esencial evaluar*) cada uma das restantes vias de exposição. Para isso (*Para esto*), é necessário medir a concentração de poluentes (*contaminantes*) em cada compartimento ambiental.

Em estudos epidemiológicos, as observações ambientais devem ser efetuadas de forma a que se relacionem o máximo possível com a exposição da população em estudo. Uma vez que é difícil obter este nível de informação, muitos estudos são baseados em exposições estimadas a partir de dados obtidos em estações de monitorização da qualidade do ar (*de la calidad del aire*). Estas estações, além de tenderem (*presentar la tendencia*) a estar localizadas em áreas onde são previsíveis elevadas concentrações de poluentes, são colocadas a uma altitude muito superior à zona de inalação humana. No caso das dioxinas acresce (*se agrega*) o fato destes compostos existirem normalmente em concentrações reduzidas na atmosfera, não sendo detectáveis pelas estações de monitorização.

A forma mais simples de obviar estas limitações é através de um programa de biomonitorização. A biomonitorização ambiental consiste na monitorização dos níveis de poluentes no ambiente através de organismos vivos.

Os organismos vivos mais utilizados em estudos de biomonitorização da poluição atmosférica são os líquenes – organismos simbióticos constituídos por um fungo e por uma alga ou cianobactéria (*por un hongo y por una alga o cianobacteria*). Muitos autores consideram que estes organismos possuem algumas das características de um monitor biológico ideal. A sua utilização tem sido extensa na biomonitorização de enxofre, azoto, fluoreto, oxigênio, metais, radionúclidos, dioxinas e outros compostos orgânicos, etc. As concentrações de um dado poluente, medidas no biomonitor, podem ser usadas para produzir padrões espaciais (*patrones espaciales*) e temporais de deposição num determinado local.

Uma vez estabelecido o programa de biomonitorização ambiental, e obtidos os valores ambientais do poluente em questão (neste caso, dioxinas), o passo seguinte consiste na seleção das populações eventualmente expostas e das populações controlo. Para que esta seleção possa ser feita é necessário que os dados dos níveis ambientais do poluente possuam uma elevada resolução espacial, ou seja, que existam dados disponíveis para todo o

território. A utilização de um programa de biomonitorização com líquenes permite um conhecimento aprofundado dos níveis ambientais dos poluentes, pois permite (a custos acessíveis) a obtenção de um elevado número de amostras recolhidas em numerosos locais dispersos por todo o território. Como forma de mostrar a contribuição da biomonitorização ambiental com líquenes para a avaliação da exposição humana às dioxinas, foi aplicada esta metodologia a uma importante região de Portugal Continental – a Península de Setúbal. A seleção desta região teve por base o fato (*tuvo como base el hecho*) de esta ser uma das áreas mais industrializadas do país e de possuir (*poseer*) simultaneamente áreas de elevado interesse biológico e ecológico (caso do Parque Natural da Serra da Arrábida), assim como áreas de elevada densidade populacional.

Na área selecionada foi recolhido o líquen foliáceo *Xanthoria parietina* (L.) Th. Fr. das telhas (*de las tejas*) das casas em 66 locais uniformemente distribuídos por toda a área de estudo. Após a colheita (*recolección*), os líquenes foram guardados em sacos de plástico e transportados para o laboratório, onde foram imediatamente secos à temperatura ambiente. Depois de limpos de detritos (*Luego de limpiar los detritos*), as amostras foram moídas (*trituradas*) e submetidas à análise química para determinação das concentrações de dioxinas.

Depois de obtidas as concentrações de dioxinas para cada um dos 66 locais, o primeiro passo consistiu em efetuar uma interpolação geostatística (*interpolación geoestadística*) (krigagem) de forma a obter um modelo espacial para a deposição de dioxinas em toda a região. Este modelo permitiu criar mapas onde é possível visualizar as áreas mais contaminadas e as áreas menos contaminadas da região. O passo seguinte consistiu em atribuir a cada freguesia da região um valor para a concentração média de dioxinas verificada nessa área.

Obteve-se assim um mapa onde são visíveis (*visibles*) as freguesias da região e onde cada freguesia é caracterizada por uma determinada concentração média de dioxinas. Obter valores de dioxinas por freguesia é um passo importante, pois a freguesia constitui a unidade territorial sobre a qual recaem os dados de saúde disponíveis em Portugal.

Simultaneamente à criação do mapa das concentrações de dioxinas por freguesia, foi criado um mapa semelhante, mas em que cada freguesia é caracterizada por um valor indicativo da variabilidade de concentrações de dioxinas registradas no seu interior (ou seja, o valor do respectivo desvio-padrão [*desvío estándar*]). Deste modo, uma freguesia que possua um elevado valor de variabilidade estará sujeita a concentrações de dioxinas que variam muito entre os vários locais da freguesia. Pelo contrário, uma freguesia com valores reduzidos de variabilidade estará sujeita a valores de dioxinas muito semelhantes em todo o seu território.

Deste modo, ficamos a conhecer (*conocer*) o território na sua totalidade. É possível identificar as freguesias com valores elevados de dioxinas e as freguesias com valores reduzidos de dioxinas (controlo). Note-se que a seleção das freguesias expostas e não expostas deverá ser sempre condicionada às freguesias que mostraram uma reduzida variabilidade para os valores de dioxinas, pois só assim é possível garantir que toda a população presente naquelas freguesias está sujeita aos mesmos níveis de poluentes (*sometida a los mismos niveles de contaminantes*).

Mas que populações escolher? Em estudos epidemiológicos e de saúde pública é necessário garantir (*garantizar*) um número mínimo de indivíduos para que os resultados obtidos sejam representativos. Assim, sobrepondo (*Así, superponiendo*) o número de habitantes residentes em cada freguesia nos mapas criados anteriormente é fácil identificar quais as freguesias que possuem um maior número de população residente. Da mesma forma, se sobrepusermos o número de residentes com menos de 14 anos de idade (grupo de risco) podemos selecionar as freguesias que possuem um maior número de população infantil.

Em estudos de saúde pública interessa pois selecionar como populações expostas aquelas que habitam em freguesias com valores elevados de dioxinas, com reduzida variabilidade de concentrações, e com um elevado número de habitantes. De igual modo, as populações-controlo serão aquelas que habitam em freguesias com valores reduzidos de dioxinas, com reduzida variabilidade, e com um elevado número de habitantes.

A informação dos níveis ambientais de dioxinas, obtida mediante a utilização de líquenes é mais apropriada para estabelecer comparações com dados de saúde do que as medições a curto prazo efetuadas no ar (en el aire) ou em plantas, as quais reportam algumas horas a dias ou a uma estação do ano, respectivamente. Deste modo, os líquenes fornecem uma amostra dos níveis de dioxinas a que os humanos e outros seres vivos estiveram expostos a longo prazo. Esta característica será de importância crucial em estudos de saúde, uma vez que uma das tarefas

mais difíceis (*tarefas más difíciles*) consiste em relacionar os baixos níveis de poluição com efeitos crônicos de saúde a longo prazo. Mais ainda, os líquenes atuam como modelos biológicos simples para a deposição de poluentes e dos seus efeitos em (*contaminantes y de sus efectos en*) humanos e ecossistemas, tal como demonstrado no trabalho de Cislighi e Nimis, numa região de Itália, no qual os autores encontraram uma elevada correlação entre a diversidade de líquenes (utilizada como indicadora da poluição atmosférica) e a mortalidade por cancro do pulmão. No que respeita (*En lo que se refiere*) à cobertura espacial das redes físicas de monitorização, uma vez que a sua instalação é muito dispendiosa (*es muy costosa*), uma única estação de monitorização é considerada como sendo representativa de uma vasta área. Os líquenes permitem a adoção de estratégias mais económicas com uma densidade relativamente elevada de locais de amostragem (*sitios de muestras*), permitindo assim a obtenção de mapas de elevada resolução. Adicionalmente, os líquenes possuem uma distribuição ubíqua (*poseen una distribución ubicua*), permitindo a comparação de concentrações de poluentes em diversas regiões.

Por outro lado, os níveis de dioxinas em medições de ar (*en las mediciones del aire*) estão frequentemente abaixo do nível de detecção, especialmente em áreas consideradas como sendo (*consideradas como si fueran*) de background. Nos dados que foram utilizados neste trabalho todas as amostras de líquenes apresentaram valores detectáveis (*detectables*) de dioxinas, mesmo aquelas recolhidas (*recolectadas*) nas áreas menos contaminadas.

De fato, os líquenes apresentam valores mais elevados de poluentes ambientais quando comparados com outros organismos vivos, dado que são organismos com uma elevada longevidade. A habilidade dos líquenes para acumular dioxinas constitui uma importante vantagem da sua utilização como biomonitorizadores ambientais em estudos de monitorização humana. Uma vez que estes poluentes sofrem bioacumulação (*sufren bioacumulación*) nos humanos e podem induzir efeitos na saúde, mesmo em concentrações muito reduzidas, a habilidade para discriminar a variabilidade espacial referente à deposição atmosférica das dioxinas a nível local pode ser determinante para a distinção entre áreas de controlo e áreas com níveis moderados de dioxinas.

Relativamente à exposição dos humanos às dioxinas, a ingestão de alimentos é usualmente considerada a principal fonte (*fuentes*) de exposição, sendo a inalação (*constituyendo la inhalación*) e o contacto dérmico considerados como vias minoritárias. Contudo, em áreas urbanas, os níveis de dioxinas na alimentação não constituem uma variável dependente da exposição ambiental local, uma vez que as populações, de um modo geral, tendem (*tienden*) a consumir alimentos oriundos de diferentes locais. Num contexto preventivo as autoridades têm dificuldade em controlar e regular as potenciais fontes (*fuentes potenciales*) de contaminação destes alimentos. Assim, o impacto local ou regional da poluição atmosférica de dioxinas e respectiva deposição em diferentes meios (*medios*), têm efeitos diretos e indiretos na saúde humana local que não devem ser negligenciados. Para além da ingestão de alimentos, inalação e contacto dérmico, contam-se como vias possíveis de contaminação do homem a ingestão de solo e poeira

(*del suelo y polvo*). Estas últimas vias são mais comuns (*son más frecuentes*) e problemáticas em crianças que frequentam locais de recreio ao ar livre (*frecuentan sitios de recreación al aire libre*). Apesar da exposição via inalação não ser considerada maioritária, alguns estudos mostraram que esta era relativamente elevada nos habitantes do distrito de Liwan.

Em alguns estudos a exposição via inalação é calculada assumindo (*asumiendo*) que os indivíduos estiveram (*estuvieron*) expostos ao ar poluído 24h/dia e que a exposição ao ar interior era igual à exposição exterior. Estas medidas refletem diretamente a concentração e o perfil de dioxinas no ar (*en el aire*), sendo apenas ponderadas pela diferente taxa de ventilação de adultos e crianças.

Os níveis de poluentes nos líquenes (*Los niveles de contaminantes en los líquenes*) têm mostrado refletir (*reflejar*) a poluição atmosférica. Têm sido estabelecidas calibrações (*calibraciones*) entre as concentrações de vários poluentes nos líquenes e as concentrações das estações de monitorização. Do mesmo modo, o perfil de homólogos e congêneres de dioxinas em líquenes foram comparados com os do ar e do solo (*con los del aire y del suelo*), tendo sido verificado que nos líquenes refletiam o padrão atmosférico; contudo, ainda não foi possível estabelecer nenhuma calibração devido à escassez de estações de monitorização de dioxinas.

Os líquenes são organismos poiquilohídricos, sem raízes nem cutícula, que possuem um controlo muito limitado da tomada e perda de água e de solutos da atmosfera. Por esta razão, os líquenes têm sido otimizadas para interceptar nutrientes do ar, desempenhando esta função muito eficientemente, e refletindo assim a composição atmosférica.

Tendo em conta as razões mencionadas, os níveis de dioxinas nos líquenes analisados neste estudo podem ser considerados estimadores espaciais (*estimadores espaciales*) do risco potencial de inalação pela população residente na região da Península de Setúbal. Sendo assim (*De esa manera*), o mapa das concentrações de dioxinas por freguesia pode ser considerado uma representação dos níveis de exposição humana via inalação a estes compostos. Os locais com valores mais elevados de dioxinas e com valores mais elevados de população residente podem ser considerados como aqueles em que existe um maior risco de exposição em termos de saúde pública e, como tal, as áreas onde é prioritária a intervenção dos políticos que decidem. Resumindo, podemos afirmar que a biomonitorização ambiental de dioxinas pode constituir um primeiro passo para o desenvolvimento de uma série de estudos de carácter ambiental e de saúde pública. A grande vantagem reside no fato de ser possível obter uma malha de amostragem flexível (*posible obtener una red de muestra flexible*) (e não fixa, como no caso das estações de monitorização da qualidade do ar), com uma elevada densidade de pontos de amostragem que permitem a obtenção de uma elevada resolução espacial em termos de níveis ambientais. A utilização de líquenes como biomonitorizadores destes compostos beneficia de algumas vantagens, principalmente do fato dos níveis de dioxinas detectadas nos líquenes representarem uma integração temporal dos últimos anos, e não apenas um curto período de tempo. Desta forma, os líquenes parecem contribuir para uma melhor estimativa da exposição humana aos níveis ambientais de dioxinas.

Tumores no germinales inusuales del testículo

Roberto van Cauwelaert Rojas

Fundación Arturo López Pérez, Santiago, Chile



Van Cauwelaert Rojas describe su artículo editado en *Actas Urológicas Españolas* 31(8):923-927, Sep 2007.

La colección en papel de *Actas Urológicas Españolas* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.

Indizada en **SIIC Data Bases**.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtml.htm

Santiago, Chile (*especial para SIIC*)

El diagnóstico de tumor testicular tiene un gran impacto ya que afecta fundamentalmente a la población joven, con una incidencia mundial de 2.05 por 100 000 varones. El 95% son tumores derivados de la línea germinal (seminoma y no seminoma). El resto corresponde a tumores de la línea no germinal (de Leydig, de Sertoli, gonadoblastoma, entre otros). A propósito de tres casos clínicos, se decide la revisión bibliográfica de las histologías poco frecuentes del testículo y sus anexos.

Casos clínicos

Caso 1: Hombre de 36 años, con diagnóstico de varicocele izquierdo, es sometido a cirugía en otro centro, encontrándose nódulo de la túnica vaginal, el cual se reseca y se envía a biopsia diferida, informándose la

existencia de un mesotelioma con lesión focal en un borde de sección. Ocho meses después consulta en nuestro servicio, evaluándose con imágenes que resultan normales.

Se efectúa exploración genital, reseándose por completo la túnica vaginal. La biopsia demuestra márgenes negativos y un foco microscópico alejado de estos últimos. Hasta la actualidad los controles no han mostrado recidivas.

Histología: Tejido denso, con proliferación de estructuras glandulares. Las estructuras son de pequeño tamaño con epitelio cuboide. El estroma es desmoplásico, con proliferación focal de células fusadas. Varias de las estructuras glandulares presentan cuerpos de psamoma. La inmunohistoquímica es positiva para pancitoqueratina, calretinina, citoqueratina 5/6, HBME-1 y vimentina. Es negativo para antígeno carcinoembrionario, CD99 y CD15. Conclusión: Mesotelioma epitelioide, con componente de células fusadas, maligno, de bajo grado.

Caso 2: Paciente de 22 años consulta por hallazgo de tumor en ecografía escrotal, con marcadores tumorales en valores normales y estudio de imágenes negativos para diseminación. Esta lesión se aprecia rodeada por una membrana en toda su extensión. Se efectúa exploración genital y por la sospecha de un posible tumor no germinal, se realiza biopsia rápida, que no es concluyente, por lo que se efectúa una orquiectomía ampliada.

Histología: La biopsia demuestra un tumor de color amarillo de 1.6 cm de diámetro, cuyo informe histológico describe una neoplasia inclasificable

de cordones sexuales y estroma gonadal, con los caracteres de tumor de células de la granulosa y áreas de aspecto fusado predominante positivo para inhibina. Existe diferenciación focal epitelioides con formación rudimentaria de túbulos. En otros sitios existen túbulos seminíferos atrapados que se destacan con la tinción de fosfatasa alcalina placentaria (PLAP). **Conclusión:** Tumor estromal no clasificable de cordones sexuales/estroma gonadal con neoplasia intratubular de células germinales en los túmulos seminíferos atrapados. Esta lesión inusual se comparte con Anatomía Patológica de la Clínica Mayo, que confirma el diagnóstico de nuestros patólogos.

Caso 3: Paciente de 36 años, sometido a orquiectomía izquierda por atrofia testicular en otro centro; la biopsia es informada como adenocarcinoma de la rete testis y derivado a nuestra institución. El paciente presenta marcadores tumorales negativos y tomografía abdominal sin signos de diseminación.

Histología: El informe anatomopatológico describe una combinación entre atrofia e hiperplasia de la rete testis; las zonas hiperplásicas muestran células columnares formando espacios de arquitectura compleja pero sin actividad mitótica, atipia o crecimiento sólido o cribiforme significativo. A pesar de su arquitectura compleja, no hay evidencia de comportamiento invasivo.

Conclusión: Atrofia testicular e hipoespermatogénesis asociada a hiperplasia adenomatosa de la rete testis. Una vez efectuada la revisión por nuestros patólogos, la biopsia fue confirmada por el grupo de patólogos de la Clínica Mayo, que sugieren al igual que los nuestros un comportamiento benigno de dicha histología.

Discusión y conclusiones

Los tumores intraescrotales no testiculares pueden derivar del epidídimo, del cordón espermático, tejido escrotal (adiposo, conectivo, muscular, etc.), de la túnica vaginal o ser metastásicos. Las lesiones que se originan en estas estructuras pueden ser quísticas o sólidas; en las quísticas prácticamente se puede asegurar su benignidad, no así las sólidas. Un 3% de estas lesiones intraescrotales son malignas, lo que refuerza efectuar biopsia rápida, pudiendo de esta manera evitar cirugías radicales o apoyarlas en caso de malignidad.

El mesotelioma maligno es un tumor que se origina de la vaginal o la túnica albugínea y se considera un tumor raro, a pesar de ser la neoplasia paratesticular más frecuente después del sarcoma. Hasta el año 2002 hay descritos en la literatura sólo alrededor de 80 casos. La edad media de presentación es de 55 años, y su único factor de riesgo conocido es la exposición al asbesto. La histología describe una morfología papilar y tubulopapilar, con áreas sólidas celulares. La estructura celular puede ser variable, entre redondeadas o cuboideas y aplastadas o columnares. Hay variación del tamaño celular y forma. El citoplasma es eosinofílico y tienen nucleolo prominente.

La inmunohistoquímica se muestra positiva con citoqueratina, vimentina y calretinina, como ocurre en el caso descrito. Si bien es cierto que este tumor tiene un potencial de bajo grado de malignidad, en nuestro caso la conducta

fue conservadora ya que habían transcurrido varios meses entre la primera y la segunda cirugía. Los tumores testiculares de los cordones sexuales son entidades raras. Mostofi, y posteriormente Young, clasificaron los tumores de células de Leydig, de Sertoli y de Sertoli-Leydig, además de los tumores de la granulosa y los mixtos. Dentro de los tumores de Sertoli existen tres tipos, el clásico tiene preferentemente presentación en pacientes pediátricos; los de células grandes calcificadas suelen asociarse a acromegalia, gigantismo hipofisario, muerte súbita, pigmentación mucocutánea y el síndrome de Peutz-Jeghers. La tercera variedad de tumores de Sertoli, esclerosante, presenta abundante fibrosis y hialinización. De éste tipo hay descritos sólo 13 casos en el mundo. Los tumores de Sertoli son los más frecuentes de la línea no germinativa y de ellos el 10% son malignos. Nuevamente, la biopsia rápida puede evitar la extirpación de la gónada.

Los tumores de la granulosa son un grupo heterogéneo de tumores testiculares que han sido descritos bajo un sinnúmero de nombres pero que no son clasificables dentro de otro grupo más específico. Están compuestos mayoritariamente por tejido indiferenciado, con formación tubular rudimentaria, islas de células de Leydig y otras estructuras. Aunque heterogéneos, muchos de estos tumores son similares y están conformados en su mayoría por células fusadas pequeñas y redondeadas, con depresiones en el núcleo y componente epitelioides escaso. En la inmunohistoquímica, estos tumores son habitualmente reactivos a la actina del músculo liso y a la proteína S-100, al igual que los tumores de la granulosa, pero a diferencia de éstos, son generalmente negativos para queratina. A pesar de los pocos casos descritos en la literatura, sólo se ha comunicado uno de comportamiento maligno, por lo que el manejo en este paciente ha sido conservador luego de la orquiectomía, manteniéndose en observación.

El adenoma de la rete testis es otro tumor no germinal, que se presenta en asociación con varias anomalías testiculares; la más frecuente es la atrofia testicular. Esta hipertrofia adenomatosa ha sido informada en pacientes con criptorquidia, insuficiencia hepática, displasia renal bilateral y en asociación a tumores de células germinales. El diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma de la rete testis es histológico, el cual presenta patrones histológicos diferentes y con un pronóstico de supervivencia descrito entre 8 meses y 4 años. El adenoma de la rete testis es un tumor epitelial raro que se presenta en una rete testis dilatada y habitualmente tiene un patrón tubular que se asemeja al tumor de células de Sertoli. Este es un tumor raro que aparece fundamentalmente en adultos, formando nódulos polipoides compuestos por túbulos, que se proyectan hacia el lumen de la rete testis.

Finalmente, la mejoría en las técnicas de microscopía de luz, la mejor clasificación de estos tumores y el advenimiento de la inmunohistoquímica permiten con mucha seguridad tomar decisiones correctas al momento de operar a estos pacientes, permitiendo la conservación de la glándula en numerosos casos, la extracción de ésta en los dudosos y el tomar conductas agresivas en el posoperatorio con los antecedentes anatomopatológicos y el resultado de la inmunohistoquímica.

Descripción de pacientes que por sus características clínicas, de diagnóstico, forma de presentación infrecuente, imágenes radiológicas o estudios histopatológicos demostrativos puedan resultar de interés para nuestros lectores.

Consideraciones acerca de la anestesia de la intervención cesárea repetida en la parturienta con placentación anómala



Krzysztof Kuczkowski,
Departments of Anesthesiology, and Reproductive Medicine,
University of California San Diego, San Diego, California, EE.UU.

Introducción

La placenta acreta es una adherencia anormal de la placenta a la pared uterina debido a una decidua basal ausente o defectuosa. La separación de la placenta acreta de la pared uterina puede conducir a una hemorragia letal. La incidencia de este grave problema está aumentando debido a la mayor incidencia de intervenciones cesáreas. Es frecuente la asociación entre placenta acreta y otras formas de placentación anormal como placenta de implantación baja o placenta previa. Si bien es raro, el diagnóstico de placenta acreta puede conducir a complicaciones potencialmente mortales (p. ej.: hemorragia masiva) y puede tener consecuencias importantes en la conducta obstétrica y anestésica ante estas parturientas. El obstetra y el anestesista obstétrico deben saber cómo tratar este problema en el momento y lugar en el cual ocurren.

Caso clínico

Mujer de 36 años, 164 cm de altura, 70 kg de peso (embarazos previos 3, partos 2) con historia prolongada de esterilidad, miomectomía y dos intervenciones cesáreas previas, fue hospitalizada con 32 semanas de gestación y una hemorragia vaginal indolora. Su primera intervención cesárea se realizó 5 años antes con anestesia raquídea de dosis única. La segunda cesárea se realizó 3 años antes bajo anestesia raquídea y peridural combinada. No se comunicaron complicaciones en ninguna de las dos intervenciones.

La paciente no comunicó ninguna alergia farmacológica conocida y no tenía ningún otro problema clínico. Estaba afebril, con una temperatura oral de 36.6°C. Su presión arterial era 115/68 mm Hg, frecuencia cardíaca 62 latidos/min, frecuencia respiratoria 17 respiraciones/min, hematocrito 34%, hemoglobina 11.1 g/dl y recuento plaquetario 230 000/mm³. La ecografía mostró un feto de sexo femenino en presentación oblicua y una placenta previa parcial. La fetoproteína alfa sérica materna estaba elevada y los estudios de resonancia magnética confirmaron una placenta previa parcial con invasión posterior del segmento uterino inferior.

Un segundo episodio de hemorragia vaginal tuvo lugar a las 36 semanas y una amniocentesis posterior documentó madurez pulmonar fetal. Se tomó la decisión de proseguir con una intervención cesárea repetida electiva, con alta probabilidad de realizar una histerectomía. La paciente deseaba estar despierta cuando naciera su hija y quería que su esposo estuviera presente en el quirófano para brindarle apoyo.

Una hora antes de la cirugía planificada la paciente fue llevada al departamento de radiología intervencionista y bajo anestesia local se introdujo en la aorta un balón de 5.0 cm por 1.8 cm en un catéter francés 8.5 que se ubicó inmediatamente por encima de la bifurcación. Se controló el balón para detectar obstrucción y posteriormente fue desinflado. Se estableció un acceso venoso central (vena yugular interna derecha) y arterial (arterial radial derecha) en el área de mantenimiento. La paciente fue llevada al quirófano y se indujo

fácilmente un bloqueo epidural lumbar continuo con lidocaína al 2% en el espacio intervertebral L2-L3 en posición de sentado. Se estableció un nivel sensitivo T4 de anestesia y se inició la cirugía.

Durante la intervención después del nacimiento del niño (puntajes de Apgar de 9 y 9, al minuto y a los 5 minutos, respectivamente) se confirmó que la placenta había crecido a través de la pared uterina y que indudablemente no podría ser separada del útero. Por lo tanto, no se intentó separarla de la pared del útero. La hemorragia no fue excesiva, la placenta se dejó *in situ* y se comenzó cuidadosamente la histerectomía. Durante la primera parte de la histerectomía la paciente se mantuvo hemodinámicamente estable, pero comenzó a comunicar cierto malestar.

Se extrajeron el útero y la placenta. Los signos vitales estaban estables y la pérdida de sangre fue repuesta de forma apropiada. La cirugía fue concluida y la paciente fue llevada a la sala de recuperación. Su recuperación posoperatoria no tuvo complicaciones y fue dada de alta con su hijo al quinto día del posoperatorio.

Discusión

La placenta acreta es una adherencia anormal de la placenta a la pared uterina debido a una decidua basal ausente o defectuosa. La separación de la placenta acreta de la pared uterina puede conducir a una hemorragia mortal. La incidencia de este gravísimo problema está en aumento debido a la mayor incidencia de intervención cesárea.^{1,2}

Esta forma de placentación anormal se subdivide a su vez en placenta acreta vera, increta y percreta, dependiendo del nivel de invasión de la pared uterina y las estructuras circundantes. La placenta acreta vera se define como la adherencia a la superficie del miometrio sin pruebas de invasión del músculo uterino o a su través. La placenta increta se refiere a la invasión del miometrio y la placenta percreta representa la invasión de la serosa u otras estructuras pelvianas.²⁻⁴

Es frecuente la asociación de placenta acreta con otras formas de placentación anormal, como placenta de implantación baja o placenta previa. Clark y col. señalaron que las mujeres con placenta previa y útero sin cicatrices tenían una incidencia del 5% de placenta acreta.² El diagnóstico de placenta previa y el antecedente de cuatro o más intervenciones cesáreas aumentaron la incidencia de placenta acreta hasta un 67%.^{1,2}

Históricamente la placenta acreta era un hallazgo incidental en el momento del parto y se asociaba con una morbimortalidad materna elevada. En consecuencia, la conducta anestésica frente a estas pacientes habitualmente se limitaba a una anestesia general por la naturaleza de emergencia de la cirugía, la pérdida intraoperatoria importante de sangre y la coagulopatía.

La creación de nuevas técnicas de imágenes como la resonancia nuclear magnética y la ecografía Doppler color transvaginal ha permitido el diagnóstico prenatal de este trastorno y una planificación

preoperatoria electiva de la conducta obstétrica y anestésica ante estas pacientes.^{5,6} Cuando se diagnostica una placenta acreta antes del parto se pueden llevar a cabo preparaciones preoperatorias específicas como donación de sangre autóloga, inserción de vías arteriales y centrales o colocación de un balón en la arteria hipogástrica antes de la cirugía.^{5,7}

Una revisión multicéntrica mostró que la pérdida promedio de sangre durante la histerectomía de emergencia en la cesárea debida a una placentación anómala era de 2 526 ml, con un requerimiento promedio de transfusión de 6.6 unidades de sangre.⁸ La pérdida promedio de sangre se redujo mucho en los casos electivos de histerectomía y promedió los 1 319 ml, con una reposición promedio de sangre de 1.6 unidades. Chestnut y col. sugirieron que la anestesia peridural podría ser una elección apropiada en algunas de estas pacientes.⁸ Sin embargo, es necesario individualizar la decisión de administrar anestesia regional y sólo debe realizarse después de una revisión de los antecedentes, el examen físico y los datos de laboratorio y de imágenes pertinentes. La invasión extensa de la vejiga u otras estructuras pelvianas o el potencial importante de hemorragia intraoperatoria mayor favorece aun la anestesia general.

Chestnut y Redick revisaron su experiencia con la anestesia peridural en la histerectomía electiva durante la cesárea en 25 pacientes, 7 (28%) necesitaron la conversión intraoperatoria a anestesia general por condiciones quirúrgicas inadecuadas o malestar de la paciente.⁹ Zelop y col. en una comunicación de 117 histerectomías periparto de emergencia señalaron que se presentaba coagulación intravascular diseminada en el 27% de estos casos.⁹

La placenta acreta sigue siendo la principal indicación de la histerectomía periparto después de la cesárea. Lamentablemente, muchos obstetras tienen poca o ninguna experiencia con la ejecución de una histerectomía obstétrica y muchos anestesiólogos no conocen las consecuencias anestésicas de este trastorno.

Cualquiera sea la técnica anestésica utilizada, es necesario insertar dos catéteres intravenosos de gran calibre, una vía arterial y posiblemente una vía central en los pacientes que se someten a una intervención cesárea por una placentación anormal.^{1,2} Se debe contar de inmediato con dos a cuatro unidades de eritrocitos centrifugados. También se debe contar con agentes vasoactivos como fenilefrina, efedrina, dopamina y epinefrina. Es necesario considerar el uso de un ahorrador de células y la hemodilución normovolémica aguda. Aunque estas dos técnicas siguen siendo controversiales en la parturienta, algunos datos recientes atestiguan su seguridad y eficacia. Además, puede estar indicado el uso de catéteres con balón en la arteria hipogástrica bilateral cuando se sospecha una hemorragia importante. Estos balones se insertan antes de la intervención en el departamento de radiología, habitualmente bajo anestesia local con cierta sedación intravenosa.

Si bien es raro, el diagnóstico de placenta acreta puede conducir a complicaciones potencialmente fatales y tiene consecuencias importantes en la conducta obstétrica y anestésica frente a estas mujeres.¹¹ El obstetra y el anestesiólogo obstétrico deben saber cómo enfrentar este problema en el momento y lugar en el que ocurren.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siicsalud.com

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

Bibliografía

1. Mayer DC, Spielman FJ, Bell EA. Antepartum and postpartum hemorrhage. In Chestnut DH (ed). *Obstetric anesthesia: Principles and practice*. Third Edition, Elsevier Mosby pp. 662-682, 2004.
2. Clark SL, Koonings PP, Phelan JP. Placenta previa/accreta and prior cesarean section. *Obstet Gynecol* 66:89-92, 1985.
3. Palacios Jaraquemada JM, Pesaresi M, Nassif JC, Hermosid S. Anterior placenta percreta: surgical approach, hemostasis and uterine repair. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83:738-744, 2004.
4. Takai N, Eto M, Sato F, Mimata H, Miyakawa I. Placenta percreta invading the urinary bladder. *Arch Gynecol Obstet* [Epub ahead of print], 2004.

5. Paull JD, Smith J, Williams L, et al. Balloon occlusion of the abdominal aorta during cesarean hysterectomy for placenta percreta. *Anaesth Intensive Care* 23:731-734, 1995.
6. Taipale P, Orden MR, Berg M, Manninen H, Alafuzoff I. Prenatal diagnosis of placenta accreta and percreta with ultrasonography, color Doppler, and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 104:537-540, 2004.
7. Kuczkowski KM, Eisenmann U.B. Nitrous oxide as a cause of internal iliac artery occlusion balloon rupture. *Ann Fran Anesth Reanim* 24:564, 2005.
8. Chestnut DH, Dewan DM, Redick LT, et al. Anesthetic Management for Obstetric Hysterectomy: A Multi-institutional Study. *Anesthesiology* 70:607-610, 1989.

9. Chestnut DH, Redick LF. Continuous epidural anesthesia for elective cesarean hysterectomy. *South Med J* 78:1168-9, 1985.
10. Zelop CM, Harlow BL, Frigoletto FD, et al. Emergency peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol* 168:1443-8, 1993.
11. Kuczkowski KM. Anesthesia for the repeat Cesarean section in the parturient with abnormal placentation: is there cause for concern? Presented at the Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists in Atlanta, GA, USA, October 25, 2005. Published in *Problem-Based Learning Discussions - 2005 CD-ROM*, American Society of Anesthesiologists Publication Department 2005.

