Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica

Órgano Oficial de las Sociedades Venezolanas
de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica

www.archivosvenezolanosdefarmacologiayterapeutica.com

Manuel Velasco, Editor
Volumen 28, Número 2, 2009
ISSN 0798-0264
Depósito Legal pp. 198202DF62



INDIZADA en:
1) LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)
2) LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)
3) Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)
4) BIREME
5) LATINDEX
6) SCIELO
7) REDALYC

Contenido

Alteraciones en genes del metabolismo lipídico y enfermedad cardiovascular
Nailet Arráiz Rodríguez 1

Tratamiento farmacológico de la obesidad: presente, pasado y futuro
Lisney Valdelamar, Moisés Rodríguez, Valmore Bermúdez, Elliuz Leal, Fernando Bermúdez, Mayela Cabrera, Edgardo Mengual, Carlos Silva, Anilsa Amell, Abdón Toledo 10

Fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento de la tuberculosis
Carlos Silva, Valmore Bermúdez, Naylet Arraiz, Fernando Bermúdez, Moisés Rodríguez, Lisney Valdelamar, Elliuz Leal 21

Caracterización de receptores de melatonina en membranas de linfocitos caprinos
Carmen Inés Gutiérrez, Guillermo José Carrillo, Omaira Urbina-Guanipa 27

Validación de una encuesta estructurada sobre alcoholismo
Nelson Simonovis, Pedro Delgado,Romano Piras, Pablo Pulido, Isabel Llatas 33

Actividad de la enzima antioxidante superóxido dismutasa y niveles de cobre y zinc en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
Alfonso Bravo, Sylvia Araujo, Maria Eugenia Vargas, Johan Mesa, Aida Souki, Valmore Bermúdez, Clímaco Cano 37

Influencia del hábito de fumar sobre las concentraciones séricas de zinc, cobre y selenio en adultos jóvenes
Maria Eugenia Vargas, Ninfa Martínez, Alfonso Bravo, Lissette Bohórquez, Sylvia Araujo, Aida Souki, Peggi Paz, Ana Cristina Fernández, Desireé Ferrer 42

Evaluación nutricional de la población menor de 18 años de la comunidad rural del Limón, parroquia Carayaca, estado Vargas
Jesús Javier Martínez. Mayel Yépez. Juana Paula González. Juana González. Obdilia De Barros 46

Salud y alcoholismo en la población del municipio Baruta: un estudio epidemiológico
Nelson Simonovis, Romano Piras, Pedro Delgado, Pablo Pulido,Isabel Llatas 49

El lactitol en dosis elevadas incrementa la glicemia, HDL-colesterol y disminuye el LDL-colesterol sin cambios en el colesterol total en ratas Sprague-Dawley
Clímaco Cano, Mayerlim Medina, María E. Vargas, Daniel Escalona, Ana Ciszek, Miguel Aguirre, Antonio Ferreira, Raquel Cano, Anilsa Amell, Irene Ramírez 62

Adición de mayonesa a la dieta de ratas Sprague-Dawley incrementa la glicemia y los triacilglicéridos con disminución del HDL-colesterol
Aida Souki, María E. Vargas, José M. Gabarrón, Daniel Escalona, Miguel Aguirre, Mariana Matta, Johan Almarza, Emailú Barroso, Mayerlim Medina, Clímaco Cano 66

La correlación entre los factores demográficos y los resultados terapéuticos de Paroxetina en el síndrome depresivo endógeno
Leszek Tomasz RoŚ 70

Volumen 26, Número 1, 2007

ISSN 0798-0264
Depósito Legal pp. 198202DF62



Descripción de ésta revista
Institución publicadora
Sociedad Venezolana de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica
Dirección: Escuela de Medicina José María Vargas, Cátedra de Farmacología, piso 3, Esquina Pirineos, San José.
Caracas - Venezuela.
Telfs.:(0212)561 9871 -(0414)1361811
(0414) 3805405 Fax: (0212)3214385
E-mail: veloscom@cantv.net

Objetivos de la revista
Promover la productividad científica tanto de la comunidad nacional como internacional en los campos de farmacología en general, fisiología, fisiopatología e inmunología; la divulgación de artículos científicos y tecnológicos originales y artículos de revisión por invitación del Comité Editorial.

Áreas de interés de la revista
Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica pública artículos originales y de revisión, dedicados a los estudios de las drogas en el hombre así como de algunos estudios relacionados con las drogas en los animales, las evaluaciones de drogas nuevas, métodos de investigación, efectos tóxicos en los animales y en el hombre. Igualmente, publica trabajos originales y de revisión en el área de la Farmacología Clínica y Terapéutica, Fisiología y Fisiopatología.

Historia de la revista Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica nació en 1982 como una necesidad de tener en Venezuela y Latinoamérica de una revista científica que publique la investigación farmacológica básica y clínica de nuestro país y América Latina, así como la investigación en otras ciencias básicas como Bioquímica, Fisiología, Fisiopatología e Inmunología. Simultáneamente con su creación, también se fundo la Sociedad Interamericana de Farmacología Clínica y Terapéutica y la Sociedad Venezolana de Farmacología y Terapéutica, inmediatamente AVFT se convirtió en el Órgano Oficial de las Sociedades Venezolanas de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica. Se solicito la indización en el Index Médico Latinoamericano y luego AVFT fue seleccionada en los Índices Extramed de la Organización Mundial de la Salud y en el Latinoamericano de Revistas Científicas de la Universidad Autónoma de México. Desde hace una década el FONACIT y el CDCH la apoyan económicamente y la han seleccionada en el Núcleo de Revistas del FONACIT. El FONACIT considera a AVFT como una de las revistas científicas venezolanas arbitradas con contenido más original y de mayor interés. Algunos investigadores connotados como Marcelo Alfonzo, Itala Lippo de Becemberg, Alicia Ponte Sucre, Anita Israel, Luigi Cubeddu, Rafael Hernández, etc. han escogido a AVFT para publicar sus hallazgos básicos y clínicos por su arbitraje, difusión e indización. Actualmente se ha remozado el Comité Editorial y los formatos adecuándolos a las exigencias de índices internacionales como el SCI, Excerpta Medica y Current Contents. A partir de 2002 AVFT se publicará cuatrimestralmente dado la mayor demanda científica. AVFT tradicionalmente ha publicado las reuniones anuales de Farmacología, ASOVAC, Facultad de Farmacia, del Instituto de Medicina Experimental y de Congresos de Farmacología organizados en nuestro país.

Periodicidad
Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica es una publicación semestral con 2 números al año.

Título abreviado:
AVFT INDIZADA EN:
1) LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)
2) LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)
3) Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)
4) BIREME
5) LATINDEX
6) SCIELO
7) REDALYC

Copyright
Sociedad Venezolana de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica. Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito del editor en jefe.

Patrocinadores
Esta revista se financia gracias a los aportes que ofrecen el Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONACIT), y Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la UCV (CDCH).

Editor en Jefe
Dr. Manuel Velasco

Editor Ejecutivo
Dr. Freddy Contreras

Editor Emeritus
Dr. Augusto Campos

Editores Asociados
Dr. Luís Magaldi
Lic. Holger Ortiz
Dr. Clímaco Cano
Dr. Marcelo Alfonzo
Dra. Yaira Mathison
Dra. Mariselis Salazar
Dra. Anita Stern de Israel
Dr. Rafael Hernández
Dr. Luigi Cubeddu
Dra. María José Armas de Hernández
Dra. Amparo Sosa

Comité Editorial
Isaac Abadi (Venezuela)
Harry Acquatella (Venezuela)
Luís Alcocer (Méjico)
María Cristina Armas (Venezuela)
Fernando Bermúdez (Venezuela)
Valmore Bermúdez (Venezuela)
Nicolás Bianco (Venezuela)
Jairo Bonilla (Colombia)
Giuseppe Crippa (Italia)
Christian Fouillioux (Venezuela)
Augusto Campos (Venezuela)
Oswaldo Carmona (Venezuela)
Ana Carvajal (Venezuela)
Antonio Dalessandro Martínez (Venezuela)
Carlos A. Dujovne (Estados Unidos)
María C. Di Prisco (Venezuela)
Luis Fuenmayor (Venezuela)
Héctor J. Gómez (Estados Unidos)
Juanita Gómez (Venezuela)
Alfredo González Vergara (Venezuela)
Otto Hernández Pieretti (Venezuela)
Zafar Israili (Estados Unidos)
Fuad Lechin (Venezuela)
Jaime Levenson (Francia)
Neil Lynch (Venezuela)
Samuel Malka (Venezuela)
John L. McNay (Estados Unidos)
A.E.M. Mc Lean (Inglaterra)
Enrique J. Mejías (Venezuela)
Carolina Meza (Venezuela)
Salvador Moncada (Reino Unido)
Claudio A. Naranjo (Canadá)
Alicia Ponte-Sucre (Venezuela)
B.N.C. Prichard (Inglaterra)
Adalberto Urbina (Venezuela)
María Rivera (Venezuela)
Miguel A. Rodríguez R. (Venezuela)
Alexis Ramos (Venezuela)
Venkata Ram (Estados Unidos)
Margarita Salazar (Venezuela)
Mary Lares (Venezuela)
Anita Alfieri (Venezuela)

Publicidad
Felipe Alberto Espino A.
Telf. 0416. 8116195 / 0414.2189431
E-mail: felipeespino@cantv.net
Copias de los artículos: Todo pedido de separatas deberá ser gestionado directamente con el editor en jefe, quien gestionará dicha solicitud ante la editorial encargada de la publicación.

Normas
Esta revista cumple con los estándares de "Requerimientos Uniformes para Manuscritos Publicados en Revistas Biomédicas" o normas de Vancouver. NEJM 2006; 336 (4):309-315

Correo electrónico
Editor en Jefe: Dr. Manuel Velasco
E-Mail: veloscom@cantv.net / www.scielo.org.ve

Diseño de portada y diagramación
Mayra Gabriela Espino Blanco
Cel. 0416-8312588
mayragabriela82@yahoo.com

Impresión
Editorial ANÁLISIS C. A.
analisisfe@cantv.net

Instrucciones a los Autores

Alcance y política editorial

La Revista Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica es una publicación biomédica periódica, arbitrada, de aparición semestral, destinada a promover la productividad científica de la comunidad nacional e internacional en todas las áreas de Ciencias de la Salud y Educación en Salud; la divulgación de artículos científicos y tecnológicos originales y artículos de revisión por invitación del Cómité Editorial.

Está basada en la existencia de un Comité de Redacción, consistente en un Editor-Director, Editores asociados principales y Comisión Editorial y Redactora. Los manuscritos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, en castellano (con resumen en idioma inglés y castellano) y deben ser remitidos a la Redacción de la Revista. Los manuscritos deben ser trabajos inéditos. Su aceptación por el comité de redacción implica que no ha sido publicado ni está en proceso de publicación en otra revista, en forma parcial o total. El manuscrito debe ir acompañado de una carta solicitud firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables del mismo. En caso de ser aceptado, el Comité de Redacción no se hace responsable con el contenido expresado en el trabajo publicado. Aquellos que no se acojan a las condiciones indicadas, que sean rechazados por lo menos por dos árbitros que dictaminen sobre su calidad y contenido, y que no cumplan con las instrucciones a los autores señalados en otro aparte, no serán publicados y devueltos en consecuencia a los autores.

Forma de preparación de los manuscritos

Para la publicación de trabajos científicos en la Revista Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, los mismos estarán de acuerdo con los requisitos originales para su publicación en Revistas Biomédicas, según el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (Annal of Internal Medicine 2006:126(1):36-47). Además, los editores asumen que los autores de los artículos conocen y han aplicado en sus estudios la ética de experimentación (Declaración de Helsinki). A tales efectos, los manuscritos deben seguir las instrucciones siguientes:

1. Mecanografiar original a doble espacio en idioma español, papel Bond blanco, 216 x 279 mm (tamaño carta) con márgenes por lo menos de 25 mm, en una sola cara del papel. Usar doble espacio en todo el original. Su longitud no debe exceder las 10 páginas, excluyendo el espacio destinado a figuras y leyendas (4-5) y tablas (4-5).

2. Cada uno de los componentes del original deberán comenzar en página aparte, en la secuencia siguiente:

a. Página del título.

b. Resumen y palabras claves.

Se recomienda a los autores de los artículos al colocar las palabras clave utilicen el DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud) que puede ser consultado en la siguiente dirección: http.//decs.bvs.br

c. Texto.

d. Agradecimientos.

e. Referencias.

f. Tablas: cada una de las tablas en páginas apartes, completas, con título y llamadas al pie de la tabla.

g. Para la leyenda de las ilustraciones: use una hoja de papel distinta para comenzar cada sección. Enumere las páginas correlativamente empezando por el título. El número de la página deberá colocarse en el ángulo superior izquierdo de la misma.

3. La página del título deberá contener:

3.1. Título del artículo, conciso pero informativo.

a. Corto encabezamiento de página, no mayor de cuarenta caracteres (contando letras y espacios) como pie de página, en la página del titulo con su respectiva identificación.

b. Primer nombre de pila, segundo nombre de pila y apellido (con una llamada para identificar al pie de página el más alto grado académico que ostenta y lugar actual donde desempeña sus tareas el(los) autores.

c. El nombre del departamento (s) o instituciones a quienes se les atribuye el trabajo.

d. Nombre y dirección electrónica del autor a quien se le puede solicitar separatas o aclaratorias en relación con el manuscrito.

e. La fuente que ha permitido auspiciar con ayuda económica: equipos, medicamentos o todo el conjunto.

f. Debe colocarse la fecha en la cual fue consignado el manuscrito para la publicación.

4. La segunda página contiene un resumen en español y su versión en inglés, cada uno de los cuales tendrá un máximo de 150 palabras. En ambos textos se condensan: propósitos de la investigación, estudio, método empleado, resultados (datos específicos, significados estadísticos si fuese posible) y conclusiones.

Favor hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio o de las observaciones. Inmediatamente después del resumen, proporcionar o identificar como tales: 3-10 palabras claves o frases cortas que ayuden a los indexadores

en la construcción de índices cruzados de su artículo y que puedan publicarse con el resumen, utilice los términos del encabezamiento temático (Medical Subject Heading) del Index Medicus, cuando sea posible.

5. En cuanto al texto, generalmente debe dividirse en: introducción, materiales y método, resultados y discusión.

6. Agradecimientos, sólo a las personas que han hecho contribuciones reales al estudio.

7. Las citas de los trabajos consultados seguirán los requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas Biomédicas, versión publicada en: Annal of Internal Medicine 2006; 126(1): 36-47. www.icmje.com. No se aceptarán trabajos que no se ajusten a las normas.

8. Tablas: En hoja aparte cada tabla, mecanografiada a doble espacio; no presentar tablas fotográficas; enumere las tablas correlativamente y proporcione un título breve para cada una; dé a cada columna un encabezamiento corto o abreviado; coloque material explicativo en notas al pie de la tabla y no en el encabezamiento; explique en notas al pie de la tabla las abreviaturas no estandarizadas usadas en cada tabla; identifique claramente las medidas estadísticas de las variables tales como desviación estándar y error estándar de la medida; no use líneas horizontales ni verticales: citar cada tabla en orden correlativo dentro del texto; citar la fuente de información al pie de la tabla si ésta no es original.

9. Ilustraciones: Deben ser de buena calidad; entregarlas separadas; las fotos, en papel brillante con fondo blanco, generalmente 9 x 12 cm. Las fotografías de especímenes anatómicos, o las de lesiones o de personas, deberán tener suficiente nitidez como para identificar claramente todos los detalles importantes. En caso de tratarse de fotos en colores, los gastos de su impresión correrán a cargo del autore(s) del trabajo. Lo mismo sucederá con las figuras que superen el número de cuatro.

Todas las figuras deberán llevar un rótulo engomado en el reverso y en la parte superior de la ilustración indicando número de la figura, apellidos y nombres de los autores. No escribir en la parte posterior de la figura. Si usa fotografía de personas, trate de que ésta no sea identificable o acompañarla de autorización escrita de la misma. Las leyendas de las ilustraciones deben ser mecanografiadas a doble espacio en página aparte y usar el número que corresponde a cada ilustración. Cuando se usen símbolos y fechas, números o letras para identificar partes en las ilustraciones, identifíquelas y explíquelas claramente cada una en la leyenda. Si se trata de microfotografía, explique la escala e identifique el método de coloración.

10. Envíe un original y dos copias impresas en un sobre de papel grueso, incluyendo copias fotográficas y figuras entre cartones para evitar que se doblen, simultáneamente envíe una versión electrónica en disquete, indicando el programa de archivo. Las fotografías deben venir en sobre aparte. Los originales deben acompañarse de una carta de presentación del autor en la que se responsabiliza de la correspondencia en relación a los originales. En ella debe declarar que conoce los originales y han sido aprobados por todos los autores; el tipo de artículo presentado, información sobre la no publicación anterior en otra revista, congresos donde ha sido presentado y si se ha usado como trabajo de ascenso. Acuerdo a asumir los costos de su impresión en caso de fotos a color, autorización para reproducir el material ya publicado o ilustraciones que identifiquen a personas.

11. Los artículos a publicarse, pueden ser: originales, revisiones, casos clínicos, y cartas al editor.

12. Cuando se refiere a originales, queda entendido que no se enviará artículo sobre un trabajo que haya sido publicado o que haya sido aceptado para su publicación en alguna parte.

13. Todos los trabajos serán consultados por lo menos por dos árbitros en la especialidad respectiva.

14. La Revista Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, no se hace solidaria con las opiniones personales expresadas por los autores en sus trabajos, ni se responsabiliza por el estado en el que está redactado cada texto.

15. Todos los aspectos no previstos por el presente reglamento serán resueltos por el Comité Editorial de la Revista.

16. La revista apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del International Committee of Medical Journall Editors (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas pera el registro y divulgación internacional de Información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, solamente se aceptarán para publicación, a partir de 2007, los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayo Clínicos validados por los criterios establecidos por OMS e ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE. El número de Identificación se deberá registrar al final del resumen.

Editorial



Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica publica su primer número del volumen 26 del año 2007.
Varios artículos de revisión en el área metabólica, lípidos y enfermedad cardiovascular, obesidad y tuberculosis, representan una contribución del grupo de Maracaibo liderizado por Climaco Cano, Valmore Bermúdez y colaboradores. Estos artículos actualizan estas aéreas y son de interés para el médico general, el internista, el cardiólogo, el endocrinólogo, etc.
Varias contribuciones originales en el área de receptores de melatonina, alcoholismo, tabaquismo, lípidos, antidepresivos, etc; son de gran interés para el farmacólogo, el psiquiatra y el internista. Todos son artículos arbitrados por especialistas en cada área del conocimiento. Esto acredita a Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica como una revista de gran calidad y meritos científicos. Damos las gracias a Fonacit y a CDCH-UCV por su financiamiento.

Dr. Manuel Velasco
Editor en Jefe

Alteraciones en genes del metabolismo lipídico y enfermedad cardiovascular

Nailet Arráiz Rodríguez
Doctor en Ciencias Biológicas

Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez"
Sección de Biología Molecular

Facultad de Medicina, Universidad del Zulia

Dirección: Av 3F, N°67-116, Edif. Bellas Artes, Piso 8, Apto 8ª

Recibido: 06/11/2006 Aceptado: 13/12/2006

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) ocupan el primer lugar entre las causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La observación bien documentada de la predisposición familiar a padecer ECV, junto al avance vertiginoso en técnicas de análisis de ADN y la disponibilidad de secuencias del genoma humano, han orientado la investigación de alteraciones généticas relacionadas con el desarrollo de ECV. Debido a que la ECV está directamente relacionada con alteraciones en los niveles plasmáticos de lípidos, el principal esfuerzo en investigación genética de ECV está dirigido a la identificación de mutaciones o polimorfismos en genes involucrados en la síntesis, transporte y metabolismo de lipoproteínas. Las alteraciones en algunos genes candidatos, tales como LDLR, APOB-100, APOE, LPA, LPL, HL, CETP, APOA1, APOA2 y LCAT han sido bien caracterizadas, demostrándose su asociación a riesgo ECV en diversas poblaciones. Los estudios genéticos no solo permiten definir la contribución de alteraciones de genes en el desarrollo del fenotipo de ECV, sino también mejorar la comprensión de su fisiopatología y definir nuevas alternativas de tratamiento de la enfermedad cardiovascular a través de la identificación de nuevas moléculas y posibles blancos terapéuticos.

Palabras clave: enfermedad cardiovascular, gene, mutaciones, polimorfismo, hipercolesterolemia

Abstract

The cardiovascular diseases (CVD) is one of the main leading causes of death worldwide. The observation documented of familial predisposition to suffer CVD, combined with vertiginous advance in DNA analysis techniques and the availability of human genome sequences, has led to the investigation of genetic alterations related to development of ECV. Because the ECV directly is related to alterations in the plasma lipid levels, the main effort in genetic investigation of ECV is directed to the identification of mutations or polymorphisms in genes involved in lipoprotein synthesis, transport and metabolism. The alterations in some genes candidates, such as LDLR, APOB-100, APOE, LPA, LPL, HL, CETP, APOA1, APOA2 and LCAT have been well characterized, demonstrating its association to risk ECV in different populations. The genetic studies not only allow to define the contribution of genes alterations in the development of the ECV phenotype, but also to improve the understanding of their physiopatology and to define new alternatives of treatment of the cardiovascular disease through the identification of new molecules and possible therapeutic targets.

Keywords: cardiovascular disease, gene, mutations, polymorphisms, hypercholesterolaemia

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen ocupando el primer lugar entre las causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, a pesar del progreso sustancial en el conocimiento de su etiopatogenia y tratamiento[1,6].

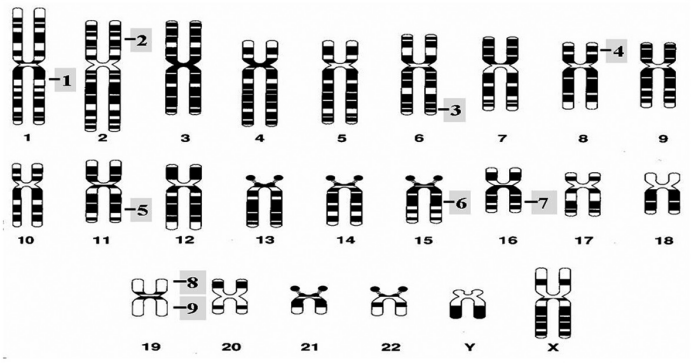
Entre los factores de riesgo cardiovascular mejor caracterizados se encuentran las alteraciones crónicas de la concentración de lípidos plasmáticos[5,7], la cual depende no solo de la ingesta alimentaria, sino también de la síntesis y metabolismo de las lipoproteínas, que a su vez están condicionadas por la actividad de diversos productos génicos. Dada la importancia y la gran diversidad de proteínas que participan en el transporte y metabolismo de lípidos, es de esperar que cualquier defecto en los genes codificantes para estas proteínas, constituyan condicionantes genéticos que predisponen la aparición de dislipidemias bien definidas y en consecuencia, al desarrollo de ECV.

En virtud de la heterogeneidad genética de la ECV, en esta revisión se seleccionaron algunos loci genéticos bien caracterizados a nivel molecular (Figura 1), cuyos productos génicos cumplen un papel clave en la homeostasis lipídica y se han identificado diversas mutaciones en dichos loci que dan origen a alteraciones fenotípicas marcadas desde el punto de vista bioquímico y clínico[8].

Se debe resaltar que el fenotipo de cualquier enfermedad compleja multifactorial, tal como la ECV, estará definido por las variaciones en los genes, el número de alelos por gen, su frecuencia relativa, las interacciones gen-gen y gen-ambiente que influirán de una manera interindividual en el mayor o menor riesgo cardiovascular. Aunque los marcadores genéticos no se han introducido como herramienta diagnóstica de rutina en el laboratorio clínico, en algunos países se están utilizando para la estimación de gradientes fenotípicos de riesgo individual y a nivel de poblaciones, con la esperanza de intervenir oportunamente el estilo de vida de las poblaciones de riesgo y alcanzar estrategias terapéuticas adecuadas para cada genotipo.

Figura 1

Loci cromosómicos de diversos genes del metabolismo lipídico



Se muestra esquemáticamente la localización cromosómica de genes del metabolismo lipídico, cuyas alteraciones se han sido asociadas al desarrollo de ECV. 1: *APOA2*; 2: *APOB*; 3: *LPA*; 4: *LPL*; 5: *APOA1*, *APOC3* y *APOA4*; 6: *HL*; 7: *CETP*; 8: *LDLR*; 9: *APOE*.

Alteraciones genéticas asociadas a hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia y riesgo de enfermedad cardiovascular

Gen *LDLR*: receptor de LDL-c e Hipercolesterolemia familiar (FH)

Las LDL o LDL-colesterol (LDL-c) es un complejo macromolecular que transporta colesterol y ésteres de colesterilo desde el hígado hasta otros tejidos periféricos, donde el colesterol es introducido a las células a través de receptores de LDL (LDLR). La LDL se une a su receptor para ser internalizado en la célula por un proceso de endocitosis mediado por receptor[9] (Figura 2). Este transporte representa el principal mecanismo que regula la concentración plasmática de colesterol, por lo cual el deterioro del transporte conduce a hipercolesterolemia, uno de los factores predisponentes del desarrollo prematuro de enfermedad cardiaca coronaria.

Uno de los defectos genéticos mejor caracterizados es la hipercolesterolemia familiar (FH), una condición autosómica dominante explicada por mutaciones en el gen *LDLR*, codificante del receptor de LDL-c[10,12]. La FH se caracteriza por niveles elevados de colesterol y lipoproteínas de baja densidad LDL-c, como consecuencia de defectos en el transporte de colesterol, el déficit de receptores o una alteración funcional de receptores celulares.

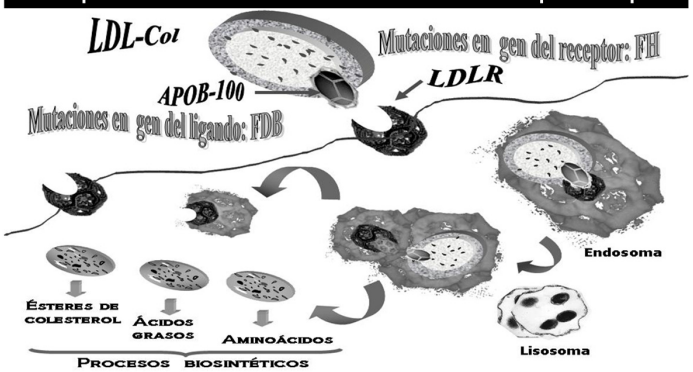
El gen LDLR se localiza en el brazo pequeño del cromosoma 19 (19p13.1-13.3)[8], ***(Figura 2)*** y contiene 18 exones codificando los seis dominios funcionales de la proteína madura: péptido señal, dominio de unión del ligando, factor tipo precursor de crecimiento epidermal (EGF), dominios transmembrana y citoplasmático[8]. Aunque las mutaciones detectadas en *LDLR* están distribuidas en toda la extensión del gen, éstas predominan en los exones 3, 4 y 9 que codifican para el dominio de unión del ligando[10,14]. La correlación genotipo/fenotipo de la mayoría de las mutaciones no está completamente disponible, debido a insuficientes datos clínicos en varios reportes.

Para mantener niveles normales de LDL-c se requieren los dos alelos normales del gen de LDLR, de manera que cuando uno de los alelos es defectuoso, se manifiesta la FH heterocigota, una de las enfermedades hereditarias más frecuentes, con una prevalencia de 1:500 en la mayoría de poblaciones estudiadas[10,12,13]. Si uno de los alelos es defectuoso, el individuo expresará solo la mitad de los receptores en la superficie celular, por lo cual se elevan los niveles de colesterol y LDL-c. La FH monocigota es muy rara, afectando 1:10^6 de personas y como es de esperar, el cuadro es más severo. El fenotipo bioquímico de FH se caracteriza por niveles elevados de colesterol superiores a 450 mg/dl (>11,64nmol/L), alcanzando cifras alarmantes de 700-1000 mg/dl en individuos homocigotos y en el rango de 200 a 400 mg/dl (5,17-10,34 nmol/L) en heterocigotos[10,13,15].

Desde la infancia, los pacientes con FH homocigota, presentan manifestaciones cardiovasculares con cardiopatía isquémica grave en la adolescencia. La FH heterocigota también se manifiesta precozmente desarrollando aterosclerosis severa entre 30 y 50 años e infarto al miocardio antes de los 50 años, además desarrollan signos visibles de depósitos de colesterol: xantomas tendinosos, de piel, xantelasmas y arco corneal. Los valores de triglicéridos y VLDL son normales o solo ligeramente elevados y disminuye la concentración de HDL-c.

Figura 2

Transporte de colesterol: Endocitosis mediada por receptor



El colesterol es transportado al interior de la célula por endocitosis y es utilizado para la síntesis de membranas, sales biliares, esteroides. Cualquier alteración en los genes codificantes para ApoB-100 (ligando) o LDLR (receptor), deteriora el transporte y metabolismo de colesterol, causando su acumulación en vasos sanguíneos.

Gen *APO B-100*: ligando del receptor de LDL-c y Apolipoproteína B defectuosa familiar (FDB) (hipercolesterolemia tipo B)

De acuerdo a lo anterior, la elevada concentración de LDL-c puede ser explicada por alteraciones en el receptor de LDL-c, sin embargo, el inadecuado transporte de colesterol también ocurre por defectos genéticos en el ligando del receptor LDLR, es decir de la apolipoproteína B-100 (ApoB-100), la principal apolipoproteína en LDL ***(Figura 2)***. Este defecto autosómico dominante conocido como apolipoproteína B-100 defectuosa familiar (FDB), se debe a mutaciones en el gen APOB-100 codificante de la apoproteína[16,18], localizado en el brazo corto del cromosoma 2 (2p24-p23)[8].

Las mutaciones en *APOB-100* no afecta la remoción de VLDL circulante, la cual se une al receptor de LDL vía apolipoproteína E, de manera que el defecto en el ligando conduce a hiperlipidemia menos severa que la FH, debida a mutaciones en el receptor. La incidencia de mutaciones heterocigotas FDB en descendientes europeos, norteamericanos y la mayoría de las poblaciones estudiadas se ha estimado en 1:500 a 1:700[16,20], un valor equivalente al estimado para mutaciones asociadas a FH[12], incrementando así la incidencia de hipercolesterolemia de etiología genética y desarrollo de ECV a nivel mundial, razón por la cual es recomendable llevar a cabo estudios de poblaciones a gran escala para la detección de mutaciones FH y FDB.

La mayoría de las mutaciones en *APOB-100*, se localizan en una región del exón 26 que flanquea el codón 3500 del gen. Debido a que esta región codifica para el dominio de unión de ApoB-100 al receptor de LDL, las mutaciones afectan el transporte de LDL al interior celular, conduciendo al incremento de la concentración de LDL circulante.

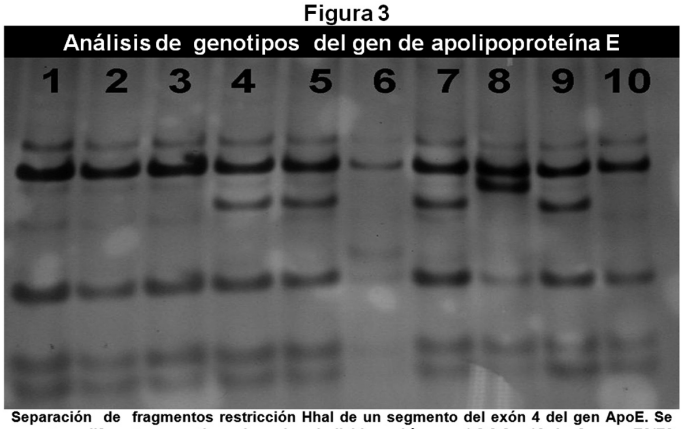
La primera mutación descrita en el gen *APOB-100* y la mas frecuente en la mayoría de poblaciones estudiadas es una transición G→A que resulta en una sustitución Arg3500→Gln en el dominio de unión de apoproteína B-100 al receptor de LDL-c[17,20]. Otras mutaciones descritas para FDB son sustituciones Arg3500→Trp (CGG→TGG), el mismo codón señalado anteriormente[21-23] y Arg3531→Cys, ambas afectando el dominio de unión de ApoB-100 al receptor de LDL[22,23]. Las mutaciones en *APOB-100* también se asocian a elevado riesgo de ECV y los niveles de colesterol están en el mismo rango de lo encontrado en FH, aunque pueden ser ligeramente menores.

Gen *APOE*: Apolipoproteína E e hiperlipoproteinemia o hiperlipidemia tipo III

La apoproteína E (ApoE) es una proteína de 299 aminoácidos que se sintetiza en el hígado e intestino y es un componente principal de los quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y algunas lipoproteínas de alta densidad (HDL). Su función principal es el el aclaramiento hepático de quilomicrones y VLDL, mediante su papel de ligando de los receptores hepáticos y la regulación de la producción de VLDL, asi como la lipólisis de las mismas por la lipoprotein lipasa (LPL). En individuos normales, los quilomicrones y las VLDL son removidos rápidamente de la circulación por endocitosis mediada por receptor en el hígado. En la hiperlipoproteinemia o hiperlipidemia tipo III (HLP III), los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos incrementan como consecuencia del transporte defectuoso de quilomicrones y las VLDL, debido a un defecto en la apolipoproteína E, lo cual puede dar lugar a xantomatosis y a enfermedad vascular coronaria y/o periférica prematura[24,26]. De los genes candidatos involucrados en el fenotipo ECV, Apo E es el más extensamente caracterizado.

El gen codificante, APOE se localiza en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.2)[8], (Figura 1), siendo un gen polimórfico con tres alelos codominantes, a saber: E2, E3 y E4 (ε2, ε3 y ε4), los cuales difieren por la sustitución de uno o dos codones para los resíduos 112 y 158[24,25,27]. La E2 tiene cisteína en ambas posiciones; E4 tiene Arg en ambas y la E3 tiene cisteína en posición 112 y arginina en posición 158. La combinación de los tres alelos da origen a seis genotipos posibles: E2/E2, E3/E2, E3/E3, E3/E4, E4/E4, E4/E2[24,26,30]. El genotipo se determina mediante análisis de restricción de un fragmento de la ApoE que incluye la región polimórfica ***(Figura 3*)**.

Figura 3



Separación de fragmentos restricción HhaI de un segmento del exón 4 del gen ApoE. Se muestran diferentes genotipos de varios individuos. Líneas: 1,2,3,6 y 10: isoformas E3/E3 (homocigoto); 4,5,7 y 9: isoformas E3/E4 (heterocigoto); 8: E2/E3 (heterocigoto). Fuente: Laboratorio de Biología Molecular del Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.

En poblaciones caucásicas, la frecuencia de alelos ε2, ε3 y ε4 son: 0,08, 0,77 y 0,15 respectivamente[24,26,30], mientras que la frecuencia de estos alelos varía en otras poblaciones, pero siempre predominando el alelo ε3[26,28,30]. Los polimorfismos en *APOE* se asocian con variaciones en los niveles plasmáticos de colesterol[30,31], donde los individuos con el alelo ε2 tienen niveles de colesterol un 10% menores que el valor promedio, mientras que los que expresan el alelo ε4 exhiben valores de colesterol un 10% por encima del promedio de individuos homocigotos para ε3[30,33].

La frecuencia del alelo E4 es alta en los países del norte de Europa y Estados Unidos y baja en Japón y al sur de Europa, de hecho, esta frecuencia se corresponde con la prevalencia de cardiopatía isquémica en dichas regiones[29,33,34]. La asociación entre el alelo E4 y la presencia de cardiopatía isquémica ha sido reforzada en diversos estudios tanto en hombre como en mujeres[35,37], lo cual parece estar relacionado con un predominio en estos pacientes de LDL pequeñas y densas (LDL pd), las cuales son mas propensas a oxidación[34,38,39]. Se ha reportado que los portadores del fenotipo E3/E4 tienen el doble de riesgo de sufrir infarto al miocardio que los sujetos E3/E3 y en estudios necróticos se ha reportado lesiones arterioescleróticas en aorta torácica, abdominal y coronaria derecha muy avanzadas y extensas[34].

El genotipo de la *ApoE* puede explicar un elevado porcentaje de la variabilidad en los niveles plasmáticos de colesterol total y LDL, sin embargo su influencia varía en diferentes poblaciones en función del contenido de grasas saturadas y colesterol en la dieta. En diferentes estudios en los cuales se toma como referencia el alelo E3, si en el genotipo está presente el alelo E2, se observan niveles mas bajos de colesterol total y LDL-c, mientras que la presencia del alelo E4 se asocia con niveles más elevados de colesterol y LDL-c[31,35,38].

La asociación de polimorfismos de *APOE* e hipercolesterolemia resulta de mas difícil interpretación en pacientes con hiperlipidemia familiar tipo III (HLP III). La mayoría de los pacientes con HLP III son homocigotos para la isoforma E2, afectando aproximadamente 1:1000 a 1:5000 de la población general[26,29]. Raramente el desorden ocurre con los fenotipos heterocigotos EE2 y se requieren factores genéticos y/o ambientales adicionales para el desarrollo del desorden, debido a que solamente 1-4% de los homocigotos EÈ2 desarrolla HLP III familiar[29,31]. Los estudios funcionales de la unión de ApoE al receptor LDLR, han demostrado que la isoforma ApoE2 posee solamente un 1% de la afinidad de unión comparada con las isoformas Apo E3 y Apo E4 y esta disminución en la afinidad de Apo E2 parece explicar la menor tasa de remoción de las lipoproteínas que contienen dicha isoforma[36,37].

El desarrollo del fenotipo HLP III es dependiente de la edad, siendo raramente evidente antes de la tercera década. Las manifestaciones clínicas incluyen una pigmentación naranja característica en los pliegues palmares, xantomas estriados, tuberoeruptivos de codos y rodillas, xantomas tendinosos, arco corneal, intolerancia a la glucosa y aterosclerosis precoz. La hiperlipoproteinemia III puede ser debido a otros defectos hereditarios primarios en el metabolismo de la apolipoproteína o secundario a otras condiciones tales como hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico o acidosis diabética. Puesto que el defecto en este desorden implica el sistema exógeno del transporte del colesterol, el grado de hipercolesterolemia es sensible al nivel del colesterol en la dieta.

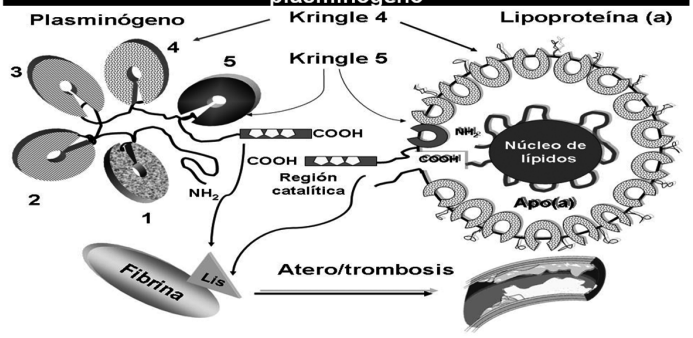
Gen *LPA*: lipoproteína A y enfermedad cardiaca coronaria

La Lp(a), al igual que la LDL, está constituidas por un núcleo rico en ésteres del colesterol y fosfolípidos y de una apoproteína B-100 que contiene un sitio de unión para los receptores de LDL, pero contiene además una molécula de apoproteína A (Apoa) unida por un puente disulfuro a la apoproteína B-100 de la lipoproteína (***Figura 4***). La apo(a) por una parte, neutraliza la capacidad de unión de la ApoB-100 al receptor de la LDL y por la otra, confiere a la Lp(a) propiedades nuevas basadas en su homología estructural con el plasminógeno.

La apo(a) y el plasminógeno derivan de un gen ancestral común y presentan importantes homologías estructurales, caracterizadas por la presencia de dominios rígidos en triple bucle ("kringle"), estabilizados por puentes disulfuro[40,41]. El plasminógeno está constituido por 5 módulos o dominios y una región catalítica (Figura 4), de los cuales, los módulos 1 y 4, poseen un sitio de unión con los residuos de lisina de la fibrina y de las proteínas de las membranas celulares. La transformación del plasminógeno en plasmina se debe a la activación de un puente peptídico situado dentro de la región catalítica y esta activación permite la organización del sitio activo y el inicio de la actividad de la plasmina. La apo(a) está constituida por un número variable de copias del módulo 4 del plasminógeno y de una copia del módulo 5 y de la región catalítica[41,42] (***Figura 4***). El número variable de copias de este módulo determina la existencia de múltiples isoformas de apo(a), por lo que su peso molecular puede variar de 300 a 800 kD[43,44].

Figura 4

Homología estructural entre la lipoproteína (a) y el plasminógeno



Se observa la presencia de una copia del "kringle" o módulo 5, sitio catalítico y un número variable del "kringle" 4 que determina las diferentes isoformas de Lp (a). Lp (a) compite con el plasminógeno por el sitio de unión a la fibrina y promueve la formación de trombos en células endoteliales de vasos sanguíneos. Las isoformas más cortas de Lp(a) se consideran de mayor potencial aterotrombótico.

La homología estructural entre la apo(a) y el plasminógeno condiciona un efecto competitivo que conduce a la unión preferencial de la Lp(a) con los residuos lisina de la fibrina ***(Figura 4)*** y a la inhibición de la unión del plasminógeno y de la cantidad de plasmina generada en la superficie de la fibrina en células endoteliales, monocitos y plaquetas[45,46]. La hipofibrinólisis y la acumulación de colesterol son las consecuencias directas de la presencia de Lp(a) en la superficie de la fibrina: la apo(a) inhibe la generación de plasmina, promoviendo la trombosis y la fracción lipoproteína de baja densidad favorece el aporte de colesterol[47]. Además, a través de estudios inmunohistológicos, se ha demostrado que Lp(a) también promueve la oxidación de LDL y proliferación de células musculares lisas. Lp(a) y apolipoproteina A se localizan en las placas ateroscleróticas, consistente con su rol directo en la genesis de ECV[48].

Lp(a) constituye uno de los marcadores de riesgo cardiovascular más importantes y cobra mayor significado si se correlaciona con niveles elevados de LDL-c. Aunque el patrón de herencia es variable en diferentes grupos raciales, la elevación en Lp(a) es comúnmente encontrada en pacientes menores de 60 años con enfermedad cardiaca coronaria y se considera que niveles de Lp(a) superiores a 0,3 g/L se asocian a alto riesgo de ECV[49,50].

En el gen *APOA*, localizado en el cromosoma 6 (6q26-q27)[8], ***(Figura 1)*** se han identificado polimorfismos que consiste en números variables de unidades repetidas del módulo 4 y el número de repeticiones se relaciona inversamente con los niveles plasmáticos de Lp(a)[44,51,52]. El tamaño de cada alelo varía en función del número de secuencias repetitivas correspondientes al módulo 4 y se han identificado en total 34 isoformas de apo(a). Si el tamaño de la región hipervariable es pequeño y la molécula es corta, en general la concentración

plasmática de la Lp(a) está elevada; si la molécula de apo(a) es larga, la concentración plasmática de ésta es baja. A pesar de que esta relación inversa entre tamaño de los alelos de apo(a) y concentración de Lp(a) no siempre se observa, lo importante es saber si el riesgo atribuido a la Lp(a) está ligado o no con las isoformas de apo(a) de bajo peso molecular. Recientes trabajos han encontrado diferencias en la distribución de los diversos alelos de apo(a) entre los pacientes con aterosclerosis y las isoformas de bajo peso molecular B, S1 y S2 se encuentran más frecuentemente en los sujetos portadores de insuficiencia coronaria[44,47,49,51] que muestran igualmente niveles elevados de Lp(a), lo que sugiere que los alelos cortos de apo(a) contribuyen a la aterogenesis aumentando la concentración plasmática de Lp(a).

Gen *LPL*: Lipoprotein lipasa, ApoCII y dislipidemia familiar tipo I o quilomicronemia familiar

La enzima lipoprotein lipasa (LPL) juega un papel clave en el metabolismo lipídico, al hidrolizar partículas ricas en triglicéridos, quilomocrones y VLDL en músculo, tejido adiposo y macrófagos, generando ácidos grasos libres y glicerol para utilizar en gasto y almacén de energía. Así mismo cumple un papel importante en la interacción de ligandos de lipoproteínas y receptores[53]. El gen *LPL* se localiza en el brazo corto del cromosoma 8 (8p22)[8] ***(Figura 1)***, con 10 exones extendidos en una región de 30 Kb codificando una proteína de 475 aminoácidos, la cual es procesada a proteína madura de 448 aminoácidos[8]. Cualquier mutación en el gen *LPL*, que resulte en una deficiencia parcial de la enzima causará un incremento en la concentración de triglicéridos y es responsable de los fenotipos conocidos como quilomicronemia familiar, dislipidemia familiar tipo I o hipertrigliceridemia familiar, enfermedades monogénicas con herencia autosómica recesiva, que cursan con hipertrigliceridemia pura, con valores de triglicéridos de 300 a 800 mg/dl, colesterol menor de 240 mg/dl, aumento de VLDL y quilomicrones y disminución en LDL-c y HDL-c[53,54]. Los síntomas se presentan en la edad adulta, con xantomas eruptivos, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia y pancreatitis aguda y riesgo de enfermedad cardiovascular[54,55]. La hipertrigliceridemia familiar se presenta en la mitad de los familiares de primer grado.

Hasta ahora se han caracterizado algunas variantes de LPL, debido a sustituciones de aminoácidos en diferentes posiciones. En la variante de LPL D9N ocurre una sustitución del aminoácido ácido aspártico por asparagina en el codón 9[56], mientras que la variante N291S, la sustitución es de una asparagina por un residuo de serina en el codón 291[53,57], las cuales se asocian con incrementos de 9% y 14% en niveles plasmáticos de triglicéridos, respectivamente. Se han reportado altas frecuencias de estas variantes en pacientes con ECV o con hiperlipidemias, comparadas con individuos saludables[55,57]. Otras mutaciones frecuentes son las sustituciones de glicina por glutamina en codón 188 y serina por un codón de terminación en el codón 447[58]. Otras mutaciones responsables de deficiencia en LPL asociadas a quilomicronemia incluyen: A176T, G188E, S244T, P207L, I194T, R243H, R243C, G142E, además de algunas delecciones e inserciones[8].

La actividad enzimática de LPL también disminuye como consecuencia de mutaciones en el gen *APOC2*, localizado en el cromosoma 19q[(8)] ***(Figura 1)*** y codificante de la apoproteína CII, un activador esencial de LPL, sin embargo, la hipertrigliceridemia familiar debido a mutaciones en este gen son menos frecuentes que las variantes del gen *LPL*[59].

La herencia de mutaciones en ambos genes es autosómica recesiva y la severidad de la quilomicronemia dependerá de otras mutaciones en otros genes y factores ambientales. Los pacientes afectados por deficiencia enzimática de LPL exhiben niveles de triglicéridos superiores a 1000 mg/dl (11,29 nmol/L) y entre las características clínicas resaltantes se destacan xantomas, dolor abdominal difuso y pancreatitis[57,59].

Gen *HL*: Lipasa hepática y fenotipo de hiperlipidemia familiar combinada

La hiperlipidemia familiar combinada (FCH) es un desorden lipídico de etiología genética con una frecuencia de 1-2% en la población y explica el 10 al 20% de enfermedad arterial coronaria prematura[60,61]. Los individuos afectados exhiben hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia y elevadas concentraciones de ApoB, con valores de HDL-c disminuidos. Además de este fenotipo primario, en algunos casos FCH se asocia a un incremento en partículas de LDL pequeñas y densas (LDLpd) y una disminución de HDL-colesterol, un patrón lipídico asociado a un incremento en riesgo cardiovascular, llamado colectivamente fenotipo de lipoproteinemia aterogénica (ALP)[60,62]. Debido a este patrón lipídico tanto en FCH como ALP, se ha propuesto que son desórdenes relacionados, aunque su relación no está bien establecida. Se han demostrado alteraciones en loci genéticos comunes entre familias tanto FCH como ALP, asociados a la presencia de LDLpd y elevado riesgo de enfermedad coronaria[60]. Entre los loci caracterizados se incluyen genes de manganeso superóxido dismutasa, proteína transportadora de ésteres de colesterilo/lecitin:colesterol acil transferasa y AI-CIII-AIV[60,63].

Debido a la naturaleza poligénica de FCH/ALP, en los últimos años se investigan activamente otros defectos genéticos relacionados y entre los nuevos genes candidatos se ha confirmado la asociación de polimorfismos en el gen de la lipasa hepática con el patrón lipídico aterogénico descrito. El gen HL se localiza en la banda cromosómica 15q15-q22 ***(Figura 1)*** y contiene 9 exones que se extienden hasta 60 Kpb con capacidad codificante para una proteína de 476 aminoácidos[8]. Diversos estudios han reportado una relación inversa entre la actividad de LH y niveles de HDL-colesterol[63-66], de hecho, los ratones transgénicos que sobreexpresan LH exhiben una disminución marcada de HDL-colesterol y este efecto se ha relacionado con la actividad fosfolipasa de LH[67]. Los humanos y roedores deficientes en LH exhiben partículas LDL de mayor tamaño comparados con individuos con niveles normales de LH, lo cual se explica por la actividad triglicérido hidrolasa de LH, involucrada en la captura hepática de lipoproteínas ricas en triglicéridos, consistente con el papel de LH en la conversión de VLDL a LDL[68]. El papel dual de LH como fosfolipasa y triglicérido hidrolasa podría explicar la disminución de HDL-c y la sobreproducción de partículas LDL pequeñas y densas en pacientes con FCH.

Una gran variedad de estudios relacionan polimorfismos en la región promotora del gen LH (polimorfismos C-480T y C-514T) con disminución en los niveles plasmáticos de HDL-c[62,63,65,66], sin embargo, llama la atención que la asociación

del alelo -514T no se observa en pacientes del sexo femenino. Hasta ahora se desconoce este efecto sexo-específico, para el cual se ha sugerido otras modificaciones funcionales en el gen no identificadas hasta el presente. Otras variantes alélicas descritas asociadas a deficiencia en LH son sustituciones T383M y S267F[8].

La edad de inicio de las manifestaciones clínicas en FCH es tardía, con elevaciones de los niveles plasmáticos de lípidos y apoB en la tercera década de la vida, mientras que las manifestaciones de cardiopatía isquémica ocurren habitualmente alrededor de los 50 años, aunque se han descrito casos en edad infantil. La expresión clínica externa de la hiperlipidemia es escasa y raramente se observa arco corneal, xantelasmas y xantomas.

Alteraciones genéticas asociadas a bajos niveles de hdl-colesterol y riesgo de enfermedad cardiovascular

Gen *CETP*: proteína transferasa de ésteres de colesterilo
La proteína transferasa de ésteres de colesterilo (CETP) media el intercambio de lípidos entre lipoproteínas. Estimula la transferencia de triglicéridos (TG) desde VLDL hasta HDL y LDL, intercambiando ésteres de colesterilo, resultando en una transferencia neta de ésteres de colesterilo desde HDL a otras lipoproteínas y la captura de colesterol en el hígado. Cuando hay altos niveles de CETP, las HDL son enriquecidas en TG, convirtiéndose en sustrato para la lipasa hepática, de manera que los TG son hidrolizados y ApoA-I es degradada en células tubulares renales, con la consecuente disminución de HDL e incrementando el potencial aterogénico. Pues bien, esto ocurre cuando CETP alcanza altos niveles de expresión en individuos que presentan algunos polimorfismos en el gen codificante *CETP* (16q21)[8], ***(Figura 1)***, siendo el mas frecuente y mejor caracterizado el polimorfismo TaqIB en el intrón 1, el cual se asocia con el desarrollo temprano de aterosclerosis[69,70]. La presencia del polimorfismo se conoce como variante B1 y su ausencia como variante B2. A través del estudio del polimorfismo en 807 pacientes japoneses con aterosclerosis coronaria documentada por angiografía, se demostró que la variante B1 se asocia a elevados niveles plasmáticos de CETP y muy bajas concentraciones de HDL-c con progresión a aterosclerosis, pero con buena respuesta al tratamiento con pravastatina[70].

La deficiencia en CETP se ha descrito exclusivamente en familias japonesas, con una incidencia de 5,1% para la mutación D442G, debido a una transición G→A en el exón 15 y 0,5% de una transición G→A en el sitio donador de splicing del intrón 14, ambas asociadas a elevados niveles de HDL_2 ricas en colesterol esterificado[71,73], debido a la ausencia de intercambio de triglicéridos con otras lipoproteínas[74]. El efecto de esta deficiencia sobre el desarrollo de ECV ha sido ampliamente debatido, proponiéndose desde un efecto protector antiaterogénico que incrementa la longevidad en los individuos deficientes en CETP, hasta una importante incidencia de accidentes cerebrovasculares y coronarios[75].

Hipoalfalipoproteinemia familiar y deficiencia en HDL-colesterol
En humanos se considera que aproximadamente el 50% de las alteraciones de HDL-c se explica por defectos genéticos de carácter poligénico en varios loci cromosomales ***(Figura 1)*** que controlan la expresión de apolipoproteínas (A-I, A-II, C-II, C-III y Apo A-IV)[76,81] y de la enzima lecitin: colesterol acil transferasa (LCAT). La hipoalfalipoproteinemia se hereda en forma autosómica dominante y cursa con niveles de HDL-c menores de 35 mg/dl con valores en el rango de 20 y 29 mg/dl con un elevado potencial aterogénico. Se han reportado múltiples variantes genéticas en genes de apolipoproteína tipo delecciones[76,77,81], inversiones[78] sustituciones[79,80] en genes codificantes de apoliporoteinas, todos asociados a cuadros severos de enfermedad arterial prematura.

***LCAT:* lecitin:colesterol acil transferasa:** el gen se localiza en el cromosoma 16 (16q22.1)[8] **(Figura 1)**, con 6 exones extendidos en 4.200 pb, con capacidad codificante para una proteína de 416 aminoácidos. La enzima se sintetiza en hígado y circula en plasma formando un complejo con las HDL, participando en el transporte inverso de colesterol y es de esperar, que su deficiencia conduzca a la acumulación de colesterol libre en los tejidos. La deficiencia de LCAT es una enfermedad hereditaria con una prevalencia estimada de 1/1.000.000, en la mayoría de poblaciones estudiadas[82]. La deficiencia absoluta de LCAT impide la esterificación de colesterol en todas las lipoproteínas, sin embargo, cuando hay déficit parcial de la enzima LCAT, condición conocida como “enfermedad del ojo de pez”, no hay actividad esterificante de colesterol exclusivamente en las HDL, preservándose la actividad en las lipoproteínas que contienen ApoB.

Las alteraciones del gen *LCAT* que determinan la deficiencia absoluta, incluyen inserciones y sustituciones que causan inactivación de la proteína, entre las cuales se han reportado transiciones C T en codón 147 del exón 4, (W147R)[83], G→A en el codón 293 en el exón 6 (M293I), una inserción de 3 pares de bases en el exón 4, introduciendo una glicina en una región helicoidal de la proteína y la sustitución N228K[84]. En la deficiencia parcial de LCAT, la mutación mejor caracterizada es una transición C→T que resulta en una sustitución de treonina por isoleucina en el codón 123 (T123I) de la proteína[(85)], sin embargo se ha incrementado el número de mutaciones asociadas al fenotipo “ojo de pez”, entre ellas, T347M[85], N131D[86], delección de del codón 300 (L) y otras menos frecuentes[85,86,88].

Tanto la deficiencia total como parcial son desórdenes autosómicos recesivos y están acompañados de un gran incremento en las concentraciones plasmáticas de colesterol no esterificado, que van desde un 40% en la enfermedad del ojo del pez, hasta un 70% en la deficiencia total de LCAT[85,87,88,]. Otra mutación responsable de deficiencia parcial de LCAT, reportada recientemente,es una transición C a T que produce una sustitución de arginina por triptofano en el codón 147[85,88].

Las manifestaciones clínicas incluyen opacidad corneal, anemia y problemas renales en la deficiencia absoluta de LCAT, mientras que en la deficiencia parcial, el rasgo distintivo es el arco corneal, sin alteraciones hemáticas ni renales, con cifras plasmáticas disminuidas de HDL-colesterol que podrían ser menores de 10 mg/dL, con lo que se produce un mayor riesgo de aterosclerosis, con manifestaciones de cardiopatía coronaria precoz.

Utilidad de los marcadores genéticos en la prevención de la enfermedad cardiovascular

En ausencia de predisposición genética, todos los individuos de una población podrían responder de la misma manera a una agresión ambiental, de manera que el desarrollo de una enfermedad, como el caso particular de la ECV, debería ser proporcional al nivel de exposición al estímulo ambiental, sin embargo, una simple observación de la realidad nos demuestra que individuos expuestos a factores de riesgo, tales como dieta, hábito tabáquico y otros, no exhiben el mismo fenotipo de enfermedad cardiovascular. Por esta razón, para el estudio de una enfermedad multifactorial como ECV se deben explorar alteraciones en varios loci de genes candidatos e incluir en el análisis de riesgo, los factores ambientales que pueden modular el fenotipo y de esta manera, integrar todos los factores clínicos, bioquímicos y genéticos para estimar el nivel de riesgo de ECV mas cercano a la realidad.

El uso de marcadores genéticos cobra cada vez mayor relevancia para el diagnóstico precoz y estimación de riesgo de ECV, siendo de indiscutible valor en poblaciones de niños y adolescentes, debido a que permite la correcta identificación del producto génico alterado y la integración de los resultados de la interacción entre los condicionantes genéticos y los factores ambientales que inciden sobre el fenotipo, con la posibilidad de adoptar medidas nutricionales y terapéuticas adecuadas y oportunas, de acuerdo a los mecanismos moleculares que estén alterados. Para la incorporación de marcadores genéticos de ECV en el laboratorio clínico, debemos plantearnos el tipo de marcadores que deben ser analizados, seleccionando solo aquellos que estén bien caracterizados a nivel molecular y que determinen realmente un riesgo significativo de padecer enfermedad cardiovascular.

Agradecimiento

Al Fondo nacional de Ciencia y Tecnología (FONACIT) por el financiamiento del proyecto de investigación S1-2002000445, para el estudio de hipercolesterolemia de etiología genética.

Referencias

1. Rosamond WD, Chaambeless LE, Folsom AR, Trends in the incidence of myocardial infarction and mortality due to coronary heart disease, 1987-1994. N Engl J Med 1998; 339: 861-867.
2. Guthrie RM. Rising to the challenge of treating high-risk patients. Am J Manag Care 2006; 12 (11 Suppl): S318-24.
3. Wood D, DeBaker G, Faergemann O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. Eur Heart J 1998; 19: 1434-1503.
4. Karter AJ, Gazzaniga JM, cohen RD Casper ML, Davis BD, Kaplan GA. Ischemic heart disease and stroke mortality in African-American, Hispanic and non-Hispanic white men and women, 1985 to 1991. West J Med 1998; 169: 139-145.
5. Dobson A, Evans A, Ferrario M. Changes in estimated coronary risk in the 1980: data from 38 population in the WHO MONICA Project. Annals of Medicine 1998; 30: 199-205.
6. Marenberg ME, Rish N,Berkman LF, Floderus B, de Flaire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. N Engl J Med 1994; 330: 1041-1046.
7. Boer JM. Fesken EJ, Verschuren WM, Seidell JC, Kromout D. The joint impact of family history of myocardial infarction and others risk factors on 12-year coronary heart disease mortality. Epidemiology 1999; 10: 767-770.
8. OMIM™ : Online Mendelian Inheritance in Man, National Center for Biotechnology Information (http://www.ncbi.nlm.nih.gov).
9. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 1986; 232: 34-47.
10. Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. Hum Mutat 1992; 1:445-466.
11. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, Mahley RW, Krauss RM, Vega GL, Grundy SM. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. Proc Natl Acad Sci U. S. A. 1987; 84:6919-6923.
12. Varret M, Rabés JP. Thiart, R, Kotxe, M, Baron, H, Cenarro, A, Descamps Olivier, Ebhardt, M, Hondelijn J, Kostner, GM, Miyake, Y, Pocovi, M, Schmidt, H, Schmidt, H, Schuster, H., Stuhrmann, M, Yamamura, T, Junien, C, Béroud, C and Boileau, C. LDLR Database (second edition): new additions to the database and the software, and results of the first molecular analysis. Nucleic Acid Res. 1998, 26: 248-252.
13. Yuan G, Wang J, Hegele RA. Heterozygous familial hypercholesterolemia: an underrecognized cause of early cardiovascular disease. CMAJ 2006; 174(8):1124-9.
14. Tai ES, Koay ESC, Chan E, Seng TJ, Loh LM, Sethi SK, Tan CE. Compound heterozygous familial hypercholesterolemia and familial defective apolipoprotein B-100 produce exaggerated hypercholesterolemia. Clin Chem 2001; 47:438-443.
15. Fouchier SW, Kastelein JJ, Defesche JC.Update of the molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands.Hum Mutat 2005; 26:550-558.
16. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HRG, Vega GL, Grundy SM, McCarthy BJ. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. Proc Natl Acad Sci U S A 1989; 86:587-591.
17. Innearity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP, Krauss RM, Vega GL. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. J Lipid Res 1990; 31:1337-1349.
18. Viola S, Benlian P, Morali A, Dobbelaere D, Lacaille F, Rieu D, Ginies JL, Maurage C, Meyer M, Lachaux A, Larchet M, Lenearts C, Goulet O, Sarles J, Mouterde O, Girardet JP, The French-Speaking Group for Pediatric Hepatogastroenterology and Nutrition. Apolipoprotein B Arg3500Gln mutation prevalence in children with hypercholesterolemia: a French multicenter study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 33: 122-126.
19. Myant NB, Forbes SA, Day IN and Gallagher J. Estimation of the age of the ancestral arginine 3500→glutamine mutation in human apoB-100. Genomics 1997; 45: 78-87.
20. Fouchier SW, Defesche JC, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Familial defective apolipoprotein B versus familial hypercholesterolemia: an assessment of risk. Semin Vasc Med 2004; 43:259-264.
21. Tai D-Y, Pan J-P, Lee-Chen G-J. Identification and haplotype analysis of apolipoprotein B-100 Arg3500Trp mutation in hyperlipidemic Chinese. Clin Chem 1998; 44:1659-1665.
22. Fisher E, Scharnagl H, Hoffmann MM, Kusterer K, Wittmann D, Wieland H, Gross W, März W. Mutations in the apolipoprotein (apo) B-100 receptor-binding region: detection of apo B-100 (Arg3500→Trp) associated with two new haplotypes and evidence that apo B-100 (Glu3405→Gln) diminishes receptor-mediated uptake of LDL. Clin Chem 1999; 1026-1038.
23. Choong M-L, Koay ESC, Khoo K-L, Khaw M-C, Sethi SK. Denaturing gradient-gel electrophoresis screening of familial defective apolipoprotein B-100 in a mixed Asian cohort: two cases of arginine3500tryptophan mutation associated with a unique haplotype. Clin Chem 1997; 43:916-923.
24. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. Arterioesclerosis 1988; 8: 1-21.
25. Wilson PW, Scahefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apoliprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16:1250-1255.
26. Cumming A M, Robertson F W. Polymorphism at the apoprotein-E locus in relation to risk of coronary disease. Clin Genet 1984; 25: 310-313.

27. Emi M, Wu L.L, Robertson MA, Myers, RL, Hegele RA, Williams RR, White R, Lalouel JM. Genotyping and sequence analysis of apolipoprotein E isoforms. Genomics 1988; 3: 373-379.

28. Glickman ME, Kao MF . Apo-E genotypes and cardiovascular diseases: a sensitivity study using cross-validatory criteria. Biom J. 2005; 47:541-543.

29. Eto M.; Watanabe, K.; Ishii, K. A racial difference in apolipoprotein E allele frequencies between the Japanese and Caucasian populations. Clin Genet 1986; 30: 422-427.

30. Walden CC, Hegele RA. Apolipoprotein E in hiperlipidemia. Ann Intern Med 1994; 120: 1026-1036.

31. De Knijff, P.; van den Maagdenberg, A. M. J. M.; Frants, R. R.; Havekes, L. M. Genetic heterogeneity of apolipoprotein E and its influence on plasma lipid and lipoprotein levels. Hum Mutat 1994; 4: 178-194.

32. Humpries SE, Talmud PJ, Hawe E, Bolla M, Day IN, Miller GJ. ApoE4 increases the risk of coronary heart disease in middle age who smoke: second Northwick Park Heart study. Lancet 2001; 358: 115-119.

33. Lucotte G, Loirat F, Hazout S. Patteem of gradient of apoliprotein E allele 4 frequencies in western Europe. Hum Biol 1997; 69:253-262.

34. Corbo, R. M.; Scacchi, R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world: is APOE*4 a 'thrifty' allele? Ann Hum Genet 1999; 63: 301-310.

35. de Knijff, P, Jansen, H, Lie K I, Havekes L M. Apolipoprotein E4 and coronary artery disease. (Letter) Lancet 340: 1350-1351, 1992.

36. Eto, M.; Watanabe, K.; Makino, I. Increased frequencies of apolipoprotein E2 and E4 alleles in patients with ischemic heart disease. Clin. Genet. 1989; 36: 183-188,.

37. Luc G, Bard JM, Arvelier D, Evans A, Cambou JP, Bingham A. Impact of apoliprotein E polymorphism on lipoproteins and myocardial infarction. The ECTIM Study. Arterioscl Thromb 1994; 14:1412-1419.

38. Kamboh MI, Aston CE, Ferrell RE, Hamman RF. Impact of apoliprotein E polymorphism in determining interindividual variation in total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in Hispanic and non-Hispanic whites. Atherosclerosis 1993; 98:201-211.

39. Cullen P, Cingarella A, Breenhausen B, Mohr S, Assmann G, von Eckardstein A. Phenotype-dependent differences in apolipoprotein E metabolism and in cholesterol homeostasis in human monocyte-derived macrophages. J Clin Invest 2000; 101: 1607-1677.

40. Calabresi L, Pisciotta L, Costantin A, Frigerio I, Eberini I, Alessandrini P, Arca M, Bon GB, Boscutti G, Busnach G, Frasca G, Gesualdo L, Gigante M, Lupattelli G, Montali A, Pizzolitto S, Rabbone I, Rolleri M, Ruotolo G, Sampietro T, Sessa A, Vaudo G, Cantafora A, Veglia F, Calandra S, Bertolini S, Franceschini G. The molecular basis of lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency syndromes: a comprehensive study of molecular and biochemical findings in 13 unrelated Italian families. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; ;25:1972-1978.

41. Guevara J, Knapp RD, Honda S, Northup Sr, Morrisset JD. A estructural assessment of the apo(a) protein of human lipoprotein(a). Proteins 1992; 12:188-99.

42. Mc Lean J, Tomlinson J, Kuang W, Rader DL. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. Nature 1987; 330:132-7.

43. Lackner G, Boerwinkle E, Leffert CC, Rahming T, Hobbs HIH. Molecular basis of apolipoprotein(a) isoform size heterogeneity as revealed by pulsed-field gel electrophoresis. J Clin Invest 1991; 87:2153-61.

44. Lackner C, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein(a). Human Mol Gen 1993; 2: 933-940

45. Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL. Lipoprotein(a) modulates endothelial cell surface fibrinolysis: potential role in atherosclerosis. Nature 1989; 339:303-5.

46. Ezaratty A, Simon DI, Loscanzo J. Lipoprotein(a) binds to human platelets and attenuates plasminogen bindings and activation. Biochemistry 1993; 32:4628-33.

47. Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF. A potential basis for the thrombotic risk associated with lipoprotein(a). Nature 1989; 339:301-3.

48. Rath M, Niendorf A, Reblin T, Dintel M, Krebber HJ, Beisigel U. Detection and quantification of lipoprotein (a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. Arteriosclerosis 1989; 9: 579-592.

49. Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. Circulation 1992; 85: 2025-2033.

50. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HIH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90 % of variation in plasma lipoprotein(a) concentration. J Clin Invest 1992; 90:52-60.

51. Paultre F, Pearson TA, Weil HFC, Rubin J, Francis CK, Marx HF, Philbin EF, Reed RG, Berglund, L. High levels of Lp(a) wth a smal apo(a) isoform are associated with coronary artery disease in African American and White men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 2619-24.

52. Craig W, Poulin S, Bostom A, Eaton C, Laurino J, Leduce T. Further characterization of the plasma lipoprotein(a) distribution. J Clin Lab Anal 1995; 9:392-6.

53. Beisigel U, Weber W, Bengtsson-Olivecrona G. Lipoproteín lipase enhances the binding of chylomicrons to low density lipoproteín receptor-related protein. Proc Nat Acad Sci USA 1991; 88: 8342-8346.

54. Olivecrona G, Olivecrona T, Trigliceride, lipasa y atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 1995; 6: 291-305.

55. Fisher RM, Humphries SE, Talmud PJ. Common variation in the lipoprotein lipase gene effects of plasma lipids and atherosclerosis. Atherosclerosis 1997; 13: 145-159.

56. Talmud PJ, Bujac SR, Hall S, Mileer GJ, Humphries SE. Substitution of asparagina for aspartic acid (D9N) of lipoprotein lipase markedly augments risk of iscaemic heart disease in male smokers. Atherosclerosis 2000; 149: 75-81.

57. Hu Y, Liu W, Huang R, Zhang X. A systematic review and meta-analysis of the relationship between lipoprotein lipase Asn291Ser variant and diseases. J Lipid Res 2006; 47:1908-1914.

58. Monsalve MV, Henderson H, Roederer G. A missense mutation at codón 188 of the human lipoprotein lipase gene is a frequent cause of lipoprotein lipase deficiency in persons of different ancestries. J Clin Invest 1990; 86: 728-734.

59. Santamarina-Fojo S. The familial chylomicronemia syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 551-567.

60. Allayee H, Aouizerat BE, Cantor RM, Dalinga-Thie GM, Krauss RM, Lanning CD, Rotter JI, Lusis AJ, de Bruin TW. Families with familial combined hiperlipidemia and families enriched for coronary artery disease share genetic determinants for the atherogenic lipoprotein phenotype. Am J Hum Gent 1998; 63: 577-585.

61. Eller P, Schgoer W, Mueller T, Tancevski I, Wehinger A, Ulmer H, Foeger B, Haltmayer M, Ritsch A, Patsch JR. Hepatic lipase polymorphism and increased risk of peripheral arterial disease.J Intern Med 2005; 258:344-348.

62. Rotter JI, Bu X, Cantor RM, Warden CH, Brown J, Gray RJ, Blanche PJ, Krauss RM, Lusis AJ. Multilocus genetics determinants of LDL particle size in coronary artery disease families. Am J Hum Gent 1996; 58: 585-594.

63. Jansen HA, Verhoeven AJ, Weeks L, Kastelein JJ, Halley DJ, van den Ouweland, A, Jukema JW, Seidell JC, Birken JC. Common C-to-T substitution at position -480 of the hepatic lipase promoter associated with a lowered lipase activity in coronary artery disease patients. Arterioscl Thromb Vasc Biol 1997; 17: 2837-2842.

64. Vega GL, Clark LT, Tang, A, Marcovina S, Grundy SM, Cohen JC. Hepatic lipase activity is lower in African American men than in white American men: effect of 5' flanking polymorphism in the hepatic lipase gene (LIPC). J Lipid Res 1998; 39: 228-232.

65. Zambon AS, Deeb SS, Hokanson JE, Brown BJ, Brunzel JD. Common variants in the promoter of the hepatic lipase gene are associated with lower levels of hepatic lipase activity, buoyant LDL, and higher HDL^2 cholesterol. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998, 18: 1723-1729.

66. Allayee H, Dominguez KM, Aouizerat BE, Krauss RM, Rotter JI, Lu J, Cantor RM, de Bruin TW, Lusis AJ. Contribution of the hepatic lipase gene to the atherogenis lipoprotein phenotype in familial combined hiperlipidemia. J Lipid Res 2000, 41: 245-252.

67. Santamarina-Fojo S., Haudenschild C, Mara M. The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 1998; 9: 211-219.

68. Qiu S, Bergeron N, Kotite L, Krauss RM, Bensadoun A, Havel RJ. Metabolism of lipoprotein containing apolipoprotein B in hepatic lipase-deficient mice. J Lipid Res 1998; 39: 1661-1668.

69. Boekholdt SM, Sacks FM, Jukema JW, Shepherd J, Freeman DJ, McMahon AD, Cambien F, Nicaud V, de Grooth GJ, Talmud PJ, Humphries SE, Miller GJ, Eiriksdottir G, Gudnason V, Kauma H, Kakko S, Savolainen MJ, Arca M, Montali A, Liu S, Lanz HJ, Zwinderman AH, Kuivenhoven JA, Kastelein JJ.Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13,677 subjects. Circulation 2005; 111:278-287.

70. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, de Knijff P, McPherson R, Bruschke AVG, Lie KI, Kastelein JJP. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. New Eng J Med 1998; 338: 86-93.

71. Koizumi J, Mabuchi H, Yoshimura A, Michishita I, Takeda M, Itoh H, Sakai Y, Sakai T, Ueda K, Takeda R. Deficiency of serum cholesteryl-ester transfer activity in patients with familial hyperalphalipoproteinaemia. Atherosclerosis 1985; 58: 175-186.

72. Inazu A, Jiang XC, Haraki T, Yagi K, Kamon N, Koizumi J, Mabuchi H, Takeda R, Takata K, Moriyama Y, Doi M, Tall A. Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency caused by two prevalent mutations as a major determinant of increased levels of high density lipoprotein cholesterol. J Clin Invest 1994; 94: 1872-1882.

73. Akita H, Chiba H, Tsuchihashi K, Tsuji M, Kumagai M, Matsuno K, Kobayashi K. Cholesteryl ester transfer protein gene: two common mutations and their effect on plasma high-density lipoprotein cholesterol content. J Clin Endocr Metab 1994; 79: 1615-1618.

74. Kurasawa T, Yokoyama S, Miyake Y, Yamamura T, Yamamoto A. Rate of cholesteryl ester transfer between high and low density lipoproteins in human serum and a case with decreased transfer rate in association with hyperalphalipoproteinemia. J. Biochem. 1985; 98:1499-1508.

75. Zhong S, Sharp DS, Grove JS, Bruce C, Yano K, Curb JD, Tall AR. Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. J Clin Invest 1996; 97: 2917-2923.

76. Karathanasis SK, Ferris E, Haddad IA. DNA inversion within the apolipoproteins AI/CIII/AIV-encoding gene cluster of certain patients with premature atherosclerosis. Proc Nat Acad Sci 1987; 84: 7198-7202.

77. Schaefer EJ, Heaton WH, Wetzel MG, Brewer HB Jr. Plasma apolipoprotein A-I, absence associated with a marked reduction of high density lipoproteins and premature coronary artery disease. Arteriosclerosis 1982; 2: 16-26.

78. Ordovas JM, Cassidy DK, Civeira F, Bisgaier CL, Schaefer EJ. Familial apolipoprotein A-I, C-III and A-IV deficiency and premature atherosclerosis due to deletion of a gene complex on chromosome 11. J Bio Chem 1989; 264: 16339-16342.

79. Weisgraber KH, Bersot TP, Mahley RW, Franceschini G, Sirtori CR. A-I (Milano) apoprotein: isolation and characterization of a cysteine-containing variant of the A-I apoprotein from human high density lipoproteins. J Clin Invest 1980; 66: 901-907.

80. Takada D, Emi M, Ezura Y, Nobe Y, Kawamura K, Iino Y, Katayama Y, Xin Y, Wu LL, Larringa-Shum S, Stephenson SH, Hunt SC, Hopkins PN. Interaction between the LDL-receptor gene bearing a novel mutation and a variant in the apolipoprotein A-II promoter: molecular study in a 1135-member familial hypercholesterolemia kindred. J Hum Genet 2002; 47: 656-664.

81. Ikewaki K, Matsunaga A, Han H, Watanabe H, Endo A,Tohyama J, Kuno M, Mogi J, Sugimoto K, Tada N, Sasaki J, Mochizuki S. A novel two nucleotide deletion in the apolipoprotein A-I gene, apoA-I Shinbashi, associated with high density lipoprotein deficiency, corneal opacities, planar xanthomas, and premature coronary artery disease. Atherosclerosis. 2004;172: 39-45.

82. Kinoshita M, Teramoto T. LCAT (lecithin:cholesterol acyltransferase). Rinsho Byori Suppl 2001; 116: 125-130.

83. Taramelli R, Pontoglio M, Candiani G, Ottolenghi S, Dieplinger H, Catapano A, Albers J, Vergani C, McLean J. Lecithin cholesterol acyl transferase deficiency: molecular analysis of a mutated allele. Hum. Genet 1990; 85: 195-199.

84. Gotota T, Yamada N, Murase T, Sakuma M, Murayama N, Shimano H, Kozaki K, Albers JJ, Yazaki Y, Akanuma Y. Differential phenotypic expression by three mutant alleles in familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. Lancet 1991; 338: 778-781.

85. Funke H, von Eckardstein A, Pritchard PH, Hornby AE, Wiebusch H, Motti C, Hayden MR, Dachet C, Jacotot B, Verdes U, Faergeman O, Albers JJ, Colleoni N, Catapano A, Frohlich J, Assmann G. Genetic and phenotypic heterogeneity in familial lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency: six newly identified defective alleles further contribute to the structural heterogeneity in this disease. J. Clin. Invest 1993; 91: 677-683.

86. Klein HG, Lohse P, Pritchard PH, Bojanovski D, Schmidt H, Brewer HB Jr. Two different allelic mutations in the lecithin-cholesterol acyltransferase gene associated with the fish eye syndrome: lecithin-cholesterol acyltransferase (thr123-to-ile) and lecithin-cholesterol acyltransferase (thr347-to-met). J. Clin. Invest 1992; 89: 499-506.

87. Calabresi L, Pisciotta L, Costantin A, Frigerio I, Eberini I, Alessandrini P, Arca M, Bon GB, Boscutti G, Busnach G, Frasca G, Gesualdo L, Gigante M, Lupattelli G, Montali A, Pizzolitto S, Rabbone I, Rolleri M, Ruotolo G, Sampietro T, Sessa A, Vaudo G, Cantafora A, Veglia F, Calandra S, Bertolini S, Franceschini G. The molecular basis of lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency syndromes: a comprehensive study of molecular and biochemical findings in 13 unrelated Italian families. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25:1972-1978.

88. Zhang K, Zhang S, Zheng K, Hou Y, Liao L, He Y, Zhang L, Nebert DW, Shi J, Su Z, Xiao C. Novel P143L polymorphism of the LCAT gene is associated with dyslipidemia in Chinese patients who have coronary atherosclerotic heart disease. Biochem Biophys Res Commun 2004; 318:4-10.

Tratamiento farmacológico

de la obesidad: presente, pasado y futuro

Lisney Valdelamar, Moisés Rodríguez, Valmore Bermúdez, Elliuz Leal , Fernando Bermúdez, Mayela Cabrera, Edgardo Mengual, Carlos Silva, Anilsa Amell, Abdón Toledo

Universidad del Zulia. Facultad de Medicina centro de investigaciones endocrino-metabólicas "Dr. Félix Gómez"

Recibido: 28/01/2006 Aceptado: 03/04/2007

Resumen

La obesidad es una enfermedad endocrino-metabólica caracterizada por excesiva acumulación de grasa en el tejido adiposo. La importancia en el estudio y tratamiento de la obesidad, radica no sólo en la alta incidencia de ésta patología en los últimos años, sino el alto riesgo en salud que ésta implica. El objetivo del tratamiento es revertir el balance energético positivo, y mejoramiento de las co-morbilidades asociadas, mediante la reducción de la ingesta de alimentos y el aumento del gasto energético. Los pilares de la terapéutica son modificar la conducta, dieta y ejercicios. Sin embargo estas no son herramientas que garantizan el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo sin efecto rebote. Los fármacos constituyen una herramienta empleada en asociación con los anteriores y no como única medida. Los fármacos para el tratamiento de la obesidad, se clasifican en aquellos que reducen la ingesta de alimentos (agentes noradrenérgicos, serotoninérgicos y duales), disminuyen la absorción (orlistat) y los que incrementan la termogénesis (efedrina y cafeína). En la actualidad sólo sibutramina y orlistat se vislumbran como las únicas drogas cuya seguridad y eficacia demostrada permiten su aplicación clínica a largo plazo (2 años). Los avances en el estudio del balance energético y su regulación han postulado nuevos blancos para la fabricación de futuros fármacos más específicos y eficaces como los antagonistas de receptores endocanabinoides.

Palabras Clave: Obesidad, Índice de Masa Corporal, balance energético, agentes noradrenérgicos, agentes serotoninérgicos, sibutramina, orlistat.

Abstract

Obesity is a chronic, stigmatized and costly disease that is rarely curable and is increasing in prevalence in most of the world. At this time, available treatments, including drugs, are palliative and are effective only while the treatment is being actively used; when effective drugs or other treatments are discontinued, weight gain is an inevitable consequence. Any effective drug will be widely used for its cosmetic as well as medical benefits, as obesity is a socially stigmatized problem. Thus, any drug that is approved should meet high standards for safety.

Obesity prevention and management should be given as much priority and skill by all professionals as it would be given to any other common chronic disease with such serious consequences. Several pharmacological approaches have been proposed to promote weight loss and/or minimize weight regain and the need for and logic of anti-obesity drug treatment has been recognized. While the pharmacological market of anti-obesity drugs remained almost unchanged for several decades, the last years has been characterized by three major events: first, the withdrawal, because of reported serious side effects, of two drugs widely used in Europe and in the US (fenfluramine and dexfenfluramine); second, the widely clinical use of two drugs sibutramine and orlistat and finally the development of new drugs like enndocanabinoid system antagonist.

Key Words: Obesity, Body Mass Index, energetic balance, noradrenegic agents, serotoninergic agents, sibutramin, orlistat.

Introducción

La obesidad es una enfermedad endocrino-metabólica multifactorial que obedece a la compleja interacción de la predisposición genética, elementos ambientales, sociales e individuales, cuya principal característica es una excesiva acumulación energía a manera de grasa en el tejido adiposo[1,2]; pero más allá de constituirse como una alteración energética (balance positivo) es una patología crónica, asociada a un alto riesgo de morbi-mortalidad por la diversidad de complicaciones que produce (Figura Nº 1). Aunado al desmejoramiento en la calidad de vida, y de ser una causa temprana de muerte, se suma el vertiginoso incremento que ha experimentado los últimos 30 años, afectando no sólo los países industrializados sino también a naciones en vías de desarrollo, considerándose un grave problema de salud pública a nivel mundial[3,4].

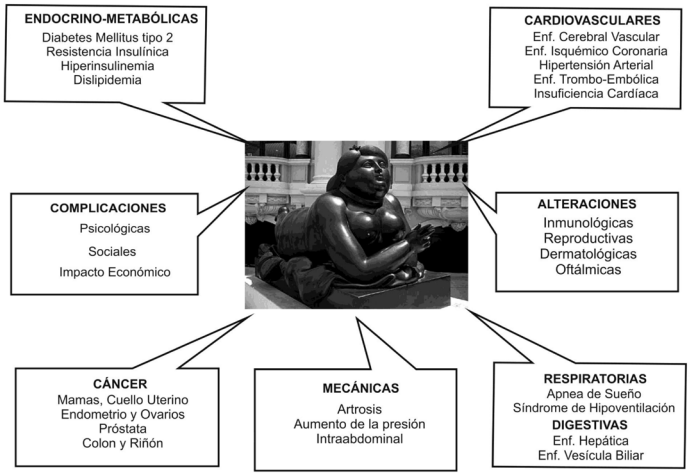


Figura 1. Espectro de Complicaciones Médicas y Psicobiológicas vinculadas con el desarrollo de Obesidad

Ante estas circunstancias, el objetivo de las estrategias terapéuticas, es producir déficit energético a expensas de la utilización de las reservas energéticas corporales (principalmente tejido adiposo) y disminución de la ingesta calórica, conduciendo a la pérdida de peso, y con ello mejoramiento del perfil metabólico, y por tanto de la calidad de vida (principio que sólo es posible con el mantenimiento a largo plazo de ésta reducción de peso). Sin embargo aunque el paciente obeso o con sobrepeso puede estabilizar su peso, lo usual es que el balance energético positivo se perpetúe, por el continuo aumento de peso o la recuperación del peso (efecto rebote).

Los pilares que fundamentan el tratamiento de la obesidad y sobrepeso, son los cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio y terapia cognitiva/conductual)[5,6] que aunque promueven la pérdida de peso corporal no son eficaces en el mantenimiento de la misma.

La ausencia de medidas de prevención y tratamiento no farmacológico efectivas, nos lleva a considerar herramientas médicas tales como terapia farmacológica e intervenciones quirúrgicas que nos permitan alcanzar el objetivo propuesto.

Criterios para el diagnóstico de Obesidad y Sobrepeso

La obesidad es una entidad patológica definida por la medición indirecta de la cantidad de grasa corporal, para lo cual, una de las medidas más utilizadas es el Índice de Masa Corporal (IMC) que se calcula dividiendo el peso (en Kg) entre la talla elevada al cuadrado (m^2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como normopeso, un IMC entre 20 y 24,9 Kg/m^2, sobrepeso, cuando el IMC se encuentra entre 25 y 29,9 Kg/m^2 y obesidad, todo IMC mayor de 30 $Kg./m^2$ [3,7] (Tabla Nº 1).

Índice de Masa Corporal (Kg./m2)	Clasificación	Riesgo de Salud	Riesgo Ajustado
18,5 - < 25	Peso Ideal "Saludable"	Mínimo	Bajo
25-30	Sobrepeso	Bajo-Moderado	Moderado- Alto
30-35	Obesidad	Alto	Muy Alto
35-40	Obesidad Severa	Muy Alto	Extremadamente Alto
>40	Obesidad Mórbida	Extremadamente Alta	Extremadamente Alta

Tabla 1. Clasificación de la Obesidad de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC) y su respectivo riesgo en salud y riesgo ajustado

Sin embargo el IMC, no representa adecuadamente la distribución de grasa corporal, lo cual es un elemento que requiere ser considerado, pues la acumulación de grasa intraabdominal es un factor de riesgo para enfermedad coronaria y diabetes mellitus[8]; para lo cual se recomienda la medición del Índice Cintura-Cadera (ICC) o mejor aún, la circunferencia abdominal, parámetros que se correlacionan con el volumen de grasa visceral e indirectamente con la adiposidad central[8,9]. Se considera una circunferencia abdominal de alto riesgo para la salud cuando sobrepasa los 94 cm para hombres y 80 cm para mujeres.

Tratamiento Farmacológico

El principio fundamental de la terapia farmacológica de la obesidad es revertir el balance energético positivo (Figura Nº 2) responsable de la excesiva acumulación de triacilglicéridos en el tejido adiposo, actuando sobre los puntos de regulación de la ingesta de alimentos (Absorción intestinal, metabolismo intermediario, núcleos hipotalámicos) y sobre el gasto energético (termogénesis, metabolismo basal) lo cual se traduce en disminución de masa corporal. Aunque parece sencillo, la meta no sólo es la reducción de peso, sino su mantenimiento a largo plazo (evitando el efecto rebote) con efectos adversos mínimos. (Figura Nº 3)

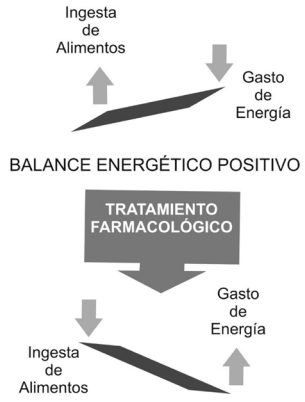


Figura 2. (Arriba) Balance Energético en la Obesidad; nótese que la ingesta de alimentos está incrementada con respecto al gasto de energía, de allí que el equilibrio se pierda y el balance resulte positivo. (Abajo) Balance Energético luego del Tratamiento Farmacológico. El Objetivo fundamental del tratamiento es inclinar la balanza disminuyendo la ingesta de alimentos y aumentando el gasto energético, resultando un balance energético negativo.

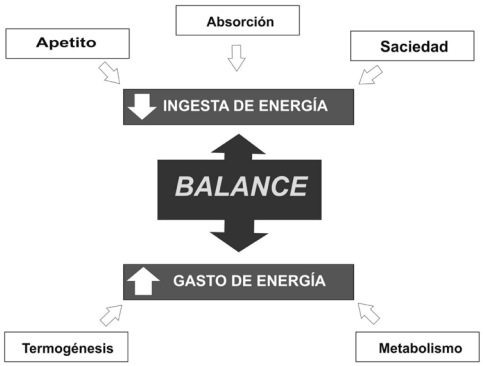


Figura 3. Puntos sobre los que actúan los fármacos en el tratamiento de la Obesidad. Para la disminución de la ingesta, se puede actuar a nivel del hipotálamo para disminuir el apetito y la saciedad; otra forma sería limitar la absorción de los nutrientes a nivel del intestino. Para el incremento del gasto de energía el objeto seria aumentar la termogénesis y estimular el metabolismo basal

La United States Foods and Drugs Administration (FDA) conjuntamente con el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) sugieren que la instauración de drogas debe limi-

tarse a individuos con IMC mayor o igual a 30 Kg/m^2 en ausencia de entidades patológicas asociadas. Por otra parte, si el sobrepeso se acompaña de co-morbilidades, las drogas pueden emplearse en pacientes con IMC de 27 Kg/m^2 o más. (Tabla N° 2)

Tratamiento	Indicaciones
Dieta	Todos los pacientes
Incremento de la Actividad Física	Todos los pacientes
Dieta Muy Baja en Calorías	>25 Kg./m2 IMC <25 Kg./m2 con justificación
Farmacoterapia	IMC >30 Kg./m2 IMC >27 Kg./m2 acompañado de una complicación
Cirugía	IMC>40 Kg./m2 IMC>35 Kg./m2 acompañado de una complicación

Tabla 2. Plan de tratamiento según el Índice de Masa de Corporal (IMC). Nótese que la terapia farmacológica puede instaurarse cuando el IMC igual o mayor a 30 Kg./m2, acompañado de dieta e incremento de la actividad física

De igual forma deben tomarse en cuenta los criterios de exclusión o contraindicaciones para el uso de drogas en el tratamiento de la obesidad (Tabla Nº 3): historia médica de anorexia nerviosa, embarazo, lactancia, enfermedades psiquiátricas como la ansiedad, el transtorno bipolar, enfermedad coronaria, hipertensión arterial no controlada. Los agentes serotoninérgicos (ver más adelante) como sibutramina están contraindicados en individuos que reciben fármacos inhibidores de monoamino oxidasa (MAO). En presencia de patologías digestivas como el síndrome de colon irritable, enfermedad de Crohn, y colitis ulcerosa está restringido el uso de agentes como el Orlistat que afectan la absorción intestinal[24].

CONTRAINDICACIONES
1.- Embarazo y/o Lactancia
2.-Enfermedad Cardiaca Inestable
3.- Hipertensión Arterial no controlada (PAS >180, PAD>110 mm Hg).
4.- Enfermedad Sistémica Severa Inestable
5.- Historia clínica de enfermedad psiquiátrica, o anorexia nerviosa
6.- Terapia Farmacol ógica con drogas para la migraña, Inhibidores de MAO, Agentes Adrenérgicos, Antiarrítmicos, Digitálicos.
7.- Glaucoma de ángulo cerrado
8.- Anestesia General

Tabla 3. Contraindicaciones para el tratamiento farmacológico de la Obesidad

Reseña Histórica: Aprendiendo de los errores

En la tabla Nº 4 se enuncian los fármacos utilizados en el pasado para el tratamiento de la obesidad con sus correspondientes efectos adversos los cuales fueron concluyentes para su eliminación del mercado farmacéutico, y que dieron pie a una secuencia de catástrofes que marcaron la búsqueda de drogas eficaces en la terapéutica de la obesidad[36,38].

En 1893, se utilizaba el extracto de tiroides en el tratamiento de la obesidad, ya que al desconocer la bases fisiopatológicas de la misma se pensó que su trasfondo era el hipotiroidismo, y de ésta forma la administración exógena de T3 y T4, producía rápida pérdida de peso, a expensas del catabolismo en músculo y a la inducción de la lipasa sensible a hormonas.

FECHA	FÁRMACO	EFECTO ADVERSO
1893	Tiroides	Hipertiroidismo
1934	Dinitrofenol	Cataratas, Neuropatía, Agranulocitosis, Dermatitis, Hepatitis
1937	Anfetaminas	Adicción
1967	Píldoras de colores (digitálicos, diuréticos)	Muerte
1971	Aminorex	Hipertensión Pulmonar
1997	Fenfluramina+Fentermina Dexfenfluramina+/- Fentermina	Insuficiencia Valvular

Tabla 4. Evolución histórica de los fármacos para el tratamiento de la Obesidad y los efectos adversos por los cuales fueron retirados del mercado. Véase con más detalle en la Reseña Histórica en el artículo.

Sin embargo, eran frecuentes problemas cardiovasculares como las arritmias, angina de pecho, hipertensión arterial y la Insuficiencia cardíaca[39]. Posterior a estos sucesos, en 1933 fue introducido el Dinitrofenol, un químico desacomplante y que por lo tanto producía la dislocación de la fosforilación oxidativa y con ello se incrementaba la tasa metabólica y la perdida energética en forma de calor[40,42]. Sin embargo, el desarrollo de cataratas, neuropatía[42,46], agranulocitosis, dermatitis, hepatitis y muerte condujeron a su retiro del mercado[42]. Las Anfetaminas (αlfa-metil-β-fenetilamina) y sus derivados, se introdujeron en 1937 al demostrarse que tenían propiedades estimulantes del SNC, que resultaban en la reducción de masa corporal, dependiente de la dosis. Lamentablemente, su uso continuo y en dosis elevadas reveló el desarrollo de tolerancia y dependencia[47,48], lo que sembró la desconfianza en ellas y en todos sus derivados (fueran o no adictivos), motivando su salida del mercado. En 1967 la combinación de digitálicos, anfetaminas y diuréticos (Rainbow pills), empezó a utilizarse para la reducción de peso de forma manera rápida pero con un riesgo muy elevado, de muerte súbita por arritmias[44,46]. Un hecho similar se suscitó con la introducción en el mercado del Aminorex en 1965, la cual era una droga anorexigénica con propiedades simpaticomiméticas como las anfetaminas, pero sin su potencial de adicción cuya descontinuación se produjo tras informes que reportaban el desarrollo de hipertensión pulmonar[47].

Finalmente, el desarrollo de enfermedad valvular cardíaca desencadenó en los 90´s la salida de los estantes farmacéuticos, de la combinación de Fenfluramina (droga que promueve la liberación e inhibe la recaptación de serotonina en las terminales nerviosas) y Fentermina así como de la Dexfenfluramina, lo que generó un gran impulso en el desarrollo de fármacos eficaces y seguros en el manejo a largo plazo de la obesidad [(49)].

Clasificación de los fármacos contra la obesidad

En general las drogas para el tratamiento de la obesidad se clasifican según sus potenciales mecanismos de acción y los puntos del balance energético sobre los que actúan. De esta manera, las tres grandes categorías son: a) los que deducen la ingesta de alimentos; b) los que modifican el metabolismo intermediario y c) los que aumentan el gasto de energía.

A) Fármacos que disminuyen la ingesta de alimentos

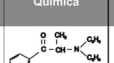
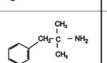
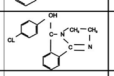
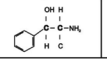
Agentes Noradrenérgicos

Múltiples núcleos en el Sistema Nervioso Central (principalmente en hipotálamo) están implicados en la regulación

del balance energético[50,54]. Las neuronas que conforman éstos núcleos contienen noradrenalina, serotonina, y dopamina. Éstos neurotransmisores sintetizados y almacenados en las terminales neuronales proximales, son liberados a la hendidura sináptica para posteriormente acoplarse a receptores presentes en las terminaciones distales, permitiendo la propagación de los impulsos nerviosos desde estos núcleos hacia otros núcleos del SNC y/o la periferia, alterando la ingesta y el gasto de energía, así como la utilización de substratos o reservas adiposas[55].

Norepinefrina (NE) puede incrementar o disminuir la ingesta de alimentos, dependiendo del tipo de receptor a que se acople y la localización de los mismos[56]. La acción de la NE sobre los receptores adrenérgicos tipo α1 localizados en neuronas del núcleo ventromedial del hipotálamo disminuye la ingesta de alimentos[57]. El papel de los receptores adrenérgicos α1 y α2 en la ingesta se pone de manifiesto cuando al administrar antagonistas de los receptores α1, como terazozin (utilizado en el tratamiento de la hipertensión) se produce ganancia de peso[58], efecto que también se consigue al administrar agonistas de los receptores adrenérgicos α2[59]. Por otra parte, la estimulación de los receptores β2-adrenérgicos en el área perifornical parece no sólo promover la disminución de la ingesta calórica sino también tener un pequeño efecto sobre la termogénesis[60], de ésta manera al administrar fármacos agonistas de éstos receptores como terbutalina, clembuterol y salbutamol en el SNC se produce una disminución en la ingesta de alimentos[61]. Los agonistas de receptores adrenérgicos β3, parecen promover también la reducción de la ingesta energética, no sólo a nivel central sino periférico en las células del tejido adiposo al estimular la termogénesis[62].

Los fármacos noradrenégicos, con excepción de mazindol, se derivan de β-feniletilamina (Tabla Nº 5), cuya estructura química es similar a la de los neurotransmisores dopamina, epinefrina y norepinefrina[63]. La anfetamina constituye el fármaco prototipo de éste grupo de compuestos (de allí que se les vincule de manera implícita a todos sus derivados con el desarrollo de adicción). La modificación química del esqueleto estructural de la β-feniletilamina permite la obtención de una amplia gama de compuestos con diversas respuestas farmacológicas[64,68] como la **estimulación de la liberación de NE de los gránulos presinápticos** e incluso de dopamina con incremento de la avidez del neurotransmisor en la hendidura sináptica y con ello la interacción con receptores postganglionares (benzfetamina, fendimetrazina, fentermina, y dietilpropión)[63] **inhibición de la recaptación de NE** (mazindol) o **acción agonista sobre receptores adrenérgicos** (fenilpropanolamina). (Figura N° 4)

Agente Noradrenérgico (Mecanismo de acción)	Estructura Química	Aprobación FDA	Esquema DEA	Duración del Tratamiento	Dosis y Administración
Liberación de Noradrenalina Dietilpropión		SI	EV	< 12 semanas	25 mg. tres veces al día 75 mg. una vez al día
Fentermina		SI	EV	< 12 semanas	37,5 mg/día mañana 30mg./día 2 horas después del desayuno
Inhibición de la Recaptación de Norepinefrina Mazindol		SI	EV	< 12 semanas	15 mg/día después del desayuno
Agonista Noradrenérgico Fenilpropalonamina		SI	EV	< 12 semanas	25 mg. tres veces al día

*FDA = US Food and Drugs Administration; DEA = US Drug Enforcement Agency; EV = Administración Endovenosa

Tabla 5. Fármacos Noradrenérgicos utilizados en la terapia farmacológica de la Obesidad

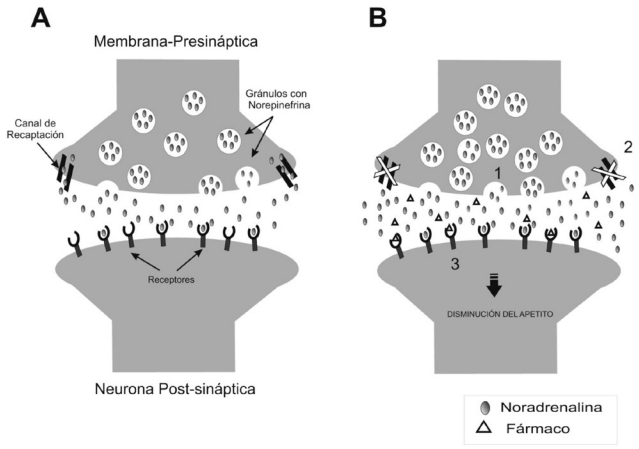


Figura 4. (Panel A) Fisiología de la Neurotransmisión Adrenérgica. (Panel B) Efecto de los Fármacos Noradrenérgicos. Estos pueden actuar: 1. Incrementando la síntesis, almacenamiento y liberación de norepinefrina en la membrana pre-sináptica; 2. Inhibiendo su recaptación y con ello prolongando su concentración en el espacio sináptico y por ende sus efectos anorexigénicos o 3. Acoplándose a los receptores post-sinápticos y comportándose como agonistas de los mismos

Todas estas drogas, se administran por vía oral, alcanzando su concentración pico en sangre en poco tiempo (1 a 2 horas tras su absorción intestinal), su tiempo de vida media es corto, sufren un proceso de inactivación por metabolismo o conjugación hepático antes de su excreción por la orina[69].

En general los agentes adrenérgicos promueven la reducción de peso corporal principalmente por la disminución de la ingesta de comida por retardar la necesidad de ingerir alimentos o por promover la saciedad. Algunos fármacos como el mazindol y dietilpropión, parecen aumentar la tasa de consumo de oxígeno y la actividad en el tejido adiposo pardo en roedores, sin embargo éstos efectos no se han registrado en humanos[70,72]. La eficacia de éstos agentes radica en la reducción de peso corporal de 3 a 8% comparado con placebo y más del 5 % del peso corporal inicial[69], sin embargo la posibilidad del desarrollo de adicción, tolerancia y múltiples efectos adversos como xerostomía, constipación, insomnio, euforia, palpitaciones, arritmias, hipertensión arterial, isquemia miocárdica y valvulopatía los etiqueta como herramientas de utilización limitada y poco confiables para el tratamiento de una entidad de carácter crónico. (Tabla N° 5)

Agentes serotoninérgicos

La inyección de fármacos con actividad agonista de receptores serotoninérgicos (quizapina y d-norfenfluramina y clorofenilpiperazina) dentro del núcleo hipotalámico paraventromedial (PVM) produce disminución de la ingesta de alimentos. Existen una amplia variedad de receptores de serotonina (5-HT) agrupados en 7 familias, con diferentes subtipos dentro de cada una de ellas[73]. La mayoría de los receptores son proteínas de membrana plasmática, acoplados a proteína G, con activación o inhibición de adenilatociclasa, con excepción de los receptores tipo 5 HT_3 que actúa como receptor acoplado a un canal iónico[73].

Los receptores de las familias 5-HT_1 y 5-HT_2, son los principalmente involucrados en la regulación del balance energético. La estimulación de los receptores tipo 5-$HT_{1A,}$ del núcleo del rafe dorsal estimula la ingesta de alimentos[74]. Por otra parte al administrar agonistas de recetores 5-$HT_{1B/2C}$, disminuyen los niveles de neuropéptido Y (NPY) y por tanto se reduce la ingestión de alimentos[75].

De la misma forma que los agentes noradrenérgicos, los fármacos serotoninérgicos pueden actuar como agonistas de los receptores, promoviendo la liberación desde las terminaciones presinápticas y/o inhibiendo su recaptación pero carecen de efectos estimulantes y de propiedades adictivas. Entre éstos se encuentran dexfefluramina y fenfluramina, que aunque fueron aprobados por la FDA fueron retirados del mercado en 1997 por su vinculación al desarrollo de enfermedad cardíaca valvular.

La fenfluramina es una mezcla racémica y dexfenfluramina su dextroisómero (Figura Nº 5). Estas drogas producen disminución de 6 al 10 % del peso corporal después de 1 año[77,79] con mejoramiento de las co-morbilidades asociadas a la obesidad, tales como la insulinorresistencia, intolerancia a la glucosa, que resultaron independientes de la pérdida de peso[80,81]. En el estudio de Weitraub y colaboradores, el tratamiento continuado de fenfluramina y fentemina (combinación fen-phe) durante 3 meses demostró que el efecto en la reducción de peso corporal resultaba más eficaz, que con la utilización de éstos fármacos por separado, empleando menos dosis y disminuyendo la aparición de efectos adversos. Sin embargo el efecto reductivo era eficaz durante los primeros 6 meses, después de los cuales se desarrollaba tolerancia y por tanto un estancamiento en la perdida de peso, fenómeno denominado efecto de meseta[82], con el desarrollo de efectos adversos como exacerbación de la manía, pérdida de la memoria, y de manera relevante hipertensión pulmonar y valvulopatía.

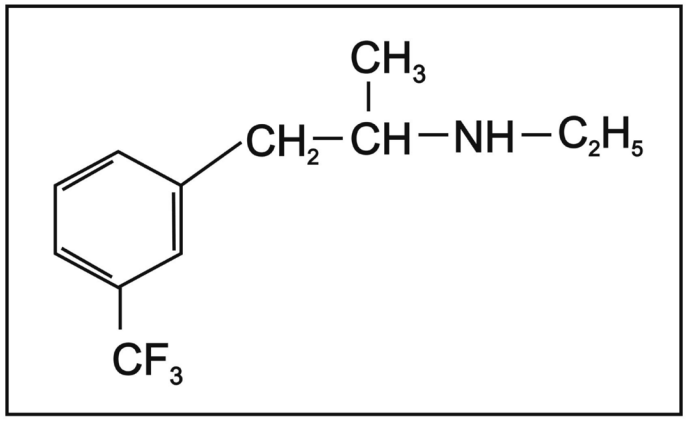


Figura 5. Estructura química de la fenfluramina.
N-etil-1-[3-(trifluorometil)-feenil]propan-2-amina

Agentes duales (noradrenérgicos/serotoninérgicos):
Sibutramina

La Sibutramina, sintetizada por primera vez en 1980 con el objeto de ser utilizada como antidepresivo reduce la ingesta de alimento en animales de experimentación incrementando la termogénesis[36]. Sibutramina es una amina terciaria (N-[1-[-(4-clorofenil) ciclobutil]-3-metilbutil)-n.n-dimetilamina-monhidrato-clorhidrato) que origina 2 metabolitos farmacológicamente activos (aminas secundarias), formados tras su desmetilación hepática. (Figura Nº 6) La dosis empleada oscila entre 10 y 15 mg diarios administrados una vez al día generalmente en la mañana.

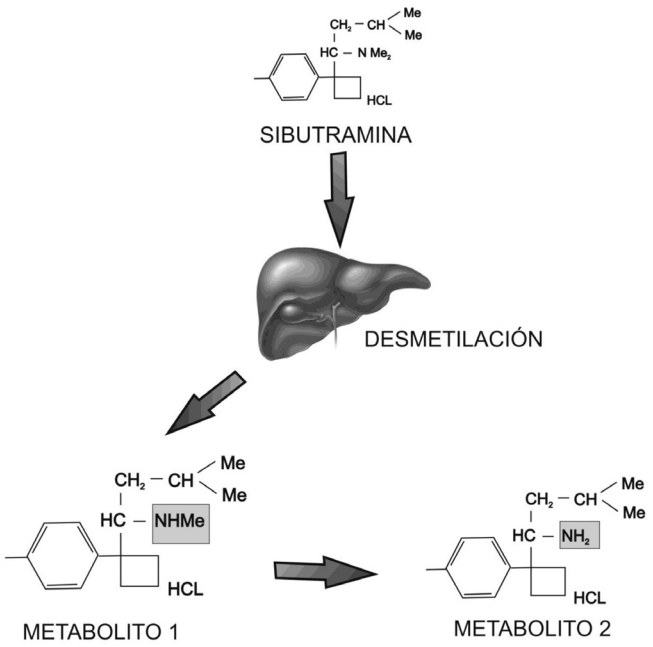


Figura 6. Farmacodinamia de la sibutramina. Véase que luego del proceso de desmetilación hepática se originan 2 metabolitos farmacológicamente activos

Mecanismo de Acción

In vivo, sibutramina es un potente inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (NE), serotonina (5-HT) y Dopamina (DA) (Figura Nº 7). Sin embargo, éstos efectos son indirectos, porque In vitro, sibutramina se comporta como un débil inhibidor de la recaptación de monoaminas en tejido cerebral humano y de roedores, comparado con otros inhibidores de la recaptación de monoaminas como desipramina, imipramina, nimofensina y amitriptilina. Ésta acción es mediada In vivo, por los metabolitos 1 y 2[83,84]. Sibutramina y sus metabolitos activos no estimulan la liberación de NE, 5-HT o DA, lo cual la diferencia de dexfefluramina y D-anfetamina; carece de actividad sobre la enzima Monoaminooxidasa (MAO) y presenta afinidad por una amplia variedad de receptores: α1, β2, β3 adrenérgicos, receptores de serotonina 5-$HT_{1A,}$ 5-$HT_{1B,}$ 5-$HT_{2A,}$ 5-$HT_{2B,}$ 5-HT_{2C}, receptores de dopamina D1, D2, receptores muscarínicos, receptores histaminérgicos tipo H1 y receptores de benzodiazepinas [85,86].

Los efectos farmacológicos de la sibutramina, son desencadenados principalmente por acciones agonistas sobre receptores serotoninérgicos tipo 5-HT_{2B} y 5-$HT_{2C,}$ que se encuentran en abundancia a nivel del Núcleo Arcuato en el hipotálamo. Estos receptores son proteínas de membrana plasmática de las terminaciones neuronales postsinapticas, los cuales al ser activados por la serotonina desencadenan cascadas de señalización, caracterizadas por la activación de proteína G acopladas a la membrana, con el consiguiente aumento en las concentraciones de AMP cíclico (receptor tipo 5-HT_{2B}) o activación de enzimas como la Fosfolipasa A con aumento de segundos mensajeros como el Inositol 3 fosfato (IP3) o Diacilglicerol, en el caso del receptor 5-$HT_{2C.}$. Independientemente de cual sea la vía de señalización activada, el resultado neto es la represión de los genes codificadores e inhibición de la liberación del Neuropeptido Y (NPY) un importante agente orexigénico regulador del balance ener

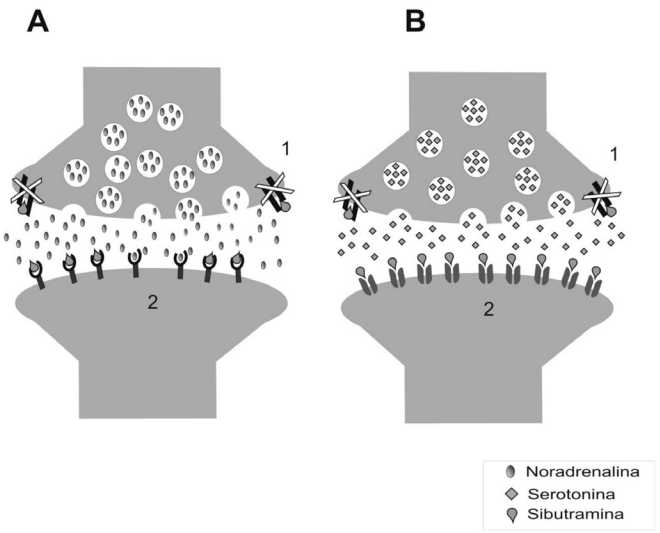


Figura 7. Efecto farmacológico de sibutramina. (Panel A) Neurotransmisión Adrenérgica. (Panel B) Neurotransmisión Serotoninérgica. En ambos casos la sibutramina actúa: 1.Inhibiendo selectivamente la recaptación del neurotransmisor y 2. Ejerciendo un papel agonista de receptores adrenérgicos y serotoninérgicos. Destaca el hecho, que a diferencia de los agentes adrenérgicos, la sibutramina no incrementa la síntesis y liberación del neurotransmisor

gético. Todo lo cual resulta en la disminución de la ingesta de alimentos, siendo este efecto dosis-dependiente[97]. (Figura Nº 8) Es de hacer notar que a nivel del Núcleo Arcuato también existen receptores serotonergicos tipo 5-$HT_{1A,}$ 5-$HT_{1B,}$ cuya activación implica el aumento en la síntesis y liberación del Neuropeptido Y; sin embargo los mecanismos de avidez de estos receptores y la disminución de la afinidad de la sibutramina con ellos aun se desconocen; por otra parte se infiere que las acciones de este fármaco, implican interacciones con otras sustancias reguladoras de balance energético, que en conjunto desencadenen la inhibición de las señales orexigenicas con activación de las anorexigénicas, que para el momento aun no se han dilucidado. En resumen Sibutramina reduce la ingesta de alimentos, debido a su capacidad para prolongar la saciedad, en contraste con los efectos de los derivados anfetamínicos, que se basaban en la supresión del apetito, aumentando la actividad locomotora[87].

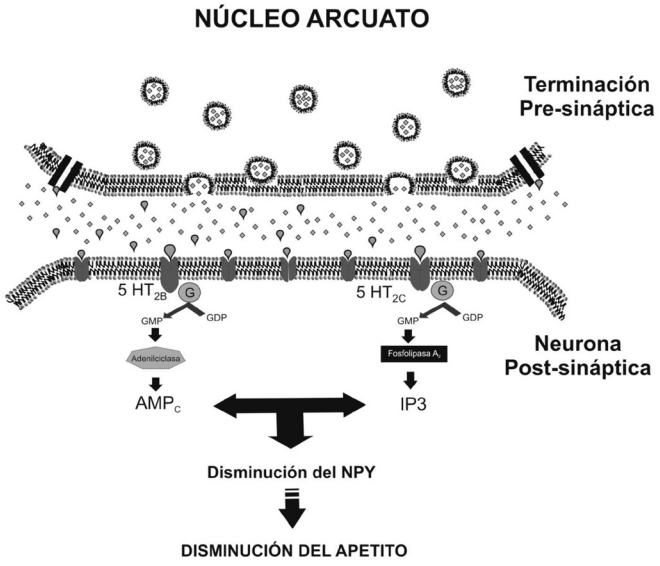


Figura 8. Acción de sibutramina en neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo. Su acción agonista sobre receptores serotoninérgicos tipo 5-HT2B y 5-HT2C, desencadena la producción intracelular de segundos mensajeros como son AMP cíclico e Inositol 3 fosfato (IP3) respectivamente, lo cual disminuye las concentraciones de neuropéptido Y (NPY) a este nivel y reduciendo la ingesta de alimentos.

Por otra parte estudios experimentales en roedores han demostrado que Sibutramina, aumenta la termogénesis en el Tejido Adiposo Marrón (TAM), ya que la inhibición central de la recaptación de serotonina y norepinefrina, aumentan el tono simpático a nivel del adipocito y por tanto estimulación de los receptores betaadrenérgicos 3 (β 3) que modulan de manera positiva el gasto energético[98].

Efectos terapeuticos

La eficacia y seguridad del tratamiento con sibutramina ha sido valorada en estudios a corto y a largo plazo[90,95] así el porcentaje de reducción fue de 6-10% con respecto al peso corporal inicial, con recuperación de peso después de 18 meses pero en menor porcentaje con respecto al grupo placebo. Así mismo sibutramina, mejora las complicaciones de la obesidad (de manera proporcional a la reducción de peso) evidenciándose en mejoramiento del perfil metabólico (disminución de la glicemia basal insulina, péptido C, Hb. A1c, ácido úrico, triacilglicéridos, VLDLc, sin disminución de LDLc ni aumento de HDLc.

Efectos adversos:

Los efectos secundarios reportados, son de leve a moderada intensidad y se producen generalmente en las primeras 4 semanas de tratamiento, algunas veces autolimitados. Los más frecuentes son boca seca, nauseas, mareos, constipación, insomnio, y cefalea[97]. Dentro de los efectos adversos sobre el sistema cardiovascular se encuentran aumento de la presión arterial sistólica y diastólica (+/- 2 mmHg dosis de 10-15 mg)[99] taquicardia y palpitaciones por el aumento del gasto cardíaco (6-13 latidos por minuto)[99], sin asociarse a infarto miocárdico o accidente cerebrovascular, por lo cual la presión arterial y el pulso deben ser cuidadosamente monitoreados en los pacientes obesos con hipertensión, que inician la farmacoterapia con sibutramina pues en las primeras 8 semanas de tratamiento se reportan elevaciones de éstos parámetros. No se han descrito efectos adversos como desarrollo de hipertensión pulmonar, valvulopatía, adicción y/o síndrome de abstinencia Un efecto secundario poco reportado que debe ser objeto de estudio, lo constituye el desmejoramiento de la memoria y el desarrollo de amnesia, asociado al uso de la sibutramina[99].

El tratamiento con sibutramina debe suspenderse en los casos en los que la disminución de peso sea menor del 5 Kg. en 3 meses o se recuperen más de 3 Kg. después de haber adelgazado o tras un año de tratamiento continuo[94]. No debe considerase la utilización de sibutramina en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, trastorno bipolar, insuficiencia renal o hepática; ni en pacientes en tratamiento con fármacos como inhibidores de la MAO, o que tengan metabolismo hepático (enzimas citocromo p450) como ketoconazol, eritromicina y cimetidina, entre otras.

B) Farmacos que disminuyen la absorción intestinal orlistat

Orlistat es el único inhibidor de la absorción intestinal de grasa aprobado por la FDA, para el tratamiento de la obesidad[100,105]. Se trata de un derivado hidrogenado (liptastina) producido por *Streptococcus toxutricini*. Éste componente altamente lipofílico, actúa como un potente inhibidor de la mayoría, sino todas, las lipasas de mamíferos[106,107]. Se administra a una dosis de 120 mg tres veces con las comidas.

Mecanismo de acción:
Orlistat o tetrahidrolipstatina actúa en la cavidad gástrica y en la luz del intestino delgado mediante la formación de un enlace covalente con el sitio activo de las lipasas gástrica y pancreática inhibiendo la escisión de los triacilglicéridos en ácidos grasos libres y monogliceroles absorbibles, de tal manera que 30 % de las grasas ingeridas se eliminan junto a las materias fecales, resultando en un déficit calórico, que promueve la pérdida de peso. (Figura Nº 9).

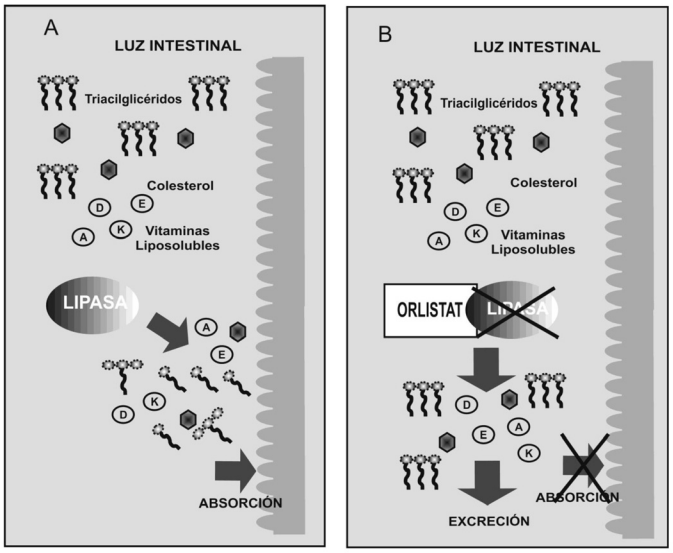


Figura 9. (Panel A) Fisiología de la digestión y absorción intestinal de las grasas. Las lipasas gástrica y pancreática actúan sobre los triacilglicéridos (TAG) escindiéndolos y convirtiéndolos en diacil y monogliceroles, lo que los hace absorbibles. (Panel B) Mecanismo de acción de Orlistat. La unión del fármaco a la lipasa inhibe la degradación de los TAG, limitando su absorción, por lo que son excretados en un 30% a nivel fecal.

Efectos terapéuticos:
En un estudio controlado con placebo, aleatorio, doble ciego, desarrollado durante dos años, pacientes tratados con orlistat, mostraron una reducción de peso que oscilaba entre 8,5 y 10,2 % con respecto al peso corporal inicial, durante el primer año (grupo con placebo 5,5- 6,6%). En el segundo año, la pérdida de peso en los pacientes tratados con Orlistat, se mantuvo superior al 5% (7,6 y 7%), en contraste a los pacientes que recibían placebo (4,5-7,6%); demostrándose que la reducción fue gradual y mantenida, durante el primer año, y que la ganancia de peso con orlistat es lenta[108,110].

Orlistat tiene efectos benéficos sobre el perfil metabólico. A diferencia de sibutramina disminuye los niveles de LDL c, en un 4-11%[111] colesterol total, triacilglicéridos y cifras tensionales[111, 116]. Muestra además mejoras en los niveles de glicemia basal y pospandrial, hemogobina glucosilada e insulina, contribuyendo al control de los pacientes diabéticos obesos[117].

Farmacocinética:
Debido a su alta liposolubilidad, la absorción de orlistat es mínima (1%), siendo su principal vía de eliminación la excreción fecal. La porción de absorción sufre metaolismo gastrointestinal, que origina 2 metabolitos (M1 y M3) farmacológicamnte inactivos, los cuales se excretan por vía biliar[118].

Debido a su mecanismo de acción, disminuye la absorción de vitaminas liposolubles y análogos (A, D, E, y K), por lo cual deben administrarse suplementos de éstos, 2 horas antes o después del empleo del fármaco.

En virtud de su mínima absorción, orlistat no afecta las propiedades farmacocinéticas de digoxina, fenitoína[119], warfarina, gliburide[120], anticonceptivos orales alcohol[121] ni tampoco de antihipertensivos como furosemida, captopril, atenolol y nifedipino[122]. Sin embargo especial cuidado debe tenerse al administrar orlistat conjuntamente con pravastatina y ciclosporina por que aumenta la disponibilidad de las mismas así como sus efectos farmacológicos.

Efectos adversos:
Sus principales efectos secundarios son gastrointestinales y se manifiestan durante las primeras 6 semanas de tratamiento, después de las cuales desaparecen o son bien tolerados. Éstos incluyen: borborismos, dolor abdominal, aumento de las defecaciones (11%), flatulencia con descarga fecal (24%) manchas oleosas (27%) urgencia fecal (22%) esteatorrea (20%) e incontinencia fecal (8%); todos los cuales aumentan con el mayor consumo de lípidos en las comidas.

Nuevas perspectivas: Antagonismo del sistema endocanabinoide en el tratamiento de la obesidad.
Desde hace siglos los canabinoides han sido utilizados con fines medicinales, y entre sus mas conocidos efectos se cuenta el incremento del apetito[121]. Esto incentivó por largo tiempo la búsqueda de las vías moleculares por las que se producían estos efectos, hasta que el esfuerzo dio sus frutos se hallaron en tejidos animales sustancias con propiedades similares a aquellas encontradas en la planta *Cannabis sativa* (marihuana) pero con una estructura química muy diferente ya que estos compuestos son derivados de ácidos grasos modificados, pertenecientes a las familias de las aciletanolaminas y los acilgliceroles, que son mediadores endógenos de naturaleza que incluyen a la araquidoniletanolamida (*anandamida*, AEA), la palmitoiletanolamida (PEA), la oleilamida y el mediador lipídico anorexígeno oleiletanolamida (OEA)[122]. La anandamida y la palmitoiletanolamida son cannabinomiméticos propiamente hablando, ya que actúan en los mismos receptores que los compuestos activos del *cannabis*, la anandamida es un ligando del receptor CB1[123, 124] (localizado en sistema nervioso central, adipocito e intestino entre otros) y la palmitoiletanolamida es un ligando del receptor CB2 (localizado en sistema nervioso periférico)[122]. Los efectos centrales mediados por los endocannabinoides agonistas del CB1 son similares a los de la marihuana; Otras funciones son fundamentalmente periféricas e incluyen: 1. la regulación de la ingesta, actuando en centros hipotalámicos directamente o a través de neuropéptidos como CCK, CRH, NPY, oxitocina o de hormonas como la leptina 2. el control endocrino, activando la secreción de ACTH y glucorticoides, e inhibiendo la liberación de gonadotropinas, GH, prolactina y TSH; 3. regulandola microcirculación (la anandamida ha sido propuesta como el factor hiperpolarizante derivado del endotelio); 5. La hematopoyesis[122,125,126].

Por otra parte la oleiletanolamida (OEA), actúa activando el receptor nuclear PPARα, factor de transcripción perteneciente a la superfamilia de receptores nucleares activados por ligandos[127]. La oleiletanolamida disminuye el apetito y la ingesta de alimentos y la incorporación de glucosa y ácidos grasos por los adipocitos, activando el metabolismo lipídico en hígado, reduciendo los triglicéridos y el colesterol plasmáticos[127,128].

Rimonabant (SR141716, Acomplia®):
(Figura 10) En 1994 se produjo un cambio en la percepción del sistema endocabinoide como blanco en el tratamiento de la obesidad al revelar al antagonista selectivo del receptor CB1 Rimonabant; este evita o revierte rápidamente los efectos inducidos por la estimulación de los receptores CB1 tanto in vivo como in Vitro[129,130]. Dentro de sus características se cuenta que su afinidad para CB1 1000 veces mayor que para CB2. Inicialmente se pensó que dichos efectos eran debidos al antagonismo de los canabinoides endógenos, pero recientemente se descubrió que rimonabant posee actividad agonista inversa[131].

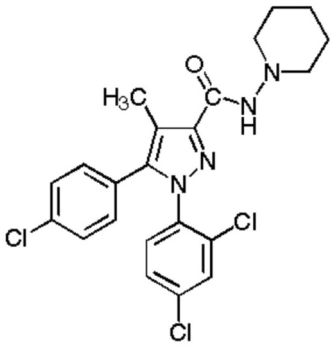


Figura 10. Estructura química del Rimonabant. N-(Piperidin-1-il)-5-(4-clorofenyi)-1-(2,4-diclorofenyi)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

La evidencia indica que administración de rimonabant durante 7 días demostró reducir la ingesta alimentaria, la sensación de hambre y el peso corporal en hombres con sobrepeso y obesos. Sin embargo en humanos, el efecto especifico de rimonabant en apetito (reduciendo el valor hedónico de los alimentos, reduciendo su palatabilidad o aumentando la sensación de saciedad) no ha sido aun completamente esclarecido[132]. El mecanismo responsable del rápido desarrollo de tolerancia a los efectos anoréxicos que ocurre durante la administración crónica de rimonabant no ha sido claramente establecido[133]. Aunado a esto, cuando los efectos de rimonabant fueron estudiados en pacientes obesos de alto riesgo o pacientes con sobrepeso con dislipidemias, se demostró que aumentó significantemente (dentro de otros marcadores biológicos) los niveles de adiponectina[134,135]. Un estudio reciente demostró que rimonabant es capaz de inhibir la proliferación y retrasar la maduración de pre-adipocitos de ratón en cultivo; este pudiese ser una propiedad adicional de rimonabant como compuesto antiobesidad, particularmente asociado al efecto reductor de masa corporal grasa[136]. Rimonabant parece ejercer un efecto directo en el consumo de energía lo cual indica que el efecto anti-obesidad de rimonabant pudiese ser en parte causado por un aumento en la producción de calor además de los otros mencionados efectos.

Recientes estudios clínicos en fase III, revelan que rimonabant puede reducir efectivamente el peso corporal y la adiposidad en individuos obesos, además de incrementar significativamente las HDL, la sensibilidad a la insulina y disminuir los niveles plasmáticos de triacilglicéridos[137,138].

Referencias

Eckel RH, Yost TJ. Weight reduction increases adipose tissue lipoprotein lipase responsiveness in obese women. J Clin Invest 1987; 80:992-997.

Eckel RH, Yost TJ, Jensen DR. Sustained weight reduction in moderately obese women results in decreased activity of skeletal muscle lipoprotein lipase. Eur J Clin Invest. 1995; 6:396-402.

World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. World Health Organization: Geneva 1998.

Kopelman PG & finer N. Reply: Is obesity a disease? International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders 2001; 25:1405-1406.

Andersen T, Stokholm KH, Backer OG, Quaade F. Long term (5 year) results after either horizontal gastroplasty or very-low-calorie diet for morbid obesity. Int J Obesity 1988; 12:277-284

Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. Annu Rev Nutr. 2001;21:323-341

Guidance for Treatment of Adult Obesity. Bethesda, MD: Shape Up America and American Obesity Association, 1996

Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Arch Intern Med 1998; 158:185567.

Screening for obesity. Guide to clinical preventive services: report of the US Preventive Services Task Force, 2nd ed.Washington: US Preventive Services. Task Force, 1996: 21929.

Nawaz H, Katz DL. American College of Preventive Medicine Practice policy statement. Weight management counseling of overweight adults.Arch. J Prev Med 2001; 21:738.

Hitchcock P, Pugh J. Clinical Review: Management of overweight and obese adults.BMJ. 2002; 325: 757-761

Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? BMJ 1995; 311(7002):437-9.

DiPietro L. Physical activity, body weight, and adiposity: an epidemiologic perspective. Exerc Sport Sci Rev.1995;23:275-303.

Klem ML, Wing RR, McGuire MT, Seagle HM, Hill JO. A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. Am J Clin Nutr. 1997 Aug; 66 (2) :239-46.

Schoeller DA, Shay K, Kushner RF. How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women?. Am J Clin Nutr 1997; 66(3):551-6.

Coakley EH, Rimm EB, Colditz G, Kawachi I, Willett W. Predictors of weight change in men: results from the Health Professionals Follow-up Study. Int J Obes Relat Metab Disord. 1998 Feb; 22(2):89-96.

Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. Annu Rev Nutr. 2001; 21:323-41.

Saris WH. Exercise with or without dietary restriction and obesity treatment. Int J Obes Relat Metab Disord.1995;19 (4) :113-6.

Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. European Journal of Clinical Nutrition. 1995; 49(1):1-10.

Wing RR. Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. Med Sci Sports Exerc. 1999 Nov; 31(11): 547-52.

Pi-Sunyer X. Guidelines for the approval and use of obesity drugs. North American Association for the Study of Obesity. Obesity Task Force. AACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity. Endocr Pract. 1997;3:162-208. Revision, 1998: http://www.aace.com/clinguideindex.htm

Anorectic usage guidelines. American Society of Bariatric Physicians. Englewood, CO. 1998.

Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults - The Evidence Report. Obesity Research 6(2):51S-209S, 1998.

Atkinson R. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluaion, and

Pharmacologic Tratament of Obesity in Adults. 2003: Chapter 15b

Stunkard AJ, McLauren-HumeM.The results of treatment for obesity. Arch Intern Med 103:79–85

Trulson MF, Wasloh ED, Caso EK A study of obese patients in a nutrition clinic. JAMA 23:941–946

Feinstein AR The treatment of obesity: an analysis of methods,results and factors which influence success. J Chronic Disord 11:349–393

Scoville BA Review of amphetamine-like drugs by the Food and Drug Administration: clinical data and value judgments. In: Obesity in Perspective. DHEW Publication No (NIH) 75–708.

Atkinson RL Proposed standards for judging the success of the treatment of obesity. Ann Intern Med 1993; 119:677–680

Bray GA Evaluation of drugs for treating obesity. Obes Res 1995; 3:425–434

Atkinson RL, Greenway FL, Bray GA, Dahms WT, Molitch M, Hamilton K, Rodin J Treatment of obesity: comparison of physician and nonphysician therapists using placebo and anorectic drugs in a double blind trial. Int J Obes 1:113–120

Dahms WT, Molitch ME, Bray GA, Greenway FL, Atkinson RL, Hamilton K Treatment of obesity: cost-benefit assessment of behavioral therapy, placebo and two anorectic drugs. Am J Clin Nutr 31(5):774–778

Food and Drug Administration Guidance for the Clinical Evaluation of Weight Control Drugs. Food and Drug Administration,Rockville,MD 1996

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Clinical Investigation of drugs used in weight control. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London, UK. 1997

Blackburn L, Miller D, Chan S. Pharmacutical treatment of Obesity. Nurs Clin North Am 1997; 32:831-848

Bray GA The Obese Patient. W.B. Saunders, Philadelphia.1976

Schwartz H Never satisfied. A cultural history of diets, fantasia and fat. Doubleday, New York. 1986

Bray GA Historical framework for the development of ideas about obesity. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT (eds) Handbook of Obesity. Marcel Dekker, Inc, New York, pp 1–29.1998

Rivlin RS. Therapy with Hormones. Nengl J Med 1975; 292:26-29

Tainter ML, Stockton AB, Cutting WC. Use of dinitrophenol in obesity and related conditions. JAMA 1933; 101:1472-1475.

Simkins S, Dinitrophenol and desiccated thyroid in the treatment of obesity. JAMA 1937; 108:2210-2119.

Council on Pharmacy and hemistry. Dinitrophenol not acceptable for N.N.R. JAMA 1935; 105:31-33.

Lesses MF, Myerson .A Human autonomic pharmacology XVI. Benzedrine sulfate as an aid in the treatment of obesity. New Engl J Med 1938; 218:119–124

Kaplan NM, Jose A Thyroid as an adjuvant to amphetamine therapy of obesity. A controlled double-blind study. Am J Med Sci 1970; 260:105–110

Kattus Jr AA, Biscoe BW, Dashe AM, Davis JH Spurious heart disease induced by digitalis-containing reducing pills. Arch Intern Med 1968; 122:298–304

Jelliffe RW, Hill D, Tatter D, Lewis Jr E Death from weight-control pills. A case report with objective postmortem confirmation. JAMA 1969; 208:1843–1847.

Gurtner HP Aminorex and pulmonary hypertension. A review. Cor Vasa 1985; 27:160–171

Smith HJ, Roche AHG, Jagusch MF, Herdson PB Cardiomyopathy associated with amphetamine administration. Am Heart J 1976; 91:792–797

Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV 1997 Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med 337:581–588

Roncari DA. Relationships between the hypothalamus and adipose tissue mass. Adv Exp Med Biol. 1991; 291: 99-105.

Williams G, Harrold JA, Cutler DJ. The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box. Proc Nutr Soc. 2000 Aug; 59(3):385-396.

Berthoud HR. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. Neurosci Biobehav Rev. 2002 Jun;26(4):393-428.

Bray GA. Peptides affect the intake of specific nutrients in the sympathetic nervous system. Am J Clin Nutr 1992; 55:265-271.

Leibowitz SF. Brain peptides and obesity: pharmacologic treatment. Obesity Res 3:(Suppl 4)573S-589S, 1995.

Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. N Engl J Med. 2002 Feb 21;346(8):591-602.

Leibowitz SF . Reciprocal hunger-regulating circuits involving a- and b-adrenergic receptors located, respectively, in the ventromedial and lateral hypothalamus. Proc Natl Acad Sci USA 1970; 67: 1063–1070

Wellman PJ. A review of the physiological bases of the anorexic action of phenylpropanolamine (l-norephedrine). Neurosci B 1990;14:339–355

Anonymous. Physicians Desk Reference. Medical Economics Co, Montvale, NJ, p 435 (Terazosin). 1997

Sax L. Yohimbine does not affect fat distribution in men. Int J Obes 1991 15:561–565.

Yamashita J, Onai T, York DA, Bray GA. Relationship between food intake and metabolic rate in rats treated with b-adrenergic agonists. Int J Obes Relat Metab Disord 1994; 18:429–433.

Tsujii S, Bray GA. Food intake of lean and obese Zucker rats following ventricular infusions of adrenergic agonists. Brain Res 1992; 587:226–232

Susulic VS, Frederic RC, Lawitts J, Tozzo E, Kahn BB, Harper ME, Himms-Hagen J, Flier JS, Lowell BB . Targeted disruption of the b(3) adrenergic receptor gene. J Biol Chem 1995; 270:9483–9492.

Samanin R, Garattini S. Neurochemical mechanism of action of anorectic drugs (review). Pharmacol Toxicol 1993; 73:63–68

Bray GA Contemporary Diagnosis and the Management of Obesity. Handbooks in Health Care, Newton, PA. 1998

Nichols DE Studies of the relationship between molecular structure and hallucinogenic activity. Pharmacol Biochem Behav 1986; 24:335–340

Lemaire d Jacob P, Shulgin AT Ring-substituted b-methoxyphenethylamines: a new class of psychotomimetic agents active in man. J Pharm Pharmaco 1985;37:575–577

Dunn WJ, Wold S Structure-activity study of b-adrenergic agents using the SIMCA method of pattern recognition. J Med Chem 1978; 21:922–930

Beregi SL, Duhault J Structure-anorectic activity relationships in substituted phenethylamines. Arzneimittelforschung 1977 ; 27:116–118

Bray G. Drug Treatment of Obesity. Bailliéres Clinical Endocrinology and Metabolism. 1999; Vol 13: 131-148.

Lang SS, Danforth Jr E, Lien ELAnorectic drugs which stimulate thermogenesis. Life Sci 1983 33:1269–1275

Yoshida T, Umekawa T, Wakabayashi Y, Yoshimoto K, Sakane N, Kondo M Anti-obesity and anti-diabetic effects of mazindol in yellow KK mice: its activating effect on brown adipose tissue thermogenesis. Clin Exp Pharmacol Physiol 1996; 23:476–482

Lupien JR, Bray GA Effect of mazindol, d-amphetamine and diethylpropion on purine nucleotide binding to brown adipose tissue. Pharmacol Biochem Behav 1986; 25:733–738

Smith BK, York DA, Bray GA. Activation of hypothalamic serotonin receptors reduced intake of dietary fat and protein but not carbohydrate. Am J Physiol 1999; 277:R802–R811

Dourish CT.Multiple serotonin receptors: opportunities for new treatments for obesity? Obes Res .1995; (4) :449–462

Dryden S, Wang Q, Frankish HM, Williams G Differential effects of the 5-$HT_{1B/2C}$ receptor agonist mCPP and the 5-HT1A agonist flesinoxan on hypothalamic neuropeptide Y in the rat: evidence that NPY may mediate serotonin's effects on food intake. Peptides 1996; 17:943–949.

Guy-Grand B, Apfelbaum M, Crepaldi G, Gries A, Lefebvre P, Turner P. International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. Lancet

1989; 2:1142-1145.

Goldstein DJ, Potvin JH. Long-term weight loss: the effect of pharmacologic agents. Am J Clin Nutr 1994;60:647-657.

Willey KA, Molyneaux LM, Overland JE, Yue DK. The effects of dexfenfluramine on blood glucose control in patients with type 2 diabetes. Diabet Med 1992; 9:341-343.

Hudson KD. The anorectic and hypotensive effect of fenfluramine in obesity. J R Coll Gen Pract 1977;27:497-501.

Weintraub M et al. Long term weight control study: I-VII and conclusión Clin Pharmacol Ther 1992; 51: 581-646

Cheetham SC, Viggers JA, Slater NA, Heal DJ. [^{3}H] Paroxetine binding in rat frontal cortex strongly correlates with, [^{3}H] 5-HT uptake : effects of administration of various antidepressant treatments . Neurophamarcol 1993; 32:737-743.

Cheetham SC, Viggers JA, Butler SA, Prow MR, Heal DJ . [^{3}H] Nisoxetine – a radioligand for noradrenaline reuptake sites: correlation with inhibition of [^{3}H] noradrenaline uptake and effcts of DSP-4 lesioning and antidepressant treatments. Neurophamarcol 1996; 35:63-70

Stock Mj,. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. Int J Obesity. 1997; 21(1): 25-29

Buckett WR, Thomas PC, Luscombe GP. The pharmacology of sibutramine hydrochloride (BTS 54 524), a new antidepressant which induces rapid noradrenergix down-regulation . Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych 1988; 12: 575-584.

Halford JCG, Wanninaye SC, Blundell JE. Behavioral saciety sequence (BSS) for the diagnosis of drug action on food intake. Pharmacol Biochem Behavior 1998; 61:159-168.

Bray GA, Blackbum GL, Fergusson JM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. Obes Res 1999; 7: 189-198.

Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, et al.Weight loss with sibutramine improves glicemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2000; 2:175-187

Mc Mahon FG, Fujioka K, Singh BN, et al.Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1 year double blind, placebo controlled, multicenter trial. Arch Intern Med 2000; 160: 2185-2191.

Jones SP, Smith IG, Kelly F, and Grey GA. Long term weight loss with sibutramine. Int J Obes 1995; 19 (2): 41.

Smith IG, Goulder MA. Randomized placebo control trial of long term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. J Fam Pract 001; 50 (6):505-512.

James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. Lancet 2000; 356: 2119-2125.

Bellido D, Rosendo JM,Jodar E y Garrido J. Comparación de dos pautas de tratamiento con sibutramina (continua e intermitente) en el mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso. 44 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Alicante, Mayo 2002.

Fanghanel G, Cortinas L , Sanchez Reyes, Barbera A. A clinical trial of the use of sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24: 144-150

Nisoli E, Carruba MO, An assement of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. Obesity Rew 2000; 1: 127-139

Bray GA, Blackburn GL, Fergunson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, Mendels J, Ryan DH, Schwartz Sl, Scheinbaum Ml, Seaton TB,. Sibutramine produces doses-related weigth loss. Obesity Res 1999;7:189-198 .

Van Gaal LF, De Wauters MA, Leew IH. Anti- Obesity drugs: what does sibutramine offer? An analisis of its potential contributionto obesity treatments. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998;106: (2): 35-40.

Lean MEJ. Sibutramine – a review of clinical efficacy. Int J Obesity 1997; 21 s30-s36.

Connoley Ian P, Yong-Ling Liu, Ian Frost, Ian P. Reckless, David J. Heal, Michael J. Stock. Thermogenic efects of sibutramine and its metabolites. British Journal of Pharmacology (1999) 126, 1487 -1495.

Clark D, Harrison M.Sibutramine may be associated with memory impairment. BMJ 2004; 329: 1316

Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, Ose L, Moccetti T, et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. Eur J Clin Pharmacol 1994;46(5):405-410.

Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. Diabetes Care 1998; Aug;21(8):1288-1294.

Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, Krempf M. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. Lancet 1998; Jul 18;352(9123):167-72.

Van Gaal LF, Broom JI, Enzi G, Toplak H. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. Orlistat Dose-Ranging Study Group. Eur J Clin Pharmacol 1998; Apr;54(2):125-132.

GuerciniR. Mode of action of orlistat. Int J Obes Relat Metab Disord 1997; 21: 12–23

Hadvary P, Lengsfield H, Wolfer H. Inhibition of pancreatic lipase in vitro by the covalent inhibitor tetrahydrolipstatin. Biochem J 1998; 256:357–361.

Sjöstrom L, Rissanen A, Andersen T et al. Radomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Lancet 1998; 352: 167-172.

Davidson MH, Hauptman J, DiGIrolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. JAMA 1999;281:235-242.

Karhunen L, Franssila-Kallunki A, Rissanen P, Valve R, Kolehmainen M, Rissanen A and Uusitupa M. Effect of orlistat treatment on body composition and resting energy expenditure during a two-year weightreduction programme in obese Finns. Int J Obesity 2000; 24: 1567-1572.

Tonstad S, Pornetta D, Erkelens DW. The effects of gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primaty hyperlipidaemia. European Journal of Clinical Pharmacology 1994; 46: 405-410.

Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. Pharmatherapy2000; 20:270-279.

Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-year study. Am J Clin Nutr 1999; 69:1108-1116.

Sjöstrom L, Rissanen A, Andersen T et al. Radomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Lancet 1998; 352: 167-172.

Davidson MH, Hauptman J, DiGIrolamo M, et al.Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. JAMA 1999;281:235-242.

Karhunen L, Franssila-Kallunki A, Rissanen P, Valve R, Kolehmainen M, Rissanen A and Uusitupa M.Effect of orlistat treatment on body composition andresting energy expenditure during a two-year weight reduction programme in obese Finns. Int J Obesity 2000; 24: 1567-1572.

Hollander PA, Elbein SC Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes: a l-year randomized double-blind trial Obes Res 1999; 7: 363-369.

Zhi J, Melia AT, Funk C et al . Metabolic profiles of minimally absorbed orlistat in obese/overweigth volunteers. Journal of Clinics Pharmacology 1996; 36:1006-1011.

Melia AT, Zhi J, Koss-Twardy SG,. The influence of reduced dietary absorption induced by orlistat on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. Journal of Clinics Pharmacology 1995; 35: 840-843.

Zhi J, Melia AT, Koss-Twardy SG et al. The influence of orlistat on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in healthy volunteers. Journal of Clinics Pharmacology 1995; 35:521-525.

Guerciolini R Mode of action of Orlistat. International Journal of Obesity. 1997; 21:s12-s23.

Webwe C, Tam YK, Schmidtke – Schrezenmeier G et al. Effect of the lipase inhibitor Orlistat on the pharmacokinetics or four different antihypertensive drugs in healthy volunteers. European Journal Of Clinical Pharmacology 1996;51:87-90.

Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. J Am Chem Soc 1964; 86: 1646.

Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. Nat Rev Neurosci 2003Nov;4(11):873-84. Review.

Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science 1992;258:1946-9.

Howlett AC. Pharmacology of cannabinoid receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1995;35:607-633.

Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. Trends Neurosci 21:521-8.

Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodríguez de Fonseca F. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. TIPS 2000;21:218-24.

Fu J, Gaetani S, Oveisi F, Lo Verme J, Serrano A, Rodriguez De Fonseca F, et al. Oleylethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR-alpha. Nature 2003Sep;425(6953):90-3.

Calignano A, La Rana G, Piomelli D. Antinociceptive activity of the endogenous fatty acid amide, palmitylethanolamide. Eur J Pharmacol 2001;419:191-8.

Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, Shire D, Calandra B, Congy C, Martinez S, Maruani J, Neliat G, Caput D, al e. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. FEBS Lett 1994; 350: 240-244.

Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, Alonso R, Shire D, Congy C, Soubrie P, Breliere J, Le Fur G. Biochemical and pharmacological characterisation of SR141716A, the first potent and selective brain cannabinoid receptor antagonist. Life Sci 1995; 56: 1941-1947.

MacLennan S, Reynen P, Kwan J, Bonhaus D. Evidence for inverse agonism of SR141716A at human recombinant cannabinoid CB1 and CB2 receptors. Br J Pharmacol 1998; 124: 619-622.

Heshmati H, Caplain H, Heshmati H, Bellisle F, Mosse M, Fauveau C, Le Fur G. SR141716, a selective cannabinoid CB1 receptor antagonist, reduces hunger, caloric intake and body weight in overweight and obese men. Obes Res 2001; 9: O69.

Kirkham T. Endocannabinoids in the regulation of appetite and body weight. Behav Pharmacol 2005; 16: 297-313.

Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A, Maffrand J, Le Fur G, Oury-Donat F, Soubrie P. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. Mol Pharmacol 2003; 63: 908-914.

Despres J, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. N Engl J Med 2005; 353: 2121-2134.

Gary-Bobo M, Elachouri G, Scatton B, Le Fur G, Oury-Donat F, Bensaid M. The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant (SR141716) inhibits cell proliferation and increases markers of adipocyte maturation in cultured mouse 3T3 F442A preadipocytes. Mol Pharmacol 2006; 69: 471-478.

Van Gaal L, Rissanen A, Scheen A, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. RIO-Europe Study Group. Lancet 2005; 16: 1389-1397.

Vickers S, Kennett G. Cannabinoids and the regulation of ingestive behaviour. Curr Drug Targets 2005; 6: 215-223.

Fármacos de primera línea

utilizados en el tratamiento de la tuberculosis

Carlos Silva, Valmore Bermúdez, Naylet Arraiz, Fernando Bermúdez, Moisés Rodríguez, Lisney Valdelamar, Elliuz Leal.

Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez. La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina.

Recibido: 28/01/2006 Aceptado: 03/04/2007

Resumen

La tuberculosis ha emergido como un enorme problema de salud pública en las últimas décadas. A nivel mundial es la segunda causa infecciosa de muerte después de la infección por VIH de manera que la Organización Mundial de la Salud ha estimado que cada año aparecen 8 millones de nuevos casos y más de 2 millones mueren por esta enfermedad.

Los objetivos de la terapia anti-tuberculosa son asegurar la cura sin recaídas además de prevenir la muerte y evitar la transmisión de la enfermedad previniendo la aparición de cepas multiresistentes. La terapia se inicia con un esquema de múltiples drogas que evite la aparición de resistencia y destruya los bacilos tuberculosos rápidamente.

La tuberculosis requiere un tratamiento prolongado, de forma que la duración mínima de la terapia está alrededor de los 6 a 9 meses utilizando como base a la rifampicina, aunque en el caso de micobacterias resistentes a la terapia antimicrobiana requerirá una duración mayor. El tratamiento estándar de la tuberculosis tiene dos fases: la de iniciación, conocida también como fase bactericida o intensiva, y una segunda fase conocida como fase de continuación o esterilizante. El objetivo de este trabajo es estudiar las drogas anti-tuberculosas utilizadas en la terapia farmacológica estándar de esta enfermedad.

Palabras clave: M. tuberculosis, rifampicina, isoniazida, estreptomicina, pirazinamida, etambutol.

Abstract

Tuberculosis has emerged as an enormous global public health epidemic. Worldwide, it is the second leading infectious cause of death, after HIV infection. The World Health Organization has estimated that every year, about 8 million persons develop active tuberculosis, and more than 2 million persons die from the disease.

The goals of antituberculosis therapy are to ensure a cure without relapse, to prevent death, to stop transmission of M. tuberculosis, and to prevent the emergence of drug-resistant disease.Therapy is initiated with a multidrug regimen to kill tubercle bacilli rapidly, to minimize or prevent the development of drug-resistant M. tuberculosis strains, and to eliminate persistent organisms from host tissue to prevent relapse.

Tuberculosis requires prolonged treatment. The minimum length of therapy for the treatment of drug-susceptible tuberculosis is 6 to 9 months with a rifampin-based regimen (so-called short-course therapy). Longer courses of therapy are required for drug-resistant tuberculosis, especially multidrug-resistant disease (i.e., disease caused by M. tuberculosis that is resistant to at least isoniazid and rifampin). Treatment of tuberculosis has two phases: initiation (also known as the bactericidal or intensive phase) and continuation (also known as the subsequent sterilizing phase). The aim of this article is to study the pharmacologic management of this entity focusing on standard antimicobacterial therapy.

Key Words: M. tuberculosis, rifampin, pyrazinamide, isoniazid, estreptomicin, ethambutol.

Introducción

La tuberculosis, es una de las enfermedades infecciosas más antiguas que afectan al ser humano, y es causada por bacterias pertenecientes al complejo *Mycobacterium tuberculosis*[1]. De todas las enfermedades infecciosas, probablemente la tuberculosis ha sido la causante de mayor morbilidad y mortalidad en la historia de la humanidad[2].

En el ámbito mundial, la tuberculosis constituye un grave problema de salud pública, existiendo grandes diferencias en cuanto al control de la enfermedad entre los países industrializados y los subdesarrollados[2]. La incidencia mundial de tuberculosis presenta una tendencia al aumento (aproximadamente un 0,4% por año), en especial en el África sub-sahariana y en los países de la antigua Unión Soviética. En la india ha sido reconocida como el proceso infeccioso más importante ya que causa el mayor número de muertes en este país, cerca de 500.000 personas al año, teniendo anualmente 2 millones de nuevos casos lo que representa el país con mayor número de casos de tuberculosis registrados[3]. En Europa la incidencia de todas las formas de tuberculosis para las décadas de los 80 y 90 se incrementó de un 24 a 34% [4].

La Organización mundial de la salud (OMS)[5] estimó que en el 2003 se produjeron 8.8 millones de casos de tuberculosis y

1,7 millones de muertes por esta enfermedad, y se proyecta que para el año 2020 el número de casos nuevos se elevará a 10 millones si no se logran implementar medidas que contribuyan al control de esta enfermedad[6].

La tasa de éxito de tratamiento de pacientes tratados en el 2002 fue de 82% siendo menor la notificada en África y Europa, lo que se atribuye en parte a la coinfección con VIH y a la fármaco resistencia[5].

La tendencia de la tasa de incidencia de tuberculosis es descendente o estable en cinco de las 6 regiones de la OMS, pero aumentó en todo el mundo a razón de 1% año. Este incremento se debió a África por la alta infección VIH. De no ser por las tendencias adversas que se observan en África, las tasas de prevalencia y mortalidad estarían disminuyendo en el mundo[5].

En América, durante el año 2003, se notificaron 227.551 casos de tuberculosis, de los cuales 130.877 correspondieron a formas pulmonares con baciloscopia positiva. Para el mismo año, se estimó que murieron por tuberculosis 53.800 personas correspondiendo a un promedio de 6 por 100.000 habitantes en la región[5]. En Estados Unidos así como en otros países desarrollados, no están exentos de desarrollar una epidemia de tuberculosis como ha venido ocurriendo en los países pobres del mundo. Actualmente en los Estados Unidos, acerca del 50% de nuevos casos están ocurriendo en personas extranjeras[7]. La tuberculosis en la población nueva extranjera ha sido atribuida a la importación de la infección latente, con la subsiguiente reactivación de la enfermedad[8]. Desde hace varios años, con la aparición simultánea del virus de inmunodeficiencia humana, la epidemia de tuberculosis ha aumentado en los países desarrollados, a pesar de toda la terapéutica implementada[9,10].

En Venezuela, el riesgo anual de infección por bacilos de la tuberculosis se estima entre 0,2% y 0,4% y la tasa de notificación de casos nuevos de tuberculosis pulmonar presento un incremento de 14% desde 1993. En 1995 se registraron 3.056 casos y en 1996 hubo 3.195 casos pulmonares nuevos y 726 extra pulmonares con 212 recaídas. En el estado Zulia para el año 1992, la tasa de incidencia de tuberculosis fue de 27,7 por 100.000 habitantes en la población no indígena y de 167,9 en la población indígena. En el grupo de 1 a 4 años la tasa fue de 11,5 por 100.000 habitantes en la población no indígena y de 116 en la población indígena. Las cifras ponen en relieve la elevada transmisión de la enfermedad entre los grupos indígenas, situación que se agrava por el elevado porcentaje de abandono del tratamiento[11].

Los factores más relacionados con la falta de control de la tuberculosis se debe a las incorrecciones en la práctica médica en cuanto al manejo de la enfermedad, a la identificación del paciente enfermo[12], pero la más importante de todas, es el incumplimiento del tratamiento por parte del enfermo, que ha mostrado ser el problema más grave para el control de la tuberculosis y el máximo obstáculo para la total erradicación de la enfermedad, ocasionando multirresistencia ante los fármacos utilizados contra la tuberculosis[12,13].

Desde una perspectiva de la salud pública, un tratamiento incompleto y mal supervisado, es peor que la ausencia de tratamiento, ya que todo esto puede ocasionar la presencia de multirresistencia a los distintos medicamentos; y es esta resistencia lo que proyecta el mal uso en la terapéutica de esta enfermedad[14].

Principios generales del tratamiento

El tratamiento de pacientes tuberculosos plantea diversas dificultades ya que existen poblaciones de bacilos de Mycobacterium tuberculosis diferentes en función de su ubicación y actividad metabólica[12]. Los bacilos que se alojan en las cavidades pulmonares tienen la capacidad de multiplicarse de forma activa en un ambiente aerobio. Aquellos bacilos que se encuentran en el interior de los macrófagos, lo hacen en un ambiente microaerofílico que inducen la latencia, y existen otros bacilos que se encuentran en el interior del *caseum* que tienen sólo ocasionalmente un ciclo replicativo (crecimiento intermitente). Por otra parte estos bacilos pueden multiplicarse en los tejidos, donde los antibióticos penetran fácilmente o encontrarse en cavidades pulmonares, pus entre otros donde la penetración es más difícil[15]. Así mismo esta Micobacteria por poseer una compleja pared celular constituida por lípidos, proteína y polisacáridos le confieren a esta una resistencia natural a numerosos antibacterianos por ser hidrófoba con escasa permeabilidad[16,17]. Por todo esto es necesaria la combinación medicamentosa, pues la monoterapia engendra poblaciones bacterianas resistentes que llevan al fracaso de tratamiento[18].

El tratamiento de la tuberculosis está basado en un esquema terapéutico que esta constituido por cuatros antibióticos de primera línea que siguen los lineamientos de la organización mundial de la salud[5,19]. El éxito de este tratamiento se basa en la asociación de estos fármacos y en su larga duración, para que actúen en las dos poblaciones bacilares diferentes que se presentan en esta enfermedad[18].

Los fármacos de primera línea son isoniazida, rifampicina, pirazinamida y estreptomicina siendo drogas con actividad bactericida de diferente intensidad[14,20], son considerados de primera línea de acuerdo a su eficacia y tolerabilidad. También se usa el etambutol el cual es bacteriostático[6]. Fármacos de segunda línea como las quinolonas, capreomicina, protionamida, etionamida, kanamicina y rifabutina tienen actividad bactericida, y los ácido paraaminosalicílico (PAS), cicloserina, clofasimina y macrólidos tienen actividad bacteriostática[12].

Los fármacos antituberculosos varían de acuerdo a su actividad bactericida (capacidad para matar grandes cantidades de bacilos que se metabolizan activamente), su acción esterilizante (capacidad para matar poblaciones especiales de bacilos que se metabolizan lenta o intermitentemente) y su capacidad para evitar la aparición de la resistencia adquirida[21].

El esquema terapéutico ampliamente utilizado consta de dos fases: una inicial, intensa, diaria pero corta y otra menos intensa y mas prolongada[21]. La terapia DOTS (Directly Observed Therapy Short) recomendada por la organización mundial de la salud en pacientes con cepas sensibles consta de una combinación de Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y estreptomicina o etambutol durante 2 meses, y luego una combinación de isoniazida y rifampicina por 4 meses[5].

Fármacos antituberculosos de primera línea isoniazida (INH)

La Isoniazida o hidrazida de ácido isonicotínico, es una droga antituberculosa sintética derivada del ácido nicotínico, constituye la piedra angular del tratamiento por tener la mayor actividad bactericida, lo que la hace efectiva frente a los bacilos extracelulares y los que se encuentra dentro de las cavernas[20,22].

Es una droga sintética derivada del ácido nicotínico a partir del año 1952, el material original de la síntesis fue el éster metílico del ácido isonicotínico y, el producto intermediario fue la hidrazida del ácido mencionado[23].

El mecanismo de acción es desconocido pero se ha planteado algunas hipótesis. Se ha sugerido como acción primaria de esta droga inhibir la síntesis del ácido micólico, constituyente importante de la pared celular micobacteriana[24,25], la exposición llevaría a la pérdida de la ácido resistencia y al descenso de la cantidad de lípidos. Otros mecanismos que se han propuesto son la activación del sistema catalasa- peroxidasa[6] y la generación de radicales de oxígeno reactivo[25].

La isoniazida se absorbe con facilidad cuando se administra por vía oral. Su absorción se modifica si se ingiere con alimentos, en particular carbohidratos, o antiácidos que contienen aluminio. Se difunde por todos los lípidos y células corporales, alcanzando el líquido pleural, ascítico y LCR. Alcanza niveles picos plasmáticos al cabo de 1 a 2 horas manteniendo niveles efectivos hasta por 24 horas[25]. Se excreta por orina alrededor de 24 horas en forma de metabolitos inactivos proveniente de la acetilación enzimática (acetilizoniacida) y la hidrólisis por el mismo mecanismo[20,23,26]. La acetilación se regula de manera genética; el rasgo acetilador rápido es dominante de manera autonómica. Existe una distribución bimodal de los individuos acetiladores rápidos y lentos, los acetiladores rápidos modifican rápidamente las concentraciones del fármaco en el plasma. La dosis diariade la isoniazida es de 300mg (tabla 1)[20].

Tabla 1 Dosificación de fármacos de primera línea utilizados en la tuberculosis

Fármaco	Dosis	Niños	Adulto
Isoniazida	Diaria 3veces semanal	5mg/kg	300mg 600mg
Rifampicina	Diaria/3veces semanal	10mg/kg	600mg
Pirazinamida	Diaria	25 mg/kg	1500mg
Estreptomicina	Diaria	15mg/kg	1000mg
Etambutol	Diaria	15mg/kg	1200mg

La resistencia a este fármaco está relacionada a mutaciones en el gen *KatG*, codificante de la enzima catalasa. Las cepas de M. tuberculosis con mutaciones de este gen exhiben poca o ninguna actividad catalasa y son altamente resistentes a la INH. Estas mutaciones explican aproximadamente el 50% de los casos de aislados clínicos resistentes a INH[6,27].

La principal aplicación terapéutica de esta droga es para tratar todos los tipos de tuberculosis[23].

La incidencia de efectos adversos es bastante baja. Salvo a lo que respecta a la hipersensibilidad, se relaciona con la dosis y la duración de la administración. Estos efectos adversos son:

1. Neurológicas: Las neuropatías periféricas constituyen ser las alteraciones más frecuentes[20,25], estimadas en el 2% de los pacientes que reciben 5mg/kg de peso y que no reciben conjuntamente piridoxina.

La isoniazida también puede desencadenar convulsiones, neuritis óptica y atrofia, como también contracciones musculares, mareos, parestesias, estupor. Durante el consumo del medicamento se ha observado anormalidades psíquicas, disminución transitoria de la memoria, pérdida del autocontrol[23].

La neurotoxicidad de la isoniazida se cree que es debida a deficiencia de piridoxina, ya que esta es un cofactor importante en la producción de transmisores que actúan a nivel de la sinapsis, como la adrenalina, la noradrenalina, dopamina entre otros[20]. Por tal razón se recomienda como profilaxis 10mg de piridoxina con cada dosis de isoniazida, y en caso de manifestaciones neurológicas se recomiendan aumentar las dosis sin interrumpir la administración de isoniazida[28].

2. Hepatitis: en pacientes que reciben isoniazida se ha observado aumento transitorio de las transaminasas séricas y de bilirrubina. El aumento de las transaminasas se observa en las primeras semanas de tratamiento[29].

La lesión hepática se relaciona con el metabolismo de la isoniazida, por la formación de hidracina, que es un metabolito de la acetilación del fármaco, que puede transformarse en un agente acetilante tóxico[20,23]. Esto es más frecuente en personas mayores de 55 años aproximadamente y en personas con daño hepático previo, y con ingesta regular de alcohol, con un riesgo mayor en personas que toman rifampicina[25].

Al interrumpirse la administración de esta droga al iniciarse los síntomas, generalmente se produce regresión del proceso[20,30].

3. Cutáneas: son raras pero por lo general suele ser una erupción cutánea eritematosa, pruriginosa, macular o papulosa[23]

4.Otras manifestaciones: puede ocurrir reacciones hematológicas como agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia y anemia[31].

La isoniazida puede potenciar los efectos del diazepan, de la difenilhidantoina por inhibición de su metabolismo hepático[25] Los corticosteroides aumentan el metabolismo de la isoniazida[20].

Rifampicina

La rifampicina es un grupo de antibiótico macrocíclico complejo, producido por el Streptomyces mediterranei[23]. Es un antibiótico de amplio espectro clave en la estrategia DOTS propuesta por la OMS[6], y se ha encontrado aplicación en el tratamiento de otras infecciones bacterianas[25].

El mecanismo de acción de este fármaco es inhibiendo a la ARN polimerasa dependiente de ADN de la micobacteria, específicamente la fracción beta de la enzima, bloqueando así la síntesis de ARN, inhibiendo la expresión de genes y causando posteriormente la muerte celular[25,32]. Posee actividad bactericida.

Presenta buena absorción por vía oral y no es interferida por los alimentos, alcanzando cifras máximas en el plasma en dos a cuatro horas después de la ingesta. Se une a las pro-

teínas en un 90% y penetra en todos los tejidos y líquidos del organismo dándole un color naranja a la orina, heces, lágrimas entre otros. No atraviesa la barrera hematoencefálica de personas normales[20,33].

La rifampicina es metabolizada en el hígado por desacetilación. El derivado desacetilado conserva casi toda la actividad antibacteriana. La vida media de la rifampicina varía de 1.5 a 5 horas y aumenta en caso de disfunción hepática. Su excreción es renal en un 30%, y por las heces en un 60 a 65%. La dosis diaria de la rifampicina es de 600mg (Tabla 1)[23,32].

La resistencia a la rifampicina se debe a mutaciones en el gen *rpoB*, el cual codifica la subunidad beta de la ARN polimerasa, y las alteraciones en esta subunidad impiden que la rifampicina interactúe adecuadamente con la ARN polimerasa e inhiba la transcripción[6,34].

Su principal acción terapéutica es contra el Mycobacterium tuberculosis, debiéndose administrar en conjunto con la isoniazida por la rapidez con la que se crea resistencia. Además se utiliza contra bacterias gram negativa y positiva, y en la profilaxis de la enfermedad meningocóccica y de la meningitis por H. influenzae y además contra micobacterias atípicas y M. leprae[23,25].

Sus principales efectos adversos son:
1. Gastrointestinales: los síntomas más frecuentes ocasionados son molestias epigástricas, náuseas, vómitos, cólicos abdominales y diarrea. A veces todo esto ha obligado a interrumpir el tratamiento con este fármaco[25,32].

2. Cutáneas: son raras, por lo general cuando se manifiestan producen eritema, prurito, erupción, conjuntivitis e hipersensibilidad generalizada[23].

3. Hepáticas: inicialmente puede producir elevación transitoria de transaminasas, bilirrubinas y fosfatasa alcalina. Puede observarse ictericia transitoria, sin otros síntomas y sin signos de daño hepático, generalmente desaparece esta ictericia al suspender el fármaco[35].

Puede producir hepatitis tóxica, siendo más frecuente en pacientes con hepatitis previa, alcohólicos, desnutridos y edad avanzada[32], y este cuadro es caracterizado por ictericia franca y elevación de las transaminasas varias veces por encima del valor normal, asociado a lesión difusa de la célula hepática[20].

4. Hematológicas: puede producir púrpura trombocitopénica, leucopenia transitoria y anemia[20].

5. Otros: en tratamiento de forma intermitente puede aparecer un cuadro gripal caracterizado por fiebre, escalofríos, a veces cefalea, mialgias y artralgias, que aparecen el tercero y quinto mes del tratamiento con este fármaco. Los síntomas se inician una o dos horas después de la administración de cada dosis y dura máximo ocho horas. Esta es la reacción adversa mas frecuente asociado a la administración intermitente de la rifampicina[20,31].

Poco frecuente se puede presentar insuficiencia renal aguda[23], disnea y shock[20].

Se desconoce la posible teratogenicidad de este fármaco, y se sabe que ella cruza la placenta, por lo que es mejor no usarla durante el embarazo[23].

La rifampicina es un inductor de enzimas microsomales hepáticas, por lo tanto acelera el metabolismo de anticonceptivos orales, hipoglicemiantes, anticoagulantes tipo warfarina, esteroides, digoxina, propanolol, metaprolol, entre otros[32].

Pirazinamida

La pirazinamida es un análogo sintético de la nicotinamida, bactericida, que ha facilitado el tratamiento antituberculoso de corta duración[36].

Su mecanismo de acción es aún desconocido, aunque se ha señalado la importancia de la acción de la enzima pirazinamidasa. Las cepas de micobacterias susceptible a este fármaco sintetizan pirazinamidasa, que es una enzima que transforma la pirazinamida en su metabolito activo, el ácido pirazinoico[6,37].

La pirazinamida se absorbe satisfactoriamente por vía oral, y se distribuye a todo el cuerpo, unido a proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado, donde es hidrolizada a ácido pirazinoico, que es su forma activa. Se excreta por vía renal en un 70% al cabo de 24 horas. La dosis diaria es de 1500mg (Tabla 1)[20].

El mecanismo de resistencia a la pirazinamida hasta el presente es la deficiencia de la pirazinamidasa, con la subsecuente pérdida de la capacidad de activar el antibiótico[6].

Sus efectos adversos más frecuentes son[20]:

1. Hepatitis: Este es el efecto adverso más frecuente y grave de la pirazinamida. Tempranamente se evidencia elevación de las transaminasas, y aún más cuando se administran dosis altas y asociadas con otras drogas hepatotóxicas. Está probado que el riesgo de hepatitis medicamentosa depende de las dosis.

2. Artralgias: Afecta tanto las grandes como a las pequeñas articulaciones, apareciendo durante el primero y segundo mes del tratamiento. Su aparición esta en relación con la dosis. Las artralgias habitualmente se resuelve por si solas, con tratamiento sintomático a base de aspirina

3. Hiperuricemia: por inhibición de la excreción del ácido úrico.

Estreptomicina

La estreptomicina es un antibiótico derivado del *Streptomyces griseus*[(20)], fue el primer fármaco clínicamente eficaz que se dispuso para combatir la tuberculosis. Inicialmente se administraba a grande dosis, pero por problemas de toxicidad y la aparición de resistencia limitó gravemente su uso. El uso como monoterapia no constituyó el medicamento ideal para tratar todas las formas de la enfermedad. Sin embargo la administración con otras drogas, hizo que disminuyera la cifra de resistencia medicamentosa[23].

Es un aminoglicósido, cuya acción es bactericida, ejerciendo su acción contra bacilos tuberculosos extracelulares de crecimiento rápido y en medio alcalino. Su mecanismo de acción es inhibiendo la síntesis de proteica al unirse a las subunidades 30s y 50s del ribosoma[25].

Su administración es por vía intramuscular, ya que no se absorbe por vía oral. Se distribuye ampliamente a los tejidos corporales, atraviesa poco la barrera hematoencefálica y aún en paciente con meninges inflamadas. Atraviesa la placenta por lo no se puede administrar durante el embarazo. Su excreción casi de inmediato es por la orina, sobre todo por filtración glomerular. En pacientes con insuficiencia renal se observa acumulación. La dosis diaria es de 1g (Tabla 1)[23,25,32].

La resistencia a la estreptomicina se ha relacionado a mutaciones en el gen *rpsl* que codifica la proteína ribosomal S12. Otra mutación identificada, pero de menor frecuencia se localiza en el gen rrs que codifica el ARN ribosomal 16S en una región que interactúa con la proteína S12[6,38].

Los efectos adversos mas frecuentes son[20,23,25]:
1. Ototoxicidad: este fármaco tiene una acción tóxica selectiva sobre el VIII par craneal. Se ha documentado acumulación progresiva de este fármaco en la perilinfa y endolinfa del oído interno cuando hay concentraciones elevadas de este fármaco.

La cefalea moderada puede preceder el comienzo de la disfunción laberíntica. Inmediatamente después presenta náuseas, vómitos y trastornos del equilibrio. Son manifestaciones importantes el vértigo en la posición de pie y dificultad para pararse. Así mismo nistagmus espontáneo, movimiento pendular del tronco y Romberg positivo. La fase aguda termina y es seguida de manifestaciones de laberintitos crónica. La interrupción temprana del medicamento puede permitir la recuperación antes de que haya un daño irreversible.

2. Renales: La disfunción tubular clínicamente se manifiesta por cilindruria, proteinuria y elevación de la creatinina en sangre.

3. Neurológicas: disfunción del nervio óptico, neuritis periférica, parestesias peribucales, faciales y de manos.

4. Reacciones de hipersensibilidad: Son bastantes frecuentes y se caracterizan por erupciones cutáneas, dermatitis atópica, estomatitis, dermatitis exfoliativa, discrasias sanguíneas, angioedema y shock anafiláctico.

Puede presentarse interacción medicamentosa con la dramamina ya que esta puede enmascarar los síntomas de ototoxicidad. El ácido etacrínico, furosemida, cisplatinum, bumetanida, AINES, vancomicina y tioacetazona aumenta su ototoxicidad. La cefalotinas, cisplatinun, vancomicina, ciclosporina y anfotericina B aumenta la nefrotoxicidad[20].

Etambutol

Es una droga antituberculosa sintética y bacteriostática, específica de la mayor parte de las cepas de *M. tuberculosis y M. Kansasii*[23].

Su mecanismo de acción es inhibir la síntesis de componentes de la pared micobacteriana[6], inhibe la incorporación del ácido micólico a la pared celular de la micobacteria[24].

Se absorbe por vía oral y se distribuye por todos los tejidos y líquidos orgánicos, penetrando pobremente a las meninges, sin evidencias de penetración en la placenta. Se une a las proteínas plasmáticas, es parcialmente inactivado en el hígado por oxidación. El 80% de lo absorbido es eliminado por la orina sin sufrir cambios y el 20% como metabolito inactivo. Pequeña cantidad se excreta por las heces. La dosis diaria es de 1200mg. (Tabla 1)[20].

La resistencia a este fármaco esta relacionada a mutaciones en la región *emb*, que incluye genes codificantes para arabinosiltransferasas, enzimas que participan en la síntesis de componentes únicos de la pared celular de micobacterias[6].

El efecto adverso más frecuente es la neuritis óptica, que tiene como resultado atenuación de la agudeza visual, y pérdida de la capacidad para distinguir entre los colores rojo y verde. Este trastorno puede estar en relación con la dosis, siendo proporcional a la misma[25].

Otros efectos adversos pocos frecuentes, ya que el etambutol es un fármaco bien tolerado son erupción cutánea, fiebre, prurito, artralgias, hiperuricemia. Además puede presentar dolor abdominal, cefalea, mareos entre otros.

Referencias

1. Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S y Jameson J. HARRISON. Principios de medicina Interna. 16ª edición. México, DF- México. Editorial interamericana Mc Graw –Hill. 2005. p 1054 - 1076.
2. Lado F, García R, Pérez M, Ferrero M, Maceda S, V Túñez. Tuberculosis resistente a fármacos. An Med Interna (Madrid) 2004;21: 190- 196.
3. Khatri G, Frieden T. Controling tuberculosis in india. N Engl J Med, Vol. 347, No. 18. October 31, 2002. p 1420- 1425.
4. Menzies D, Fanning A, Yuan L and Fitzgerald M. Tuberculosis Among Health care Workers. N Engl J Med. Vol 332, No 2. Jan 1995. p 92- 98.
5. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. Geneva, World Health Organization.
6. Arráiz N, Bermúdez V, Urdaneta B. Resistencia a drogas en M. Tuberculosis: Bases moleculares. AVFT v.24 n.1 Caracas 2005.
7. Jasmer R, Hahid P, Hopewell P. Latent tuberculosis infection. N Engl J Med, Vol. 347, No. 23. December, 2002. p 1860- 1866.
8. Khan K, Muenning P, Behta M and Graff J. Global drug- resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrantes to the united states. N Engl J Med, Vol. 347, No. 23. December, 2002. p 1850- 1859.
9. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. Tubercle 1991; 72; 1-6.
10. Dye C, Williams BG, Espinal MA, Raviglione MC. Erasing the world's slow stain: strategies to beat multidrug-resistant tuberculosis. Science 2002; 15: 295: 2042-6.
11. Venezuela. La salud en las américas, edición de 1998, volumen II, Pág. 571- 586.
12. García R, Lado F, Túñez V, Pérez M, Cabarcos A. tratamiento actual de la tuberculosis. An Med Interna (Madrid) 2003; 20:91- 100.
13. Programa Nacional de Control de Enfermedades transmisibles-Control de la tuberculosis. Lima. Ministerio de Salud del Perú. 2000.
14. Montoso Cardoso E. La resistencia a múltiples fármacos: una amenaza para el control de la tuberculosis. Rev Panan Salud Pública/ Pan An/Public Health.16 (1). 2004:68- 73.
15. Coll P. Fármacos con actividad frente a Mycobacterium tuberculosis. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21(6):299- 308.

16. Halter V, Nikaido H. Mycobacterial cell wall: Structure and role in natural resistance to antibiotics. FEMS Microbiol Lett 1994; 123:11-8.

17. Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. Microbiología Médica. Doceava edición. Editorial El manual moderno. México. 1987. p 291- 296.

18. Roa Buitrago J, Bermúdez M, Acero R. Neumonología. Edición única. Bogotá, Colombia. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2000. p 200- 210.

19. Dye C, Williams BG, Espinal MA, Raviglione MC. Erasing the world's slow stain: strategies to beat multidrug-resistant tuberculosis. Science 2002; 15: 295: 2042-6.

20. González A, García J, Lobo O. Tuberculosis. Segunda edición. Caracas, Venezuela. Editorial DISINLIMED. 2002. p 149- 172.

21. UICTER: Regímenes de quimioterapia antituberculosa: recomendaciones de la comisión de tratamiento. Bol UICTER. 1988;63:64.

22. Hass DM, Des Prez RM. Tratamiento y asistencia actuales. 1ra ed. Tuberculosis. México…Toronto. Rossman MD, Mac Gregor MR. 1996:205- 228.

23. Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Novena edición. México, DF- México. Editorial interamericana Mc Graw –Hill. 1996. p 1225- 1245.

24. Takayama K, Schonoes HK, Armstrong EL, et al. Site of inhibitory action of isoniazid in the syntesis of micolic acids in Mycobacterium Tuberculosis. J Lipid Rev 1975; 16:308- 317.

25. MyceK M, Harvey R, Champe P. Farmacología. Segunda edición. México, DF- México. Editorial interamericana Mc Graw –Hill. 2004. p 393- 399.

26. Ross JD, Horne NW. Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Streptomycin, Sodium Aminosalicylate (PAS) and thiacetazone. 5th ed. Modern drugs treatment in tuberculosis. London. Ross JD, Horne NW. 1976:15- 41.

27. Zhang YT and Young D. Transformation with KatG restores isoniazid- sensitivity in Mycobacterium Tuberculosis isolates resistant to a range of drug concentrations. Mol Microbiol 1993; 8: 521- 524.

28. Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. Tubercle 1980; 61:191.

29. Brausch LM, Bass JB. The treatment of tuberculosis. Med Clin NA 1993; 77: 1277- 1288.

30. Maddrey WC. Isoniazid- induced liver disease. Semin Liver Dis 1981; 1: 129.

31. Girling DJ. Efectos adversos de los medicamentos antituberculosos. Bol UICT 1984; 59:153-164.

32. Mendoza L, Rodríguez H, Rodríguez E, Tarazona C. Conocimientos básicos sobre antibacterianos. Única edición. Maracaibo, Venezuela. Editorial Astro Data. 1999. p 73- 75.

33. Furesz S. Chemical and biological properties of rifampin. Antibiot Chemother 1970; 16: 316 -351.

34. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole ST, Colston MJ, Matter L, Schoolfer K and Bodmer T. Detection of rifampin- resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis. Lancet 1993; 341: 647- 650.

35. Girling DJ, Hitze HL. Adverse reactions to rifampicin. Bull WHO. 1979; 57: 45- 49.

36. Mandel GL, Petri WA. Drugs used in the chemotherapy of tuberculosis, Mycobacterium avium complex disease, and leprosy. 9th ed. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. New York. Hardman JG. 1996: 1155- 1174.

37. Scorpio A, Zhang Y. Mutations in pncA, a gene encoding pyrazinamidase/ nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in tubercle bacillus. Nature medicine. 1996; 2: 662- 667.

38. Tracevska T, Jansone I, Nodieva A, Marga O, Skenders G, Baumanis V. Characterisation of rpsl, rrs and embB mutations associated with streptomycin and ethambutol resistance in Mycobacterium tuberculosis. Rev Microbiol 2004: 155: 830- 834.

Caracterización de receptores de melatonina en membranas de linfocitos caprinos

Carmen Inés Gutiérrez[1], Guillermo José Carrillo[2],†, Omaira Urbina-Guanipa[3]

[1] Doctor en Ciencias Fisiológicas, Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Universidad Nacional Experimental "Francisco de Miranda" (UNEFM), Coro, Estado Falcón, Venezuela.

[2],† Doctor en Ciencias Fisiológicas, Centro de Investigaciones Agropecuarias (CIAGRO), UNEFM.

[3]MsC en Biología Celular y Microbiana y PhD en Biología, CIB – UNEFM.

Correspondencia: Dra. Carmen Inés Gutiérrez. Dirección: Edificio Salud Mental, Planta Baja, oficina Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB). Avenida El Tenis, Coro estado Falcón, Venezuela, código postal 4101. Telfax 0268-2516090. e-mail: cinesgutierrez@gmail.com

Este trabajo fue financiado por el Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT), Venezuela. Subvención S1-2000000535.

Recibido: 15/01/2007 Aceptado: 24/02/2007

Resumen

Los sistemas neuroendocrino e inmunológico están conectados estructural y funcionalmente. La neurohomona melatonina juega un papel importante en la regulación del sistema inmunológico, lo cual se basa en la existencia de sitios de unión en las células linfoides, sistema nervioso y órganos periféricos. Las cabras son animales domésticos con baja susceptibilidad a infecciones y cáncer. El objetivo del presente trabajo fue caracterizar receptores de melatonina en membranas de linfocitos de sangre periférica de caprinos, a través de estudios de ligadura con iodomelatonina tritiada. La unión fue dependiente del tiempo, temperatura y concentración celular, además fue estable, reversible y saturable. Los ensayos de saturación demostraron un sitio de alta afinidad (Kd= 3,61+0,21 nM) y baja capacidad (Bmax= 350,11+18,5 fmol/mg). Cuando los animales fueron mantenidos bajo luz constante por 10 días la capacidad aumentó significativamente. Los resultados indican que los linfocitos de cabras adultas poseen receptores de alta afinidad que cambian con la exposición prolongada a la luz, lo cual confirma interacción y comunicación entre la glándula pineal y el sistema inmune.

Palabras clave: melatonina, cabras, linfocitos, ligadura, receptores.

Abstract

Neuroendocrine and immunological systems are structural and functionally connected. The melatonin neurohormone plays an important role in immune regulation, which is supported by the existence of melatonin specific binding sites in lymphoid cells, central nervous system and peripheral organs. Goats are domestic animals with reduced carcinoma incidence and lower infection susceptibilities. The aim of this work was to characterize the melatonin receptor in goat lymphocyte membranes obtained from peripheral blood using binding studies with [^{3}H]iodomelatonin. Melatonin binding was time, temperature and cellular concentration dependent, also stable, reversible and saturable. Saturation assays demonstrated a high affinity binding site (Kd= 3,61+0,21 nM) and low capacity (Bmax=350,11+18,5 fmol/mg). When the animals were submitted to continuous light for 10 days, the capacity significantly increased. The results indicate that adult goats have high affinity receptors for melatonin in lymphocytes which are altered after prolonged exposure to light, confirming interaction and communication between the pineal gland and the immune system.

Key words: melatonin, goat, lymphocyte, binding, receptor.

Introducción

La melatonina o N-acetil-5-metoxi-triptamina (MT) es una hormona producida principalmente por la glándula pineal en los vertebrados. Entre sus funciones destacan la regulación del sueño, señalización antiapoptótica, antioxidante, protector celular, modulación del sistema inmunitario y oncostática[1,2]. La MT es sintetizada a partir del aminoácido triptófano, es liberada al torrente sanguíneo y en su paso por el hígado (metabolismo de primer paso) es conjugada y posteriormente eliminada principalmente por la orina en forma de 6-sulfomelatonina[1].

La MT ejerce sus acciones a través de receptores de alta y baja afinidad. Estos pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a proteínas G, que han sido identificados y caracterizados en una variedad de tejidos por autorradiografía y ensayos de ligadura con iodomelatonina (iodoMT)[3,4,5,6]. En mamíferos, los receptores de MT (MTr) se encuentran en la pars tuberalis y distalis de la hipófisis, en el núcleo supraquiasmático y el área preóptica del hipotálamo, los núcleos paraventricular y anteroventral talámicos, el hipocampo, la corteza cerebral y cerebelar, el área postrema

y la retina[7]. Además, se ha descrito señalización intracelular, tanto por vía del AMPc como del GMPc, lo que sugiere que el polimorfismo es una característica general de la familia de receptores melatoninérgicos[8]. Existen varios subtipos de receptores, MT_{1a}, que se expresa en el cerebro de mamíferos y aves, MT_{1b} en la retina de mamíferos y MT_{1c} en los melanóforos, el cerebro y la retina de anfibios y en el cerebro de peces y aves[9,10,11]. Sin embargo, comúnmente se reconocen sólo dos subtipos, MT_1 y MT_2, cuyas diferencias farmacológicas se basan en la potencia de inhibición de los compuestos según la presencia o no de núcleo indólico[12].

Los MTr se han descrito en algunas especies animales a través de técnicas autoradiográficas[13]. En caprinos, esta técnica demostró la presencia de sitios de unión para 2-iodoMT en la pars tuberalis, el núcleo supraquiasmático, el área pre-óptica, el septum lateromedial, el fornix, el hipocampo y la corteza cerebral[3]. Hasta ahora no se han descrito MTr en células del sistema inmunitario de caprinos ni tampoco se han caracterizado bioquímica o farmacológicamente los encontrados en el cerebro. Aunque ya se han estudiado en los linfocitos de ratas[14] y humanos[4], así como en macrófagos de ratones[15] y en el timo y el bazo de ratas[16,17].

Existe evidencia que demuestra inequívocamente una comunicación entre los sistemas inmunitario, endocrino y nervioso, lo que ha modificado las concepciones fisiopatológicas de las enfermedades autoinmunes, infecciosas, alérgicas y los desórdenes psiquiátricos[18,19,20]. La mayoría de estas interacciones obedecen a la presencia de receptores en las células inmunitarias. La inmunomodulación ejercida por la MT podría ser por vía indirecta, estimulando la liberación de endorfinas y otras hormonas[21] o directamente a través de los receptores en las células inmunocompetentes[22]. Por lo tanto, es necesario demostrar la presencia de MTr en células inmunitarias y caracterizarlos, razón por la cual el objetivo general de esta investigación fue caracterizar los receptores de MT en los linfocitos de sangre periférica de caprinos, un modelo animal poco estudiado pese a ser un animal fotoperiódico, resistente a las enfermedades, incluso neoplasias, con gran capacidad para adaptarse a situaciones diversas y a suministros alimenticios variables, hasta en ambientes donde el ganado vacuno y ovino no pueden sobrevivir[23].

Materiales y métodos

Reactivos. **MT[^{3}H] 84Ci/mmol de Radiochemical batch analysis (Amersham, UK). Heparina sódica (1000U/ml). De Tocris Cookson Inc. (Ballwin, MO, USA): luzindol, DH97, 4-P-PDOT, 8-M-PDOT, 2-iodoMT. De Sigma Chemicals Company (St. Louis, MO, USA): azul de tripano, L-triptófano, 5-HT, MT, Histopaque 1083, cóctel LSC acuoso, cóctel LSC no acuoso.**

Animales. Caprinos machos *(Capra hircus)* de un año de edad, según cronología dentaria, mantenidas en corrales bajo condiciones controladas de luz y oscuridad (12:12), alimentadas con pacas de heno, alimento concentrado para rumiantes y agua *ad libitum*, los cuales fueron divididos en dos grupos de cinco animales cada uno: 1) animales controles con ciclos de luz de 12 horas y 2) caprinos expuestos a diez días de luz continua (200 Watt, 17,6 lm/W, 3520 lúmen).

Aislamiento de linfocitos en sangre periférica de caprinos y preparación de membranas. Se obtuvo sangre por punción de la vena yugular externa mediante el uso de una inyectadora heparinizada, se colocó en tubos estériles y se procedió de acuerdo con el método de Boyun[24] modificado por Sempere y col.[25]. Se utilizó Histopaque 1.083 g/l, para obtener el gradiente[26,27], y para eliminar las células adherentes (monocitos) se utilizó la adherencia al plástico[25]). El precipitado celular obtenido se resuspendió en solución Tris-HCl 50 mM pH 7,4 y se guardó a –70ºC hasta realizar los experimentos. Para preparar las membranas se tomaron las células resuspendidas en solución Tris-HCl, se homogenizaron en un Tissumizer (Tekmar, OH) y se centrifugaron en una centrífuga refrigerada a 38000 *g* por 15 minutos. Se lavaron dos veces con 5 ml de solución Tris-HCl, se resuspendieron en 1 ml de solución Tris-HCl 50 mM pH 7,4 y se procedió a realizar los ensayos de ligadura[16,28].

Ensayos de ligadura con MT[^{3}H]. *Ensayos de saturación:* Estos ensayos permitieron determinar las características cinéticas del receptor, la capacidad máxima o número de sitios de unión (Bmax) y la constante de afinidad (Kd), a través del programa BINDBIG[29]. Se prepararon 8 concentraciones de MT[^{3}H], de 0,1 a 10 nM[30]. Para cada curva se prepararon 8 tubos de unión total y 8 tubos de unión inespecífica (por duplicado), se agregaron 400 µl de solución de incubación, 50 µl de preparación de membranas, de la cual se conservó una alícuota para determinar proteínas por el método de Lowry y col[31] y por último se añadieron 50 µl de la concentración correspondiente del ligando, para un volumen final de 500 µl. Se incubaron a 25ºC en un baño de agua, en agitación constante por 30 minutos. Transcurrido ese tiempo se procedió a detener la reacción al colocar los tubos en un baño de agua helada. Inmediatamente se filtró el contenido de los tubos en papel de filtro (Whatman GF/C). Se lavó dos veces con 5 ml de solución de incubación fría[30]. Los filtros se colocaron en viales de centelleo líquido y se secaron en estufa a 70ºC. Una vez secos se agregó 4 ml de líquido de centelleo, cóctel LSC no acuoso (Sigma, USA) a cada vial y se procedió a contarlos en un contador de centelleo líquido (Packard, Tri-Carb®, USA). Para definir la unión específica se colocaron 50 µl de 2-iodoMT frío 100 µM a los tubos de unión inespecífica[30].

Ensayos de inhibición: Estos experimentos se realizaron con la finalidad de determinar la concentración de diferentes drogas que inhiben el 50% (CI_{50}) de la unión de MT[^{3}H] a membranas de linfocitos de sangre periférica de caprinos. La selectividad de la interacción se determinó por incubación de las membranas en presencia de 9 concentraciones (0,1 nM a 1 mM) de las siguientes drogas: 2-iodoMT, MT y 8-M-PDOT que son agonistas de los receptores melatoninérgicos; luzindol, DH97 y 4-P-PDOT, antagonistas de los receptores de MT y L-triptófano y serotonina (5-HT) que son precursores en las síntesis de MT. Cada curva constaba de 36 tubos, dos por cada concentración, 2 tubos de unión total y 2 de unión inespecífica. La unión específica se definió con 2-iodoMT, concentración final 100 µM. A cada tubo de la curva se añadieron 350 µl de solución de incubación, 50 µl de la preparación de membranas, 50 µl de la correspondiente concentración del inhibidor y 50 µl del ligando, concentración final 2 nM, para un volumen final de 500 µl. Se incubaron por 30 minutos a 25ºC, se detuvo la reacción y se procedió como se describió

para los ensayos de saturación. La selectividad de la unión permitió confirmar si los sitios marcados se correspondían a receptores de MT[30].

Ensayos de regulación: siguiendo el mismo protocolo descrito para los ensayos de saturación se utilizaron membranas de linfocitos de caprinos controles o mantenidos bajo luz continua por 10 días, pinealectomía funcional (Pxf), al cabo de los cuales se tomó la muestra de sangre[32].

Análisis de los datos. Para el análisis de la información obtenida en los ensayos de ligadura se utilizó el programa BINDBIG[25] y para el análisis estadístico se usó el análisis de varianza de una vía y las pruebas de comparación múltiple de Tukey-Kramer y "t" de Student[33,34]. Los resultados se expresan como la media ± el error estándar de la media (E.E.M.).

Resultados

Concentración de membranas. La ligadura de MT[^{3}H] a las membranas de linfocitos caprinos fue lineal hasta una concentración de 700 µg/ml (Figura 1). En los ensayos de saturación e inhibición realizados se utilizó una concentración de proteínas de 500 µg/ml.

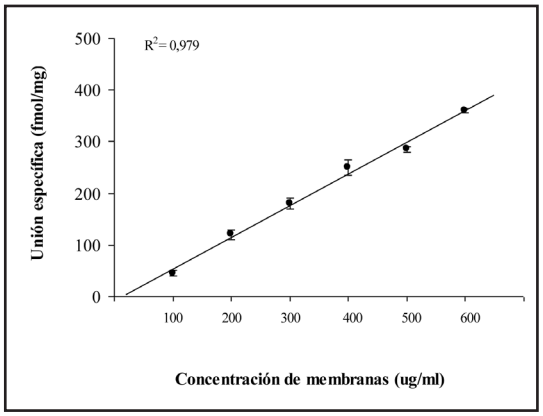


Figura 1. Correlación entre la concentración de proteínas de las membranas de linfocitos caprinos y la unión específica de melatonina[3H]. Se incubaron seis concentraciones de membranas en presencia de melatonina[3H], 2 nM, durante 30 minutos, a 25ºC. La unión específica se definió con 2-iodo-melatonina, 100 µM, n = 4, por duplicado.

Temperatura. La unión de MT[^{3}H] a las membranas de los linfocitos de cabras fue dependiente de la temperatura y del tiempo de incubación. En la figura 2 se puede observar que la ligadura a 37ºC alcanzó su máximo valor a los 15 minutos de incubación y descendió rápidamente, en cambio a 25ºC alcanzó el equilibrio aproximadamente a los 20 minutos y se mantuvo estable mientras duró el experimento. A 10ºC la unión fue muy escasa. De esta forma se escogió realizar los ensayos a 25ºC incubando por 30 minutos.

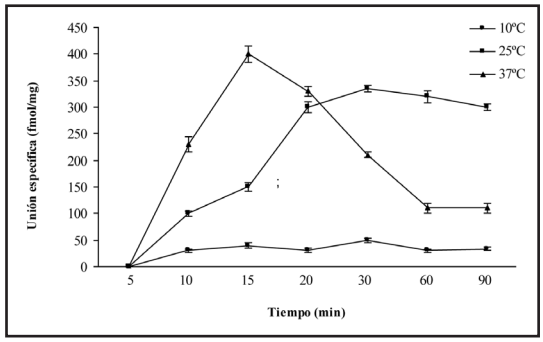


Figura 2. Efecto del tiempo de incubación y la temperatura sobre la ligadura de melatonina[^{3}H] en membranas de linfocitos caprinos. La unión específica fue definida con Luzindol, 100 µM. Cada punto representa el promedio de tres experimentos por duplicado, n = 3, por duplicado.

Selectividad de la unión. En la Tabla I se presentan los resultados obtenidos en los ensayos de inhibición. La 2-iodo-MT fue más potente en inhibir la unión de MT[^{3}H] a las membranas de linfocitos caprinos. MT y Luzindol inhibieron con una potencia similar, seguidos por 8-M-PDOT, DH 97 y 4-P-PDOT. El pseudo n_H fue muy cercano a la unidad para las mismas. La serotonina y el triptófano no inhibieron la unión (CI_{50} > 100000 nM). La figura 3 muestra una curva de inhibición representativa en la cual el luzindol, un antagonista de los receptores melatoninérgicos, desplazó la MT[^{3}H] de los sitios de unión en un 94% aproximadamente.

Tabla 1. Inhibición de la unión de melatonina[^{3}H] a membranas de linfocitos caprinos

Drogas	CI_{50} (nM)	Pseudo nH
2-Iodo-melatonina	9 ± 0,1	-0,97 ± 0,16
Melatonina	53 ± 0,11	-0,96 ± 0,13
Luzindol	55 ± 3,12	-0,91 ± 0,11
8-M-PDOT	89 ± 10,15	-0,93 ± 0,15
DH 97	92 ± 21,87	-0,97 ± 0,21
4-P-PDOT	143 ± 25,13	-0,91 ± 0,26
5-HT	> 100000	
D-Triptófano	> 100000	

La potencia de la inhibición se determinó incubando las membranas con melatonina[^{3}H] 2 nM en presencia de 9 concentraciones de la droga correspondiente (0,1 nm a 1 mM). La unión específica se definió con 2-iodo melatonina 100µM, excepto para la inhibición con éste, que se definió con Luzindol 100 µM. Los resultados se expresan como la media ± E.E.M., n = 5, por duplicado.

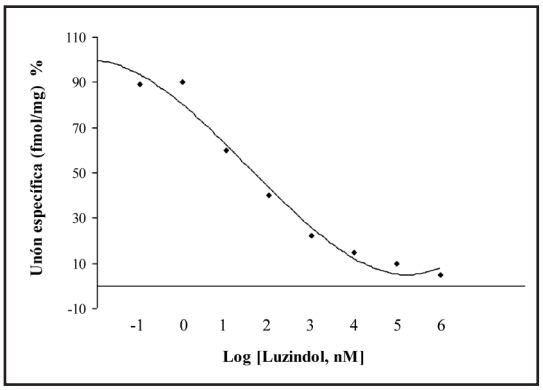


Figura 3. Curva representativa de la inhibición de la unión de melatonina[^{3}H] por luzindol (0,1 nM a 1 mM) a membranas de linfocitos caprinos. La unión específica fue definida con 2-iodo-melatonina, 100 µM. R^2 = 0,9786. n = 5, por duplicado.

Ensayos de saturación. La unión específica (unión total menos unión inespecífica definida con 2-iodoMT, 100 µM) *versus* la concentración del ligando (0,1 a 10 nM) desplegó una curva en forma de hipérbola saturable (Figura 4). Para estas curvas se encontró un n_H de 0,98 ± 0,2. Mediante el análisis de Scatchard se obtuvo una B_{max} de 350,11 + 18,5 fmol/mg y una K_d de 3,61 + 0,21 nM (Figura 5).

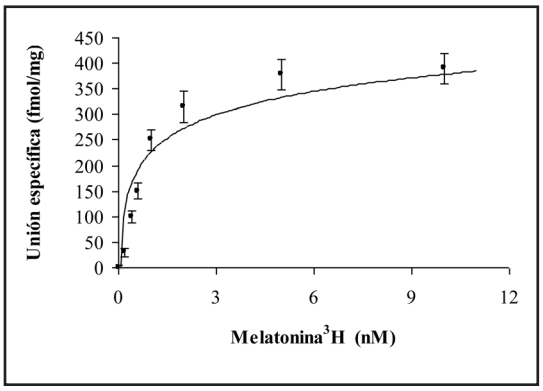


Figura 4. Curva de saturación de la unión de melatonina[^{3}H] a membranas de linfocitos caprinos. La unión específica se definió con 2-iodo-melatonina 100 µM. R^2 = 0,97. n = 5, por duplicado.

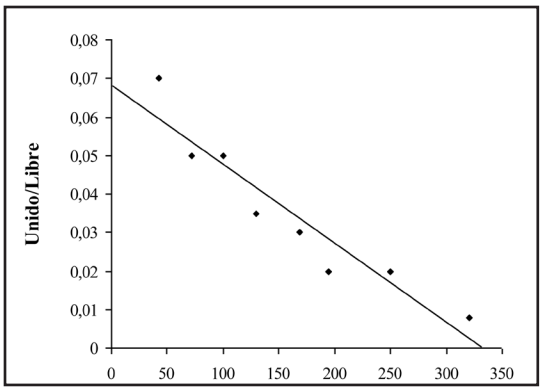


Figura 5. Gráfico de Scatchard correspondiente a una curva de saturación representativa de la unión de melatonina[^{3}H] a membranas de linfocitos caprinos. Unión específica definida con 2-iodo-melatonina, 100 µM.

Efecto de la pinealectomía funcional sobre la ligadura de MT[^{3}H]. En la Tabla 2 se pueden observar los parámetros cinéticos obtenidos en las cabras sometidas a Pxf. Se puede apreciar el incremento significativo de la capacidad de unión en las membranas de linfocitos provenientes de los animales que se mantuvieron bajo luz continua.

Tabla 2. Efecto de pinealectomía funcional sobre la afinidad y la capacidad de los receptores de melatonina[3H] en cabras

Condición	Kd (nM)	Pseudo nH
Control	3,61 ± 0,21	350,11 ± 18,5
Luz continua	3,87 ± 0,32	428,21 ± 17,3 **

Los resultados se expresan como la medias ± E.E.M., n = 5 por grupo,
** p < 0,01 vs control.

Discusión

Los resultados demuestran la existencia de receptores de MT en los linfocitos de cabras adultas. La unión entre el ligando, MT[^{3}H] y dichos receptores fue dependiente de la temperatura, del tiempo y de la concentración de las membranas. También fue reversible, saturable y de alta afinidad, además de altamente específico, lo cual llena los criterios para ser considerados sitios de unión o receptores de MT.

De acuerdo con los ensayos de ligadura iniciales, se escogió la concentración óptima de proteínas de membrana para los experimentos siguientes (Figura 1), así como el tiempo y la temperatura a la cual realizar los experimentos (Figura 2). Aun cuando se han realizado experimentos de ligadura en linfocitos de ratas[14] y humanos[4], así como en macrófagos de ratones[15], en el timo y el bazo de ratas[16,17], no existe en la literatura ensayos de ligadura en linfocitos caprinos, por lo que en el presente estudio se procedió a la estandarización de las condiciones experimentales como requisito previo.

En los ensayos de saturación se utilizaron concentraciones crecientes del ligando y como se observa en la figura 4, se obtuvo saturación a partir de 2 nM aproximadamente. La interpretación del análisis de Scatchard permitió la linearización de las hipérbolas y la estimación de la Kd y Bmax[35]. La figura 5 muestra un gráfico de Scatchard, en promedio la Bmax correspondió a 350,11+18,5 fmol/mg y la Kd, la cual es igual a la -1/pendiente de la recta[30], fue de 3,61 ± 0,21 nM, valor este que corresponde a un receptor de alta afinidad. Nuestros resultados son similares en rango a los reportados en la literatura. En efecto, García-Pergañeda y col.,[15], encontraron una Kd de 0,45 nM y una Bmax de 7,8 fmol/mg en membranas de linfocitos humanos. Pelletier y col.,[36] reportan valores de Bmax en la pars tuberalis de la hipófisis de ovejas de 43,2 ± 4,4 y 75,4 ± 8,4 fmol/mg usando MT[^{125}I]. Mediante técnicas autoradiográficas Gauer y col.,[37] reportan valores de Bmax de 46,9 ± 2,8 y 5,12 ± 0,30 fmol/mg en la pars tuberalis y núcleo supraquiasmático. En relación a la Kd, también López-González y col.,[16] la describieron en el rango nanomolar bajo a la afinidad de los receptores de MT en membranas del timo de la rata, señalando la existencia de dos sitios de unión, uno de alta (Kd = 1,72 ± 0,25 nM) y otro de baja afinidad (Kd = 1226 ± 325 nM). Aunque nuestros resultados se encuentran en el mismo rango al reportado hasta ahora, se debe considerar que estos estudios fueron realizados utilizando MT marcada con ^{125}I y no con tritio, como en el estudio actual, lo cual explicaría las diferencias.

Al evaluar la selectividad de la unión, se encontró 2-iodo-MT > MT > luzindol > 8-M-PDOT > DH97 > 4-P-PDOT. La 2-iodo-MT fue más potente en inhibir la unión de MT[^{3}H] al receptor, seguido de su ligando endógeno y luzindol que es un antagonista de los receptores melatoninérgicos; después siguieron 8-M-PDOT, agonista, y finalmente DH97 y 4-P-PDOT que también son antagonistas. Para diferenciar el sistema marcado de otros receptores o trasportadores, se evaluaron otras drogas en los ensayos de inhibición. Sin embargo, los precursores en la síntesis de MT, la serotonina y el triptófano, no inhibieron la unión de MT[^{3}H] a las membranas de los linfocitos caprinos. El coeficiente de Hill obtenido fue muy cercano a la unidad, lo cual confirma que las reacciones seguían el principio de acción de masas en el equilibrio[38].

En relación al efecto que la pinealectomía funcional ejerce sobre la unión de la MT a sus receptores, se encontró que al mantener las cabras bajo luz constante durante 10 días se produjo una Pxf como ha sido señalado[32]. Los receptores encontrados en las membranas de los linfocitos de los chivos con Pxf presentaron un aumento en la capacidad de unión, Bmax, como se evidencia en la Tabla II. Los resultados sugieren que la exposición a la luz induce cambios en el número de receptores para MT y no en la afinidad. Hallazgos similares fueron encontrados por Raffi-El-Idrissi y col.,[17] cuando mantuvieron ratas Wistar expuestas a la luz por 5 días y encontraron aumento de la Bmax. Por su parte, Tenn y Niles[39] señalan que la ligadura de iodo-MT en el núcleo supraquiasmático es más elevada durante la fase de luz que durante la oscuridad y además, de día existe un sitio de alta afinidad y de noche uno de alta y otro de baja afinidad. También Laitinen y col.,[40] describieron un incremento en la Bmax en el núcleo supraquiasmático de ratas durante el pico de luz diurna. Estos hallazgos confirman la hipótesis formulada por Reiter y col. en la década de los 80[41], que indica que la sensibilidad de los receptores de MT estar inversamente correlacionada con los niveles circulantes de la hormona, es decir, en el día y bajo luz en forma continua, aumenta la sensibilidad del receptor. Igualmente, los hallazgos permiten apoyar el concepto de papel regulatorio que tiene la luz sobre los receptores de MT[17,33] en contraposición a otros estudios[42]. En resumen, los hallazgos sugieren la existencia de receptores de alta afinidad en las membranas de los linfocitos de cabras macho adultas, los cuales modifican sus características bajo condiciones luminosas, demostrándose la existencia de interacción y comunicación entre la glándula pineal y el sistema inmune en estos animales.

Agradecimientos: Al Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONACIT) de Venezuela por la subvención S1-2000000535 y al Laboratorio de Neuroquímica del IVIC, especialmente a la Dra. Lucimey Lima, porque los conocimientos recibidos permitieron la realización del presente trabajo.

Referencias

1. Brzezinski A: Melatonin in humans. New Eng J Med. 1997, 336:186-195.
2. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R: Melatonin. FEBS J. 2006, 273(13):2813-2838.
3. Devenson S, Howarth J, Arendt J, Forsyth I: In vitro autoradiographical localization of melatonin binding sites in the caprine brain. J Pineal Res. 1992, 13:6-12.
4. González-Haba M, García-Mauriño S, Calvo J, Goberna R, Guerrero J: High-affinity binding of melatonin by human circulanting T lymphocytes (CD4+). FASEB J. 1995, 9:1331-1335.
5. Bayarri MJ, Garcia-Allegue R, Muñoz-Cueto JA, Madrid JA, Tabata M, Sánchez-Vasquez FJ, Iigo M: Melatonin binding sites in the brain of European sea bass (Dicentrarchus labrax). Zoolog Sci. 2004, 21(4):427-434.
6. Ekmekcioglu C: Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. Biomed Pharmacother. 2006, 60(3):97-108.
7. Vanecek J: Cellular machanisms of melatonin action. Physiol Rev. 1998, 78:687-721.
8. Brydon L, Petit L, de Coppet P, Barret P, Morgan PJ, Strosberg AD, Jockers R: Polymophism and signaling of melatonin receptors. Reprod Nutr Dev. 1999, 39(3):315-324.
9. Reppert S, Godson C, Mahle C, Weaver D, Slaugenhaupt S, Gusella J: Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel (1b) melatonin receptor. Proc. Natl Acad Sci USA. 1995, 92:8734-8738.
10. Reppert S, Weaver D, Ebisawa T, Mahle C, Kolakowski L: Cloning of melatonin-related receptor from human pituitary. FEBS Lett. 1996a, 386:219-224.
11. Reppert S, Weaver D, Godson C: Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. Trends Pharmacol Sci. 1996b, 17:100-102.
12. Morgan P, Barret P, Howell H, Hellinwell R: Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. Neurochem Int.1994, 24:101-146.
13. Poon A, Chow P, Mak A, Pang S: Autoradiographic localization of 2-[125I]iodomelatonin binding sites in the gastrointestinal tract of mammals including humans and birds. J Pineal Res. 1997, 23:5-14.
14. Pozo D, Delgado M, Fernández-Santos J, Calvo J, Gomariz R, Martin-Lacave I, Ortiz G, Guerrero J: Expression of the Mel1a-melatonin receptor mRNA in T and B subsets of lymphocytes from rat thymus and spleen. FASEB J. 1997, 11:466-473.
15. García-Pergañeda A, Guerrero J, Raffi-El-Idrissi M, Paz M, Pozo D, Calvo J: Characterization on membrane melatonin receptor in mouse peritoneal macrophages: inhibition of adenyl cyclase by a pertussis toxin-sensitive G protein. J Neuroimmunol. 1999, 95:85-94.
16. López-González M, Matin-Cacao A, Calvo J, Reiter R, Osuna C, Guerrero J: Specific binding of 2-[^{125}I]iodomelatonin by partially purified membranes of rat thymus. J Neuroimmunol. 1993,45:121-126.
17. Raffi-El-Idrissi M, Calvo J, Pozo D, Harmouch A, Guerrero J: Specific binding of 2-[^{125}I]iodomelatonin by rat splenocytes: characterization and its role on regulation of cyclic AMP production. J Neuroimmunol. 1995, 57:171-178.
18. Jafarian M, Hu Y, Marquette C, Dietrich H, Haour F, Wick G: Interleukin-1 receptor deficiency in brains from NZB autoinmune mouse. J Neuroimmunol. 1994, 53:91-99.
19. Undem B, Riccio M, Weinreich D, Ellis J, Myers A: Neurophisiology of mast cell-nerve interactions in the airways. Int Arch Allergy Immunol. 1995, 107:199-201.
20. Haas H, Schauenstein K: Neuroimmunomodulation via limbic structures: the neuroanatomy of psychoimmunology. Prog Neurobiol. 1997, 51:195-222.
21. Maestroni G, Conti A: Immuno-derived opiods as mediators of the immuno-enhancing and anti-stress action of melatonin. Acta Neurol. 1991, 13:356-360.
22. Calvo J, Raffi-el-Idrissi M, Pozo D, Guerrero J: Immunomodulatory role of melatonin: specific binding sites in human and rodent lymphoid cells. J Pineal Res. 1995, 18:119-126.
23. Devendra C, McLeroy G. Producción de cabras y ovejas en los trópicos. Editorial El Manual Moderno. México, 1986, pp 75-84.
24. Boyun A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Scand J Clin Lab Invest. 1968, 21:51.
25. Sempere T, Urbina M, Lima L. 5-HT$_{1A}$ and ß-adrenergic receptors regulate proliferation of rat blood lymphocytes. Neuroimmunomodulation. 2004, 11:307-315.
26. Banks K, Greenlee A. Lymphocyte subpoblation of the goat: isolation and identification. Am. J. Vet. Res. 1982, 43: 314-317.
27. Lichtensteiger C, Cheevers W, Davis C. CD8$^+$ cytotoxic T lymphocytes against antigenic variants of caprine arthritis-encephalitis virus. J. Gen. Virol. 1993, 74: 2111-2116.

28. Lima L, Schmer C, Urbina M. 8-[^{3}H]Hydroxy-2(Di-n-Propilamino) Tretralin binding sites in goldfish retina. Neurochem Res. 1994, 19(3):249-255.

29. Barlow R. Biodata handling with microcomputers. Elseiver Science Publishers, Amsterdam. 1983.

30. Bylund D, Yamamura H. Methods in receptors binding. In: Methods in neurotransmitter receptor analysis. Raven Press, New York. 1990.

31. Lowry o, Rosenbrough N, Farr A, Randall R. Protein measurement with the folinphenol reactive. J Biol Chem. 1951, 193:265-275.

32. John T, Brown M, Wideman L, Brown G: Melatonin replacement nullifies the effect of light-induced functional pinealectomy on nociceptive rhythm in the rat. Physiol Behav . 1994, 55: 735-739.

33. Sokal R, Rohlf F: Biometría. Principios y métodos estadísticos en la investigación biológica. H Blume Ediciones, Madrid. 1979.

34. Unnerstall J: Computer-assisted analysis of binding data. In: Methods in neurotransmitter receptor analysis. Raven Press, New York. 1990.

35. Scatchard G: The attractions of proteins for small molecules and ions. Ann New York Acad Sci. 1949, 51:660-672.

36. Pelletier J, Bodin L, Hanocq E, Malpaux B, Teyssier J, Thimonier J, Chemineau P: Association between expression of reproductive seasonality and alleles of the gene for Mel(1a) receptor in the ewe. Biol Reprod. 2000, 62(4):1096-101.

37. Gauer F; Masson-Pevet B, Pevet P: Melatonin receptor density is regulated in rat pars tuberalis and suprachiasmatic nuclei by melatonin ifself. Brain Res. 1993, 602(1):153-156.

38. Hill A: The possible effects of the aggregation of the molecules of hemoglobin on its dissociation curves. J Physiol. 1910, 40:4-7.

39. Tenn C, Niles LP: Physiological regulation of melatonin receptors in rat suprachiasmatic nuclei: diurnal rhythmicity and effects of stress. Mol Cell Endocrinol. 1993,98(1):43-48.

40. Laitinen J, Castren E, Vakkuri O, Saavedra J: Diurnal rhythm of melatonin binding in the rat suprachiasmatic nucleus. Endocrinology. 1989, 124: 1585-1587.

41. Reiter RJ, Petterborg LJ, Trakulrungsi C, Trakulrungsi WK: Surgical removal of the olfactory bulbs increases sensitivity of the reproductive system of female rats to the inhibitory effects of late afternoon melatonin injection. J Exp Zool. 1980, 212:47-52.

42. Amano M, Iigo M, Kitamura S, Amiya N, Yamamori K: Changes in melatonin binding sites under artificial light-dark, constant light and constant dark conditions in the masu salmon brain. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2006, 144(4):509-513.

Diseño gráfico

Comunicación visual

Imagen corporativa, libros, revistas, publicaciones, papelería, trípticos, folletos, volantes, encartes, afiches, carpetas, tarjetas de presentación

Teléfonos: (0412) 922.25.68 mayragabriela82@yahoo.com

Validación de una encuesta estructurada sobre alcoholismo

Autores: Nelson Simonovis, Pedro Delgado*, Romano Piras**, Pablo Pulido**, Isabel Llatas***.*

**Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, Centro Médico Docente La Trinidad.*

***Centro Médico Docente La Trinidad*

****Universidad Simón Bolívar.*

Recibido: 24/10/2006 Aceptado: 24/01/2007

Resumen

El propósito de este trabajo fue validar una encuesta estructurada sobre alcoholismo basada en DSMIII. La encuesta fue validada en 107 controles y 86 pacientes, en fase V. Para una prevalencia de 45% el cuestionario fue 98.8 sensible y 98.1 específico con una razón de probabilidad positiva de 52 y negativa de 0.01. Podemos concluir que estamos en presencia de un excelente instrumento que permite diagnosticar o descartar pacientes alcohólicos con fines de investigación clínica y/o epidemiológica.

Palabras claves: Alcoholismo, cuestionario estructurado, validez, índices de exactitud predictiva.

Abstract

The purpose of this study was to validate a structured questionnaire based on DSMIII about alcoholism. The questionnaire was validated in 107 control subjects and 86 phase V patients. For a prevalence of 45% the questionnaire was 98.8 sensitive and 98.1 specific, with a proportion of positive probability of 52 and of negative probability of 0.01. We can conclude that we are in the presence of an excellent tool that allows to diagnose or rule out possible alcoholic patients for clinical and/or epidemiological research.

Key words: Alcoholism, structured questionnaire, validity, predictive accuracy index.

Introducción

El alcoholismo es una enfermedad que por su vasta distribución y consecuencias psico-sociales ha recibido amplia atención, habiéndose efectuado numerosos estudios sobre este tema en diferentes países[1,6]. En Venezuela se ha planteado reiteradamente que existe un serio problema de alcoholismo, pero esto nunca ha sido sustentado por estudios metodológicos válidos, sino sobre la base de indicadores indirectos.

La primera dificultad que plantea todo estudio sobre alcoholismo es el significado médico de la palabra en sí misma. El alcoholismo forma parte de grupo de enfermedades para las cuales no existe ningún "patrón oro" para su diagnóstico y en consecuencia este término puede tener diferentes significados para diferentes personas. Cuando esto sucede en Medicina, usualmente se resuelve la dificultad mediante la elaboración por un grupo de expertos de un conjunto de reglas, conocidas comúnmente como criterios, las cuales permiten observar y expresar los datos clínicos de una manera consistente y reproducible[7]. El "Manual para el Diagnóstico y la Estadística de los Desórdenes Mentales" [8] editado por la Asociación Americana de Psiquiatría, contienen los criterios que permiten el diagnóstico de abuso y dependencia del alcohol. El abuso indica la dependencia psicológica y significa la presencia de un patrón anormal de consumo de alcohol, por lo menos durante un mes, que ocasiona un deterioro social, ocupacional o ambos. La dependencia connota todo lo anterior, pero además con evidencias de tolerancia y/o síndrome de abstinencia. Debido a que la distinción entre el abuso y dependencia es clínicamente poco relevante, comúnmente los médicos usan el término de alcoholismo en su práctica diaria indistintamente, tanto que se trate de un abuso como que se trate de una dependencia del alcohol.

El objetivo principal de este trabajo es estandarizar y validar un cuestionario que hace especial énfasis sobre el uso, abuso y dependencia del alcohol , para que pueda ser aplicado en estudios puntuales en el país

Población y métodos

Criterios utilizados para la elaboracion del cuestionario para la recoleccion de los datos.

Las encuestas constituyen el método más directo y válido para determinar la magnitud del problema de las fármaco-dependencias[9]. Tres tipos de cuestionarios son los más conocidos y usados en los estudios de prevalecía de alcoholismo, a saber (a) el "CAGE", que consta de cuatro preguntas (Cut down, Annoyed, Guilty, eye oponer); (b) el Test de Michigan, que consta de 25 preguntas; y (c) la encuesta DIS "Diagnostic Interview Schedule" (basada en los criterios diagnósticos para alcoholismo del DSM-III)[1,8,10,11]. De estos tres "tests", el

mayor valor científico (de acuerdo a lo previamente señalado), y que además es el cuestionario que más evalúa las diferentes formas de presentación del alcoholismo, es la encuesta DIS, que es la más extensa (32 preguntas).

Por otra parte, siguiendo la sugerencia del Instituto Nacional del Abuso de Drogas de los Estados unidos[12], nosotros también incorporamos a esta encuesta preguntas sobre problemas de salud y fármaco dependencia al tabaco, tranquilizantes y drogas ilícitas, además del alcohol.

Las razones para la incorporación de este tipo de preguntas fueron fundamentalmente las siguientes:

a) Un cuestionario modificado de esta manera permitiría obtener un conocimiento más amplio desde el punto de vista bio-psicosocial de la comunidad, y en consecuencia planificar más integralmente un programa de prevención y detención primaria hacía ella, en lugar de una prevención y rehabilitación del paciente solamente con problemas de alcoholismo.

b) Es de experiencia médica común general, que resulta más conveniente comenzar el diálogo con un entrevistado con preguntas relacionadas con su salud personal, familiar y comunitaria. Iniciar una entrevista con preguntas íntimas, directamente relacionadas con el consumo de alcohol y drogas, podría general rechazo, en lugar de aceptación, y obtenerse resultados falseados.

c) Dado que la institución patrocinante de la encuesta es el Centro Médico docente la Trinidad, CMDLT, (institución relacionada a prestación de salud en general, y no a problemas de alcoholismo en particular, y que además la encuesta se efectúa en una zona geográfica de influencia del CMDLT), se pensó que sería natural para los entrevistados que la encuesta tuviera esta característica, es decir una encuesta de salud, en donde el alcoholismo es considerado como una enfermedad más dentro del contexto general.

Con la finalidad de evitar algunos problemas comunes con este tipo de instrumento, los siguientes puntos fueron también considerados para la elaboración del cuestionario: se evitaron las preguntas que pudieran parecer o resultar ambiguas, pocos comprensibles, técnicas, hipotéticas, muy largas, complejas, con insuficiente número de categorías, con superposición de intervalos, muy detallados, inespecíficas, o las que no preguntaban exactamente por la información que se deseaba obtener. Además se elaboraron algunas

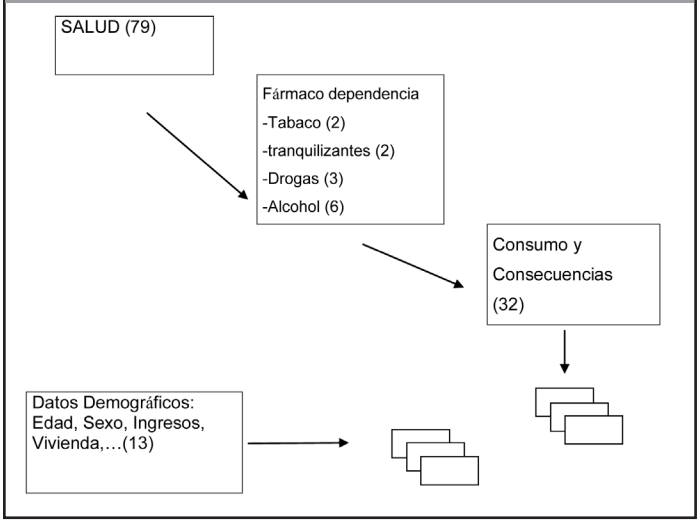
tarjetas, listando las posibles contestaciones, con las finalidades de facilitar la respuesta al entrevistado y ahorrar tiempo y dificultad al entrevistador.

Estructura del cuestionario

El cuestionario quedó conformado por cuatro bloques: siete preguntas sobre salud, trece sobre fármaco dependencia incluyendo alcohol), treinta y dos sobre consumo y consecuencias del uso y abuso del alcohol y trece sobre datos demográficos del encuestado. Esto está resumido en el esquema siguiente.

Estructura del Cuestionario

Preguntas sobre:



Un diagrama de flujo o algoritmo para la secuencia de preguntas, sirvió como introducción y referencia para los entrevistadores codificadores, todo ello para mejorar su comprensión de cómo estaba estructurado el cuestionario y facilitar su administración correcta.

Categorias de consumidores de alcohol

Tal como ya se mencionó, los criterios de clasificación para establecer las categorías de consumidores de bebidas alcohólicas, están basadas esencialmente en los parámetros definidos en el DSM-III y por la Organización Mundial de la Salud[13].

Estos parámetros son:
Consumo patológico del alcohol (si/no)

Consecuencias sociales y/o laborales (si/no)

Duración (menor/mayor de un mes).

El "consumo patológico" de alcohol se basa en que la persona debe cumplir con uno o más de los siguientes criterios:

- Necesidad de consumo diario de alcohol para funcionar adecuadamente.
- Inhabilidad para reducir o parar el consumo de alcohol.
- Esfuerzo repetido para tener períodos temporales de abstinencia.
- Restringir el consumo de alcohol a sólo ciertos períodos del día.
- Intoxicación continua, de por lo menos de dos días.
- Consumo de grandes cantidades (una o más botellas de licor o su equivalente) de una sola vez.
- Períodos de amnesia para hechos ocurridos durante la intoxicación.
- Continuar bebiendo a pesar de que ello empeore otra enfermedad que se padece por el abuso de alcohol.
- Tomar alcohol bajo otra forma que la de bebida alcohólica.

En cuanto a las “consecuencias sociales y/o laboras”, los criterios son:

-Violencia
-Ausentismo laboral
-Pérdida del empleo
-Dificultades legales (arresto, accidentes viales, etc)
-Discusiones familiares y/o con amistades

Las categorías de consumidores de bebidas alcohólicas son las siguientes:
Abstemios: no consume bebidas alcohólicas.

Consumidor Social: Consume bebidas alcohólicas, pero sin hacer uso patológico de las mismas.

Consumidor riesgoso: Hace consumo patológico del alcohol, pero de duración menor de un mes y sin consecuencias sociales o laborales.

Consumidor disfuncional: hace consumo patológico de duración superior al mes, pero sin consecuencias sociales y/o laborales, o bien duración menor al mes, pero con consecuencias laborales y/o sociales.

Alcohólico. Esta categoría comprende a:

Abusador: Hace consumo patológico con consecuencias sociales y/o laborales durante por lo menos un mes.

Dependencia: Además de abusar de las bebidas alcohólicas, presenta síntomas de tolerancia y/o abstinencia.

Los Criterios de tolerancia y abstinencia utilizados fueron:
Tolerancia: Necesidad de aumentar marcadamente la cantidad de alcohol a ingerir para lograr el efecto deseado, o la disminución marcada del efecto con el uso regular de la misma cantidad.

Síndrome de abstinencia: desarrollo de temblores y malestar como consecuencia de parar o reducir la ingesta de alcohol.

En resumen, las cinco categorías de consumidores de bebidas alcohólicas que se emplea en este estudio, corresponden a las siguientes características:

Criterios de clasificación

Categoria	Consumo alcohol		Consecuencias sociales y/o laborales	Duracion igual/mayor un mes
	NO PAT.	PAT.		
Abstemio	-	-	-	-
C. Social	+	-	-	-
C. Riesgoso	+	+	-	-
C. Disfunc.	+	+	+ -	- +
Alcoholico	+	+	+	+

Validación de la encuesta

Esta etapa fue necesaria para detectar la sensibilidad y la especificidad del instrumento, antes de su aplicación al estudio, para saber cuán útil es la encuesta para diferenciar los alcohólicos de sus controles normales y de los consumidores de alcohol en sus diferentes categorías. Para ello utilizamos una tabla de contingencia o matriz de decisiones, que está basada en el teorema de Bayes[14]. Para nuestro estudio dicha tabla quedo configurada de la siguiente manera:

Tabla de contingencia o matriz de decisiones

Resultado de la encuesta (para el diagnostico de alcoholismo)	Estado de la enfermedad		
	Alcoholicos	No Alcoholicos	Total
Positivo	A	B	A+B
Negativo	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	N

A partir de esta tabla, la exactitud predicativa fue expresada en seis índices: sensibilidad, especificidad, valor predicativo positivo, valor predicativo negativo, razón de probabilidad positiva y razón de probabilidad negativa, además de la prevalecía o valor pre-test. La sensibilidad (verdaderos positivos) fue expresada como A/(A+C) y respondió la pregunta ¿Sí el paciente era alcohólico, cuál era la posibilidad de que el cuestionario fuera positivo?. La especificidad (verdaderos negativos) fue expresada como D/(B+D) y respondió la pregunta: ¿si los pacientes no eran alcohólicos, cuál era la posibilidad de que el cuestionario si el cuestionario fuera negativo?. En la práctica clínica otras dos preguntas son consideradas importantes: la primera es: ¿sí el cuestionario es positivo, cuál es la probabilidad de que el paciente sea alcohólico?. La segunda pregunta es: ¿sí el cuestionario resultara negativo, cuál es la posibilidad de que el paciente no fuera alcohólico?. Los índices que responden a estas dos últimas preguntas son: el valor predicativo-positivo, representado por A/(A+B), y el valor predicativo negativo, representado por D/(C+D), como así mismo la razón de probabilidad positiva, obtenida al dividir la sensibilidad por (1-especificidad) y la razón de probabilidad negativa, expresada como: (1-sensibilidad)/especificidad. Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predicativo positivo y valor predicativo negativo se expresaron en porcentaje, teniendo cada uno un valor máximo de 100%, mientras que los valores de razón de probabilidad positiva y razón de probabilidad negativa se expresaron como mayores de uno o menores de uno. Las prevalecías fueron expresadas en su forma acostumbrada de porcentaje.

Análogamente a las frases usadas para la evaluación de una nueva droga, cinco fases han sido descritas para determinar la eficacia de cualquier prueba utilizada con fines diagnósticos. Las cinco fases se diferencian por la estructura de los estudios utilizados en cada fase y por la dificultad progresivamente creciente que la prueba debe recibir[14]. Como esta secuencia no es rígida, en nuestro trabajo la encuesta fue probada en fase V, de una manera similar a un ensayo clínico controlado.

Para lograr esto, se calculó primero el tamaño de la muestra necesaria para la validación, de acuerdo a la fórmula citada en la referencia[15]. Para resolver dicha ecuación, nosotros asumimos una certeza de 0,90, un error alfa de 0,05, un error beta de 0,20, y una diferencia entre alcohólicos y no alcohólicos de no más de 20%. Bajo estas condiciones, N resultó igual a 80, es decir, era necesario validar el cuestionario con una población de 80 pacientes alcohólicos y 80 pacientes no alcohólicos, es decir un total de 160 encuestas. En el presente estudio el cuestionario fue validado con un total de 193 pacientes, de los cuales 107 fueron controles y 86 fueron

pacientes, o sea una muestra aún más amplia que la arriba calculada. Los pacientes provinieron de la Consulta Externa de Alcoholismo del Hospital Universitario de Caracas, de la Sociedad de Alcohólicos Anónimos y del Departamento de Medicina del Hospital Universitario. La población de sujetos controles y abstemios provinieron respectivamente de personas conocidas, y pertenecientes desde la infancia a la secta protestante adventista.

Todos los pacientes fueron evaluados al azar y a ciegas por dos residentes del Postgrado de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas. Los resultados de esta validación fueron expresados mediante los índices ya explicados.

Resultados

Las tablas 1 y 2 muestran los resultados de la validación del cuestionario en su aspecto principal, es decir su validez como instrumento para la detección de alcoholismo. Como puede observarse en la tabla 1 se obtuvieron 105 resultados negativos con los 107 controles y 85 resultaron positivos con los 86 pacientes utilizados para el estudio de validación.

Resultados obtenidos con la validacion del cuestionario
De tal manera que un valor pre test de 45% se encontró una sensibilidad y especificidad superior a 98% y un valor predictivo de 97.7% y negativo 99.1% (tabla 2). Esto representa una razón de probabilidad positiva de 52% y de probabilidad negativo de 0.01%. Todo lo cual indica que estamos en presencia de un instrumento de elevados índices de exactitud predictiva.

Tabla 1

Encuestas	Controles N=107	Pacientes N= 86	Total
Negativas	105	1	106
Positivas	2	85	87

Tabla 2. Validacion del cuestionario

N. pre test, indices de ex. predict. 95% de I. de confianza (1)		
Cuestionario	193	
Valor pre test	0.45	
Sensibilidad	98.8	93.96 - 99.97
Especificidad	98.1	92.96 - 99.76
val. pred. positivo	97.7	91.94 - 99.72
val. pred. negativo	99.1	94.55 - 99.97
razon de prob. positiva	52	
razon de prob. negativa	0.01	

(1) Tablas cientificas Geigy: limites de confianza exactos para proporciones. publicadas por ciba, 1982.

Tabla 3. Resultados comparativos con otros cuestionarios

Prueba	C.A.G.E.	BriefMAST	Entrevista extructurada
S	66	55	98.8
E	98	99	98.1
Vp+	97	97	97.7
Vp-	78	73	99.1

Discusion

Al analizar la tabla 3 apreciamos que la entrevista estructurada presenta la ventaja significativa de ser más sensible (98.8% en relación a los tradicionalmente aceptados (C.A.G.E 66% y Brief MAST 55%), con similar especificidad. A pesar de ser un excelente cuestionario para diagnosticar o descartar pacientes alcohólicos, es de escasa aplicabilidad clínica por lo extenso de su contenido. Esta limitación motivó la publicación del trabajo: Alcoholismo: Un nuevo Cuestionario breve Diagnóstico, por los mismos autores[16].

La comparación fidedigna con otros cuestionarios fue posible debido al diseño, metodológico en fase V[7] que, permitió el calculo del tamaño mínimo de la muestra para evitar los errores tipo I y II y la inclusión de todo el espectro de casos y controles.

Aunque la entrevista estructurada no niega, ni afirma inequívocamente la presencia de alcoholismo, permite al menos con una probabilidad de 98% detectar a quienes hacen uso patológico del alcohol, identificando a aquellos pacientes que constituyen una población a riesgo que ameritan una intervención terapéutica.

Podemos concluir que estamos en presencia de un excelente instrumento que permite diagnosticar o descartar pacientes alcohólicos con fines de investigación clínica y/o epidemiológica, sin subjetividad en la interpretación de las preguntas y respuestas por parte del paciente y el clínico, objetivando así los resultados.

Referencias

Alcohol and alcoholism. In: Harrison's Principles of Internal Medicina (11th,Ed.) New York, McGraw-Hill Book Co., pp. 2106-2111 (1987)

Medicina, M., Tapia, C.R., Rascon, M.E. Situación epidemiológica del abuso de drogas en México. Boletín de la OPS 107:475-484 (1989).

Galvis, Y.T, Murrele, L. Consumo de sustancias que producen dependencia en Colombia. Boletín de la OPS 107: 485-494 (1989)

Murrillo, E.A. Abuso de drogas en Costa Rica. Recopilación de varios estudios. Boletín de la OPS 107: 510-513 (1989).

Aguilar, E. Prevalecía del uso indebido del alcohol, tabaco y drogas en la población ecuatoriana. Boletín de la OPS 107:510-513 (1989).

Miguel, H.A. Información epidemiológica sobre el uso indebido de sustancias psicoactivas. Algunas estrategias aplicadas en Argentina. Boletín de la OPS 107:541-560 (1989).

Feinstein, A.R. Clinical biostatistics. XLV. The purpose and function of criteria. Clin. Pharmacol. Therap. 24Ñ 479-482 (1978).

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual de of mental disorders, 3rd. edition, Washington, DC, (1980).

Kozel, N. J. Epidemiología del abuso de drogas en los Estados Unidos de América, resumen de métodos y observaciones. Boletín de la OPS 107: 531-540 (1989)

Selzer, M.L. The Michigan alcoholism screening test: the quest for a new diagnostic instrument. Amer. J. Psychiatr. 127: 89-94 (1971).

Ewing J. A. Detecting alcoholism: the CAGE questionnaire. JAMA 252:1905-1907 (1984)

National Institute on Drug abuse. National household survey on drug abuse population estimates. NIH, Bethesda, Ma. (1985).

World Health Organization.Bull.O.M.S.Memoranda,50(2)225-242 (1981).

Ransohoff, D.F. Feinstein, A.R. Problems of spectrum and bias in evaluationg the efficacy of diagnostic tests. N. Engl. J. Med, 299: 926-930 (1978)

Nierenber A.A. Feinstein, A.R. How to evaluate a diagnostic marker test. J. Amer. Med. Assoc. 259: 1699-1702 (1978).

Simonovis, N., Piras R., Delgado P., Pulido P., Llatas I., Alcoholismo: Un nuevo cuestionario breve diagnóstico. Med. Intern.10(3):105-109 (1994).

Actividad de la enzima antioxidante

superóxido dismutasa y niveles de cobre y zinc en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Alfonso Bravo[1a], Sylvia Araujo[1a], Maria Eugenia Vargas[2b], Johan Mesa[1c], Aida Souki[2a], Valmore Bermúdez[2], Clímaco Cano[2d]
[1]Laboratorio de Investigación y Desarrollo en Nutrición.
[2]Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez".
Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.
Trabajo financiado por proyecto CONDES #355-2000.
Correspondencia a: Alfonso Bravo. Dirección: Calle 92 No 9-36, Veritas. Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. Teléfono: 0058-261-7353239 , 0058-4146372001 . Fax: 0058-261-7597279. E-mail: arbravo@gmail.com.

[a] *Biólogo*
[b] *Bioanalista*
[c] *Técnico en Química*
[d] *Farmacólogo*

Recibido: 10/02/2007 Aceptado: 02/04/2007

Resumen

Los seres vivos han desarrollado diversos mecanismos moleculares, donde participan antioxidantes enzimáticos y cofactores minerales, los cuales permiten la estabilización de estas especies reactivas y ofrecen protección contra sus efectos dañinos. Se ha determinado que en la diabetes existe una mayor producción de radicales libres, razón por la cual el objetivo del presente estudio fue determinar la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD) y su relación con los niveles de cobre (Cu) y zinc (Zn) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Fueron tomadas muestras sanguíneas en ayuno de 34 pacientes diabéticos y 30 sujetos no diabéticos (controles), para medir la actividad de la Cu /Zn-SOD eritrocitaria y cuantificar Cu y Zn en suero y eritrocitos, mediante métodos espectrofotométricos. Los pacientes con DM2 presentaron una actividad de la Cu /Zn-SOD significativamente inferior (1839±101 U/g Hb) a los controles (2573±161 U/g Hb) ($p<0,05$). En diabéticos, los niveles de cobre sérico (59,50±6,02 µg/dL) y eritrocitario (1,76±0,14 µg/g Hb) fueron significativamente mayores que en los controles (55,45±5,80 µg/dl y 1,27±0,13 µg/g Hb) ($p<0,05$). El Zn sérico en diabéticos (119,59±6,73 µg/dl) fue significativamente bajo en comparación con los controles (134,74±9,43 µg/dl), pero los diabéticos tenían más Zn en eritrocitos (39,13±1,05 µg/g Hb) que los controles (31,62±1,75 µg/g Hb) ($p<0,05$). La actividad de la Cu /Zn-SOD sólo se correlacionó positivamente con el Zn sérico en controles ($r=0,712$; $p<0,05$). Los resultados sugieren que los pacientes con DM2 presentan una alteración en el sistema de defensa antioxidante endógeno mediado por la SOD y sus cofactores.

Palabras claves: Diabetes mellitus tipo 2, superóxido dismutasa, cobre, zinc.

Abstract

Living beings have developed diverse molecular mechanisms, including enzymatic antioxidants and their mineral cofactors, which allow for the stabilization of these reactive species in order to offer protection against their damaging effects. An elevated production of free radicals has been associated with diabetes. The objective of this study was to determinate the activity of the enzyme superoxide dismutase (SOD) and its relations with the levels of copper (Cu) and zinc (Zn) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). Fasting blood samples were taken in 34 diabetics and 30 non diabetic subjects (controls), with the purpose of measuring the erythrocyte activity of Cu/Zn-SOD, as well as to quantify serum and erythrocyte Cu and Zn with spectrophotometric methods. The SOD activity in patients with DM2 was significantly lower (1839±101 U/g Hb) than in controls (2573±161 U/g Hb) ($p<0.05$). Copper levels in diabetic serum (59.50±6.02 mg/dL) and erythrocyte (1.76±0.14 µg/g Hb) were significantly higher than in controls (55.45±5.80 mg/dL and 1.27±0.13 µg/g Hb) ($p<0.05$). Serum Zn in diabetics (119.59±6.73 mg/dL) was significantly lower than in controls (134.74±9.43 mg/dL), but the diabetics had higher Zn in erythrocyte (39.13±1.05 µg/g Hb) than the controls (31.62±1.75 µg/g Hb) ($p<0.05$). A significant positive correlation between Cu/Zn-SOD activity and serum Zn ($r=0.712$, $p<0.05$) was only found in controls. These results suggest that the patients with DM2 present an alteration in the endogenous system of antioxidant defences mediated by the SOD and its cofactors.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, superoxide dismutase, copper, zinc.

Introducción

La diabetes mellitus es un estado crónico de hiperglicemia que afecta alrededor de 124 millones de personas en el mundo[1]. Aún cuando existen varios tipos de diabetes, cerca del 90% de las personas afectadas presentan la tipo 2 (DM2), conocida comúnmente como diabetes mellitus no dependiente de insulina. Estos pacientes por lo general son obesos, cursan con elevados niveles de insulina plasmática, resistencia a la insulina y usualmente deficiencia relativa de esta hormona[2].

En la diabetes, se producen una serie de cambios metabólicos que ponen de manifiesto una mayor producción de especies reactivas del oxígeno (ERO), también llamadas radicales libres[3]. Las mismas, son átomos o moléculas que en su estructura atómica presentan un electrón desapareado o impar en el orbital externo, dándole una configuración espacial que genera una alta inestabilidad, reaccionando y alterando a la vez las funciones de diferentes biomoléculas incluyendo carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos[4]. El desbalance en la producción de ERO y las defensas antioxidantes, provoca un daño conocido como estrés oxidativo, que lleva a una variedad de cambios fisiológicos y bioquímicos, tales como glicosilación de proteínas, peroxidación lipídica y autoxidación de la glucosa, los cuales provocan el deterioro y muerte celular[5,6].

Dada la alta reactividad de las ERO, los seres vivos han desarrollado diversos mecanismos eficientes que permiten la estabilización, eliminación y protección contra sus efectos dañinos[7]. Entre estos mecanismos se destacan enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GPX), las cuales requieren para su actividad biocatalítica de ciertos elementos minerales que actúan como cofactores[8,9]. Resultados experimentales sustentan la hipótesis de una relación directa entre los niveles de minerales y la actividad de las enzimas antioxidantes[10]. Particularmente la SOD requiere de cobre (Cu) y Zinc (Zn) como cofactores, los cuales, además de su capacidad antioxidante, desempeñan otras importantes funciones a nivel celular, relacionados con la inmunidad, maduración sexual, expresión de información genética, producción de energía, entre otras[11].

En los pacientes diabéticos se han encontrado deficiencias dietéticas de minerales y vitaminas, por lo que actualmente existe un mayor interés en el control metabólico desde el punto de vista nutricional[12,13]. Además, existen estudios recientes que han demostrado que esta patología conlleva a alteraciones del metabolismo de ciertos minerales encontrados en cantidades trazas en la sangre[14,15]. Sin embargo, debido a los resultados contradictorios sigue en discusión el papel de la diabetes en el estado mineral del Cu y Zn[16,17] y su efecto en la actividad de enzimas antioxidantes.

Por todo lo antes expuesto, se consideró importante determinar la actividad de la enzima antioxidante SOD y su relación con los niveles séricos y eritrocitarios de sus cofactores Cu y Zn en pacientes diabéticos tipo 2, a fin de contribuir con la búsqueda de nuevos sensores metabólicos, que permitan pronosticar y diagnosticar la diabetes. Así como también, junto a otros medios diagnósticos específicos, permita evaluar las consecuencias de la excesiva producción de radicales libres en la enfermedad.

Materiales y métodos

Se estudió una muestra de 34 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, los cuales asistieron a la consulta del Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr. Félix Gómez”, ubicado en la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela, con un tiempo de evolución de la enfermedad de 5-10 años, sin patologías asociadas ni complicaciones de la diabetes. La selección de los mismos fue realizada en forma aleatoria, incluyendo pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 34 y 59 años que cumplieran con los criterios anteriores. Con propósitos comparativos, fueron evaluados 30 individuos sin historia de diabetes mellitus (grupo control). Se excluyeron todos los sujetos que estuvieran consumiendo suplementos antioxidantes al menos un mes previo a la toma de las muestras sanguíneas. Para realizar una valoración antropométrica de los voluntarios, se registró el peso, la talla y se calculó el índice de masa corporal (IMC). En todos los procedimientos efectuados se siguieron las normas de la Segunda Declaración de Helsinki para la investigación con seres humanos.

Fueron colectadas muestras de sangre de los pacientes diabéticos y controles por venopunción en el área antecubital, realizada en horario matutino y previo ayuno de 12 horas. Se dispensó un volumen adecuado de sangre en tubos químicamente limpios sin anticoagulante para la separación del suero y en tubos con heparina o EDTA, para obtener sangre completa.

Determinaciones bioquímicas. Se determinó la glicemia basal (mg/dl), colesterol total (mg/dl), triacilglicéridos (mg/dl) y colesterol asociado a las HDL (mg/dl), según métodos enzimáticos normalizados (Human, Gesselschalt, Alemania). Adicionalmente, se midió la fracción de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en los pacientes diabéticos, empleando un sistema basado en la separación de esta molécula por cromatografía de afinidad con derivados del ácido borónico (NycoCard™ HbA1c, Primus Corp, USA). La concentración total de hemoglobina se cuantificó mediante el método de la cianometahemoglobina (Wiener Lab., Argentina).

Ensayos de actividad enzimática. La actividad de la enzima Cu/Zn-SOD fue medida en los lisados de eritrocitos, preparados dentro de las 4 h siguientes a la venopunción. Se centrifugó un volumen de 500 µl de sangre heparinizada a 1000 g por 10 minutos para separar el plasma. La capa sobrenadante fue retirada y los eritrocitos se lavaron tres veces con solución salina fría (9,0 g/l de NaCl). Se produjo hemólisis agregando 4 volúmenes de agua desionizada fría. Los hemolisados fueron ultracongelados a -80ºC en alícuotas de 500 µl, para su posterior análisis. Se utilizó un kit comercial basado en un método espectrofotométrico (Bioxytech® SOD-525™, Oxis Research, USA). La actividad específica fue medida a una longitud de onda de 525 nm, previa extracción de la enzima con una mezcla de etanol/cloroformo 62,5/37,5 (v/v). Los resultados fueron expresados en U/g de hemoglobina.

Cuantificación de minerales. Se realizaron determinaciones de cobre y zinc tanto en suero como en lisado de eritrocitos, los cuales fueron sometidos a digestión en bombas tipo Parr [(18)], con ácido nítrico (HNO_3) concentrado. Las muestras digeridas se analizaron por espectrofotometría de absorción atómica, en un equipo Perkin Elmer 3100 calibrado a 324,8 nm (Cu) y 213,9 nm (Zn). Las concentraciones de los minerales

fueron expresadas en µg/dl en suero ó µg/g de hemoglobina. Se valoró la exactitud y precisión de la técnica empleando muestras de materiales de referencia (tejido de hoja de melocotón NIST 1547, tejido de ostra NIST 1566a, USA).

Análisis Estadístico. Se comprobó la distribución normal de los datos obtenidos mediante el test "W" de Shapiro-Wilks. Los resultados fueron expresados como el promedio ± el error estándar. Se aplicó el test "t" de Student, con la finalidad de estudiar diferencias entre el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y controles. El coeficiente de correlación de Pearson fue usado para investigar asociaciones entre la actividad enzimática de la Cu /Zn-SOD y los niveles de minerales. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p<0,05. Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SPSS 10.0.

Resultados

La Tabla 1 muestra las características clínicas-bioquímicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y los controles evaluados en el presente estudio. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la edad, IMC, colesterol total y HDL-colesterol. La glicemia basal y los triacilglicéridos fueron significativamente mayores en los diabéticos en comparación con los controles (p<0,05).

Tabla 1. Características clínicas - bioquímicas de los pacientes diabéticos y controles

	Diabéticos	No diabéticos
Edad (años)	56 ± 1	52 ± 3
Sexo (M/H)	18/16	20/10
IMC (kg/m2)	28 ± 2	29 ± 1
Glicemia basal (mg/dl)	174 ± 12 *	85 ± 3 *
Colesterol total (mg/dl)	230 ± 20	226 ± 11
Triacilglicéridos (mg/dl)	352 ± 94 *	225 ± 35 *
HDL-colesterol (mg/dl)	38 ± 5	39 ± 4
Hemoglobina glicosilada (%)	12 ± 1	-

* p<0,05 "t" de Student. Sexo: M: Mujeres/H: Hombres.

En la Tabla 2 se presentan los resultados sobre la actividad de la enzima superóxido dismutasa, los niveles de cobre y zinc para los grupos en estudio. Los pacientes diabéticos presentaron una actividad de Cu/Zn-SOD significativamente inferior a los controles (p<0,05). En los diabéticos, los niveles de cobre en suero y eritrocitos fueron significativamente mayores que en los controles (p<0,05). La concentración sérica de Zn y la relación Cu/Zn en los diabéticos fueron significativamente bajas en comparación con los controles, pero los eritrocitos de los diabéticos contenían más Zn que los controles (p<0,05).

Tabla 2. Actividad de la enzima superóxido dismutasa y niveles de cobre y zinc en pacientes diabéticos y controles

	Diabéticos	No diabéticos
SOD (U/g Hb)	1839 ± 101 *	2573 ± 161 *
Cu sérico (µg/dl)	59,50 ± 6,02 *	55,45 ± 5,80 *
Zn sérico (µg/dl)	119,59 ± 6,73 *	134,74 ± 9,43 *
Cu/Zn sérico	0,62 ± 0,08 *	0,74 ± 0,19 *
Cu eritrocitario (µg/g Hb)	1,76 ± 0,14 *	1,27 ± 0,13 *
Zn eritrocitario (µg/g Hb)	39,13 ± 1,05 *	31,62 ± 1,75 *

* p<0,05 "t" de Student.

La Tabla 3 muestra el análisis de correlaciones entre la actividad de la superóxido dismutasa y los niveles de minerales en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y controles. Sólo se encontró una significativa correlación positiva entre la actividad de la SOD y Zn sérico en los controles (r=0,712; p<0,05).

Tabla 3. Correlaciones entre la actividad de la enzima superóxido dismutasa y los niveles de cobre y zinc en pacientes diabéticos y controles.

	Diabéticos		No diabéticos	
	r *	p **	r *	p **
SOD-Zn sérico	-0,271	NS	0,712	<0,05
SOD-Cu sérico	-0,210	NS	0,334	NS
SOD-Zn eritrocitario	-0,243	NS	0,270	NS
SOD-Cu eritrocitario	0,209	NS	-0,249	NS

* Coeficiente de correlación de Pearson. ** Significancia. NS: No significativo.

Discusión

En la diabetes se producen una serie de cambios que de forma indirecta indican la existencia de un marcado estrés oxidativo, debido al incremento en la formación de radicales libres del oxígeno y la disminución de los niveles plasmáticos e intracelulares de los antioxidantes[19,21]. El propósito de este estudio fue determinar la actividad de la enzima antioxidante SOD y su relación con los niveles de sus cofactores cobre y zinc en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Los resultados permitieron evidenciar en el grupo de pacientes diabéticos una actividad significativamente disminuida de la enzima SOD, en comparación a los controles, lo que concuerda con los trabajos de Vergaray[22], Gugliucci[23] y Bhatia[24], realizados en diabéticos crónicos. Se ha demostrado que la actividad baja de esta enzima es consecuencia de los elevados niveles de peróxido de hidrógeno producido durante la reacción, que inhiben a la enzima por retroalimentación negativa[25,27]. En efecto, se ha observado que inicialmente se produce un incremento de la SOD , como respuesta a la elevada generación del anión superóxido ($O_2^{\bullet}$) en la célula y su eliminación por la enzima; sin embargo, la intensa producción de este radical por un tiempo prolongado, agota la estimulación de la actividad enzimática, ya que el producto de la reacción puede inhibirla.

Algunos estudios han fallado en demostrar diferencias en la actividad de la SOD entre diabéticos y no diabéticos[28]. Otros por el contrario, han encontrado en estos pacientes, una actividad elevada de la enzima SOD; pudiendo dicho incremento estar asociado con el desarrollo de complicaciones de la diabetes como las retinopatías[29] y enfermedades cardiovasculares[30]. La razón de la inconsistencia en los resultados, puede deberse a la heterogeneidad de los pacientes diabéticos, relacionado con la edad, diferencias raciales y a procesos inflamatorios que no se tomaron en consideración en el momento de la toma de muestras, además de la diversidad de protocolos de investigación y al uso de diferentes métodos para la determinación de la actividad enzimática.

Por otro lado, los diabéticos evaluados presentaron valores elevados de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), lo cual evidencia en estos pacientes un pobre control metabólico de la en-

fermedad, que podría a su vez contribuir en la disminución de la actividad de la SOD por glicosilación de la enzima[22,31]. El descontrol de la glicemia conduce al incremento de la velocidad de los procesos de glicosilación y oxidación de lípidos y proteínas, lo que provoca cambios conformacionales de estas macromoléculas y por lo tanto el deterioro de sus funciones[19].

Con respecto a la concentración de minerales (Cu y Zn), a diferencia de lo reportado por Chen y col.[32], se encontró que los pacientes diabéticos presentaron niveles de cobre séricos y eritrocitarios significativamente más elevados que los controles, lo que concuerda con estudios previos[33]. Además, se ha reportado que los niveles de cobre plasmático están más elevados en aquellos pacientes diabéticos que presentan complicaciones[34]. En este sentido, se ha establecido la hipótesis de que las alteraciones en el metabolismo del cobre contribuyen a la progresión de las patologías relacionadas con la diabetes, debido a que las proteínas glicosiladas presentan una mayor afinidad por los metales de transición como el cobre[35].

Cuando se evaluaron los niveles séricos de zinc, estos resultaron significativamente bajos en los diabéticos, lo cual se corresponde con la mayoría de las investigaciones realizadas con diabéticos tipo 1[36] y tipo 2[12,37], aunque difieren de otros estudios[16,17]. Esta aparente hipozincemia puede ser el resultado de pérdida urinaria, de disminución en la absorción intestinal de este mineral, o de ambas condiciones[38,39]. La disminución en los depósitos tisulares de Zn es otro hallazgo concurrente en los pacientes diabéticos, pero no está claro aún si es debido a la hiperzincuria, a un evento independiente relacionado al efecto de la insulina o a la hiperglicemia, con la resultante disminución del Zn corporal total y la eventual disminución sérica de zinc[40].

Esta menor concentración de Zn en los diabéticos, podría también reflejar un incremento en la entrada de este mineral al eritrocito, como un mecanismo compensatorio debido a la mayor utilización del mismo en los sistemas antioxidantes de estas células, lo que se sustenta con nuestros resultados, donde se evidenciaron niveles de zinc eritrocitario significativamente elevado en los pacientes diabéticos. Por otro lado, el análisis de la relación Cu/Zn en suero, permitió evidenciar en los pacientes diabéticos un valor significativamente menor en comparación con los controles, contrario a los reportado por otros autores que han señalado un aumento de esta relación en diabetes mellitus tipo 2[41].

Varios estudios comprueban la hipótesis de una relación directa entre los niveles de cobre, zinc y la actividad de la SOD en individuos sanos y con diferentes patologías[42,44], pero los reportes en diabéticos son escasos. A pesar de que ésta es una enzima antioxidante de primer orden que requiere de Cu y Zn para su actividad, los niveles bajos de la misma detectados en los diabéticos del estudio no están directamente relacionados con las variaciones encontradas en los niveles séricos y eritrocitarios de estos elementos traza, sino que pueden corresponder principalmente al efecto de la glicosilación sobre la actividad enzimática.

Generalmente, se asocia la depleción en la SOD con una inadecuada disponibilidad de Zn y Cu en los eritrocitos para la función de esta enzima, pero sorprendentemente el contenido de ambos minerales fue más elevado en los eritrocitos de los diabéticos, lo que a su vez permite explicar la tendencia observada en este grupo hacia correlaciones negativas entre la actividad de SOD y los niveles de estos minerales. Por otro lado, en los sujetos no diabéticos el Zn sérico se correlacionó positivamente con la actividad de SOD; sin embargo, Agte y col.[45] reportaron en sujetos sanos una correlación inversa entre la actividad de la SOD y la captación de Zn por los eritrocitos.

La investigación realizada sugiere que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presentan una alteración en el sistema de defensa antioxidante endógeno mediado por la SOD y sus cofactores. Los resultados de este estudio aportan información de referencia a nivel local, además la posibilidad de aplicar los conocimientos generados, a fin de evitar o retardar la aparición de las complicaciones crónicas de la diabetes en terapias específicas con la enzima y/o la suplementación de minerales.

Referencias

King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21: 1414-1431.

Bonow R, Eckel R. Diet, obesity and cardiovascular risk. N Engl J Med 2003; 348: 2057-2058.

Villa-Caballero L, Nava-Ocampo A, Frati-Munari A, Ponce-Monter H. Oxidative stress. Should it be measured in the diabetic patient? Gac Med Mex 2000; 136: 249-256.

Rodríguez JM, Menéndez JR, Trujillo Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. Rev Cubana Med Milit 2001; 30: 36-44.

Seghrouchni I, Drai J, Bannier E, Riviere J, Calmard P, Garcia I, et al. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. Clin Chim Acta 2002; 321: 89-96.

Opara EC. Role of oxidative stress in the etiology of type 2 diabetes and the effect of antioxidant supplementation on glycemic control. J Investig Med 2004; 52: 19-23.

Betteridge D. What is oxidative stress? Metabolism 2000; 49: 3-8.

Omar B, Flores S, Mcco'rd, J. Superoxide dismutase: pharmacological developments and applications. Adv. Pharmacol 1992; 23: 109-161.

Romero E, Bosch M, Romero M, Jareño E, Romero B, Marín N, et al. Lipid peroxidation and antioxidants in human disease. Environmental Health Perspectives 1998; 106: 1229-1233.

Podracka L, SAsinka M, Racz O, Sipulova A, Cayova E, Horska M, et al. Relation between metabolism of trace elements and the antioxidant defense system in chronic nephropathies. Cas Lek Cesk 1999; 138: 337-339.

Czajka-Narins D. Minerales. En: Mahan K, Escott S, Stump MR, ed. Nutrición y Dietoterapia de Krause. Ciudad de México: Editorial Mc Graw Hill, 1998; 109-128.

Faure P. Protective effects of antioxidant micronutrients (vitamin E, Zinc and selenium) in type 2 diabetes mellitus. Clin Chem Lab Med 2003; 41: 995-998.

Parmet S, Lynm C, Glass RM. JAMA patient page. Weight gain and diabetes. JAMA 2004; 292: 998.

Disilvestro RA. Zinc in relation to diabetes and oxidative disease. J Nutr 2000; 130:1509-1511.

Ekmekcioglu C, Prohaska C, Pomazal K, Steffan I, Schernthaner G, Marktl W. Concentrations of seven trace elements in different hematological matrices in patients with type 2 diabetes as compared to healthy controls. Biol Trace Elem Res 2001; 79: 205-219.

Ruiz C, Alegria A, Barbera R, Farre R, Lagarda J. Selenium, zinc and copper in plasma of patients with type 1 diabetes mellitus in different metabolic control states. J Trace Elem Med Biol 1998; 12: 91-95.

Zargar AH, Shah NA, Masoodi SR, Laway BA, Dar FA, Khan AR, et al. Copper, zinc, and magnesium levels in non-insulin dependent diabetes mellitus. Postgrad Med J 1998; 74: 665-668.

Okamoto K, Fuwa K. Low contamination digestion bomb method using teflon double vessel for biological materials. Anal Chem 1984; 56: 1750-1760.

Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. Diabetes 1991; 40: 405-412.

Majchrzak A, Zozulinska D, Wierusz-Wysocka B. Evaluation of selected components in antioxidant systems of blood in patients with diabetes. Pol Merkuriusz Lek 2001; 10: 150-152.

Penckofer S, Schwertz D, Florczak K. Oxidative stress and cardiovascular disease in type 2 diabetes: the role of antioxidants and proxidants. J. Cardiovascular Nurs 2002; 16: 68-85.

Vergaray L, Robles Y, Flores E, Suárez S. Correlación entre los niveles de hemoglobina glicada y las enzimas antioxidantes, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Rev Perú Ciencias de Inv 2000; 3: 49-56.

Gugliucci A. Glycation as the glucose link to diabetic complications. J Am Osteopath Assoc 2000; 100: 621-634.

Bhatia S, Shukla R, Venkata S, Kaur J, Madhava K. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide end products in patients of type 2 diabetes mellitus with nephropathy. Clin Biochem 2003; 36: 557-562.

Mamposo M, Licea M, León O, Escobar M, Contreras E, Bustillo M. Especies reactivas de oxigeno en el paciente diabético no insulinodependiente con retinopatía diabética. Rev Cubana Endocrinol 1999; 10: 182-190.

Sindhu R, Koo J, Roberts C, Vaziri N. Dysregulation of hepatic superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in diabetes: response to insulin and antioxidant therapies. Clin Exp Hypertens 2004; 26: 43-53.

Carmeli E, Coleman R, Berner Y. Activities of antioxidant scavenger enzymes (superoxide dismutase and glutathione peroxidase) in erytrocytes in adult women with and without type II diabetes. Exp Diabesity Res 2004; 5: 171-175.

Ceriello A, Morocutti A, Mercuri F, Quagliaro L, Moro M, Damante G, et al. Defective intracellular antioxidant enzyme production in type diabetic patients with nephropathy. Diabetes 2000; 49: 2170-2177.

Kimura F, Hasegawa G, Obayashi H, Adachi T, Hara H, Otha M, et al. Serum extracellular superoxide dismutase in patients with type 2 diabetes: relationship to the development of micro and macrovascular complications. Diabetes care 2003; 26: 1246-1250.

Fukai T, Folz R, Landmesser U, Harrison D. Extracellular superoxide dismutase and cardiovascular disease. Cardiovasc Rev 2002; 55: 239-249.

Ciechanowski K, Kedzierska K, Golembiewska E, Safranow K, Bober J, Domanski L, et al. Impaired synthesis is not the reason for decreased activity of extracellular superoxide dismutase in patients with diabetes. Arch Med Res 2005; 36: 148-153.

Chen MD, Lin WH, Lin PY, Wang JJ, Tsou CT. Investigation on the relationships among blood zinc, copper, insulin and thyroid hormones in non-insulin dependent diabetes mellitus and obesity. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei) 1991; 48: 431-438.

Favier A, Ruffieux D. Physiological variations of serum levels of copper, zinc, iron and manganese. Biomed Pharmacother 1983; 37: 462-466.

Walter JR RM, Uriu-hare JY, Olin KL, Oster MH, Anawalt BD, Critchfield JW, et al. Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus. Diabetes Care 1991; 14: 1050-1056.

Eaton JW, Qian M. Interactions of copper with glycated proteins: possible involvement in the etiology of diabetic neuropathy. Mol Cell Biochem 2002; 234-235:135-142.

Isbir T, Tamer A, Taylor A, Isbir M. Zinc, copper and magnesium status in insulin depent diabetes. Diabetes Res 1994; 26: 41-45.

Nsonwu A, Usoro C, Etuko M, Usoro N. Glycemic control and serum and urine levels of zinc and magnesium in diabetics in Calar Nigeria. Pak J Nut 2006; 5: 75-78.

Honnorat J, Accominotti M, Broussolle C, Fleuret A, Vallon J, Orgiazzi J. Effects of diabetes type and treatment on zinc status in diabetes mellitus. Biol Trace Elem Res 1992; 32: 311-316.

El-Yazigi A, Hannan N, Raines D. Effect of diabetic state and related disorders on the urinary excretion of magnesium and zinc in patients. Diabetes Res 1993; 22: 67-75.

Chausmer AB. Zinc, Insulin and Diabetes. Journal of the American College of Nutrition 1998; 17: 109-115.

Ekin S, Mert N, Gunduz H, Meral I. Serum sialic acid levels and selected mineral status in patients with type 2 diabetes mellitus. Biol Trace Elem Res 2003; 94: 193-201.

Rukgauer M, Neugebauer RJ, Plecko T. The relation between selenium, zinc and copper concentration and the trace element dependent antioxidative status. J Trace Elem Med Biol 2001; 15: 73-78.

Vinceti M, Bergomi M, Nacci G, Pietrini V, Ferrari A, Fortini K, et al. Erythocyte zinc, copper, and copper/zinc superoxide dismutase and risk of sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2002; 3: 208-214.

Tungtrongchitr R, Pongpaew P, Phonrat B, Tungtrongchitr A, Viroonudomphol D, Vudhivai N, et al. Serum copper, zinc, ceruloplasmin and superoxide dismutase in Thai overweight and obese. J Med Assoc Thai 2003; 86: 543-551.

Agte VV, Nagmote RV, Tarwadi KV. Comparative in vitro uptake of zinc by erythrocytes of normal vs Type 2 diabetic individuals and the associated factors. Diabetes Nutr Metab 2004; 17: 343-349.

Influencia del hábito de fumar

sobre las concentraciones séricas de zinc, cobre y selenio en adultos jóvenes

Maria Eugenia Vargas[1b], Ninfa Martínez[1a], Alfonso Bravo[1a], Lissette Bohórquez[1b], Sylvia Araujo[1b], Aida Souki[1b], Peggi Paz[2c], Ana Cristina Fernández[1a], Desireé Ferrer[1a]

[1] Laboratorio de Investigación y Desarrollo en Nutrición. Escuela de Nutrición y Dietética.
[2] Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina, La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

[a] Licenciado
[b] Magíster
[c] Doctor

Responsable de la correspondencia: Maria Eugenia Vargas. Dirección: Urb. Monte Bello, Calle Ñ, No 13-69, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela, Fax (0261-7597236), teléfono de habitación (0261-7418570), teléfono celular (0416-6620099), correo electrónico: marivar541@yahoo.com

Recibido: 09/02/2007 Aceptado: 02/04/2007

Resumen

Zinc, cobre y selenio son cofactores de enzimas antioxidantes, por lo que una disminución de sus niveles séricos, compromete su papel preventivo de enfermedades degenerativas. En este estudio se planteó evaluar la influencia del hábito de fumar cigarrillo sobre las concentraciones séricas de estos cofactores en adultos jóvenes. La muestra estuvo conformada por 40 individuos sanos del sexo masculino, con edades entre 18 y 25 años, índice de masa corporal normal y consumo de nutrientes acorde con sus requerimientos nutricionales, divididos en grupo control (n=20) y grupo de fumadores crónicos (n=20), a los cuales se les cuantificó los niveles séricos de zinc, cobre, selenio y se les estimó la ingesta de nutrientes a través del recordatorio de 24 horas y la frecuencia de consumo de alimentos. En los fumadores los niveles séricos de zinc se mostraron severamente disminuidos (0,36 + 0,10 mg/L) y significativamente inferiores a los encontrados en los controles (0,71 + 0,09 mg/L), mientras que los niveles sérico de cobre y selenio no mostraron diferencia significativa. Los resultados indican que aún cuando el consumo de minerales en los fumadores fue adecuado, la dieta habitual no logró mantener la concentración sérica de zinc en los rangos normales, haciéndolos más susceptibles al estrés oxidativo.

Palabras Claves: Zinc, Cobre, Selenio, antioxidantes, fumadores, radicales libres.

Abstract

Zinc, copper, and selenium are cofactors of antioxidant enzymes. Low serum levels of these minerals can result in health risks, because they play a preventive role in degenerative diseases. The purpose of this study was to determine the influence of cigarette smoking habit on the serum concentrations of these cofactors in young adults. The study was performed on 40 healthy young men between the ages of 18 to 25 years, with normal body mass index, and adequate nutrient intake according to nutritional requirements. Sample was divided in a control group (n=20) and a chronic smokers group (n=20). Zinc, copper, and selenium were quantified in serum sample by atomic absorption spectrometry. Mineral intake was estimated by means of a 24 hours recall and food frequency consumption questionnaires. The serum level of zinc in the smokers (0,36 ± 0,10 mg/L) was significantly lower than in the controls (0,71 ± 0,09 mg/L). There were no significant differences in serum copper and selenium between smokers and controls. Results indicate that even though dietary intake of minerals in smokers was adequate, the habitual diet is not able to maintain the serum zinc concentration in the normal ranges, thus making them more susceptible to oxidative stress.

Key words: Zinc, copper, selenium, antioxidant, smoking, free radicals.

Introducción

El fumar cigarrillo se ha asociado con un alto riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer bucal, cáncer pulmonar y muchas otras enfermedades crónicas[1]. Parte de la fisiopatología de dichas enfermedades está dada por el mayor estrés oxidativo al que están expuestos los fumadores, debido en primer lugar al gran número de radicales libres (RL) y otras especies reactivas del oxígeno (ERO) que se desprenden o son originadas por el humo del cigarrillo y en segundo lugar a un potencial antioxidante insuficiente.

Se ha determinado que el humo del cigarrillo es una mezcla compleja de más de 4700 compuestos químicos, de los cuales los radicales libres y otros oxidantes están presentes en concentraciones elevadas. Así, se estima que por cada bocanada de humo, ingresan al organismo aproximadamente 10^{15} radicales libres, principalmente de tipo peroxilo y alkilo, y 500 a 1000 ppm de óxido nítrico[2]. Esta excesiva exposición puede producir daño a proteínas esenciales[3], ruptura de cadenas en el ADN[4] y modificación en sus bases[5], apoptosis[6], necrosis[7], disfunción endotelial[8] y peroxidación lipídica[9,10]. Esta última representa una reacción en cadena, ya que produce un suministro continuo de RL que inician posteriores peroxidaciones con efectos potencialmente devastadores[11], y se manifiesta por aumento en plasma del malondialdehido[12,13] y F2-isoprostanos[14], los cuales son indicadores de una afectación profunda de la estructura y función celular en los fumadores.

Por otra parte, a un potencial antioxidante insuficiente puede ser el resultado de la depleción de algunos minerales como zinc[15], cobre[16] y selenio[12,17,18], los cuales además de sus funciones en los procesos de respiración celular, replicación de ADN y ARN, participan en el mantenimiento de la integridad de las membranas celulares, gracias a que actúan como cofactores de importantes enzimas antioxidantes. El Cobre y el Zinc son cofactores de la superóxido dismutasa (SOD), y el selenio de la glutatión peroxidasa (GPx)[11,19].

Ambas enzimas forman parte del complejo sistema de defensa antioxidante endógeno, que permite controlar y reducir los efectos oxidativos, constituido por antioxidantes de tipo preventivos, que reducen la velocidad de iniciación de la cadena de peroxidación, como las enzimas catalasa y la GPx, reaccionando con hidroperóxidos lipídicos (ROOH); y antioxidantes interruptores de la cadena de peroxidación, que interfieren con su propagación, en este grupo encontramos a la enzima SOD, que cataliza en la fase acuosa la dismutación de radicales superóxido ($O_2^{\cdot}$); la vitamina E, que actúa en la fase lipídica cediendo un hidrógeno completo (H) al radical ROO•, la vitamina C que regenera a la vitamina E autooxidándose, la cual se vuelve a reducir por acción del glutatión y este último es reducido a su vez por el fosfato de dinucleótido de adenina y nicotinamida reducido ($NADPH+H^+$)[11].

Si este complejo sistema antioxidante falla, aunado a un consumo deficiente de antioxidantes provenientes de fuentes naturales y a una mayor producción de RL, lo cual es característico en los fumadores, se produce un incremento del daño oxidativo a importantes macromoléculas, contribuyendo a la aparición de enfermedades cardiovasculares y degenerativas. En virtud de las implicaciones a las que conllevan una alteración del sistema oxidación/antioxidación, y debido a que los datos en relación al impacto del hábito de fumar cigarrillo sobre los elementos traza son escasos e inconsistentes, la presente investigación se plantea evaluar la influencia del dicho hábito sobre las concentraciones séricas de zinc, cobre y selenio en adultos jóvenes, con consumo de nutrientes acorde con sus requerimientos nutricionales (variable estrictamente controlada a diferencia de otras investigaciones).

Materiales y métodos

En este estudio se incluyeron individuos del sexo masculino con edades comprendidas entre 18 a 25 años, estudiantes de la Facultad de Odontología de la Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela, los cuales manifestaron por escrito su consentimiento para participar. Para la selección de la muestra, se practicó a cada participante, una evaluación clínica completa, a fin de descartar procesos patológicos agudos o crónicos que pudiesen aportar falsos resultados. Además, se les realizó una evaluación nutricional, la cual consistió en determinaciones antropométricas y evaluación dietética, todo esto con la finalidad de incluir aquellos individuos con índice de masa corporal (IMC) normal y con un consumo de nutrientes adecuado a los requerimientos nutricionales específico para su edad. La muestra seleccionada estuvo conformada por 40 individuos, divididos en dos grupos: un grupo control (n=20) y un grupo de fumadores crónicos (n=20) con un consumo de 10 ó más cigarrillos/día por un período de 5 años o más.

En la evaluación antropométrica se midieron el peso y la talla para calcular el IMC, se consideraron como valores normales el rango de 18,5 – 24,9 Kg/m^2 [20]. La evaluación dietética se realizó a través del recordatorio de 24 horas (R 24 h), donde se registró el consumo de alimentos de un día habitual y la frecuencia de consumo de alimento (FCA) semanal. Los cuestionarios fueron procesados utilizando el programa computarizado CERES, el cual convierte las cantidades declaradas de alimentos en cantidades de nutrientes, en base a la tabla de composición de alimentos del Instituto Nacional de Nutrición de Venezuela (INN)[21]. El selenio fue cuantificado con la tabla de Nutrient Database for Standard Referente, Release 17 (USDA)[22]. La adecuación de nutrientes fue calculada de acuerdo a los valores de referencia de energía y nutrientes para la población venezolana creada por del INN de Venezuela[23].

Para la cuantificación de los niveles séricos de zinc (Zn), cobre (Cu) y selenio (Se), se utilizó material de vidrio y plástico químicamente limpio, obtenido por lavados sucesivos con detergente no iónico (Nonion Wiener Lab, Argentina), ácido nítrico (Fisher Scientifico Co) al 10% (V/V) y agua desionizada. Todos los reactivos utilizados fueron grado analítico. Previo ayuno de 12 horas, se tomaron muestras de sangre (5ml) de todos los individuos por punción de la vena braquial, las cuales fueron dispensadas en tubos de vidrio sin anticoagulante; el suero se extrajo por centrifugación a 4000 rpm y se almacenó por congelación a –4°C por 2 meses. Las muestras séricas se sometieron a un proceso de digestión ácida con ácido nítrico concentrado empleando bombas tipo Parr, colocadas en una estufa a temperatura de 110ºC , durante 4 horas. Este procedimiento facilitó el análisis mineral, al reducir las posibles interferencias espectrales, dado la complejidad de la matriz a evaluar. Las muestras digeridas fueron diluidas según los límites de detección de cada mineral.

La cuantificación de Zn y Cu se realizó mediante la técnica de espectrofotometría de absorción atómica, con llama (Perkin-Elmer 3100) y con horno de grafito para Se (Perkin-Elmer 3110), provistos de lámpara de cátodo hueco específica para cada mineral. Todas las muestras se analizaron por triplicado y los valores correspondientes a las concentraciones de los minerales Zn y Cu se expresaron en mg/L (ppm) y para Se en

mg/L (ppb). Se consideraron como rango normal en suero humano los valores de 0,70 – 1,50 mg/L para Zn, 0,70 – 1,40 mg/L para Cu y 80 – 320 mg/L para Se[20].

Análisis estadístico

Para verificar la distribución normal de las variables se utilizó la prueba Z de Kolmogorov-Smirnov. Los valores se expresaron como media aritmética ± desviación estándard. Las diferencias entre promedios se calcularon con la prueba "t" de Student, considerándose significativo aquellos valores de $p < 0,05$.

Resultados

En la tabla 1 se presentan las características generales de los sujetos en estudio, donde la edad, peso y talla no mostraron diferencias significativas entre fumadores y controles; sin embargo, el IMC resultó significativamente superior en el grupo control (23,48 ± 0,26 Kg/m^2) al compararlo con el grupo de fumadores (22,06 ± 0,33 Kg/m^2).

Tabla 1. Características generales de los sujetos estudiados

	Fumadores (n=20)	Controles (n=20)
Edad (años)	20,95 ± 0,49	21,05 ± 0,49
Peso (Kg)	66,75 ± 1,58	67,55 ± 1,50
Talla (cm)	1,73 ± 0,01	1,69 ± 0,02
IMC (Kg/m2)	22,06 ± 0,33*	23,48 ± 0,26 *

* Diferencias significativas (p<0,05).

Los resultados del aporte calórico de macronutrientes y micronutrientes, obtenidos a través del recordatorio de 24 horas y de la frecuencia de consumo de alimentos (Tabla 2), demostraron en los fumadores un mayor consumo de proteínas (102,61 ± 0,95 gr/día por R de 24 h y 101,25 ± 1,25 gr/día por FCA) al compararlo con el grupo control (97,37 ± 1,13 gr/día por R de 24 h y 89,90 ± 1,13 gr/día por FCA) ($p < 0,05$). Al analizar los porcentajes de adecuación, se evidenció para ambos grupos que el aporte calórico y de nutrientes fue adecuado según los requerimientos.

Tabla 2. Aporte diario de energía, macronutrientes y micronutrientes del grupo de fumadores y controles

	Recordatorio de 24 horas		Frecuencia de consumo	
	Fumadores (n=20)	Controles (n=20)	Fumadores (n=20)	Controles (n=20)
Energía (Kcal)	2848,93 ± 19,55	2871,76 ± 17,15	2816,31 ± 27,85	2816.53 ± 24,82
%ADE	97,27 ± 0,66	98,05 ± 0,58	96,16 ± 0,95	96,16 ± 0,84
Proteína (g)	102,61 ± 0,95	97,37 ± 1,13	101,25 ± 1,25*	89,90 ± 1,13*
%ADE	107, 81 ± 0,99*	102,30 ± 1,18*	106, 37 ± 1,32*	100,32 ± 1,35*
Grasas (g)	90,49 ± 1,00	91,43 ± 0,85	89,35 ± 1,25	89,90 ± 1,13
% ADE	99,32 ± 1,09	100,35 ± 0,93	98,07 ± 1,38	98,67 ± 1,24
Carbohidratos(g)	407,08 ± 3,90	414,84 ± 4,19	401,78 ± 4,45	407,74 ± 4,86
%ADE	94,23 ± 0,90	96,03 ± 0,97	93 ± 1,03	94,38 ± 1,25
Zinc (mg)	14.10 ± 0,14	14.08 ± 0,09	13.91 ± 0,15	13.84 ± 0,14
%ADE	94 ± 0,94	93,92 ± 0,63	92,75 ± 1,06	92,3 ± 0,94
Cobre (mg)	2.38 ± 0,02	2.27 ± 0,05	2.34 ± 0,02	2.22 ± 0,05
%ADE	108,20 ± 0,91	103,29 ± 2,52	106,61 ± 1,33	101,22 ± 2,43
Selenio (mg)	66,38 ± 0,58	69.51 ± 0,38	67,11 ± 0,67	69,90 ± 0,42
%ADE	102,12 ± 0,89	106,93 ± 0,59	103,24 ± 1,03	107,54 ± 0,65

* Diferencias significativas (p<0,05).
%ADE indica el porcentaje de adecuación de nutrientes.

Con relación a los niveles séricos de minerales (Tabla 3), se observó en el grupo control valores de zinc (0,71 ± 0,09 mg/L) significativamente superiores a los encontrados en los fumadores (0,36 ± 0,10 mg/L). Mientras que los niveles séricos de Cu y Se, no mostraron diferencia significativa al hacer comparaciones entre grupos, sin embargo, resultaron ligeramente más elevados los controles (0,98 ± 0,06 mg/L Cu y 277.49 ± 35,99 mg/L Se), que en los fumadores (0,96 ± 0,44 mg/L Cu y 216,98 ± 31,30 mg/L Se).

Tabla 3. Niveles séricos de minerales en fumadores y controles

	Fumadores (n=20)	Controles (n=20)
Zinc (mg/L)	0,36 ± 0,10*	0,71 ± 0,09*
Cobre (mg/L)	0,96 ± 0,44	0,98 ± 0,06
Selenio (mg/L)	216,98 ± 31,30	277,49 ± 35,99

* Diferencias significativas (p<0,05).

Discusión

Este estudio evaluó la influencia del hábito de fumar sobre las concentraciones séricas de Zn, Cu y Se en adultos jóvenes. Los resultados mostraron en los fumadores niveles séricos de zinc severamente disminuidos (0,36 ± 0,10 mg/L) en relación a los valores normales (0,70 – 1,50 mg/L) y significativamente bajos en comparación con el grupo control (0,71 ± 0,09 mg/L), consistente con otras investigaciones[15,24,25,26].

Se ha establecido que los niveles de cofactores en el organismo, dependen de su aporte en la dieta, pero también, de las condiciones metabólicas que pueda presentar el individuo[20], de allí, que es importante resaltar que aun cuando el grupo de fumadores estudiados registraron un consumo de micronutrientes adecuado a los requerimientos nutricionales, todos presentaron valores de zinc bajos, lo cual puede ser el resultado de una utilización incrementada de este mineral debido a la condición de estrés oxidativo al cual están sometidos; lo que al final podría desencadenar en una alteración mayor del sistema antioxidante, por disminución de la actividad de la enzima SOD, esto debido a que la actividad de las enzimas antioxidantes cambia dependiendo de las concentraciones séricas de sus cofactores, tal como lo demostró Kocygit y col[18].

Otros investigadores han relacionado esta disminución de zinc con la acumulación sérica de metales pesados como cadmio, cobalto, hierro y sulfuro que están contenidos en el humo del cigarrillo, los cuales son antagónicos e interfieren con la absorción de los metales nutricionalmente esenciales como el zinc y cobre, aunque los mecanismos no son completamente conocidos[18,25]. Se ha demostrado que particularmente el cadmio es capaz de disminuir el contenido de zinc y cambiar la conformación de la SOD, disminuyendo así su actividad[27].

Al evaluar los niveles séricos de cobre y selenio, estos se encontraron en el rango normal y sin mostrar diferencia significativa entre los grupos estudiados, lo cual concuerda con los resultados descritos por Sulochana y col[24]. Es probable que estos hallazgos se correspondan con el hecho que el estudio se realizó con adultos jóvenes sanos, en los cuales el estrés oxidativo tiende a ser menor, debido a la eficiencia de sus sistemas antioxidantes, cuando se compara con personas mayores de 40 años. Sin embargo, se ha reportado que

en los fumadores crónicos, tan sólo una hora después de fumar uno o dos cigarrillos aumenta la generación de radicales libres e inversamente disminuye la eficiencia de los sistemas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), y la glutatión peroxidasa (GPx)[28].

En virtud de lo previamente discutido, se puede afirmar que aun cuando el consumo de micronutrientes esenciales como zinc, cobre y selenio se encontró adecuado a los requerimientos para la población venezolana, éste no cubrió las necesidades nutricionales reales de los fumadores, específicamente para el zinc, cuyas concentraciones séricas se encontraron severamente disminuidas, lo que podría ser un indicador bioquímico de deterioro de su potencial antioxidante, atribuible a una posible alteración de la actividad de la enzima SOD, de la cual es cofactor. Lo que además, plantea la necesidad de suplementación controlada con antioxidantes específicos en este grupo poblacional, a fin de lograr niveles sanguíneos y tisulares realmente eficaces, que ayuden a contrarrestar los efectos deletéreos que desencadena el hábito de fumar. Se sugiere la realización de estudios con intervención nutricional donde se determinen las necesidades reales de consumo de antioxidantes en este grupo poblacional.

Referencias

Pernas M, Arencibia L. Efectos sobre la salud de la exposición crónica al humo del tabaco en fumadores y no fumadores. Rev Cubana Med Gen Integr 1998; 14(2): 180-4.

Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals hydrogen peroxides peroxynitrate and peroxynitrite. Annals N Y Acad Sci 1993; 686: 12-28.

Panda K, Chattopadhyay R, Ghosh MK, Chattopadhyay DJ, Chatterjee IB. Vitamin C prevents cigarette smoke induced oxidative damage of proteins and increased proteolysis. Free Radic Biol Med 1999; 27(9-10): 1064-79.

Tsuda S, Matsusaka N, Ueno S, Susa N,. Sasaki Y. The Influence of Antioxidants on Cigarette Smoke-Induced DNA Single-Strand Breaks in Mouse Organs: A Preliminary Study with the Alkaline Single Cell Gel Electrophoresis Assay. Toxicological Sciences 2000; 54: 104-109.

Kodama M, Kaneko M, Aida M, Inoue F, Nakayama T, Akimoto H. Free radical chemistry of cigarette smoke and its implication in human cancer. Anticancer Res. 1997; 17(1A): 433-7.

Dimmeler S, Zeiher AM. Reactive oxygen species and vascular cell apoptosis in response to angiotensin II and pro-atherosclerotic factors. Regul Pept. 2000; 90(1-3): 19-25.

Wickenden JA, Clarke MC, Rossi AG, Rahman I, Faux SP, Donaldson K, MacNee W. Cigarette smoke prevents apoptosis through inhibition of caspase activation and induce necrosis. Am J Respir Cell Mol Biol 2003; 29(5): 562-70.

Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. Circ Res 2000; 87(10): 840-4.

Altuntas E, Turgut T, Ilhan N, Deveci F, Muz HM, Celik I. The levels of oxidant and antioxidant in patients with COPD. Tuberk Toraks 2003; 51(4): 373-9.

Miller ER, Appel LJ, Jiang L, Risby TH. Association Between Cigarette Smoking and Lipid Peroxidation in a Controlled Feeding Study Circulation 1997; 96: 1097-1101.

Mayes P. Oxidación Biológica. En: Murria R, Granner D, Mayes P, Rodwell V. Bioquímica de Harper. 14a ed. Manual Moderno; 1997. p.143-150.

Kim SH, Kim JS, Shin HS, Keen CL. Influence of smoking on markers of oxidative stress and serum mineral concentrations in teenage girls in Korea . Nutrition 2003; 19(3): 240-3.

Morrison D, Rahman I, Lanzan S, MacNee W. Epithelial Permeability, Inflammation, and Oxidant Stress in the Air Spaces of Smokers. Am. J. Respir. Crit. Care Med 1999; 159(2): 473-479.

Morrow JD, Frei B, Longmire AW, Gaziano JM, Lynch SM, Shyr Y, Strauss WE, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. N Engl J Med 1995; 332(18): 1198-203.

Sulochana K, Punitham R, Ramakrishnan S. Oral supplementation of zinc promotes erythrocyte superoxide dismutasa activity in chronic cigarette smoker: report on a pilot clinical trial. Indian Journal Pharmacol 2001; 33:224.

Faruque MO, Khan MR, Rahman MM, Ahmed F. Relationship between smoking and antioxidant nutrient status. Br J Nutr 1995; 73(4): 625-32.

Galan P, Viteri FE, Bertrais S, Czemichow S, Faure H, Arnaud J, Ruffieux D, Chenal S, Arnault N, Favier A, Roussel AM, Hercberg S. Serum concentrations of beta carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. Eur J Clin Nutr 2005; 59(10): 1181-90.

Kocygit A, Erel O, Gur S. Effects of tobacco smoking on plasma selenium, zinc, copper, iron concentrations and related antioxidative enzyme activity. Clin Biochem 2001; 34(8): 629-33.

Chan S, Gerson B, Subramaniam S. The role of copper, molybdenum, selenium, and zinc in nutrition and health. Clin Lab Med 1998; 18(4): 673-85.

Czajka-Narins D. Minerales. En: Mahan K; Wscott-Stump S. Nutrición y Dietoterapia de Krausse. 9na ed. McGraw-Hill Interamericana; 1996. p. 321-41.

Instituto Nacional de Nutrición. Tabla de Composición de Alimentos para uso práctico. Venezuela. 54ava ed; 2001.

Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 17 for selenium. [Documento en línea] 2004. Se consigue en: http://www.nal.usda.gov/fric/foodcomp/Data/SR17/wtrank/wt_rank.html.

Instituto Nacional de Nutrición Fundación CAVENDES. Necesidades de Energía y Nutrientes para la Población Venezolana. Serie de cuadernos azules. Caracas INN; 1993.

Sulochana K, Punitham R, Ramakrishnan S. Effect of cigarette smoking on cataract: Antioxidant enzymes and constituent minerals in the lens and blood of humans. Indian Journal of Pharmacology 2002; 34: 428-31.

Uz E, Sahin S, Hepsen IF, Var A, Sogut S, Akyol O. The relationship between serum trace element changes and function in heavy smokers. Acta Ophthalmol Scand 2003; 81(2): 161-4.

Bashar SK, Mitra AK . Effect of smoking on vitamin A, vitamin E, and other trace elements in patients with cardiovascular disease in Bangladesh: a cross sectional study. Nutr J. 2004; 3: 18

Huang YH, Shih CM, Huang CJ, Lin CM, Chou CM, Tsai ML, Liu TP, Chiu JF, Chen CT. Effects of cadmium on structure and enzymatic activity of Cu,Zn-SOD and oxidative status in neural cells. J Cell Biochem. 2006; 98(3): 577-89.

Magalova T, Beno I, Brtkova A, Mekinova D, Volkovova K, Staruchova M, Tatara M. Levels of Cu, Zn, Se and their relation to levels of ceruloplasmin and the activity of antioxidative enzymes. Bratisl Lek Listy. 1997; 98(1): 8-11.

Evaluación nutricional de la población menor de 18 años de la comunidad rural del Limón, parroquia Carayaca, estado Vargas

Autores: Jesús Javier Martínez. Mayel Yépez. Juana Paula González. Juana González. Obdilia De Barros.

Dirección electrónica para aclaratorias: jesusmartinez2403arrobahotmail.com.
Departamento de investigación: Unidad de investigación de la Escuela de Salud Pública, UCV.
Fecha de consignación del manuscrito: 29/06/2006.
Financiamiento: autogestinado.
Martínez, Jesús J. Médico Cirujano.

Recibido: 24/08/2006 Aceptado: 20/10/2006

Resumen

Introducción. La malnutrición es un problema de Salud Pública en Venezuela por su elevada magnitud, trascendencia, potencial de impacto y vulnerabilidad; su estudio en nuestra población es de gran importancia, y en especial, en la población rural, ya que esta se encuentra al margen de la atención del Sistema Nacional de Salud.

Metodos. Se realizó un estudio analítico de observación de tipo transversal, donde se tomó una muestra no probabilística de tipo aleatoria de 179 individuos de la localidad rural del Limón - estado Vargas, durante los meses Enero - Marzo 2005. Sobre la cual se realizó la evaluación antropométrica y el diagnóstico nutricional de la misma.

Resultados. En la presente investigación observamos que el 7,89%(14) de la población menor de 18 años presenta sobrepeso, el 59,77%(107) se encuentra con diagnóstico nutricional normal, el 3,35%(6) con desnutrición aguda y el 29,05%(52) con desnutrición crónica. El 32,40%(58) presenta desnutrición, mientras que el 40,29%(62) de la población objeto de estudio presenta malnutrición.

Discusion. El Limón presenta una elevada prevalencia de desnutrición aguda y crónica al comparar los resultados obtenidos con los valores observados en América Latina, en donde tenemos que el retardo del crecimiento es de un 9.3% y la emaciación es de 2.9 %(5). También observamos que las cifras obtenidas se encuentran por encima de las estadísticas nacionales de desnutrición global menores de 2 años (11,7 %), de 2 a 6 años (22,4%) y de 7 a 14 años (24,4%) (6)

Conclusiones. En la investigación realizada detectamos que casi la mitad de la población menor de 18 años de la comunidad rural del Limón presenta alguna clase de malnutrición, ya sea por déficit o por exceso.

Palabras claves: desnutrición, malnutrición, prevalencia.

Summary

Introduction. The malnutrition is a problem of Public Health in Venezuela by its high magnitude, importance, potential of impact and vulnerability; its study in our population is of great importance, and in special, the rural population, since this is to the margin of the attention of the National System of Health.

Methods. It was made analytical study of observation of cross-sectional type, where a sample was taken nonprobabilistic of random type of 179 individuals of the rural locality of the Lemon - Edo. Vargas, during the months January - March 2005. On which it was made the anthropometric evaluation and the nutritional diagnosis of the same one.

Results. In the present investigation we observed that 7.89% (14) of the smaller population of 18 years present/display overweight, 59.77% (107) is with normal nutritional diagnosis, 3.35% (6) with acute undernourishment and 29.05% (52) with chronic undernourishment. 32.40% (58) present/display undernourishment, whereas 40.29% (62) of the population study object present/display malnutrition.

Discussion. The Lemon presents/displays a high prevalence of acute and chronic undernourishment when comparing the results obtained with the values observed in Latin America, in where we have the retardation of the growth is of 9.3% and the emaciation is of 2.9% (5). Also we observed that the obtained numbers are over smaller the national statistics of global undernourishment of 2 years (11.7%), 2 to 6 years (22.4%) and of 7 to 14 years (24.4%) (6)

Conclusions. In the made investigation we detected that almost half of the smaller population of 18 years of the rural community of the Lemon presents/displays some class of malnutrition, or by deficit or excess.

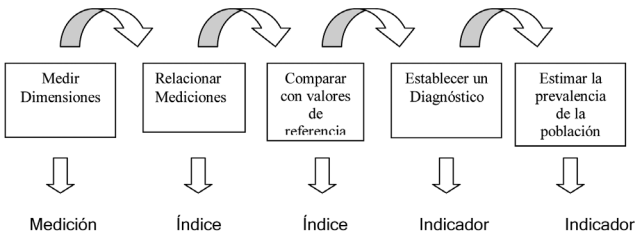
Key words: undernourishment, malnutrition, prevalence.

Introducción

Los trastornos de la nutrición son manifestaciones biológicas de la ingesta alimentaria inadecuada y de enfermedad, manifestadas por desviaciones del crecimiento normal en la primera infancia[1]. La tasa de mortalidad por deficiencias nutricionales en niños menores de 1 año, aumentó de 39,7 en 1989 a 60,3 por 100.000 NVR en 1999. Mientras que para 2000 los grupos más afectados por desnutrición global fueron los menores de 2 años (11,7 %), de 2 a 6 años (22,4%) y de 7 a 14 años (24,4%). La prevalencia de exceso de peso en menores de 15 años aumentó de 8,5% en 1990 a 11,3% en el 2000[2]. Constituyendo así un problema de Salud Pública[2] en Venezuela por su elevada magnitud, trascendencia, potencial de impacto y vulnerabilidad; su estudio en nuestra población es de gran importancia, y en especial, en la población rural, que se encuentra al margen de la atención del Sistema Nacional de Salud. Es evidente que la evaluación nutricional ha sido definida como la interpretación de información obtenida a partir de estudios dietéticos, bioquímicos, clínicos y antropométricos[3]. Los interrelacionados con el crecimiento de la masa corporal, incluyen el peso y la talla que nos facultan una valoración. Estos indicadores se han asociado entre sí, con lo cual han dado génesis a diferentes índices que posibilitan su razonamiento y admiten hacer una codificación mas concreta sobre las alteraciones de la nutrición[4,5]. Es por ello, que nuestro objetivo general es determinar el diagnóstico nutricional de la población menor de 18 años de la comunidad rural del Limón, utilizando los indicadores antropométricos de peso/edad, talla/edad y peso/talla contenidos en las tablas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y el Programa de Clasificación Nutricional del Instituto Nacional de Nutrición[6].

Métodos

Se realizó un estudio analítico de observación de tipo transversal, donde se tomó una muestra no probabilística de tipo aleatoria de 179 individuos de la localidad rural del Limón - estado Vargas, durante los meses Enero - Marzo 2005. La recolección de los datos se realizó a través de un instrumento tipo observación datos de peso, talla y edad decimal de los individuos. Se realizó la evaluación antropométrica y, se ejecutó el diagnóstico nutricional tomando como referencia las tablas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y el Programa de Clasificación Nutricional del Instituto Nacional de Nutrición[6].



Resultados

En la presente investigación observamos que el 7,89% (14) de la población menor de 18 años presenta sobrepeso, el 59,77% (107) se encuentra con diagnóstico nutricional normal, el 3,35% (6) con desnutrición aguda y el 29,05% (52) con desnutrición crónica. El total de individuos con desnutrición representa el 32,40%(58) del total, mientras que el 40,29%(62) de la población objeto de estudio presenta malnutrición. El grupo de edad preescolar de 2 a 6 años presenta el más alto índice de desnutrición con un 41,67%, seguido por los grupos erarios de 7 a 14 años con 33,71%, de 15 a 18 años con 21,43% y de menores de 2 años con 14,29%.

Tabla 1. Distribucion de la evaluación. Limón - Edo. Vargas. enero-marzo, 2005

Evaluación nutricional	Porcentaje
Sobrepeso	7,89%
Normal	59,77%
Desnutrición aguda	29,05%
Desnutrición crónica	3,35%

Tabla 2. Evaluación nutricional según edad. Limón - Edo. Vargas. enero-marzo, 2005

Edades	Porcentaje de desnutrición
<2	14,29%
2-6	41,67%
7-14	33,71%
15-18	21,43%

Tabla 3. Evaluación nutricional según percentiles población menor de 18 años. Limón - Edo. Vargas. enero-marzo, 2005

Percentiles	Peso/Edad		Talla/Edad		Peso/Talla	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
P97 - DE3+	-	-	1	0,56	4	2,23
P90 - P97	3	1,68	1	0,56	6	3,35
P10 - P90	94	52,51	83	46,37	158	88,27
P3 - P10	43	24,02	32	17,88	7	3,91
P3 - DE3-	29	16,20	35	19,55	2	1,12
DE3- -DE4-	10	5,59	22	12,29	1	0,56
>DE4	-	-	5	2,79	1	0,56
TOTAL	**179**	**100**	**179**	**100**	**179**	**100**

Nota: No se observaron valores superiores a la desviación estándar 3 (>DE3+). Abreviaturas, DE: desviación estándar, P: percentil.

Discusión

En la presente investigación observamos que el 7,89% (14) de la población menor de 18 años presenta sobrepeso, el 59,77% (107) se encuentra con diagnóstico nutricional normal, el 3,35% (7) con desnutrición aguda y el 29,05% (52) con desnutrición crónica. El total de individuos con desnutrición representa el 32,40% (58) del total, mientras que el 40,29% (62) de la población objeto de estudio presenta malnutrición.

El Limón presenta una elevada prevalencia de desnutrición aguda y crónica al comparar los resultados obtenidos con los valores observados en América Latina, en donde tenemos que el retardo del crecimiento es de un 9.3% y la emaciación

es de 2.9%[7]. En los lactantes el porcentaje de desnutrición global es de 14,29%, en la edad preescolar es de 41,67%, en los escolares y adolescentes de 12 a 14 años es de 33,71% y en los adolescentes de 15 a 18 años es de 21,43%. También observamos que las cifras obtenidas se encuentran por encima de las estadísticas nacionales de desnutrición global menores de 2 años (11,7 %), de 2 a 6 años (22,4%) y de 7 a 14 años (24,4%)[8].

Conclusiones

Se concluye que existe una alta prevalencia de malnutrición total y por déficit en la población rural del Limón debido a que los valores de desnutrición presentes en la población menor de 18 años son superiores a los reportados a nivel nacional y a la media de desnutrición de América Latina.

Se detectó que casi la mitad de la población menor de 18 años de la comunidad rural del Limón presenta alguna clase de malnutrición, ya sea por déficit o por exceso.

Referencias

Pelletier D L, Olson C M y Frongillo E. Inseguridad alimentaria, hambre y desnutrición. ed. Conocimientos Actuales sobre Nutrición octava edición. Organización Panamericana de la Salud e Instituto Internacional de la vida. Washintong, DC OPS. 2003; 768-770.

Gabulli M.Aspectos prácticos en la Antropometría en pediatría. Asociación de Médicos Residentes del Instituto Especializado de Salud del Niño. 2000; 3 (1): 22 – 26.

Pelletier D L. The role of information in enhancing growth and nutrition. Ithaca, NY: Cornel University Press. 1955: 3004-3006.

Pérez, Enrique. De Paola, Roched. Aguaje Sánchez A. Montilla Gonzáles. Evaluación nutricional: antropométrica vs. Clínica Nutrición. Sociedad venezolana de nutrición. 2003; 16 (2): 61-67.

Briones P y Cantú P. Comparación de dos métodos antropométricos para la evaluación nutricional en preadolescents del municipio de Guadapule. Revista Salud Pública y Nutrición. 2004; 4 (5): 21-23.

Instituto Nacional de Nutrición. Dirección Ejecutiva Oficina de Vigilancia Alimentaria y Nutricional. (SISVAN). Uso, manejo e interpretación de las Gráficas de Crecimiento.

Comité administrativo de coordinación / Sub comité sobre nutrición de las Naciones Unidas. Cuarto reporte mundial de nutrición. Genova. WHO, 2000.

Pedraza D. Figueroa A. Nutritional status as a factor and a result of nutritional and food security and their representations in Brazil. Rev. Salud Pública. 2004, 6 (2): 140-155.

Salud y alcoholismo en la población

del municipio Baruta: un estudio epidemiológico

Autores: Nelson Simonovis, Romano Piras**, Pedro Delgado*, Pablo Pulido**,Isabel Llatas****

**Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, Centro Médico Docente La Trinidad.*
***Centro Médico Docente la Trinidad.*
**** Universidad Simón Bolívar.*

Recibido: 24/10/2006 Aceptado: 24/01/2007

Resumen

El presente estudio epidemiológico fue realizado en 1600 residentes del municipio Baruta en mayores de 18 años, mediante la aplicación de una encuesta domiciliaria estructurada sobre alcoholismo. La muestra fue estratificada por sexo, edad y clase social. El 86% de las personas consumen bebidas alcohólicas, sendo la cerveza la bebida de preferencia (46%). Los inductores de consumo de alcohol más frecuentes fueron los amigos y familiares. Las prevalencias reconsumo fueron 4,7% para el social 12,1% para el riesgoso, 26,2% para los disfuncionales y 5,7% para los alcohólicos. Estas prevalencias dependen del sexo, edad y clase social (120 sub-categorias). La prevalencia de alcoholismo es semejante a las más elevadas de otros países latinoamericano y superior algunos países industrializados. Finalmente se determinaron las variables más fuertemente asociadas con alcoholismo. Se concluye que es necesario realizar un estudio similar a nivel nacional e implementar estrategias educativas de prevención.

Palabras claves: prevalencia, tipos de consumidores, inductores, variables asociadas.

Summary

Health and alcoholism in the inhabitants of Baruta-El Hatillo

This epidemiological study was carried out among 1600 inhabitants over 18 years of age of the municipality of Baruta (Caracas, Venezuela) using an structured questionnaire about alcoholism. The sample was stratified by sex, age and social class. 86% of the people answering the questionnaire consumed alcoholic drinks, beer being the preferred drink (46%). Those who most induced the subjects to consume alcohol were friends and relatives. The prevalence of alcohol intake was 44.7% for social drinkers, 12.1% for at-risk drinkers, 26.2% for disfunctional drinkers and 5.7% for alcoholics. These prevalences depend on sex, age and social class (120 categories). The prevalence of alcoholism is the same as the highest in some Latin American countries and higher than in some industrialized countries. Finally, the variables linked to alcoholism were determined. The conclusion of this study is that a similar one must be carried out at the national level and educational prevention strategies must be implemented.

Key words: prevalence, types of consumers, induce, associated variables

Introducción

La prevalencia de alcoholismo primario (de 70 a 80% de los pacientes alcohólicos) en los países desarrollados del mundo occidental, ha sido determinada en un 10% para los hombres y de 3 a 5% para las mujeres, como promedio, estando presente en todas las razas, grupos étnicos, o niveles socioeconómicos[1].

En Latinoamérica (concretamente en México, Colombia, Costa Rica, Ecuador y Argentina) la prevalencia de alcoholismo oscila de 4% a 2%[2,6]. Este amplio rango de prevalencia se explica por los diferentes criterios utilizados al definir el alcoholismo, la utilización de diferentes técnicas de muestreo, la no estratificación uniforme de los diferentes niveles socio-económicos, y el no aplicar uniformemente en todos los trabajos la nomenclatura internacional para clasificar los diferentes tipos de prevalencia: prevalencia durante el último mes, prevalencia durante el último año y la prevalencia antes del último año. Debido a estas deferencias taxonómicas y metodológicas, no es posible hacer un análisis comparativo de estos trabajos y la evaluación de la validez requiere el uso de un metanálisis, estudio que se aleja de los objetivos de este trabajo.

En el caso de Venezuela y de acuerdo a las siguientes fuentes bibliográficas:

1) Un “Seminario sobre Prevención de Alcoholismo”, efectuado en el Centro Médico Docente la Trinidad en junio de 1987[7]; 2) El informe epidemiológico sobre el “Abuso de Sustancias Psico-activas en 16 Países de América Latina y del Caribe”, presentado en la reunión del grupo de estudio de la OPS-OMS sobre problemas de salud pública relacionadas con alcoholismo y fármaco dependencia, celebrado en Miami-Florida, del 31 de Enero al 3 de Febrero de 1989[8]; y 3) El seminario Internacional sobre “Consumo de Alcohol y Drogas”, celebrado en Venezuela en IDEA- Universidad Simón Bolívar, a comienzos de 1990[9].

Ningún estudio metodológicamente aceptable ha sido realizado en nuestro país con el fin de hacer un diagnóstico de consumo de sustancias que producen dependencia, conocer la frecuencia y la distribución del fenómeno en sus principales variables de personas, lugar, tiempo y estratos sociales, o derivar un conocimiento cierto acerca de cuáles son los factores de riesgo y sus asociaciones causales.

En ausencia de esta información, la única forma de tener una aproximación al problema del alcoholismo en Venezuela, es valorar o interpretar el significado de los tres principales indicadores de abuso de alcohol: a) análisis de los datos de hospitalización por alcoholismo, b) las causas de emergencia y defunciones relacionadas con alcohol y c) las sanciones legales ocasionadas por el abuso del alcohol[10].

Con relación a los dos primeros indicadores arriba mencionados, sólo tenemos información en cuánto a la Cirrosis Hepática en Venezuela, enfermedad comúnmente causada por el abuso del alcohol. Esta patología figura entre las diez primeras causas de muerte en un hospital general[11] y entre las diez primeras causas de egreso de ocho hospitales generales del país[12]. Sin embargo, la frecuencia de presentación de esta enfermedad en Venezuela es totalmente desconocida. Igualmente dentro de un contexto similar, la prevalencia de psicosis alcohólica ha mostrado un incremento importante en los años 1982 a 1984, particularmente en las zonas urbanas, donde existe un mayor número de expendios de licores, muchos de ellos funcionando sin licencia, en abierta violación con el artículo 9 de la Ley Orgánica de Venta de Licores, la cual regula el número de expendios en el país[8]. Finalmente, y en relación al tercer indicador de abuso de drogas, la asociación entre la comisión de delitos y el uso de alcohol ha alcanzado casi un 20% durante los últimos diez años[8]. A pesar de la utilidad de estos indicadores para registrar las tendencias relacionadas con las consecuencias de abuso del alcohol, la información que aportan es limitada y no revelan ni la prevalencia ni la magnitud del problema, de manera que es importante obtener datos de prevalencia en forma directa, mediante un estudio transversal de prevalencia.

Las características de un estudio de esta naturaleza deberían ser las siguientes:

1) Que los datos se obtengan con metodología y definiciones probadas y aceptadas universalmente.

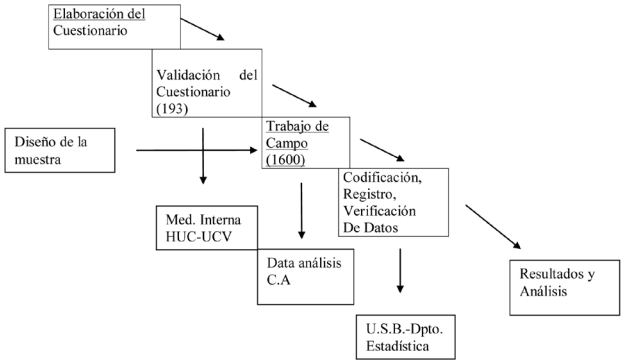
2) Que haya estratificación de la muestra para poder detectar eventuales grupos de riesgo.

3) Que la encuesta abarque una zona geográfica representativa, pero delimitada, que facilite un eventual seguimiento futuro.

4) Que la encuesta se haga dentro del contexto de un estudio sobre el estado general de salud de la población, para disminuir la posibilidad de rechazo o información alterada sobre abuso de bebidas alcohólicas.

De acuerdo a lo anterior y como el objetivo del presente estudio es conocer la frecuencia u ocurrencia del alcoholismo, así como los factores de riesgo asociados a esta enfermedad en nuestro medio, el diseño metodológico escogido para la realización del mismo fue el tradicionalmente conocido como "estudio transversal de prevalencia".

La ejecución del presente trabajo fue realizada mediante el cumplimiento de cuatro etapas: (a) la elaboración de un cuestionario para la recolección de los datos (b) la validación del cuestionario; (c) la recolección de los datos (trabajo de campo) mediante el cuestionario validado y sobre una muestra previamente diseñada de manera estratificada, y (d) la codificación, registro y verificación de los datos ingresados a la base de datos. El siguiente esquema resume estos aspectos.



El objetivo principal de este trabajo es:

Obtener las prevalencias, entre otras, del uso, abuso y dependencia del alcohol en diferentes grupos y estratos sociales de la población.

Determinar los posibles factores de riesgo, asociaciones causales y consecuencias, que permitan orientar eventuales programas de prevención y/o tratamiento, suministrado una línea de base para su ulterior evaluación

Población y métodos

Diseño y selección de la muestra:

Antes de realizar la parte correspondiente a la recolección de los datos (trabajo de campo), fue necesario cumplir con los siguientes pasos:

1) Precisar las variables a estudiar que pudieran ser posible factores predisponentes para el desarrollo de alcoholismo. En este proyecto nosotros seleccionamos diez áreas de evaluación, que fueron: antecedentes familiares de alcoholismo, sexo, estado de salud, situación laboral, nivel socio-económico, estado civil, uso de drogas y/o tranquilizantes, embriaguez antes e cumplir los 16 años, nivel de educación, inductores de alcoholismo y edad. En relación a esta última variable, la población fue dividida en tres grandes grupos a saber: 18-25 años, de 26-44 años y de 45 o más años. Esta clasificación de los grupos estudiados está basada en las sugerencias del Instituto Nacional de Abuso de Drogas de los EEUU[13], pero modificado por los autores, basado en la experiencia clínica de que el alcoholismo es una enfermedad de los finales de los 20 años y los temprano 40 años[1].

2) Seleccionar la población a estudiar. Para obtener cifras de prevalencia de alcoholismo que sean representativas para el

país como un todo, seria deseable hacer un estudio epidemiológico estatificado, que abarque diferentes regiones geográficas. Esto sin embargo, hubiera implicado un tamaño de la muestra muy grande y una inversión económica cuantiosa. Una primera aproximación al problema fue estudiar la prevalencia para una población de un área geográfica limitada, que por su característica no fuera particularmente atípica o diferente a resto del país. Esta población debería contener un número adecuado de residentes en cada rango de edad, sexo y estrato social, para proporcionar una cantidad suficiente de personas que dieran validez estadística al estudio. En este sentido y debido a que la población del municipio Baruta cumplía con estas características además de los otros requerimientos ya expuestos anteriormente, esta población fue escogida para el estudio. Por otra parte esta población es relativamente estable, lo cual permite que en un futuro se puedan realizar nuevos estudios y hacer un seguimiento longitudinal de estos pacientes.

Una investigación sobre una población de este tipo tendría la ventaja de arrojar de una manera relativamente rápida, simple y económica, resultados preliminares de prevalencia que permitirían en un futuro extender, sobre la base de este estudio piloto, la investigación a otras regiones y obtener un rango de prevalencias a nivel nacional.

El segundo paso fue seleccionar el tipo de muestreo. En general, se describen cinco formas de muestreo que son utilizadas en los estudios epidemiológicos. Estas son: el azar sistemático, el azar estratificado, el muestreo por grupos o conjuntos, y el muestreo por unidades múltiples. Para nuestro estudio consideramos que este último era el más apropiado (Ref.14).

Para la realización de este tipo de muestreo se requiere los siguientes pasos: se ubican en un croquis las manzanas que conformaban cada urbanización/barrio del municipio Baruta, se sortearon las manzanas, se verificó el listado de viviendas en cada manzana y se utilizó una tabla de números aleatorios para la selección de las viviendas a visitar (7 viviendas por manzana). En una primera visita domiciliaria se efectuó un censo de las personas que vivían en cada vivienda y se estableció por sorteo, cuál de estas personas sería luego entrevistada, aplicándose un control probabilístico por edad, sexo y nivel socio- económico en la conformación del listado de personas a entrevistar.

Recolección de los datos

Los datos fueron recogidos mediante entrevista personal en el hogar de la persona pre-establecida, utilizándose el cuestionario validado. El proceso de recolección de datos se realizó durante el período de 15 de Enero al 30 de Marzo de 1991, aproximadamente.

Con la finalidad de asegura que una adecuada calidad de los datos, se tomaron además las siguientes precauciones:

1) Los entrevistados fueron seleccionados en base a sus cualidades personales, a saber: honestidad, asertividad, sensibilidad social, cortesía y nivel educativo.

2) El personal seleccionado fue instruido en los aspectos médicos específicos relacionados con la encuesta por el grupo médico del Centro Médico Docente La Trinidad. El entrenamiento incluyó charlas explicativas sobre salud, sobre alcoholismo y sobre la encuesta propiamente dicha, con la finalidad de garantizar que los entrevistadores comprendieran las preguntas, siguieran las instrucciones, reconocieran la necesidad de hacer preguntas de manera similar a todas las personas y no sugirieran respuestas durante el proceso de las entrevistas. Por otra parte se elaboró un algoritmo donde se describían los principales aspectos metodológicos de la entrevista y como manejar de una manera sencilla las dificultades comunes que pudieran surgir.

3) Se elaboró una carta de presentación, indicando la organización responsable del estudio y los potenciales beneficios para la comunidad.

4) Al finalizar cada entrevista y antes de abandonar el hogar, los entrevistadores revisaron el cuestionario, con el objeto de evitar inconsistencias, omisiones, ambigüedades u otros problemas. Si por alguna razón el entrevistado se encontraba inseguro acerca de alguna respuesta, esta fue transcrita en forma literal, y se dejó la decisión de cómo interpretarla a los investigadores del proyecto.

5) Un 25% las encuestas fueron supervisadas en el campo y el 100% en la oficina. Esto permitió obtener una comprobación independiente de la calidad del trabajo efectuado por cada entrevistador.

6) Finalmente se realizaron durante varías semanas sesiones de consulta entre el Supervisor de la empresa encuestadora y el Coordinador del Proyecto, con el objeto de revisar los cuestionarios completados por cada entrevistador. Esto sirvió para anticipar y compartir los problemas y para estimular el grupo, haciéndolo sentir como parte importante de una labor integral.

La ficha técnica de la encuesta puede resumirse de la siguiente manera:

Ficha técnica de la encuesta
Universo: residentes del municipio baruta > 18 años.

Muestreo: probabilistico, multi-etapico en la selección aleatoria de manzanas, hogares (7/manzana), personas (1/hogar) y estratificado.

No se admite sustitución de la persona a encuestar.

Tamaño de la muestra: 1860 personas seleccionadas, para una muestra efectiva de 1.600 entrevistas completadas.

Recolección de la información: entrevistas personales en los hogares de los entrevitados.

Supervisión: 25% de las entrevistas en el campo y 100% en oficina.

Codificación de los datos
Con la finalidad de procesar los datos mediante el uso de una computadora y con un manejador de base de datos - BASE, se elaboró un formato codificado, de tal manera que a

cada tipo de contestación le quedó asignado un código (por ejemplo, No = 0; Si = 1; No sabe = 9). Los datos codificados de cada encuesta fueron ingresados por dos operadores independientes y un programa adecuado detectó cualquier discrepancia, para que ésta fuera corregida.

La calificación de la clase social a la cual pertenece cada persona entrevistada se hizo sobre la base de un puntaje proveniente de combinar la variable "ingreso familiar" (obtenido en la encuesta) con la condición de la vivienda (clasificada por el entrevistador), de acuerdo a los siguientes criterios:

Condición de Vivienda

Vivienda con elevadas condiciones, en zona residencial alta, con ambiente de lujo: 1 punto.

Vivienda con altas condiciones, pero con ambientes no lujoso, en zona residencial media: 2 puntos.

Vivienda en buenas condiciones, con elementos modestos y corrientes: 3 puntos.

Vivienda con mediocres condiciones, tipo rancho: 4 puntos.

En cuanto al ingreso familiar, los rangos utilizados fueron tales como para que la distribución de la frecuencia de los mismos coincidiera con la distribución por estratos existentes para la fecha de la encuesta (enero, febrero de 1991), según cifras de DATOS C.A. estos rangos son:

Bs. 0.9900	4 puntos
Bs. 10000 a 14999	3 puntos
Bs. 76000 o más	1 punto.

La suma de los puntajes por vivienda e ingreso familiar arroja la clase social, de acuerdo a la siguiente tabla:

PUNTAJE	CLASE
2 puntos	A/B
3-4 puntos	C
5-7 puntos	D
8 puntos	E

Análisis de los datos

Para analizar los datos, los resultados fueron expresados en tablas basadas en una estadística descriptiva. Las significancias estadísticas fueron calculadas utilizando técnicas no paramétricas (Tukey). Así mismo, la asociación entre alcoholismo y las diversas variables fueron evaluadas mediante la utilización de la desigualdad relativa con procedimientos estadísticos de univariable.

Resultados

Demografía de la muestra encuestada y de las poblaciones para las cuales se calculan prevalencias

La tabla 1 resume la distribución por sexo, por rango de edades y por clase social de la muestra encuestada

Tabla 1. Datos demográficos generales de la muestra encuestada

Femenino	891	55.7
Masculino	709	44.3
18-25 AÑOS	356	22.3
26-44 AÑOS	632	39.5
=> 45 AÑOS	612	38.2
A/B	200	12.5
C	672	42.0
D	535	33.4
E	193	12.1

Estos datos corresponden muy cercanamente a la demografía real por sexo, siendo algo menores respecto a la distribución real para los rangos etarios18-25 y 26-44 años (ver tabla 2).

Tabla 2. Estratificación porcentual por sexo y grupo etario de la población del municipio Baruta

Grupos Etarios	Mujeres	Hombres	TOTAL
	Porciento		
18-26	13.7	10.7	24.4
26-44	26.3	19.8	46.1
_> 45	16.1	13.4	29.5
TOTAL	56.1	43.9	100.0

Fuente: OCEI, Censo 1981.

También son menores los porcentajes para las clases A/B y C respecto de lo real (AB 6%; C 75%; D 15% y E 6%, según estimado por Data Análisis, sobre la base de datos del Consejo Supremo Electoral y los tipos de vivienda en cada zona). Cabe recordar que esta "sobre-estimación" en la edad y clase social fue planificada a propósito en el diseño de la muestra, tal como se señalo anteriormente. Por lo tanto, hubo en realidad una muy buena correlación entre el diseño de la distribución de la muestra y los datos encontrados en la encuesta.

Los datos correspondientes al número de casos entrevistados, con los cruces simultáneos por sexo, edad y clase, figuran en la tabla 3. Estos datos son la base para los cálculos de las prevalecías directas para cada una de estas categorías.

Tabla 3. Distribución de la muestra con cruces por sexo rango etario y clase social

	Femenino				Masculino				TOTAL
	18-25	26-44	>= 45	total	18-25	26-44	>= 45	total	M + F
A/B	16	38	39	93	22	32	53	107	200
C	93	148	155	396	72	86	118	276	672
D	54	115	106	275	54	125	81	260	535
E	30	65	32	127	15	23	28	66	19
Total	193	366	332	891	163	266	280	709	1.600

Los datos correspondientes a la demografía real del municipio Baruta, zona Metropolitana de Caracas y a todo el país figuran en la tabla 4. Estas cifras fueron calculadas a partir de los datos de la OCEI (Febrero 1991) para el último Censo nacional y según el cual la población del municipio Baruta es de 292.618 personas (54.1% de ellas del sexo femenino), de la zona Metropolitana de Caracas es de 2.784.042 (52.2% de ella femenina) y de toda Venezuela es de 18.105.265 (50.3% de ella femenina). Además, se tuvo en cuenta que la proporción de personas mayores de 18 años es del 59.4% para el sector femenino y de 56.8% para el masculino y que la distribución para los rangos de edad dentro de estos grupos es de 27.7% para edades de 18 a 25 años; 45.5% para 26 a 44 años y 26.9% para edades iguales o menores a 45 años. También interviene en el cálculo arriba mencionado la distribución por clases sociales; éstas son para la zona Metropolitana de Caracas y para todo el país, respectivamente, de: AB, 5% y 1%; C 37% y 23%; D 31% y 36%; E 27% y 40%, según cifras publicadas por Datos CA, para Enero de 1991). En la página siguiente figuran en la tabla 4 los datos reales correspondientes a estas tres zonas geográficas. Ellos son los que permiten calcular las prevalencias esperadas por la demografía real de cada una de las tres regiones, a partir de los datos de prevalencia determinados en la encuesta.

Tabla 4. Demografía real para municipio Baruta, la zona Metropolitana de Caracas y todo el país.

Municipio Baruta:

	Femenino				N	Masculino			
	18-25	26-44	>= 45	TOTAL		18-25	26-44	>= 45	TOTAL
A/B	1557	2550	1525	5633		1271	2086	1227	4585
C	18949	31024	18558	68530		15467	25385	14926	55779
D	3894	6375	3813	1 4082		3178	5216	3067	11461
E	1557	2550	1525	5633		1271	2086	1227	4585
Total	25957	42498	25422	93877		21188	34774	20447	76409

Área Metropolitana de Caracas:

	Femenino				N	Masculino			
	18-25	26-44	>=45	TOTAL		18-25	26-44	>=45	TOTAL
A/B	11917	19511	11671	43099		10493	17221	10126	37841
C	88184	144379	86366	318929		77650	17221	10126	37841
D	73884	120966	72361	267211		65058	106773	62783	234613
E	64350	105358	63024	232732		56664	92995	54682	204341
Total	238335	390214	233422	861970		209865	344428	202524	756817

Venezuela:

	Femenino				N	Masculino			
	18-25	26-44	>=45	TOTAL		18-25	26-44	>=45	TOTAL
A/B	14942	24463	14634	54039		14183	23277	13687	51147
C	343661	562660	336577	1242898		326209	535369	314798	1176376
D	537905	880685	526816	945406		510588	837969	492728	1841285
E	597672	978539	585351	2161562		567320	931076	547475	2045872
Total	1494180	2446348	1463378	5403905		1418301	2327691	1368688	5114679

Enfermedades detectadas por la encuesta y tipo de atención médica

La tabla 5 muestra los resultados obtenidos en relación a las enfermedades padecidas en el último año por las personas entrevistadas.

Tabla 5. Enfermedades padecidas en el último año (%)

SIN ENFER.	43.00	ENF. INFECC.	2.69
RESF. COMUN	17.70	ENF. VAS. PER.	1.75
E.B.O.C. (1)	6.57	ENF.ENDO. Y MET	1.69
ENF.NEUROL.	5.13	ENF. OCULARES	1.31
ENF. ARTICUL.	4.95	DIABETES	0.70
ENF. RENALES	4.38	BRONQUITIS	0.60
ENF. HEPATOBIL	3.44	OTRAS	2.63
ENF. DIGEST.	3.24		

(1) enfermedad broncopulmonar obstructiva cronica la diabetes no esta incluida en las enfermedades endocrinas y metabolicas.

Tabla 6. Enfermedades más frecuentes (%)

GRIPE	41.2
CARDIACA	11.1
DIARREAS	8.2
CANCER	6.8
H.T.A.	5.8
ERUPTIVAS	5.3
RESPITATORIAS	2.7
ASMA	2.5
OTRAS	16.4

La gripe al igual que las enfermedades del último año ocupa el primer lugar de las enfermedades informadas como las más frecuentes (tabla 6).

En cuanto al tipo de atención médica, tanto ambulatoria como de hospitalización la atención privada ocupa el primer lugar en la muestra encuestada (tabla 7).

Nótese que un 54% de la muestra encuestada 'pertenece a las clases A/B y C. La distribución por instituciones de la atención pública ambulatoria y de hospitalización figura en la tabla 8, siendo en ambos casos el I.V.S.S. el que ocupa el primer lugar.

Tabla 7. Tipo de atención médica (%)

Tipo de A.M.	Ambulat.	Hospit.
PRIVADA	68.5	56.9
PUBLICA	31.4	42.8
NO CONTESTA	0.1	0.3

Tabla 8. Atención médica pública

	Ambulatoria N =	Hospitalizacion N = 685
	Porciento	
TOTAL	31.4 (100)	42.8 (100)
I.V.S.S.	13.7 (44)	16.1 (38)
M.S.A.S.	5.2 (17)	7.5 (17)
BENEFICENCIA	3.9 (12)	11.8 (28)
CONCEJO MUNICIPAL	1.2 (4)	----------
OTROS	7.4 (23)	7.5 (17)

Por otro lado, la atención ambulatoria privada se distribuye con un 12% para el Centro Médico Docente La Trinidad, un 61% para otros centros médicos y un 27% para consultorios (tabla

Tabla 9. Atención médica ambulatoria privada

	Porciento
TOTAL	68.5 (100)
C.M.D.L.T	8.5 (12)
OTROS CENTROS MEDICOS	41.6 (61)
CONSULTORIOS	18.4 (27)
N = 1.096	

Epidemiologia del habito de fumar

En cuanto a los resultados sobre la fármaco dependencia al cigarrillo, los resultados más relevantes obtenidos con la encuesta son los que figuran en las Tablas 10-12 y que son los siguientes: el 53% de los encuestados nunca había fumado, habiendo una diferencia significativa (= E-06) entre mujeres (60.7%) y hombres (45.4%). Igualmente hay diferencias significativas entre los fumadores actuales y recientes, según la clase social (por ejemplo 29.6% para AB, contra38.9% para E) y según la edad (40.3% para 26-44 años, P= E-04).

Tabla 10. Epidemiologia del hábito de fumar distribución por sexo

	FEMENINO		MASCULINO		TOTAL		
	N	%	N	%	N	%	P (F vs M)
Nunca fumo	541	60.7	322	45.4	863	53.9	E- 06
Fuma/Fumo	350	39.3	387	54.6	737	46.1	E- 06
Actual	245	27.5	264	37.2	509	31.8	E- 05
Reciente	27	3.0	14	2.0	41	2.6	N.S.
Pasado	53	5.9	77	10.9	130	8.1	E- 05
Indefinido	25	2.8	32	4.5	57	3.6	--
Total	**891**	**100.0**	**709**	**100.0**	**1600**	**100.0**	

Tabla 11. Epidemiologia del hábito de fumar distribución por clase socio - económica

	CLASE A/B		CLASE C		CLASE D		CLASE E		
	N	%	N	%	N	%	N	%	P (=<E.02
Nunca fumo	116	58.3	376	56.0	280	52.2	91	4 7 . 2	N.S.
Fuma/Fumo	83	41.7	296	44.0	256	47.8	102	52.8	--
Actual	59	29.6	200	29.8	175	32.6	75	38.9	ABC vsDE
Reciente	2	1.0	22	3.3	8	1.5	9	4.7	AB vs E
Pasado	15	7.5	49	7.3	53	9.9	13	6.7	N.S.
Indefinido	7	3.5	25	3.7	20	3.7	5	2.6	N.S.
Total	**199**	**100.0**	**672**	**100.0**	**536**	**100.0**	**193**	**100.0**	

Tabla 12. Epidemiologia del hábito de fumar distribución por rango de edades

	18-25 AÑOS		26-44 AÑOS		>= 44 AÑOS		
	N	%	N	%	N	%	P (=< E-04
Nunca fumo	225	63.2	288	45.6	350	57.2	*
Fuma/Fumo	131	36.8	344	54.4	262	42.8	*
Actual	109	30.6	255	40.3	145	23.7	*
Reciente	9	2.5	18	2.8	14	2.3	N.S.
Pasado	9	2.5	46	7.3	75	12.3	N.S
Indefinido	4	1.1	25	4.0	28	4.6	N.S.
Total	**356**	**100.0**	**632**	**100.0**	**612**	**100.0**	

26-44 AÑOS VS. 18-25 ó >= 44 AÑOS

Al discriminar simultáneamente por clase social y edad, la diferencia más notable se encuentran en varones; por ejemplo, para los rangos de edad de 18 a 25 y de 26 a 44 años.

Tabla 13. Epidemiologia del hábito de fumar prevalencias de fumadores actuales y recientes discriminados por cruces de sexo, clase y edad

	FEMENINO				MASCULINO			
Clase social	18-25	26-44	>=45	Total	18-25	26-44	>=45	Total
A/B	31.3	44.7	30.8	36.6	18.2	31.3	24.5	25.2
C	33.3	42.6	18.7	31.1	44.4	37.2	29.7	35.9
D	13.0	37.4	17.9	25.1	42.6	51.2	33.3	43.8
E	23.3	44.6	31.3	36.2	60.0	65.2	50.0	57.6
Total	**25.9**	**41.5**	**21.1**	**30.5**	**41.7**	**45.5**	**31.8**	**39.2**

Todas las diferencias de prevalencia entre masculino y femenino son significativas (P = 0.001), excepto la C/26-44.

Tabla 14. Epidemiologia del hábito de fumar relación de prevalencias masculino/femenino para fumadores actuales y recientes

	Edades			
Clase social	18-25	26-44	>44	=>18
AB	0.58	0.70	0.80	0.69
C	1.33	0.87	1.59	1.15
D	3,29	1,37	1,86	1,75
E	2.57	1.46	1.60	1.59
Total	**1.61**	**1.10**	**1.51**	**1.28**

Las prevalencia en las clases AB y E son: 18.2% vs . 60.0% y 31.3% vs. 65.2%, respectivamente (p= E-04). La prevalencia de fumadores en clase AB es mayor en el sexo femenino, pero esto se revierte en las clases D y E (ver Tablas 13 y 14).

Epidemiologia del uso de tranquilizantes

El 24% de los encuestados informó haberlos consumidos, la mayoría (84%) por prescripción médica (Tabla 15). Las mujeres utilizaron más tranquilizantes que los hombres (28.2% vs. 18.5%; p= E-05), de manera más notable al disminuir la clase social (tabla 16).

Tabla 15. Consumo de tranquilizantes

	N	%
No Consume	1205	76.0
Si Consume	380	24.0
Sin Prescripcion	59	16.0
Con Prescripcion	321	84.0
Actual	125	29.0
Reciente	100	31.0
Pasado	96	30.0
No Contesta	15	

El uso de tranquilizantes aumenta con la edad (P =0.003) y, en los hombres, es mayor que en as clases socio-económicas más pudientes (P=0.03).

Tabla 16. Consumo de tranquilizantes por sexo, clase y edades

	Femenino					Masculino			
	<=25	26-44	>=45	Total	%	<=25	26-44	>=45	Total
A/B	18.8	23.7	43.6	31.2		13.6	18.8	35.8	26.2
C	18.3	28.4	45.2	32.6		13.9	20.9	26.3	21.4
D	5.6	20.0	35.8	23.3		11.1	14.4	16.0	14.2
E	13.3	20.0	37.5	22.8		6.7	21.7	10.7	12.1
Total	**14.0**	**23.8**	**41.3**	**28.2**		**11.7**	**17.7**	**23.6**	**18.6**

Por ejemplo, en hombres clase AB y mayores de 45 años la prevalencia es de 35.8%, pero en los menores de 25 años y clase D es solo de 11.1%. Prácticamente para todas las edades y clases sociales, la relación femenino/masculino es mayor de 1 (Tabla 17).

Tabla 17. Relación de prevalencias femenino-masculino para el consumo de tranquilizantes

Clase Social	Edades			
	18-25	26-44	>=45	TOT.
A/B	1.38	1.26	1.22	1.19
C	1.32	1.36	1.72	1.52
D	0.50	1.39	2.23	1.64
E	2.00	0.92	3.50	1.88
TOTAL	**1.20**	**1.35**	**1.75**	**1.51**

NOTA: todas las relaciones son significativamente (p<=0.01) diferentes de 1.00. Excepto la D /18-15 y la E/26-44. Los pares(para los totales) AB vs. C,C vs. D,D vs. E, 18-25 vs. 26-44 vs. =>45 son también significativos (p<= E-04).

Epidemiologia del consumo de drogas ilícitas

En lo que se refiere al consumo de drogas ilícitas, los datos están resumidos en la tabla 18 a 23.

Tabla 18. Resumen de consumo de drogas ilícitas por sexo

Droga	Fem.	Masc.	Total	Prev. %
Marihuana	12	40	52	3.3
Bazooko	1	7	8	0.5
Cocaina	1	14	15	0.9
Total	**14**	**61**	**75**	**4.7**

Tabla 19. Consumo actual reciente y pasado de marihuana + bazooko + cocaina

	M+F	
Tipo de consumo	N	%
Actual	3	4.0
Reciente	12	16.0
	60	80.0
Total	**75**	**100.0**

Tabla 20. Consumo (A+R+P) de marihuana por sexo, clase y edad

Clase Social	Femenino					Masculino			
	<=25	26-44	>=45	Total	%	<=25	26-44	>=45	Total
A/B	0.0	5.3	0.0	2.2		0.0	15.6	0.0	4.7
C	0.0	6.1	0.0	2.3		2.8	10.5	2.5	5.1
D	0.0	0.9	0.0	0.4		7.4	11.2	1.2	7.3
E	0.0	0.0	0.0	0.0		0.0	8.7	0.0	3.0
Total	**0.0**	**3.3**	**0.0**	**1.3**		**3.7**	**11.3**	**1.4**	**5.6**

Tabla 21. Consumo (A+R+P) de bazooko por sexo, clase y edad

Clase Social	Femenino					Masculino			
	<=25	26-44	>=45	Total	%	<=25	26-44	>=45	Total
A/B	0.0	0.0	0.0	0.0		0.0	3.1	0.0	0.9
C	0.0	0.7	0.0	0.3		0.0	0.0	0.0	0.0
D	0.0	0.0	0.0	0.0		1.9	2.4	0.0	1.5
E	0.0	0.0	0.0	0.0		0.0	8.7	0.0	3.0
Total	**0.0**	**0.3**	**0.0**	**0.1**		**0.6**	**2.3**	**0.0**	**1.0**

Tabla 22. Consumo (A+R+P) de cocaina por sexo, clase y edad

Clase Social	Femenino					Masculino			
	<=25	26-44	>=45	Total	%	<=25	26-44	>=45	Total
A/B	0.0	0.0	0.0	0.0		0.0	6.3	0.0	1.9
C	0.0	0.7	0.0	0.3		1.4	1.2	1.7	1.4
D	0.0	0.0	0.0	0.0		3.7	2.4	1.2	2.3
E	0.0	0.0	0.0	0.0		0.0	4.3	3.6	3.0
Total	**0.0**	**0.3**	**0.0**	**0.1**		**1.8**	**2.6**	**1.4**	**2.0**

Tabla 23. Consumo (A+R+P) de marihuana + bazooko + cocaina por sexo, clase y edad

Clase Social	Femenino					Masculino			
	<=25	26-44	>=45	Total	%	<=25	26-44	>=45	Total
A/B	0.0	5.3	0.0	2.2		0.0	25	0.0	7.5
C	0.0	7.4	0.0	2.8		4.2	11.6	4.2	6.5
D	0.0	0.9	0.0	0.4		13.0	16.0	2.5	11.2
E	0.0	0.0	0.0	0.0		0.0	21.7	3.6	9.1
Total	**0.0**	**3.8**	**0.0**	**1.6**		**1.8**	**16.2**	**2.9**	**8.6**

Se detecto un 3.3% de consumo de marihuana, un 0.5% de consumo de bazooko y de 0.9% de cocaína. El consumo actual y reciente es un 20% del que incluye uso “pasado” y la mayor prevalencia ocurre en el sexo masculino, en especial en el rango de 26-44 años (11.3%)

Epidemiologia del uso, abuso y dependencia del alcohol
Prevalencias directas encontradas

La figura 1 muestra las prevalencias directas, por tipo de consumidor encontrados en la muestra encuestada.

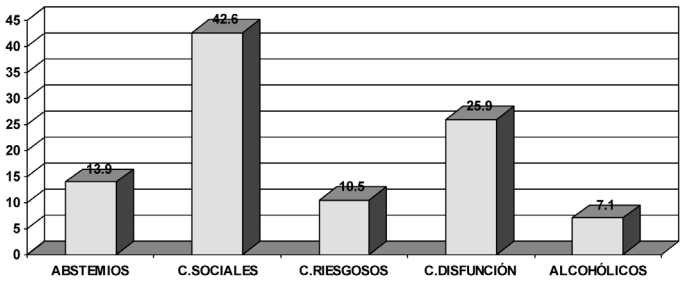


Fig. 1. Prevalencias directas encontradas en la encuesta

La mayor parte de las respuestas corresponden a consumidores sociales (42,6%), siendo los consumidores riesgosos y los disfuncionales (que serían lo que se llama “población a riesgo”) un 36.4%. Los abstemios son el 13.9% y los alcohólicos el 7.1%.

La figura 2 muestra estas mismas prevalecías, pero ahora discriminadas por el sexo. Existe una mayor prevalencia del sexo femenino en relación a la no utilización del alcohol (abstemios) y al consumo social. Por el contrario, en los hombres existe una mayor prevalencia de la población disfuncional y alcohólica.

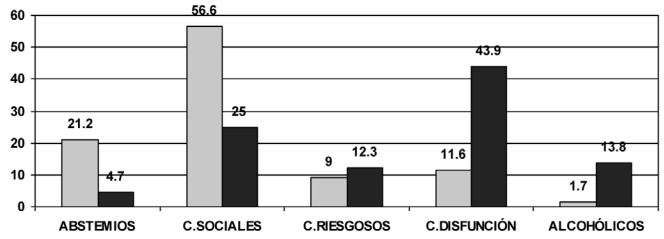


Fig. 2 Prevalencia del tipo de consumidores, por sexo en la muestra encuestada

También hay importantes diferencias de acuerdo a la clase social y al rango de edad (ver tabla 24), lo cual indica la conveniencia de conocer las prevalencia que corresponden a los cruces por sexo, clase social y rango erario, para cada una de las cinco categorías de consumidores. Estos datos son los que figuran en las tablas 25 a la 29. De su inspección se desprende que:

a) Hay mayor proporción de abstemios femeninos que masculinos, tal como ya se vio en la figura anterior, y sin una tendencia especial en cuanto a edad o clase social (tabla 25).

Tabla 24. Prevalencias por tipo de consumidor en la muestra encuestada

Categoria	Sexo		Estrato Social				Edad		
	FEM.	MASC	A/B	C	D	E	18-25	26-44	>=45
Abstemios	21.2	4.7	8.5	10.7	16.4	23.3	8.5	12.0	18.8
Cons.Social	56.6	25.0	43.7	49.9	35.3	36.3	44.0	36.9	48.5
Cons.Riesg.	9.0	12.3	11.1	11.0	9.1	11.4	13.4	12.7	6.2
Cons.Disfunc.	11.6	43.9	32.2	24.1	28.0	19.4	27.3	29.3	21.1
Alcoholicos	1.7	13.8	4.5	4.2	11.0	8.8	6.6	8.9	5.4
No clasificados	0.0	0.4	0.0	0.1	0.2	0.5	0.3	0.3	0.0
Total	100.0	100.0	**100.0**	**100.0**	**100.0**		**100.0**	**100.0**	**100.0**

Tabla 25. Prevalencia de abstemios

	Femenino					Masculino			
	18-25	26-44	>=45	Total	%	18-25	26-44	>=45	Total
A/B	12.5	5.3	25.6	15.1		0.0	6.3	1.9	2.8
C	9.7	12.8	20.6	15.2		4.2	3.5	5.1	4.4
D	18.5	24.3	36.8	28.0		0.0	2.4	9.9	4.2
E	20.0	29.2	40.6	29.9		6.7	0.0	21.4	10.8
Total	**14.0**	**18.6**	**28.3**	**21.2**		**2.5**	**3.0**	**7.5**	**4.7**

b) El consumo social también es mayor en el sexo femenino (tabla 26), y sin mayores variaciones por rango de edad y clase, mientras que en el sexo masculino hay una tendencia a duplicarse con la edad (>45años) y la clase social alta.

Tabla 26. Prevalencia de consumidores sociales

	Femenino					Masculino			
	18-25	26-44	>=45	Total	%	18-25	26-44	>=45	Total
A/B	62.5	47.4	61.5	55.9		18.2	31.3	39.6	32.7
C	58.1	56.8	65.8	60.6		27.8	29.4	42.4	34.5
D	68.5	47.8	56.6	55.3		17.0	8.0	22.2	14.3
E	50.0	46.2	46.9	47.2		13.3	4.5	25.0	15.4
Total	**60.1**	**51.1**	**60.5**	**56.6**		**21.6**	**17.4**	**34.3**	**25.1**

c) Las prevalecías de consumidores riesgosos son ligeramente superiores en el sexo masculino (tabla 27), prácticamente para todas las combinaciones de clases sociales con rango de edades existiendo una tendencia a que disminuya la prevalencia con la mayor edad, para ambos sexos.

Tabla 27. Prevalencia de consumidores riesgoso

	Femenino					Masculino			
	18-25	26-44	>=45	Total	%	18-25	26-44	>=45	Total
A/B	18.8	13.2	2.6	9.7		27.3	12.5	5.7	12.1
C	14.0	11.5	5.8	9.8		15.3	20.0	5.9	12.7
D	9.3	10.4	3.8	7.6		5.7	12.8	11.1	10.8
E	16.7	6.2	6.3	8.7		20.0	22.7	10.7	16.9
Total	**13.5**	**10.4**	**4.8**	**9.0**		**14.2**	**15.9**	**7.9**	**12.3**

d) El consumo disfuncional es francamente superior en el sexo masculino (tabla 28) sin tendencia con la clase social, pero con tendencia a ser inferior con mayor edad. Cualquiera de las sub-categorías que resultan de combinar edad con clase social indica que una de cada dos-tres personas es un consumidor disfuncional. En el grupo femenino no se observan tendencias con la edad o clase.

Tabla 28. Prevalencia de consumidores disfuncionales

	Femenino					Masculino			
	18-25	26-44	>=45	Total	%	18-25	26-44	>=45	Total
A/B	6.3	26.3	10.3	16.1		54.5	43.8	43.4	45.8
C	16.1	18.2	7.7	13.6		45.8	38.8	35.6	39.3
D	3.7	13.9	1.9	7.3		54.7	52.8	43.2	50.2
E	3.3	16.9	6.3	11.0		46.7	36.4	32.1	36.9
Total	**9.8**	**17.5**	**6.0**	**11.6**		**50.0**	**45.8**	**38.9**	**44.1**

e) La prevalencia de alcoholismo (abuso mas dependencia y tolerancia) es muy superior en el sexo masculino (tabla 29), sin una tendencia especial en cuanto a la edad (aunque la prevalencia mas alta corresponde al rango de 26-44 años), pero si y muy franca en cuanto a la clase social: la prevalencia es 2-3 veces superior en clase D y E que en AB y C. En las mujeres no hay tendencia en cuanto a la clase social, pero si una disminución en el grupo etario mayor de 45 años.

Tabla 29. Prevalencia de alcohólicos

	Femenino					Masculino			
	18-25	26-44	>=45	Total	%	18-25	26-44	>=45	Total
A/B	0.0	5.3	0.0	2.2		0.0	6.3	9.4	6.5
C	2.2	0.7	0.0	0.8		6.9	8.2	11.0	9.1
D	0.0	4.3	0.9	2.2		22.6	24.0	13.6	20.5
E	10.0	1.5	0.0	3.1		13.3	36.4	10.6	20.0
Total	**2.6**	**2.5**	**0.3**	**1.7**		**11.7**	**17.8**	**11.4**	**13.9**

Prevalencias calculadas (municipio Baruta, zona Metropolitana de Caracas y Venezuela)

La determinación de las prevalecías para los 120 sub-grupos que provienen de efectuar los cruces entre las 5 categorías de consumidores de bebidas alcohólicas, los 2 sexos, las 4 clases sociales y 3 rangos de edad, permite reconstruir por cálculo las prevalencia para una determinada distribución socio-demografía real. Los resultados de estos cálculos para

la composición socio-demográfica real del municipio Baruta solo representado en la figura 3.

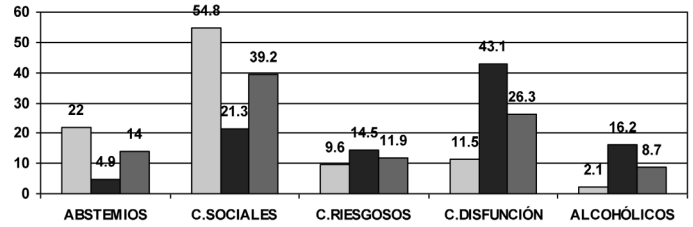


Fig 3 Prevalencia calculadas para demografia real del M. Baruta

Los resultados son cualitativamente similares a los datos directos de la encuesta, aunque cuantitativamente hay diferencias tales como por ejemplo que la prevalencia total de alcoholismo es ahora del 5%.

Un cálculo similar se presenta para el caso del área Metropolitana de Caracas, (tabla 30) y para toda la población del país (Fig.4). En este último caso, se observa que la cifra de alcoholismo se ha elevado ahora al 10.4%.

Tabla 30. Prevalencias calculadas de los diferentes tipos de consumidores para la zona Metropolitana de Caracas

	Femenino	Masculino	Total
Abstemios	22.0	4.9	14.0
Asóciales	54.8	21.3	39.3
C. Riesgo	9.6	14.5	11.9
C.Disfuncionales	11.5	43.1	26.3
Alcoholicos	2.1	16.2	8.7
Total	**100.0**	**100.0**	**100.0**

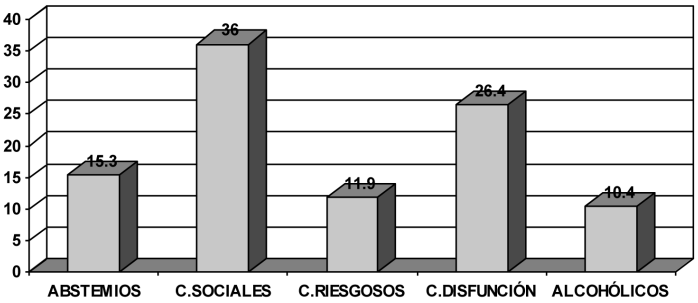


FIG. 4 Prevalencia calculadas para Venezuela de los tipos de consumidores

Preferencias en el consumo de bebidas alcoholicas

La Figura 5 muestra que la primera preferencia de consumo de bebidas alcohólicas es la cerveza, independientemente del sexo. La segunda bebida fue el whisky, con preferencia para el sexo masculino, y la tercera fue el vino, con preferencia para el sexo femenino. El ron figuro en cuarto lugar y todas las otras bebidas son poco relevantes.

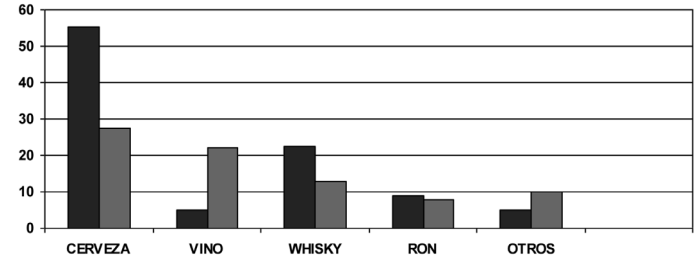


FIG. 5 Primera preferencia de consumo de bebidas alcoholicas

Tabla 31. Cerveza como bebida de primer preferencia según sexo, clase social y edad

31. Allí se ve que la cerveza es preferida por el sexo masculino.

	Femenino			
	18/25	26/44	>=45	Total
A/B	25.0	18.4	12.8	17.2
C	49.5	25.0	19.4	28.5
D	33.3	36.5	11.3	26.2
E	46.7	36.9	16.6	34.6
Total	**42.5**	**30.1**	**16.0**	**27.5**
	Masculino			
	18/25	26/44	>=45	Total
A/B	45.5	34.4	13.2	26.2
C	73.6	47.7	33.1	48.2
D	72.2	77.6	61.7	71.5
E	86.7	91.3	42.9	69.7
Total	**70.6**	**63.9**	**38.6**	**55.4**

Especialmente por la gente más joven, entre los 18 y 25 años, y para las clases sociales C,D y E. La misma distribución con relación a clase y a edad es observada en el sexo femenino, aunque los porcentajes son más bajos. La preferencia puede llegar a ser tan alta como el 91% en un sub-grupo en particular, por ejemplo, el masculino-clase E-edad 26-44 años.

Las preferencias para la primera bebida se analizaron también según el tipo de consumidor: social, y alcohólicos (Fig.6). El uso de la cerveza como primer bebida ocurre independientemente del tipo de consumidor, aunque ello es más notable en la población “a riesgo” y en la alcohólica. En orden de preferencia siguen a la cerveza el vino, el whisky y el ron.

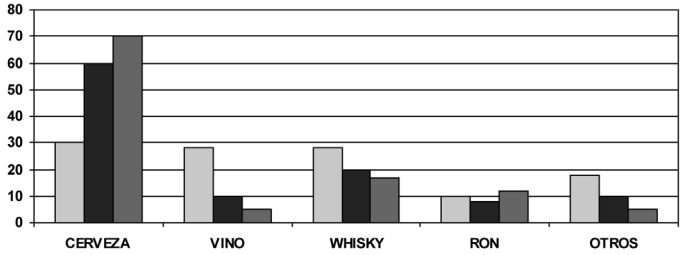


FIG. 6 Preferencia primer bebida según el tipo de consumidor

El vino es preferido para consumo de tupo social, mientras que con el whisky y el ron las diferencias son pequeñas en relación al tipo de consumidor. La preferencia para la segunda bebida, el tipo de consumidor, ubica al ron en primer lugar, especialmente para la población “a riesgo” y la alcohólica (Fig.7). El whisky la cerveza y el vino le siguen en importancia. La figura también muestra que para la cerveza no existen diferencias importantes con relación al tipo de consumidor, mientras que el vino es preferido nuevamente como bebida de consumo social, y el whisky es básicamente preferido por la población “a riesgo”.

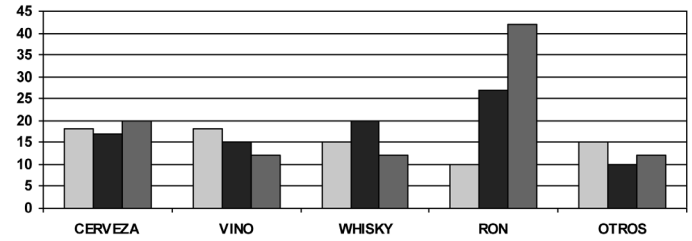
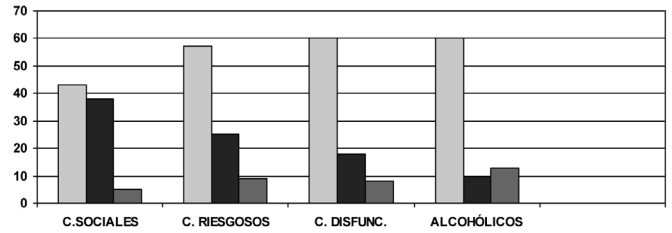


FIG. 7 Preferencia de segunda bebida, según el tipo de consumidor

Inductores de consumo de bebidas alcoholicas

En cuanto a los inductores del consumo de bebidas alcohólicas (amigos, familiares y otros) se ve claramente en la figura 8 que el principal inductor de la ingestión de bebidas alcohólicas son los amigos aumentando inclusive su importancia el pasarse de consumidor social a alcohólicos. Le sigue en importancia la participación de los familiares, que va decreciendo de la población que utiliza el alcohol por razones de consumo social, hasta la población alcohólica. El tercer grupo ("otros") incluye colectivamente las respuestas a inductores tales como prensa, folletos, radio, TV, conferencias, que por su baja incidencia se reunieron en un solo grupo.



Asociación entre alcoholismo y otras variables ("Factores de riesgo")

La eventual relación que existe entre alcoholismo y la edad del primer consumo de bebida alcohólica y la edad de la primera borrachera se muestran en las figuras 9ª y B. Allí se demuestra que existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de consumo social y el alcohólico, tanto para la edad de la primera borrachera, como del primer consumo.

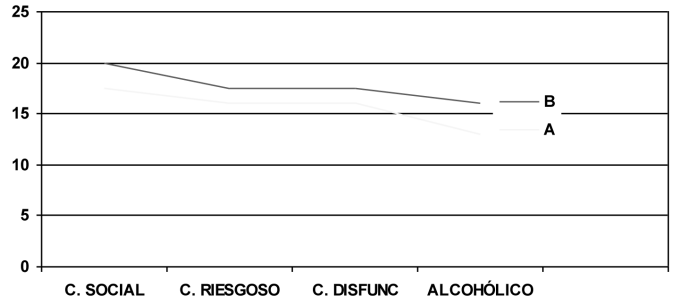


FIG. 9 Edad de primer consumo de bebida alcoholica (A) y de primer borrachera, según el tipo de consumidor (B).

Las prevalencías por tipo de consumidor y clase social (AB-C vs. D-E) se muestran en la figura 10. Allí se observa una mayor proporción de abstemios en clase social D/E y una mayor prevalecía de consumo de alcohol por razones sociales para las clases A/B y C. Las diferencias son muy pequeñas para las categorías de consumidor riesgoso y disfuncional, pero en la población de alcohólicos hay un aumento importante de la prevalencia en las clases D y E

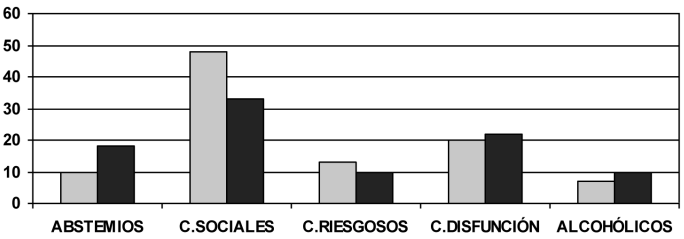


FIG. 10 Prevalencias por tipo de consumidor y clase social

La siguiente figura muestra la prevalencia de alcoholismo según el nivel educativo (Fig. 11). Se observa allí que la prevalencia de alcoholismos aumenta hasta el nivel educación diversificada incompleta, para luego disminuir nuevamente.

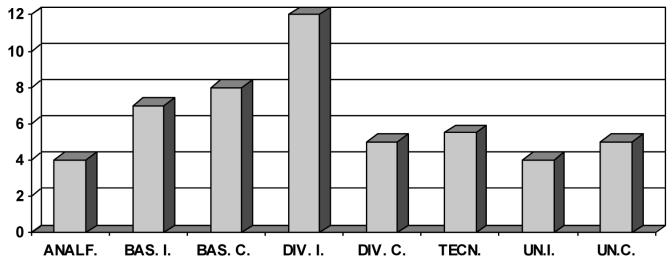


FIG.11 Prevalencias de alcoholismo según el nivel de educacion

La asociación entre alcoholismo y algunas de las variables ya mencionadas, como así mismo con otras que se estudiaron, figuran expresadas como "desigualdad relativa" en la tabla 32. Como puede observarse, y tomando en consideración los valores de la desigualdad relativa, existe una asociación entre alcoholismo y las siguientes variables (en orden decreciente): sexo masculino, uso de drogas, fumar cigarrillos, tristeza/depresión, trabajo informal, edad de la primera borrachera (antes de los 16 años), estado civil y uso de tranquilizantes.

No se encontró asociación entre alcoholismo y edad igual o inferior a 25 años y edad mayor de 25 años.

Tabla 32. Asociación entre alcoholismo y otras variables

Variable	Desig. relativa	95% de limites de confianza
Sexo (MASC.vsFEM.)	9.44	6.08 - 14.66
Uso de drogas (SI vs NO)	7.85	4.83 - 12.77
Depresión (SI vs NO)	5.21	3.07 - 8.85
Fumar (SI vs NO)	3.50	2.32 - 5.25
Trab. Inform. (SI vs NO)	2.70	1.71 - 4.28
Clase (D/E vs A/B/C)	2.51	1.70 - 3.72
Educación (<DIV. vs =>DIV.)	2.17	1.47 - 3.22
1ERA. Borr. (<16 vs => 16)	1.68	1.05 - 2.71
Casados solteros o vs Viudos o Unidos divorciados	1.50	1.01 - 2.23
Uso Tranq. (SI vs NO)	1.27	0.83 - 1.94
Edad (<= 25 vs > 25)	0.90	0.56 - 1.44

Discusión

El estudio emprendido mediante la realización de una encuesta estructurada sobre alcoholismo, dentro del contexto de una encuesta de salud administrada a una población representativa y debidamente estratificada, ha permitido obtener valores de prevalencia de los diversos parámetros investigados de manera fidedigna. Ello se debe a que se han tenido en cuenta varios aspectos claves, tales como el de utilizar un instrumento (encuesta) de la mejor calidad posible, efectuar el estudio mediante un corte transversal estratificado y seguir reglas fijas y aceptadas universalmente para la recolección de datos.

Para resolver el problema que plantea el diagnóstico de alcoholismo, en este estudio se usaron los criterios y definiciones para los diferentes tipos de consumidores de alcohol que

están descritos en el DSM- III[15] y que están basadas en un conjunto de reglas elaborada por la Asociación Americana de Psiquiatría. Estas reglas son universalmente aceptadas como las más completas, sensibles y seguras[16] para el diagnóstico del alcoholismo.

La adaptación que fue necesario efectuar a varias preguntas para adecuarlas a la idiosincrasia local en cuanto al uso de ciertas palabras claves, del tipo de bebidas empleadas, del patrón de comportamiento social, entre otros aspectos, hizo que fuera imprescindible efectuar la validación del cuestionario para verificar su calidad. Ello se efectuó sobre una población de 193 personas (con un valor pre-test de 45%) y demostró que el mismo es altamente sensible y especifico, con un alto valor predictivo positivo y un muy bajo predictivo negativo (tablas 1 y 2, del trabajo: Validación de una Encuesta Estructurada sobre Alcoholismo), de manera que el cuestionario desarrollado es altamente efectivo y puede prácticamente actuar como un "patrón oro" para el diagnóstico de alcoholismo en nuestro medio.

La presencia en el cuestionario de preguntas relativas a diversos aspectos de salud ha facilitado no solamente un mejor funcionamiento de la etapa de entrevistas, sino que ha permitido también obtener información complementaria a la problemática de abuso de alcohol. En relación a ello, se ha detectado que los problemas de salud más frecuentemente reportados (tablas 5 y 6) son, con algunos variantes, coincidentes con los resultados presentados por Abadi y colaboradores[12], en base a los diagnósticos de egreso de ocho hospitales generales del país para las enfermedades generales, con excepción del resfriado común, la diarrea y las eruptivas de la infancia. En cuánto al tipo de atención médica (pública vs. Privado), es interesante notar la coincidencia entre las cifras de la encuesta para la atención privada (69% ambulatoria y 60% hospitalización) y la proporción de clase AB y C en la muestra (54%). Los resultados obtenidos con la encuesta estratificada efectuada en el ámbito del municipio Baruta evidencian, en cuanto al habito de fumar, que la prevalencia para esta fármaco-dependencia es más elevada en la población estudiada que la encontrada en otros países Latinoamericanos tales, como México, Colombia y Ecuador[2,3,5]. Algunos de los aspectos relevantes detectados por la encuesta son que hay una prevalecía general de fumadores masculinos, aunque en la clase social AB es mayor el sexo femenino y esto se invierte en las clases D y E (tabla 10-12). El sub-grupo con mayor prevalencia es el de hombres de 26-44 años y clase social E[65].

En cuanto a los tranquilizantes, la prevalecía general encontrada fue también mayor que para otras poblaciones Latinoamericanas, concretamente México, Colombia y Ecuador[2,3,5]. El uso mayor de tranquilizantes ocurre en mujeres (44-45%), en especial de más de 45 años y clase social AB y C (tablas 15-17). En lo referente al consumo de drogas ilícitas, la prevalecía encontrada (tablas 18-23) se estima que es baja, suponiéndose que podría haber un sub-registro, debido a que las entrevistas eran cara a cara y que se trata de drogas de uso ilícito. De todas maneras, y aun así, estas prevalencias son más altas que en los otros países Latinoamericanos[2,3,5]. La droga de mayor consumo fue la marihuana, con una prevalencia de 3,3% ocurriendo el mayor consumo en el sexo masculino, en especial en el rango entre los 25 y 44 años (11,3%).

En relación a las prevalencias detectadas en la encuesta para los diferentes tipos de consumidores, se debe destacar que la metodología empleada ha permitido establecer las prevalencias para los 5 tipos de consumidores (abstemios, sociales, riesgosos, disfuncionales y alcohólicos) en los 24 sub-grupos que resultan de efectuar los cruces correspondientes entre las dos categorías por sexo, los tres rangos de edades que se utilizó para la tabulación de este estudio y las 4 clases sociales (2×3×4= 24), o sea 120 prevalecías (24×5). Estos datos son los que han permitido re-calcular las prevalecías globales para ciertas poblaciones definidas (el mismo municipio Baruta, las zonas Metropolitana de Caracas y todo el país), sobre la base de su socio-demografía real. Así, mientras la prevalecía directa encontrada en la encuesta fue del 7,1% (Fig.1), la calculada para el municipio Baruta bajó al 5,7% (Fig.3), pero subió al 10,4% para todo el país (Fig.4). Estas variaciones explican por la dependencia de la prevalecía de alcoholismo de la clase social (mayor nivel de alcoholismo en clases D y E), lo cual hace que la prevalencía sea relativamente baja en un municipio como el de Baruta, que tiene una alta porción de AB y C (casi el triple que D y E), mientras que es alta en todo el país, donde la porción de D y E es casi el triple de la de AB y C. Si bien desde el punto de vista matemático estos cálculos son válidas y de hecho se utilizan para obtener prevalecías "estandarizadas", cabe destacar que siempre existe un cierto riesgo al efectuar extrapolaciones, dado que las prevalencias detectadas en este estudio pudieran no ser aplicables a otras regiones del país. Sin embargo no parecieran existir a priori motivos para suponer que el comportamiento de las categorías aquí empleadas, al combinar sexo con edad y clase social, pudiera ser diferente en otra áreas geográficas.

Cuando se compara la prevalecía a nivel nacional (obtenida por extrapolación de los datos de la encuesta realizada en el municipio Baruta) con los datos disponibles para diferentes países (ver tabla 23), vemos que Venezuela esta en el rango superior descrito para otros países Latinoamericanos y está francamente por encima de los países desarrollados los cuales tienen un 6-7%. Obviamente existen países (p. ej.Korea) o lugares (Edmont, Alberta o St. Louis, MO.) donde las prevalencias son más elevadas: 23,19 y 17% respectivamente[17].

Tabla 33. Prevalencia de alcoholismo en diferentes países

País	Prevalencia (%)
Venezuela (1)	10.4
México (2)	4.0
Chile (2)	5.0
Colombia (2)	8.0
Ecuador (2)	13.0
Puerto Rico (3)	13.0
Países Occidentales Desarrollados (4)	6-7

(1) Calculado a partir de la encuesta Mun. Baruta
(2) Boletin OSP, 107(6), diciembre de 1989
(3) REF.(17)
(4)Harrinson, internal medicine ed.12,1991

Aunque los datos que se han incluido en la tabla 33 para los países latinoamericana han sido obtenidos por metodología aparentemente similares a la empleada en nuestro estudio y la estratificación de las muestras y criterios seguidos en otros importantes aspectos no están disponibles en detalle, resulta difícil evaluar hasta que punto estas prevalencias son estrictamente comparables con las aquí obtenidas. Si bien la prevalencia de alcoholismo es un indicador importante, las prevalencias de las dos categorías en que existe un "uso patológico" del alcohol (los consumidores riesgosos y los disfuncionales) son también de gran relevancia, dado que esta población constituye el grupo "a riesgo".

Al respecto cabe mencionar que cuando se calculan (de la manera que ya se indicó más arriba) los datos de prevalencia para todo el país las 5 categorías de consumidores de alcohol, se obtiene, al discriminar por sexos, el grafico mostrado en la Fig. 12, en el cual se observa que mientras en el sexo femenino solo una quinta parte esta en el grupo "a riesgo", en el sexo masculino 3 de cada 4 personas son, o bien alcohólicas están "a riesgo" de serlo.

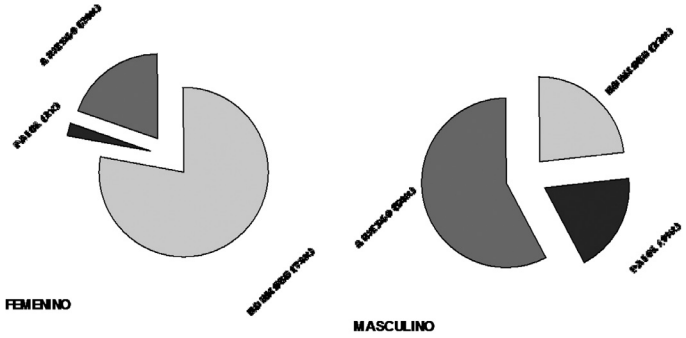


FIG. 12 Prevalencia calculadas para venezuela según tipo de poblacion

Del análisis de las prevalencias encontradas para las diferentes sub-categorías resulta evidente que existen importantes grupos que poseen un riesgo elevado. Así, por ejemplo, prácticamente uno de cada dos personas del sexo masculino y joven es un consumidor disfuncional (tabla 28), que es la etapa previa al alcoholismo, además del sexo, otras variables como el uso de drogas, del cigarrillo, ser un trabajador "informar", la clase social D y E y tener un nivel de educación inferior a la diversificada, muestras asociación con el alcoholismo estas variables coinciden en líneas generales con las conocidas a través de estudios realizados en otros países. Por ejemplo, una prevalecía superior entre 4 y 10 veces en el sexo masculino ha sido ampliamente documentada por varios estudios[1,6].

Los resultados de la encuesta señala que el 86% de las personas consumen bebidas alcohólicas, siendo la cerveza la bebida de preferencia (46%). Esto es mayor en el sexo masculino, disminuye con la edad y aumenta en las clases sociales más bajas. La cerveza ocupa el primer lugar como bebida de primera preferencia, prácticamente en toda las categorías de consumidores.

Entre los inductores de consumo de bebidas alcohólicas, los "amigos" ocupan un lugar preponderante, en especial al progresarse de consumidor social de alcohólicos (Fig. 8). Notablemente la influencia de la propaganda por diversos medios de comunicación no es reconocida por los entrevistados como de importancia. La influencia familiar tiene importancia, siendo la edad del primer consumo de alcohol y de la primera borrachera, indicadores de una mayor probabilidad de pertenecer a la categoría de alcohólicos. El reconocimiento del sub-grupo que comienza la ingestión patológica del alcohol tempranamente, antes de los 20 años, es de una extraordinaria importancia, porque el mismo parece estar más asociado significativamente con una forma más severa de alcoholismo con mayor riesgo de drogadicción y personalidad antisocial[18].

Finalmente, debe mencionarse que las prevalencias y asociaciones encontradas en este estudio establecen un punto de referencia inicial. Su confirmación mediante otros estudios puntuales permitirán reforzar los hallazgos aquí escritos y evaluar objetivamente la situación del abuso de bebidas alcohólicas para una mejor orientación a eventuales medidas preventivas que se deseen tomar.

Conclusiones y recomedaciones

Las principales conclusiones a las cuales se llegó en este estudio, efectuado mediante una encuesta domiciliaria estructurada, que se suministro a una muestra estratificada por sexo, clase social y rango de edad a 1.600 personas mayores de 18 años residentes en el municipio Baruta, fueron las siguientes:

El 86% de las personas consumen bebidas alcohólicas, siendo la cerveza la bebida de preferencia (46%). Esta preferencia es mayor en el sexo masculino, disminuye con la edad y aumenta en las clases sociales más bajas.

Los inductores de consumo de bebidas alcohólicas más frecuente son los amigos y los familiares, disminuyendo la importancia de estos últimos al pasarse de consumidor social al consumidor riesgoso, consumidor disfuncional y alcohólico. La edad de primer consumo de alcohol y de primera borrachera son menores en alcohólicos que en consumidores sociales.

Las prevalencias encontradas para la población del municipio Baruta son: abstemios, 11.1%; consumidores sociales, 44.7%; consumidores riesgosos 12.1%; consumidores disfuncionales 26.2% y alcohólicos 5.7%.

Las prevalencias para los cinco tipo de consumidores dependen del sexo, clase y edad, habiéndose establecido los valores para cada una de las 120 sub-categorías que surgen de los cruces de las cuatro variables anteriores.

Las extrapolaciones de las prevalencias de estos 120 sub-grupos a la composición socio-demografía del país arroja prevalencias a nivel nacional de: abstemios 15.3%; consumidores sociales 36.0%; consumidores riesgosos 11.8%; consumidores disfuncionales 26.1% y alcohólicos 10.2%. Esta prevalencia de alcohólico es semejante a las mas elevadas de otros países Latinoamericanos y es superior a la de algunos países industrializados. La proporción de población masculino "a riesgo"(consumidores riesgosos y disfuncionales, o sea que hacen uso patológico del alcohol) calculada para todo el país es del 57.9% y la de alcohólicos del 18.8%.

Las variables asociadas con alcoholismo, expresadas como desigualdad relativa, que se han detectado son: sexo masculino, clase social D/E, nivel de educación inferior a diversificada completa, depresión-tristeza, uso de drogas, trabajo informal, habito tabaquito, estados civil casado o unido, uso de tranquilizantes y edad de primera borrachera menor de 16 años.

Las **recomendaciones** principales que surgen de este estudio son las siguientes:

Realizar un estudio transversal estratificado a nivel nacional, cuyo diseño se base en la metodología e información ya obtenida en este trabajo. El estudio a nivel nacional permitiría verificar si las cifras obtenidas por extrapolación del trabajo ya efectuado son validas y obtener con exactitud la prevalecía de la población a riesgo y de la alcohólica, así como confirmar los factores de riesgo asociados con alcoholismo en nuestro medio, además de determinar si existen diferencias geográficas y explorar sus posibles causas.

Elaborar e implementar una estrategias educativa de prevención, para ser aplicada en un estudio piloto a un grupo de alto riesgo de evolucionar hacia la categoría de alcohólico y perteneciente a una población geográficamente delimitada y estable, por ejemplo, una de las zonas marginales del municipio Baruta, lo cual permitiría determinar su eventual eficacia y conveniencia de aplicarla a otros grupos y regiones.

Referencias

Alcohol and alcoholism. In: Harrison´s Principles of Internal Medicina (11th,Ed.) New York, McGraw-Hill Book Co., pp. 2106-2111 (1987)

Medicina, M., Tapia, C.R., Rascon, M.E. Situación epidemiológica del abuso de drogas en México. Boletín de la OPS 107:475-484 (1989).

Galvis, Y.T, Murrele, L. Consumo de sustancias que producen dependencia en Colombia. Boletín de la OPS 107: 485-494 (1989)

Murrillo, E.A. Abuso de drogas en Costa Rica. Recopilación de varios estudios. Boletín de la OPS 107: 510-513 (1989).

Aguilar, E. Prevalencia del uso indebido del alcohol, tabaco y drogas en la población ecuatoriana. Boletín de la OPS 107: 510-513 (1989).

Miguel, H.A. Información epidemiológica sobre el uso indebido de sustancias psicoactivas. Algunas estrategias aplicadas en Argentina. Boletín de la OPS 107:541-560 (1989).

Simposio sobre prevención de alcoholismo: etiología y marcadores biológicos. Centro Médico Docente la Trinidad – CEC, Caracas, junio 1987.

Murrele, L., Escalona, R., Florenzano, R. Informe epidemiológico sobre el uso y abuso de sustancias psicoactivas en dieciséis países de América Latina y del Caribe. Boletín de la OPS 107:595-644 (1989)

Jornadas de actualización sobre uso y abuso de alcohol y drogas. Seminario auspiciado por la Fundación José Félix Ribas, IDEA-Univ. Simón Bolívar, Caracas, Marzo 1990.

Kozel, N. J. Epidemiología del abuso de drogas en los Estados Unidos de América, resumen de métodos y observaciones. Boletín de la OPS 107: 531-540 (1989)

Grases, P., Simonovis, N., Ogni, M. Clínico-patología de los Servicios de Medicina de un Hospital General. Acta Médica Venezolana 26: 18-21 (1979).

Abadi, I., González A., Paz Martínez, V. Estudio actual de la situación asistencial en Medicina Interna en Venezuela. Rev. Venezolana del MSAS 40 (1): (1975).

National Institute on Drug abuse. National household survey on drug abuse population estimates. NIH, Bethesda, Ma. (1985).

Friedman, E.E. peimer on epidemiology, New York, McGraw-Hill Book Co., pp. 87-99 (1987)

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual de of mental disorders, 3rd. edition, Washington, DC, (1980).

Feinstein, A.R. Clinical biostatistic. XLV. The purpose and function of criteria. Clin. Pharmacol. Therap. 24Ñ 479-482 (1978).

Helzer, J. E., Conino, G.J., Yen, E.K. et al Alcoholism in Noeth America and Asia. A comparison of population survey with the diagnostic interview schedule. Arch Gen. Psych. 47: 313-314 (1990).

Branche, L.B., Bronchey, M. H., Noemann, D. Age of alcoholism onset. I.Relationship to psycopathology. Arch. Gen. Psych. 46: 225-230 (1984)

El lactitol en dosis elevadas

incrementa la glicemia, HDL-colesterol y disminuye el LDL-colesterol sin cambios en el colesterol total en ratas Sprague-Dawley

Clímaco Cano, Mayerlim Medina, María E. Vargas, Daniel Escalona, Ana Ciszek, Miguel Aguirre, Antonio Ferreira, Raquel Cano, Anilsa Amell, Irene Ramírez.
Centro de Investigaciones Endocrino - Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. fago@medscape.com

Recibido: 29/09/2006 Aceptado: 29/10/2006

Resumen

Con el fin de estudiar el efecto del lactitol sobre la glicemia y el perfil lipídico de ratas Sprague-Dawley, fue administrado lactitol durante 12 semanas a 80 ratas macho, jóvenes divididos en cuatro grupos que recibieron lactitol en dosis de 0,3 g/Kg/día; 1 g/Kg/día y 5 g/Kg/día y solución salina al 0,9% para medir antes y después del tratamiento glicemia, colesterol total, HDL-c, LDL-c, VLDL-c y triacilglicéridos. Los resultados indican que el lactitol a una dosis elevada (5g/Kg/día) es capaz de incrementar significativamente la glicemia (91,35±5,1 vs. 124,69±5,7 mg/dl; p<0,05), el HDL-c (32,09±1,8 vs. 59,92±2,2 mg/dl; p<0,05) y disminuir el LDL-c (31,45±4,5 vs. 17,71±3,1 mg/dl; p<0,05) sin producir cambios en la concentración de colesterol total. Estos resultados nos permiten concluir que el lactitol, a pesar de ser un polialcohol que no se absorbe en intestino, es capaz de modificar la glicemia y el perfil lipídico de ratas probablemente por acción de los productos de su degradación por la flora bacteriana intestinal.

Palabras clave: Lactitol, glicemia,perfil lipídico,HDL-c, LDL-c.

Abstract

Sugar alcohols are used in food products for specific groups, such as diabetic and obese patients. The aim of this study was to determinate the effect of lactitol on glycemia, and lipid profile. Eighty male rats Sprague-Dawley, divided into four groups, received lactitol through oral catheter at doses of 0.3; 1.0; 5.0 g/kg/day and saline solution during 12 weeks. Before and after the treatment were measured fasting glycemia, triglycerides, total cholesterol, and cholesterol of high, low and very low density lipoproteins. After 12 weeks the highest dose of lactitol (5 g/Kg/día) significantly increased fasting glycemia (91.35±5.1 vs. 124.69±5.7 mg/dl; p<0.05), and HDL-c concentration (32.09±1.8 vs. 59.92±2.2 mg/dl; p<0.05) and significantly decreased LDL-c concentration (31.45±4.5 vs. 17.71±3.1 mg/dl; p<0.05) without change in total serum cholesterol levels. In conclusion, these findings suggest that although lactitol is a dimeric sugar alcohol unabsorbed in the small intestine, can modify fasting glycemia and lipid profile presumably due to its metabolism by bacteria.

Key words: Lactitol, glycemia, lipid profile, HDL-c, LDL-c.

Introducción

El lactitol es un polialcohol dimérico que no es absorbido en el intestino delgado y que es degradado por la flora bacteriana cuando el mismo alcanza el colón. Debido a su poder edulcorante, baja carcinogenicidad y bajo contenido energético, los alcohol-azúcares como el lactitol, son ampliamente utilizados como sustituto de azúcares en numerosos productos alimenticios[1].

Han sido reportados pequeños cambios en la glicemia y en la concentración de insulina plasmática como respuesta a la ingesta de lactitol[2] atribuibles a la absorción de pequeñas cantidades del mismo. El lactitol y los restantes alcohol-azúcares son fundamentalmente metabolizados por las bacterias que constituyen la flora intestinal a ácidos grasos volátiles como ácetico, propiónico y butírico[3,4] cuya absorción pudiera causar cambios metabólicos.

Desde el punto de vista farmacológico el lactitol ha sido utilizado en el tratamiento del coma hepático[5,6,7] ya que disminuye los niveles de amonio circulante, efecto atribuido a acidificación del medio intestinal inhibiendo de esta manera la proliferación de bacterias productoras de amonio. No están claramente definidos los efectos del lactitol sobre los lípidos plasmáticos por lo que el propósito del presente estudio fue determinar el efecto de tres dosis diferentes del lactitol administrado durante 12 semanas a ratas normales Sprague-Dawley.

Materiales y métodos

Para el desarrollo del presente estudio fueron utilizadas 80 ratas macho Sprague-Dawley, jóvenes, con un peso promedio de 250 ± 20 g, obtenidas del bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela, las cuales fueron mantenidas en jaulas de acero inoxidable a 25°C, con acceso ad libitum a agua y alimento especial para ratas (ratarina, Purina).

Con el fin verificar que todos los animales de experimentación estaban en condiciones metabólicas normales les fueron determinadas las concentraciones séricas de glucosa, colesterol total, triacilglicéridos, colesterol de HDL, colesterol de LDL, colesterol de VLDL y triacilglicéridos.

Las ratas fueron divididas en cuatro grupos de 20 animales cada uno, tres experimentales que recibieron lactitol mediante sonda orogástrica en dosis de 0,3 g/Kg/día; 1 g/Kg/día y 5 g/Kg/día durante 12 semanas y el grupo control que recibió por sonda orogástrica un volumen equivalente de solución salina fisiológica durante el mismo período de tiempo. Luego de 12 semanas de tratamiento y de mantener un ayuno de 12 horas, fueron tomadas muestras de sangre por vía intracardíaca, previa anestesia con éter, para la determinación de la glicemia, colesterol total, colesterol de HDL, colesterol de LDL, colesterol de VLDL y triacilglicéridos séricos. Todos los animales fueron pesados semanalmente. Las determinaciones de glicemia se realizaron por el método de la glucosa oxidasa (Human), el colesterol total y triacilglicéridos por métodos comerciales (Human Gesellschaft fur Biochemica und diagnostica mbH Germany). Por otro lado, se realizó electroforesis en agarosa para separar las lipoproteínas plasmáticas y posteriormente se cuantificó el colesterol en cada banda de las diferentes lipoproteínas [8].

Análisis estadístico

Para evaluar el efecto de las diversas dosis de lactitol sobre los parámetros estudiados fue utilizado el ANOVA de un solo factor, mientras que las diferencias entre grupos fueron establecidas a través de la Prueba de Tukey. Para determinar diferencias significativas entre los grupos antes y después de recibir el tratamiento con lactitol o con solución fisiológica se aplicó la prueba t de Student para pares. Los resultados fueron expresados como promedio ± error estandar siendo consideradas significativas las diferencias cuando $p < 0,05$.

Resultados

El peso de las ratas no cambió significativamente durante las 12 semanas de experimentación cuando se compararon los grupos que recibieron lactitol con el grupo que recibió solución salina.

Parámetros metabólicos

Glicemia

Fue observado un incremento significativo ($p<0,05$) al comparar la glicemia del grupo que recibió lactitol en dosis de 5 g/Kg/día (124,69±5,7 mg/dl) con los grupos que recibieron lactitol en dosis de 1 g/Kg/día (92,85±6,1 mg/dl); 0,3 g/Kg/día (90,17±4,3 mg/dl) y el grupo que recibió solución salina (95,44±3,6 mg/dl); y al compararlo con su respectivo valor en concentraciones basales (91,35±3,0 mg/dl) (Ver figura 1).

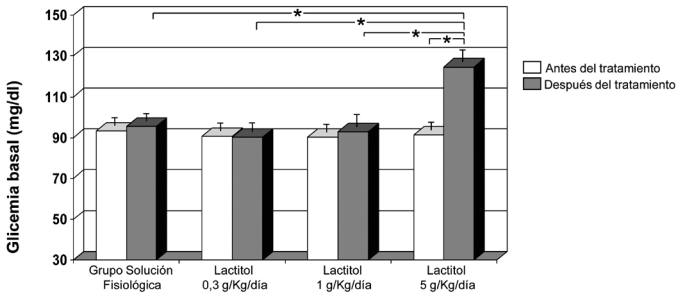


Figura 1. Efecto del lactitol sobre la concentración sérica de Glucosa en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son expresados como promedio ± error estandar; n= 18. * p< 0,05

Perfil lipídico

Se observó un incremento significativo ($p<0,05$) en la concentración de HDL-colesterol en el grupo que recibió lactitol en dosis de 5 g/Kg/día (59,92±2,2 mg/dl) al compararlo con los grupos que recibieron lactitol en dosis de 1 g/Kg/día (32,31±1,7 mg/dl); lactitol en dosis de 0,3 g/Kg/día (38,06±1,7 mg/dl) y el grupo que recibió solución salina (31,72±2,2 mg/dl); y al compararlo con su respectivo valor en concentraciones basales (32,09±1,8 mg/dl) (Ver figura 2).

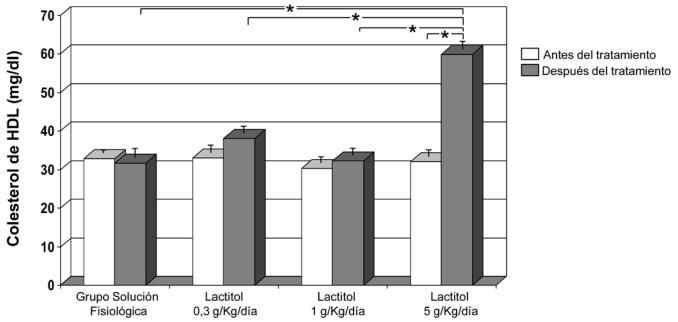


Figura 2. Efecto del lactitol sobre la concentración sérica de colesterol de HDL en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son expresados como promedio ± error estandar; n= 18. * p< 0,05

Con relación al colesterol de LDL se observó una disminución significativa ($p<0,05$) en el grupo que recibió lactitol en dosis de 5 g/Kg/día (17,71±3,1 mg/dl) al compararlo con los grupos que recibieron lactitol en dosis de 1 g/Kg/día (28,8 ± 5,4 mg/dl); lactitol en dosis de 0,3 g/Kg/día (30,41±4,3 mg/dl) y el grupo que recibió solución salina (29,74±4,1 mg/dl); y al compararlo con su respectivo valor en concentraciones basales (31,45±4,5 mg/dl) (Ver figura 3).

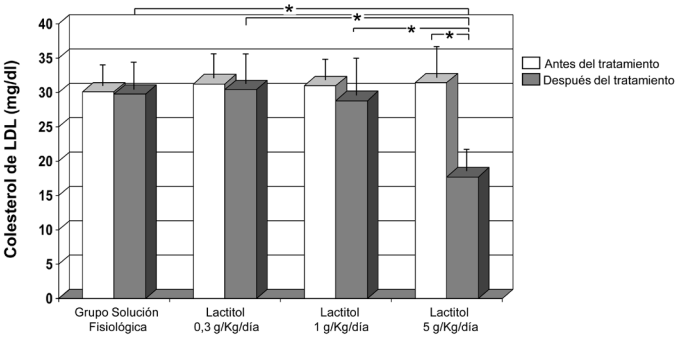


Figura 3. Efecto del lactitol sobre la concentración sérica de colesterol de LDL en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son expresados como promedio ± error estandar; n= 18. * p< 0,05.

En cuanto al colesterol total no hubo diferencias significativas en las concentraciones séricas del mismo en los grupos que recibieron lactitol en dosis de 0,3 g/Kg/día; 1 g/Kg/día y 5 g/Kg/día y solución fisiológica (80,78 ± 4,7 mg/dl; 71,08 ± 5,0 mg/dl; 80,0 ± 4,0 mg/dl y 73,44 ± 4,6 mg/dl respectivamente) al compararlos con sus respectivos valores basales (72,64 ± 5,1 mg/dl; 71,5 ± 4,9 mg/dl; 71,68 ± 3,5 mg/dl y 70,8 ± 3,9 mg/dl) (Ver figura 4).

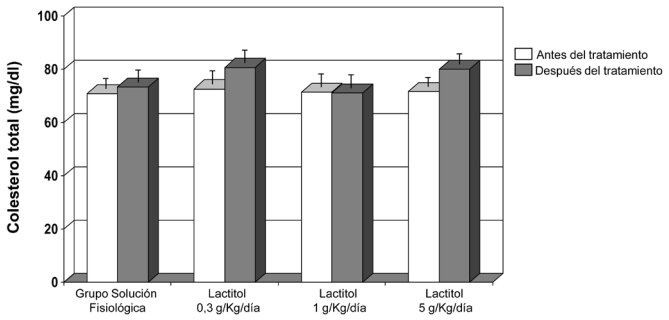


Figura 4. Efecto del lactitol sobre la concentración sérica de colesterol total en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son expresados como promedio ± error estandar; n= 18. No fueron observadas diferencias significativas entre los diferentes grupos.

No fueron observados cambios significativos en la concentración sérica de colesterol de VLDL en los grupos que recibieron lactitol en dosis de 0,3 g/Kg/día; 1 g/Kg/día y 5 g/Kg/día y solución fisiológica (12,31 ± 0,8 mg/dl; 12,25 ± 1,4 mg/dl; 13,34 ± 1,8 mg/dl y 11,98 ± 0,9 mg/dl respectivamente) al compararlos con sus correspondientes valores basales (12,06 ± 0,71 mg/dl; 12,11 ± 1,2 mg/dl; 12,65 ± 1,5 mg/dl y 10,82 ± 0,5 mg/dl) (Ver figura 5).

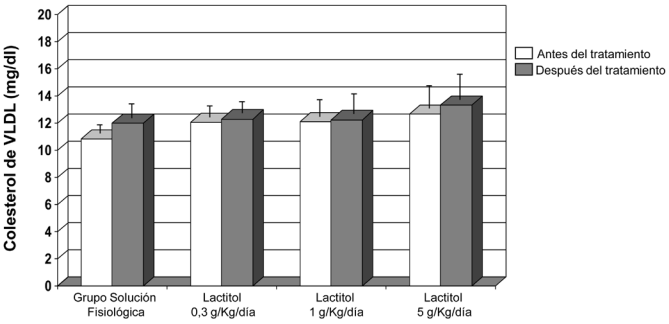


Figura 5. Efecto del lactitol sobre la concentración sérica de colesterol de VLDL en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son expresados como promedio ± error estandar; n= 18. No fueron observadas diferencias significativas entre los diferentes grupos.

Finalmente, con relación a los triacilglicéridos no hubo diferencias significativas en las concentraciones séricas del mismo en los grupos que recibieron lactitol en dosis de 0,3 g/Kg/día; 1 g/Kg/día y 5 g/Kg/día y solución fisiológica (61,56 ± 4,0 mg/dl; 61,23 ± 7,0 mg/dl; 66,69 ± 8,8 mg/dl y 59,89 ± 4,3 mg/dl respectivamente) al compararlos con sus correspondientes valores basales (60,33 ± 3,88 mg/dl; 60,58 ± 7,2 mg/dl; 63,24 ± 6,9 mg/dl y 61,2 ± 5,0 mg/dl) (Ver figura 6).

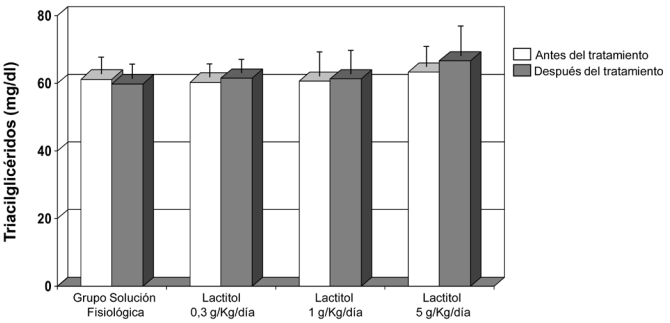


Figura 6. Efecto del lactitol sobre la concentración sérica de triacilglicéridos en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son expresados como promedio ± error estandar; n= 18. No fueron observadas diferencias significativas entre los diferentes grupos.

Discusión

No obstante el lactitol es un polialcohol no absorbible a nivel de intestino, fueron observados cambios significativos con dosis elevadas del mismo (5 g/Kg/día) en la glicemia, colesterol de HDL y colesterol de LDL en las ratas tratadas. Pudo observarse también un incremento significativo de la glicemia con la dosis de 5 g/Kg/día con respecto a su grupo control y a las dosis de lactitol de 0,3 y 1 g/Kg/día. En concordancia con nuestros resultados, Natah y col. observaron que la administración de una dosis baja de lactitol 25 g/día en humanos, equivalente a la de 0,3 g/Kg/día utilizada en este estudio, no produjo incremento en la glicemia, efecto que atribuyeron a la no absorción del mismo[2]. La dosis de 5 g/Kg/día responsable de los cambios metabólicos, aunque inicialmente indujo diarrea en los animales, a partir de la 3ra semana de tratamiento fue tolerada sin producir cambios en el peso de los mismos. Ha sido reportado que el exceso en el consumo de lactitol produce diarrea tanta en humanos como en animales[9,10]. Hiele y col. reportaron que el eritritol en humanos, otro alcohol azúcar utilizado como edulcorante, es absorbido a nivel intestinal sin ser metabolizado y además la fracción no absorbida del mismo es eliminada por heces sin ser afectada por las bacterias intestinales[11]. Una alta proporción de los alcohol-azucares como lactitol y xilitol son metabolizados por las bacterias a ácidos grasos volátiles como acetato, propionato y butirato[3,4,12] los cuales son absorbidos y metabolizados. Es obvio que a dosis bajas de lactitol la cantidad de dichos ácidos grasos producidos por la flora bacteriana no sea suficiente para inducir cambios metabólicos como los observados sobre la glicemia y el colesterol. En cuanto a este último parámetro es importante resaltar que no hubo cambios en los niveles de colesterol total más si cambios significativos en las fracciones del mismo, en otras palabras, el incremento en HDL colesterol se corresponde con un descenso en el colesterol de LDL. Estos hallazgos hacen interesante el estudio de estos alcohol-azúcares y el potencial que pudieran tener los ácidos grasos de cadena corta generados por la flora bacteriana intestinal sobre el metabolismo de los carbohidratos y lípidos[13]. En este orden de ideas, Peuranen y col. reportaron un significativo incremento en la producción de butirato a partir del lactitol al compararlo con polidextrosa en ratas y atribuyéndole al butirato cambios favorables en el sistema inmunológico de las mismas[1]. A la fibra dietaria no digerible también le ha sido atribuida la propiedad de producir efectos sistémicos en ratas a través de la generación de ácidos grasos de cadena corta como lo reportan Henningsson y col.[15] y Rodríguez-Cabezas y col.[16] atribuyendo éstos últimos un efecto protector de los ácidos grasos de cadena corta sobre los efectos proinflamatorios de ciertas citocinas a nivel intestinal. En conclusión, los efectos metabólicos producidos por una dosis elevada de lactitol sobre la glicemia y colesterol de HDL y LDL reportados en el presente estudio, podrían ser atribuidos a la producción de ácidos grasos de cadena corta por la flora bacteriana de las ratas, efecto que deberá ser clarificado en investigaciones futuras.

Referencias

1. MERLI, M.; CANCHERA, M.; PIAT, C.; PINTO, G.; DIOFEBI, M.; RIGGIO, O. The effect of lactulose and lactitol administration on fecal fat excretion in patients with liver cirrhosis. **J. Clin. Gastroentrol.** 15:125–127.1992.1

2. NATAH, S.S.; HUSSIEN, K.R.; TUOMINEN, J.A.; KOIVISTO, V.A. Metabolic response to lactitol and xylitol in healthy men. **Am J Clin Nutr**. 65:947–50. 1997.2

3. BEAUGERIE, L.; FLOURIE, B.; MARTEAU, P.; PELLIER, P.; FRANCHISSEUR, C.; RAMBAUD, J.C. Digestion and absorption in the human intestine of three sugar alcohols. **Gastroenterology.** 99:717–23. 1990.3

4. WÜRSCH, P.; KOELLREUTTER, B.; GETAZ, F.; ARNAUD, M.J. Metabolism of maltitol by conventional rats and mice and germ-free mice, and comparative digestibility between maltitol and sorbitol in germ-free mice. **Br. J. Nutr.** 63:7–15. 1990.4

5. ALS-NIELSEN, B.; GLUUD, L.L.; GLUUD, C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. **BMJ.** 328(7447):1046–1051. 2004. 5

6. MORGAN, M.Y.; ALONSO, M.; STANGER, L.C. Lactitol and lactulose for the treatment of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. A randomised, cross-over study. **J. Hepatol.** 8(2):208-17. 1989. 6

7. FESTI, D.; VESTITO, A.; MAZZELLA, G.; RODA, E.; COLECCHIA, A. Management of hepatic encephalopathy: focus on antibiotic therapy. **Digestion.** 73 Suppl 1: 94 – 101. 2006. 7

8. CAMEJO G, CORTES MM, LOPEZ C, MOSQUERA B. Photometric measurement of lipoprotein-cholesterol after agarose electrophoresis: Comparison with single-spin ultracentrifugal analysis. **Clin. Chem. Acta.** 111: 239 – 245. 1981.

9. BEYNEN, A.C.; FIELMICH-BOUMAN, A.M.; LEMMENS, A.G. Dietary lactitol elevates liver cholesterol in rats. **Int. J. Vit. Nutr. Res.** 58: 471 – 472. 1988.

10. ZHANG, X.; MEIJER, G.W.; BEYNEN, A.C. Dietary maltitol causes increased serum and liver cholesterol concentrations in rats. **Int. J. Vit. Nutr. Res.** 60: 296 – 297. 1990.

11. HIELE, M.; GHOOS, Y.; RUTGEERTS, P.; VANTRAPPEN, G. Metabolism of erythritol in humans: comparison with glucose and lactitol. **Br. J. Nutr**. 69:169–76. 1993. 8

12. NILSSON, U.; NYMAN, M. Short-chain fatty acid formation in the hindgut of rats fed oligosaccharides varying in monomeric composition, degree of polymerisation and solubility. **Br. J. Nutr.** 94:705–713. 2005

13. ISLAM, M.S.; SAKAGUCHI, E.; KASHIMA, N.; HOSHI, S. Effect of sugar alcohols on gut function and body composition in normal and cecectomized rats. **Exp. Anim**. 53: 361 – 371. 2004. 12

14. PEURANEN, S.; TIIHONEN, K.; APAJALAHTI, J.; KETTUNEN, A.; SAARINEN, M.; RAUTONEN, N. Combination of polydextrose and lactitol affects microbial ecosystem and immune responses in rat gastrointestinal tract. **Br. J. Nutr.** 91: 905–914. 2004. 9

15. HENNINGSSON, A.M.; BJORCK, I.M.; NYMAN, E.M. Combinations of indigestible carbohydrates affect short-chain fatty acid formation in the hindgut of rats. **J. Nutr.** 132: 3098–3104. 2002. 10

16. RODRIGUEZ-CABEZAS, M.E.; GALVEZ, J.; LORENTE, M.D.; CONCHA, A.; CAMUESCO, D.; AZZOUZ, S.; OSUNA, A.; REDONDO, L.; ZARZUELO, A. Dietary fiber down-regulates colonic tumor necrosis factor alpha and nitric oxide production in trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitic rats. **J. Nutr.** 132:3263–3271. 2002. 11

Adición de mayonesa a la dieta de ratas

Sprague-Dawley incrementa la glicemia y los triacilglicéridos con disminución del HDL-colesterol

Aida Souki, María E. Vargas, José M. Gabarrón, Daniel Escalona, Miguel Aguirre, Mariana Matta, Johan Almarza, Emailú Barroso, Mayerlim Medina, Clímaco Cano.
Centro de Investigaciones Endocrino - Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. fago@medscape.com

Recibido: 29/09/2006 Aceptado: 29/10/2006

Resumen

El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto del consumo de mayonesa, sobre algunos factores determinantes del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Para ello se utilizaron 24 ratas macho Sprague-Dawley a las cuales se les suministró por un período de 5 semanas, ratarina mezclada con mayonesa ad libitum en proporción de 25%. Antes y después de recibir la dieta modificada se les determinó, previo ayuno de 12 horas, las concentraciones séricas de glucosa, colesterol total, colesterol de HDL, VLDL y LDL, y triacilglicéridos. Los resultados mostraron un incremento significativo en la glicemia basal (101,3 ± 3,9 vs. 126,4 ± 4,5 mg/dl, p< 0,0001), triacilglicéridos (49,9 ± 3,4 vs. 117,4 ± 27,6 mg/dl; p<0,02) y colesterol de VLDL (10,0 ± 0,7 vs. 23,5 ± 5,5 mg/dl; p<0,02), y una disminución en la concentración de HDL-colesterol (40,8 ± 1,7 vs. 35,8 ± 1,0 mg/dl; p<0,001) sin cambios significativos en el colesterol total y LDL-colesterol. Podemos concluir que una ingesta elevada de aditivos alimenticios con alto contenido graso como la mayonesa, incrementa en las ratas los marcadores del riesgo de ECV lo cual llama a la reflexión por el efecto que dicho aditivo podría también tener en los humanos.

Palabras clave: mayonesa, ácido linoleico, glicemia, perfil lipídico, enfermedad cardiovascular.

Abstract

The aim of the present study was to investigate the effect of the addition of mayonnaise to diet on some risk factors for cardiovascular diseases (CVD). For this purpose, twenty four male Sprague-Dawley rats were fed ad libitum rat chow containing 25% mayonnaise for five weeks. Serum glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) and triacylglycerides were determined at baseline and after the dietary intervention. Diet containing mayonnaise significantly increased serum glucose (from 101,3 ± 3,9 to 126,4 ± 4,5 mg/dl, p< 0,0001), triacylglycerides (from 49,9 ± 3,4 to 117,4 ± 27,6 mg/dl; p<0,02) and VLDL-C (from 10,0 ± 0,7 to. 23,5 ± 5,5 mg/dl; p<0,02), and significantly reduced serum HDL-C (from 40,8 ± 1,7 to 35,8 ± 1,0 mg/dl; p<0,001). Total cholesterol and LDL-C were unchanged when compared with baseline. The results suggest that the addition of mayonnaise to a daily dietary intake induced unfavorable changes on the CVD risk factors in normal rats, which make us reflect about the effect that food additives, such as mayonnaise can exhibit on human beings.

Key words: mayonnaise, linoleic acid, glycemia, lipid profile, cardiovascular disease.

Introducción

El principal problema de nutrición en los países industrializados, lo constituye el exceso, en virtud del cual la gran cantidad de calorías y grasas presentes en la dieta contribuyen a un aumento desproporcionado de la prevalencia de enfermedades metabólicas[1]. Así, vemos que enfermedades relacionadas al estilo de vida, como las hiperlipidemias, aterosclerosis, diabetes mellitus e hipertensión están cada vez más generalizadas y contribuyen al incremento de la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares ECV[2].

Las ECV son consideradas claro ejemplo de patologías relacionadas con la dieta, siendo la ingesta de grasa total, particularmente la de tipo animal, colesterol y proteína animal, las prácticas alimentarias más asociadas al riesgo de ECV; mientras que la ingesta de grasa poli y monoinsaturada, fibra dietética y proteína vegetal, parecen disminuirlo[3].

Son numerosos los estudios experimentales y epidemiológicos que han evaluado la asociación entre la ingesta de grasa dietética total y de diferentes tipos de grasa con los factores de riesgos para enfermedades cardíacas coronarias, algunos con resultados contradictorios. Dos estudios encontraron una asociación positiva entre la ingesta de grasa total y el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria[4,5], sin embargo, otros cuatro no corroboran esta asociación[6,7,8,9].

Para Hu y col es el tipo de grasa y no la cantidad lo que constituyen un factor de riesgo[8]. Así, según varios estudios existe una asociación positiva entre ingesta de grasa saturada y riesgo de enfermedades cardíacas coronarias[4,5], lo cual no es comprobado por otros[6,7,9]. Una relación inversa entre la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados y riesgo de enfermedades cardíacas coronarias fue encontrada en un

estudio[8], otro comprobó una asociación positiva[4], y en otro no se determinó ninguna relación[9]. La ingesta de ácidos grasos poliinsaturados fue inversamente relacionada con el riesgo de enfermedades cardíacas coronarias en varios estudios[8,10,11], mientras que otros tres no encontraron asociación[4,7,9].

Un alto consumo de ácido α-linolénico está asociado con una baja incidencia de enfermedad arterial coronaria[12]. También se le ha asociado con concentraciones bajas de triacilglicéridos[13] no obstante la mayoría de los estudios epidemiológicos han fallado en demostrar este efecto en humanos[14,15,16,17]. En contraposición, en un estudio de intervención dietética, el consumo de margarina rica en ácido α-linolénico, resultó en un incremento neto significativo en las concentraciones de triacilglicéridos, después de dos años de intervención. A la ingesta de ácido linoleico conjugado se le ha atribuido un efecto biológico potencialmente beneficioso en la inhibición de la carcinogénesis[18,19] y en atenuar la aterosclerosis en modelos animales[20,21], sin embargo, otros estudios han sido inconsistentes en sus resultados[22].

Debido a lo contradictorio de algunas de las investigaciones reportadas, y considerando la tendencia de la población hacia un consumo masivo y generalizado de aditivos alimenticios con alto contenido en grasa, el presente estudio se planteó como objetivo evaluar el efecto del consumo de mayonesa (rica en ácidos grasos poliinsaturados, principalmente ácido linoleico), sobre algunos factores determinantes del riesgo de ECV, utilizando ratas adultas Sprague-Dawley como modelo experimental.

Materiales y métodos

Se utilizaron 24 ratas machos Sprague-Dawley adultas (12 a 14 meses de edad), con peso promedio de 269,6 ± 4,22 g, obtenidas del Bioterio de la Facultad de Medicina, de La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. Las mismas se mantuvieron en jaulas metálicas en ambientes a 25ºC, y recibieron agua y alimento ad libitum.

Las ratas recibieron por un período de 5 semanas Ratarina (Purina) mezclada con mayonesa ad libitum, en una proporción del 25%, ambos productos disponibles comercialmente. La mayonesa comercial utilizada estaba constituida por aceite vegetal comestible, agua, clara y yema de huevo, almidón modificado, vinagre, azúcar, sal yodada, maltodextrina, jugo de limón, goma xantana, goma guar, 0.1% de ácido sórbico como conservador, ácido cítrico, ácido fosfórico, mostaza, saboreadores artificiales, EDTA de calcio, especias y colorante natural (beta caroteno). De acuerdo a información suministrada por el fabricante la composición aproximada por cada 100 g de la mayonesa fue de 39 g de agua, 0,9 g de proteína, 23,9 g de carbohidratos, 33 g de lípidos totales. Este último estuvo representado aproximadamente por 18 g de ácidos grasos poliinsaturados (16 g de ácido linoleico y 2 g de ácido α linolénico), 9 g de ácidos monoinsaturados, 5g de ácidos saturados y 26 mg de colesterol.

Se obtuvieron los pesos y muestras de sangre de los animales antes de comenzar el tratamiento y al final del mismo. Las ratas fueron sometidas a ayuno de 12 horas, y obtenidas las muestras de sangre por punción intracardíaca, previa anestesia del animal con éter, las cuales fueron coaguladas y centrifugadas para separar el suero y realizar las determinaciones de glicemia por el método de la glucosa oxidasa (SIGMA CHEMICAL, U.S.A.), colesterol total, colesterol de HDL y triacilglicéridos por métodos comerciales (Human Gesellschaft fur Biochemica und diagnostica mbH Germany). Para la determinación de colesterol de VLDL y LDL se aplicó la formula de Friedwald.

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se expresaron como promedio ± error estándar. El análisis estadístico se realizó aplicando la prueba "t" de student para pares, a fin de establecer comparaciones de los parámetros estudiados, antes y después del tratamiento, las diferencias se consideraron significativas con valores de p< 0,05.

Resultados

Después de 5 semanas consumo de alimento mezclado con mayonesa, las ratas registraron un incremento significativo del peso que se ubicó en el orden del 28% con respecto al que se registró antes de comenzar el tratamiento (269,6 ± 4,2 vs. 383,8 ± 8,1; p< 0,0001). También al final del tratamiento se observó un incremento en la glicemia (101,3 ± 3,9 vs. 126,4 ± 4,5 mg/dl, p< 0,001) (Figura 1). Al evaluar el efecto de la dieta sobre los lípidos séricos se pudo observar en las ratas, un incremento significativo p<0,02 en los niveles séricos de triacilglicéridos (49,9 ± 3,4 vs. 117,4 ± 27,6 mg/dl) **(**Figura 2**)**, con un significativo descenso (p<0,001) en los niveles séricos de HDL-colesterol (40,8 ± 1,7 vs. 35,8 ± 1,0 mg/dl) y un incremento significativo p<0,02 en los niveles séricos de VLDL-colesterol (10,0 ± 0,7 vs. 23,5 ± 5,5 mg/dl) **(**Figura 3**)**. No fueron observados cambios significativos en el colesterol total antes y después del tratamiento (64,4 ± 3.0 vs. 62,0 ± 2,3 mg/dl) (Figura 4**)**, ni en la concentración sérica de LDL-colesterol (15,5 ± 1,3 vs. 14,5 ± 2,0 mg/dl) (Figura 3).

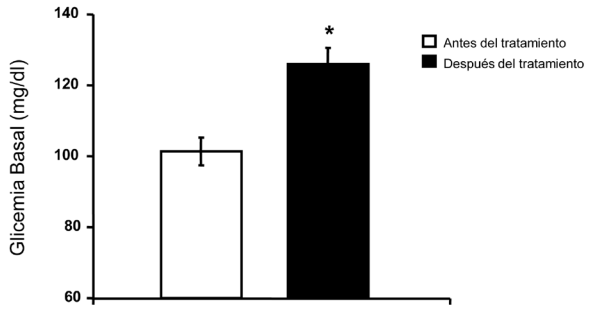


Figura 1. Efecto de una dieta con un contenido del 25% de mayonesa sobre la glicemia en ratas Sprague-Dawley. n=24. *p< 0,0001.

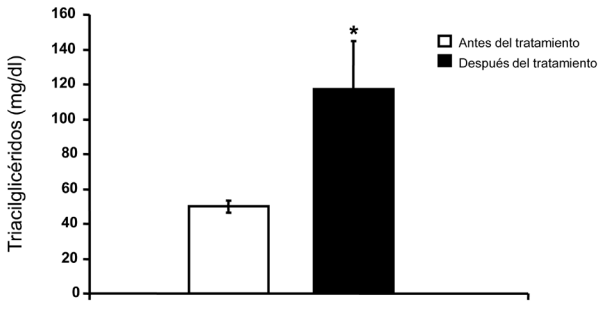


Figura 2. Efecto de una dieta con un contenido del 25% de mayonesa sobre los Triacilglicéridos séricos en ratas Sprague-Dawley. n=24. *p< 0,02

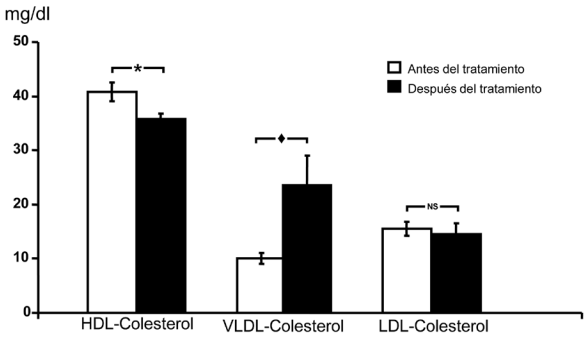


Figura 3. Efecto de una dieta con un contenido del 25% de mayonesa sobre el contenido de colesterol de las fracciones de lipoproteínas en ratas Sprague-Dawley. n=24. *p< 0,001. ♦p<0,02. NS= Diferencia no significativa

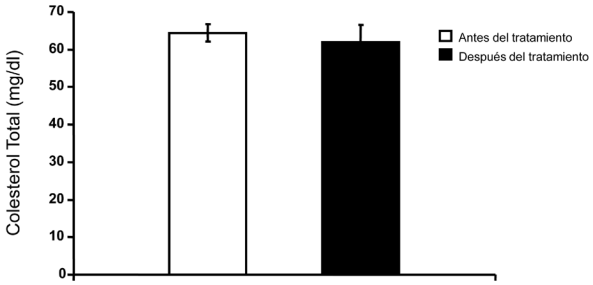


Figura 4. Efecto de una dieta con un contenido del 25% de mayonesa sobre el colesterol total en ratas Sprague-Dawley. n=24. No se observó diferencias significativas.

Discusión

Los resultados del presente estudio indican que las ratas alimentadas con mayonesa en una concentración de 25% en su alimentación por un período de 5 semanas, experimentaron un incremento significativo en los niveles séricos de triacilglicéridos, dicho efecto también fue observado por Howard y col[23] en un estudio realizado en humanos de diferentes razas, donde comparó el efecto de dietas que diferían en el contenido de ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados, resultando que todas se asociaron con un incremento en los triacilglicéridos totales, siendo menor el incremento en la dieta con mayor proporción de ácidos poliinsaturados y mayor el incremento en dietas más altas en ácidos monoinsaturados, sin observarse cambios en la concentración de las HDL-colesterol.

Esta elevación de los triacilglicéridos por efecto de la mayonesa, puede ser debida a una sobreproducción de quilomicrones ó VLDL, ó por aclaramiento más lento de estas partículas a través de la hidrólisis y remoción de triacilglicéridos, mediado por la enzima lipoprotein-lipasa. La acumulación de partículas remanentes parcialmente hidrolizadas puede también contribuir a la respuesta elevada de triacilglicéridos, debido a un escaso reconocimiento por los receptores hepáticos[24].

La consecuencia neta de estos defectos es la retención incrementada de lipoproteínas ricas en triacilglicéridos en la circulación, lo que provee una mayor oportunidad para intercambio de lípidos neutros catalizados por la proteína transferidora de ester de colesterol, la cual media la transferencia recíproca de triacilglicéridos y colesterol entre lipoproteínas ricas en triacilglicéridos y las HDL y LDL, lo cual provoca una acumulación de triacilglicéridos en las HDL y LDL, y de colesterol en los Quilomicrones y VLDL y sus remanentes. Estas últimas partículas enriquecidas en colesterol presentan una captación reducida por la vía mediada por receptor[24].

Por otro lado, las HDL y LDL enriquecidas con TG se convierten en buenos sustratos para la enzima lipasa hepática, lo que resulta en la formación de HDL y LDL densas y pequeñas, HDL_3 y LDL_3 respectivamente, las cuales son catabolizadas rápidamente, resultando en niveles reducidos de HDL circulante[24], hallazgo que también fue evidenciado en las ratas, después del consumo de mayonesa por 5 semanas, cuyos niveles promedios de HDL-colesterol disminuyeron significativamente, frente a niveles elevados de triacilglicéridos. Así mismo, en otros estudios realizados en monos verdes africanos[25] y hamster[26] se pudo comprobar que niveles elevados en ácidos grasos poliinsaturados disminuyeron las concentraciones séricas de HDL-colesterol.

Es importante mencionar que un numero considerable de estudios prospectivos indican que niveles elevados de triacilglicéridos[27,28,29,30], así como bajos niveles de HDL-colesterol[31] son considerados factores de riesgo independientes para el desarrollo de enfermedad cardiaca coronaria, considerada la principal causa de muerte en Estados Unidos y Venezuela[32], y en el presente estudio se evidencian con ambas alteraciones.

Se observó además, que la mayonesa provocó en las ratas tratadas, un incremento significativo en los niveles de glucosa ubicándose fuera de los valores considerados como normales, lo cual se ha evidenciado previamente en dos investigaciones realizadas en modelos animales; una en ratas Wistar[33] donde la dieta alta en grasa indujo hiperglicemia, concomitante con expresión reducida de la enzima glucocinasa, la cual compromete la función de las células β; y otra donde la administración de dietas altas en grasa a ratones de la variedad C557Bl/6, disminuyó la expresión del transportador de glucosa Glut-2 en las células β pancreáticas, lo que estuvo asociado con hiperglicemia y pérdida de la secreción de insulina estimulada por glucosa[34] considerados estos como marcadores tempranos en la patogénesis de la diabetes y que preceden al desarrollo de la resistencia a la insulina[35].

El tratamiento con mayonesa también estuvo asociado a un incremento significativo en el peso de las ratas tratadas. Este hallazgo se corresponde con el estudio de Woods y col[36] realizado en ratas Long-Evans, donde la dieta alta en grasa estuvo asociada con un peso mayor, más grasa visceral, hiperinsulinemia, hiperglicemia, insulino-resistencia y un sistema apo A-IV hipotalámico regulado en baja, que podría haber contribuido a la hiperfagia.

En conclusión los resultados de la presente investigación sugieren que la ingesta elevada de aditivos alimenticios con alto contenido graso (principalmente poliinsaturados) como la mayonesa, incrementa en ratas los marcadores del riesgo de ECV, debido al aumento exagerado y en corto tiempo de los niveles séricos de triacilglicéridos y la disminución de HDL-colesterol, además de provocar un incremento en la glicemia y el peso corporal; lo cual llama a la reflexión por el efecto que este aditivo podría también tener en los humanos.

Referencias

1. Ziegler EE, Filer LJ. Conocimientos Actuales sobre Nutrición y Dietética. 1997, Séptima Edición. Publicación Científica No 565. Organización Panamericana de la Salud.
2. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Detz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA, 1999; 282:1523-1529.
3. Ortega, R.M.; Andres, P.; Arzuela, M.; Encinas-Sotillo, A.; Gaspar, M.J. Parenteral death from cardiovascular disease and dietary habits in an elderly group. Br J Nutr. 1994; 18(2):259-270.
4. Esrey KL, Joseph L, Grover SA. Relationship between dietary intake and coronary heart disease mortality: Lipid Research Clinics Prevalence Follow-Up Study. J Clin Epidemiol. 1996; 49:211-16.
5. Boniface DR, Tefft ME. Dietary fats and 16-year coronary heart disease mortality in a cohort of men and women in Great Britain. Eur J Clin Nutr 2002; 56:786-92.
6. Garcia-Palmieri MR, Sorlie P, Tillotson J, et al. Relationship of dietary intake to subsequent coronary heart disease incidence: the Puerto Rico Heart Health Program. Am J Clin Nutr. 1980; 33:1818-27.
7. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, StampferM, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. BMJ. 1996; 313:84-90.
8. Hu FB, Stampfer MJ, Manson J, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary fat intake and the risk of Coronary Heart Disease in women. N Engl J Med. 1997; 337(21):1492-1499.
9. Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, Virtamo J. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. Am J Epidemiol. 1997;1 45:876-87.
10. Jakobsen MU, Overvad K, Dyerberg J, Schroll M, Heitmann BL. Dietary Fat and Risk of Coronary Heart Disease: Possible Effect Modification by Gender and Age. Am J Epidemiol. 2004; 160:141-149.
11. Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willet W. Dietary Fat Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women: 20 Years of Follow-up of the Nurses' Health Study. American Journal of Epidemiology. 2005; 161(7):672-679
12. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean alpha-linolenic acid–rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet. 1994; 343:1454-9.
13. Singer P, Berger I, Wirth M, Godicke W, Jaeger W, Voigt S. Slow desaturation and elongation of linoleic and alpha-linolenic acids as a rationale of eicosapentaenoic acid–rich diet to lower blood pressure and serum lipids in normal, hypertensive and hyperlipemic subjects. Prostaglandins Leukot Med. 1986; 24:173–93
14. Layne KS, Goh YK, Jumpsen JA, Ryan EA, Chow P, Clandinin MT. Normal subjects consuming physiologic levels of 18:3(n-3) and 20:5(n-3) from flaxseed or fish oils have characteristic differences in plasma lipid and lipoprotein fatty acid levels. J Nutr. 1996;126:2130-40
15. Karvonen HM, Aro A, Tapola NS, Salminen I, Uusitupa MI, Sarkkinen ES. Effect of alpha-linolenic acid–rich Camelina sativa oil on serum fatty acid composition and serum lipids in hypercholesterolemic subjects. Metabolism 2002; 51:1253-60.
16. Li D, Sinclair A, Wilson A, et al. Effect of dietary α-linolenic acid on thrombotic risk factors in vegetarian men. Am J Clin Nutr. 1999; 69:872-82
17. Goh YK, Jumpsen JA, Ryan EA, Clandinin MT. Effect of omega 3 fatty acid on plasma lipids, cholesterol and lipoprotein fatty acid content in NIDDM patients. Diabetología. 1997; 40:45-52
18. Ip C, Singh M, Thomson HJ, Scimeca JA. Conjugated linolenic acid suppresses mammary carcinogenesis and proliferative activity of the mammary gland in the rat. Cancer Res. 1994; 54:1212-1215.
19. Huth PJ, DiRienzo DB, Miller GD. Major scientific advances with dairy foods in nutrition and health. J Dairy Sci. 2006; 89(4):1207-1221.
20. Lee KN, Kritchevsky D, Pariza MW. Conjugated linolenic acid and atherosclerosis in rabbits. Atherosclerosis. 1994; 108:19-25.
21. Sato M, Shibata K, Nomura R, Kawamoto D, Nagamine R, Imaizumi K. Linoleic acid-rich fats reduce atherosclerosis development beyond its oxidative and inflammatory stress-increasing effect in apolipoprotein E-deficient mice in comparison with saturated fatty acid-rich fats. Br J Nutr. 2005; 94(6):896-901.
22. Tricon S, Yagoob P. Conjugated linolenic acid and human health: a critical evaluation of the evidence. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2006; 9(2):105-110.
23. Howard B, Hannah JS, Heiser CC, Jablonski KA, Paidi MC, Alarij L, Robbins DC, Howard WJ. Polyunsaturated fatty acids result in greater cholesterol lowering and less triacylglycerol elevation than do monounsaturated fatty acids in a dose-response comparison in a multiracial study group. Am J Clin Nutr 1995; 62:392-402.
24. Williams CM. Postprandial lipid metabolism: effects of dietary fatty acids. Proceedings of Nutrition Society. 1997; 56:679-692.
25. Rudell, L.L., Parks, J.S., Sawyer, J.K. Compared with dietary monounsaturated and saturated fat, polyunsaturated fat protects African green monkeys from coronary artery atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1995; 15:2101-2110
26. Spady DK, Kearney DM, Hobbs HH. Polyunsaturated fatty acids up-regulate hepatic scavenger receptor B1 (SR-BI) expression and HDL cholesteryl ester uptake in the hamster. The Journal of Lipid Research. 1999; 40:1384-1394.
27. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk. 1996; 3: 213-219
28. Iso H, Naito Y, Sato S, Kitamura A, Okamura T, Sankai T, Shimamoto T, Lida M, Komachi Y. Serum Triglycerides and Risk of Coronary Heart Disease among Japanese Men and Women. American Journal of Epidemiology. 2001; 153(5): 490-499.
29. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Serum Triglycerides as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases in the Asia-Pacific Region. Circulation. 2004; 110:2678-2686.
30. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. Am J Cardiol. 1998; 81(Suppl 4A):7B-12B.
31. Kitamura A, Iso H, Naito Y, Iida M, Konishi M, Folsom AR, Sato S, Kiyama M, Nakamura M, Sankai T, et al. High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. Circulation. 1994; 89: 2533-2539
32. Kepler O. Estudio Epidemiológico de la Hipertensión Arterial y otros factores de riesgo en el Estado Lara. Federación Médica Venezolana. 1993; 1(3-4): 105-115.
33. Cerf ME, Muller CJ, Du Toit DF, Louw J, Wolfe-Coote SA. Hyperglycaemia and reduced glucokinase expression in weanling offspring from dams maintained on a high-fat diet. Br J Nutr. 2006; 95(2):391-396.
34. Ohtsubo k, Takamatsu S, Minowa MT, Yoshida A, Takeuchi M, Marth JD. Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes. Cell. Vol. 2005; 123:1307-1321.
35. Del Guerra S, Lupi R, Marselli L, Masini M, Bugliani M, Sbrana S, Torri S, Pollera M, Boggi U, Mosca F, Del Prato S, Marchetti P. Functional and molecular defects of pancreatic islets in human type 2 diabetes. Diabetes. 2005; 54:727-735.
36. Woods SC, D´Alessio DA, Tso P, Rushing PA, Clegg DJ, Benoit SC, Gotoh K, Liu M, Seeley R. Consumption of a high-fat diet alters the homeostatic regulation of energy balance. Physiology & Behavior. 2004; 83(4):573-578.

La correlación entre los factores

demográficos y los resultados terapéuticos de Paroxetina en el síndrome depresivo endógeno

A correlation between demographic factors and therapeutic effects of Paroxetina in the endogeneous depression syndrome

LESZEK TOMASZ ROŚ del Instituto Militar de Medicina, Consultorio del Centro Médico de Neurocirugía, Varsovia, ul. Szaserów 128. Polonia.
Director Prof. Dr Jan Podgórski
Consultorio privado

Recibido: 20/08/2006 Aceptado: 30/10/2006

Resumen

Objetivo. Análisis de la correlación entre la eficacia terapéutica de Paroxetina y los factores demográficos (sexo, edad, situación económica, nivel de estudios, número de incidencias, aumento de depresión, actual situación sentimental, credo religioso, estatus profesional).

Métodos. Se evaluaron 99 personas tratadas con Paroxetina por depresión mayor. Los datos para los estudios provienen de las historias clínicas de los pacientes. El tiempo de observación fue de 6 semanas. Cada paciente por separado fue sometido a estudios psiquiátricos y examinado mediante la Escala de Depresión de Hamilton de 24 ítems, el Inventario de Depresión de Beck, la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg y la Escala CGI, lo cual permitió evaluar los efectos del tratamiento.

Resultados. Los resultados del tratamiento de la depresión realmente positivos se obtuvieron en hombres con formación superior que sufrieron depresiones leves poco más de 3 veces a lo largo de su vida. En un 27% de pacientes creyentes y practicantes se lograron muy buenos efectos del mismo tratamiento. En cambio, tales factores demográficos como edad del paciente, situación económica, actual situación sentimental o estatus profesional tienen una escasa correlación con los efectos del tratamiento de la depresión.

Conclusiones. Se constató que sólo algunos factores demográficos tienen una correlación significativa con los efectos del tratamiento de la depresión. Paroxetina resultó ser más eficaz en el tratamiento de la depresión en hombres con formación superior que a lo largo de su vida sufrieron pocos episodios de depresión leve mientras que otro tipo de factores demográficos tienen una correlación significativa con los efectos del tratamiento de depresión con Sulpiride.

Palabras clave: depresión mayor / factores demográficos / efectos del tratamiento

Summary

Objectives. The analysis of correlation of therapeutic efficiency of Paroxetina with demographic factors (sex, age, financial conditions, education, number of diseases, intensity of depression, actual emotional state, religious outlook on life and professional status).

Methods. The total number of 99 patients were chosen for the study. Patients were treated with Paroxetina due to a "major depression" syndrome. Data for the study were taken from the diseases history of the persons. Patients were observed for six weeks. Each patient was individually examined by the psychiatrist and was diagnosed according to 24 points Hamilton Depression Evaluation Scale, Beck Depression Self-Assessment Inventory, Montgomery-Asberg Scale and CGI Scale, which allowed for the evaluation of the effects of the treatment.

Results. Significantly good effects of the treatment of "major depression" were obtained for men with high education in whom light depression syndrome occurred not much more than three times in life. Very good results were observed in about 27% of active believer patients. Whereas such demographic factors like age of the patients, financial conditions, actual emotional state and professional status had only little impact on therapeutic effects of the depression.

Conclusions. It has turned out that only some demographic factors clearly correlate with the therapeutic effects of the depression. Best effects of the treatment with Paroxetina were obtained for men with high education in whom not many light depression syndrome occurred in life. Some other demographic factors clearly correlate with the effect of treatment of the depression with Sulpiride.

Key words: major depression / demographic factors / therapeutic effects

Paroxetina–inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina es ampliamente usado en psiquiatría para el tratamiento de episodios de depresión mayor. En el presente trabajo el autor analizó la correlación entre la eficacia terapéutica del fármaco y los factores demográficos de los pacientes objeto de estudio tales como sexo, edad, domicilio, estado civil, situación económica, nivel de estudios, estatus profesional, entrevista familiar, número de incidencias, tipo de personalidad, aumento de depresión, motivación para seguir el tratamiento, estado somático, evaluación de la vida matrimonial, actual situación sentimental, inicio de la depresión, religión (credo religioso) y duración del episodio depresivo antes de iniciar el tratamiento.

Paroxetina[1] es un fuerte y selectivo inhibidor de la recaptación de la serotonina (ISRS). Paroxetina, derivado de fenilpiperidina, es el más fuerte inhibidor de la recaptación de la serotonina entre todos los antidepresivos disponibles incluidos los ISRS. Paroxetina tiene una escasa afinidad para los sistemas catecolaminérgico, dopaminérgico o histaminérgico, por lo tanto muestra una ligera tendencia a provocar efectos colaterales de tipo central o autonómico. Paroxetina inhibe la síntesis del óxico nítrico. Es a la vez sustrato e inhibidor de la isoenzima del citocromo P4502D6. Paroxetina es bien absorbida después de la administración oral. Los niveles sistémicos en estado de equilibrio se logran a los 4-14 días después de iniciado el tratamiento. Su semivida de eliminación de 21 horas es compatible con una sola administración diaria. Paroxetina en pacientes examinados[2] con depresión mayor inhibía la recaptación de noradrenalina en un 27%. En contraste, desipramina inhibía la recaptación de la noradrenalina en un 85%. Paroxetina es un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina muy débil[1], sin embargo muestra una actividad más fuerte que los otros ISRS.

Paroxetina es bien tolerada y eficaz en el tratamiento de depresión y trastornos de ansiedad a cada edad. Paroxetina[3] es bien tolerada en el tratamiento de depresión en personas de 65 a 75 años. La seguridad del medicamento permite su administración a personas mayores. Miller M.[4] utilizó Paroxetina con buenos resultados en un paciente con depresión mayor después del transplante de corazón. Sus estudios indican que el tratamiento con Paroxetina puede resultar eficaz en pacientes con transplantes que sufren depresión poostoperatoria. Otros autores trataban con Paroxetina la fobia (ansiedad) social y etilismo obteniendo buenos resultados[5,6]. Los porcentajes de mejoría de síntomas significamente[7] altos se han observado después de 16 semanas en adictos a los juegos de azar (juego patológico) que tomaban Paroxetina. Los mencionados pacientes monstraban una mayor propensión a obsesiones y acciones compulsivas en base a la Escala Yale-Brown. Otros autores[8,9] obtuvieron buenos efectos terapéuticos administrando Paroxetina a pacientes con el síndrome del intestino irritable. Paroxetina[10] puede ser una alternativa eficaz e indicada para el tratamiento hormonal sustitutivo y otras terapias en el tratamiento de síntomas de menopausa como crisis vasomotoras (sofocos).

Paroxetina es[11] un ISRS antidepresivo de primera elección de priopiedades ansiolíticas, bien tolerado y seguro. Paroxetina[1] es un fármaco recomendado en el tratamiento de depresión, trastornos obsesivo- compulsivos, pánico, ansiedad generalizada, estrés postraumático, disforia premenstrual y cefalea. Este antidepresivo tiene[11] una cierta ventaja en comparación con los anteriores fármacos tricíclicos en lo que se refiere a la ausencia de reacciones indeseables para el sistema circulatorio y un amplio margen de seguridad en sobredosificación. Sin embargo, la discontinuación del medicamento se puede asociar al síndrome de discontinuación. Se recomienda por lo tanto discontuarlo gradualmente durante 3-4 semanas, a lo mejor con una administración conjunta de fluoxetina para suprimir las manifestaciones del síndrome serotoninérgico de discontinuación. Existe un cierto riesgo de[12] provocar obsesiones o manías como consecuencia del tratamiento de depresión con Paroxetina. La administración de este medicamento puede[13] ocasionar reacciones extrapiramidales, así como reacciones distónicas agudas. Se han recibido reportes ocasionales[14] de efectos hepatotóxicos de Paroxetina. Sin embargo, la hepatotoxicidad[15] provocada por Paroxetina es muy rara y resultaba reversible al suspender la medicación.

Objetivo

El objetivo del trabajo fue analizar la correlación entre la eficacia terapéutica de Paroxetina en tratamiento de una depresión mayor y los factores demográficos de los pacientes evaluados tales como sexo, edad, domicilio, estado civil, situación económica, nivel de estudios, estatus profesional, entrevista familiar, número de incidencias, tipo de personalidad, aumento de depresión, motivación para seguir el tratamiento, estado somático, evaluación de la vida matrimonial, actual situación sentimental, inicio de depresión, religión (credo religioso), duración del episodio depresivo antes de iniciar el tratamiento.

Personas examinadas

El grupo de estudio estaba compuesto por personas tratadas con Paroxetina por depresión mayor en el Consultorio del Instituto Militar de Medicina en Varsovia y en el consultorio privado. En ninguno de los pacientes se han reportado cambios orgánicos en el sistema nervioso central, otras enfermedades psíquicas ni dependencias de sustancias psicoactivas. Durante la evaluación del tratamiento en pacientes no se han utilizado otros fármacos antidepresivos ni neurolépticos. En caso de intensificación de la ansiedad fue admitida una administración temporal de derivados de benzodiazepina. En caso de evidentes alteraciones del sueño se ha administrado Zolpide o Zopiklon. El grupo de estudio estaba constituido por 99 pacientes de ambos sexos. Los pacientes cumplían con los criterios de depresión mayor. En ninguno de los pacientes se ha constatado síndrome maníaco- depresivo. La duración de fases depresivas en pacientes en la mayoría de las veces oscilaba alrededor de los 6 meses. Entre los síntomas predominaban ansiedad, pánico, angustia, agitación psicomotora, alucinaciones o delirios depresivos, insomnia.

Métodos

Los datos para los estudios provienen de las historias clínicas de los pacientes que constituían el grupo de estudio. En cada historia clínica se anotaron los resultados de la entrevista familiar y se describieron las sucesivas consultas basándose en

examenes médicos del estado clínico (psíquico y somático) de los pacientes. Se reportaron también estudios de laboratorio de sangre y orina, ECG y EEG y una radiografía del tórax. Cada paciente fue detalladamente evaluado tanto al inicio como al final de una observación de 6 semanas en base a la Escala de Depresión de Hamilton de 24 ítems, el Inventario de Depresión de Beck y la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg. Los tests sirvieron para evaluar el grado de mejoría clínica de respectivos pacientes. Los resultados del tratamiento fueron evaluados por el autor del trabajo basándose en estudios clínicos de los pacientes, así como en base a la Escala CGI, la Escala de Depresión de Hamilton y el Inventario de Depresión de Beck y la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg. El autor evaluó el incremento de la depresión basándose en los estudios clínicos y en el ICD-10 (The ICD 10 Classification of Mental and Behavioural Disorders). Para analizar estadísticamente los resultados obtenidos se utilizó el análisis de variantes. La significación p se calculó en base a la estadística F con los grados de libertad determinados como df effect y df Error. Para una serie de características de ecaso valor se calcularon así llamadas las tablas de contingencia. La significación de la relación de preguntas contenidas en los tests de Hamilton, Beck y Montgomery-Asberg con los resultados del tratamiento fue examinada utilizando el coeficiente de correlación de tau Kendall. Para verificar si después del tratamiento se obtuvieron resultados significamente peores que antes del tratamiento según las Escalas de Hamilton, Beck y Montgomery-Asberg, se empleó el test t de Student para las variables dependientes. Además se calcularon los coeficientes alfa de Cronbach utilizados para verificar la medida de homogeneidad es decir la consistencia interna de las preguntas (ítems) de los tests.

Resultados

Sexo

En ambas variables que reflejan los resultados del tratamiento después de la terapia con Paroxetina existe una escasa prevalencia de hombres. Dicha prevalencia se acerca a una significación estadística. La diferencia consiste en el hecho de que en el grupo de hombres la categoría 1, o sea la completa remisión sostenida de la depresión, es superior a un 50% (exactamente el 52,27%) mientras que en el grupo de mujeres la categoría RECURRENCIAS 1 no supera el 40% (exactamente el 36,36%). La significación estadística es la siguiente: p=0,13, por lo tanto no es realmente significativa. La relación para los resultados del tratamiento resulta analógica.

Edad

Se reporta una ligera (insignificante) correlación entre la edad y los efectos del tratamiento, es decir los pacientes más jóvenes obtienen los efectos del tratamiento un poco mejores. Lo ilustra la correlación de Pearson indicada más abajo:

0,1595
p=0,115

En cambio, la edad no evidencia la correlación con las recurrencias (recidivas) de la depresión.

Situación económica

Se estudió la correlación entre los resultados del tratamiento y las recurrencias de la depresión de una parte y la situación económica de los pacientes de la otra. En este caso, una ligera relación de dependencia se refiere sólo a las recurencias de la depresión. Eso quiere decir que la gente que goza de una buena posición económica es más resistente a padecer recidivas de la depresión, mientras que las personas en situación económica precaria presentan menos resistencia. Lo ilustra la correlación de Pearson indicada más abajo:

0,1814
p=0,072

La correlación de la situación económica y los resultados del tratamiento de los pacientes es insignificante.

Nivel de estudios

Es significante la correlación con el nivel educativo de los pacientes (p=0,010). Los datos más detallados resume la siguiente tabla:

	Recurrencias	Recurrencias	Recurrencias	Recurrencias	Línea
Nivel de estudios	1 una remisión completa sostenida (con Paroxetina)	2 recurrencia de la depresión pero después de una larga temporada	3 se produce una remisión y luego una recurrencia después de 6 semanas de tratamiento	4 falta de mejoría	Total/ número de pacientes
Básico	1	1	2	2	6
% de línea	16,67%	16,67%	33,33%	33,33%	
Técnico	5	0	5	1	11
% de línea	45,45%	0,00%	45,45%	9,09%	
Medio	14	5	12	13	44
% de línea	31,82%	11,36%	27,27%	29,55%	
Superior	23	2	9	3	37
% de línea	62,16%	5,41%	24,32%	8,11%	
Total	43	8	28	19	98
% tabla	43,88%	8,16%	28,57%	19,39%	100,00%

Respecto a las recurrencias de la depresión, se nota claramente que la peor opción se refiere a los pacientes con estudios básicos. Dos tercios de los pacientes sufren recidivas de depresión después de 6 semanas o una total falta de mejoría. La mejor opción aparece en caso de individuos con formación técnica y media. Alrededor de la mitad de los pacientes (más del 40%) experimenta una remisión sostenida de la depresión o la depresión recurre después de una larga temporada. La mejor opción posible es característica de los pacientes con formación superior. Más del 60% experimenta una remisión sostenida de la depresión.

La tabla indicada más abajo refleja la relación existente entre el nivel educativo de los pacientes y los resultados del tratamiento de la depresión.

	RESULT. TRAT.	RESULT. TRAT.	RESULT. TRAT.	RESULT. TRAT.	RESULT. TRAT.	Línea
	1 una remisión completa sostenida	2 mejoría sustancial	3 mejoría moderada	4 mejoría leve	5 falta de mejoría	Total/ número de pacientes
Básico	1	0	1	1	3	6
% de línea	16,67%	0,00%	16,67%	16,67%	50,00%	
Técnico	5	0	3	2	1	11
% de línea	45,45%	0,00%	27,27%	18,18%	9,09%	
Medio	16	3	10	2	13	44
% de línea	36,36%	6,82%	22,73%	4,55%	29,55%	
Superior	24	3	6	1	3	37
% de línea	64,86%	8,11%	16,22%	2,70%	8,11%	
Total	**46**	**6**	**20**	**6**	**20**	**98**

La interpretación de la influencia del nivel de estudios de los pacientes en los efectos del tratamiento de depresión es absolutamente analógica como en caso de las recurrencias de la depresión. La significación es la siguiente: p=0,002.

Número de incidencias

La tabla ilustra la relación del número de incidencias de depresión con sus recurrencias.

	RESULT. TRAT.	RESULT. TRAT.	RESULT. TRAT.	RESULT. TRAT.	Línea
	1	2	3	4	Total/ número de pacientes
Primera depresión	7	0	3	0,00%	10
% de línea	70,00%	0,00%	30,00%	0,00%	
Segunda depresión	14	0	9	6	29
% de línea	48,28%	0,00%	31,03%	20,69%	
Tercera depresión	22	9	16	13	60
% de línea	36,67%	15,00%	26,67%	21,67%	
Total	**43**	**9**	**28**	**19**	**99**

La correlación del número de incidencias (es decir ”cuánta vez el paciente sufre depresión”) con las recurrencias del episodio depresivo también se acerca a una significación estadística (p=0,102). Los sucesivos episodios depresivos disminuyen posibilidades de lograr una remisión sostenida de la depresión, lo cual se desprende de la primera columna de la tabla.

	RESULT. TRAT.	RESULT. TRAT.	RESULT. TRAT.	RESULT. TRAT.	Línea
	1	2	3	4	Total/ número de pacientes
Primera depresión	7	1	1	0	10
% de línea	70,00%	10,00%	10,00%	0,00%	
Segunda depresión	14	2	7	6	29
% de línea	48,28%	6,90%	24,14%	20,69%	
Tercera depresión	26	3	12	14	60
% de línea	43,33%	5,00%	20,00%	23,33%	
Total	47	6	20	20	99

De modo semejante se presenta la relación del número de incidencias con resultados del tratamiento de depresión (p=0,112). Las dos primeras columnas de la tabla se refieren a la completa remisión de la depresión y una mejoría sustancial después del tratamiento. Las dos primeras categorías de resultados del tratamiento experimentan una disminución del porcentaje junto con la sucesiva depresión. En caso de la primera depresión tenemos un 80% de posibilidades de una completa remisión sostenida de la depresión o una mejoría sustancial. En caso de la segunda depresión esta posibilidad disminuye en más del 50%, y en caso de la tercera o la sucesiva depresión dichas posibilidades disminuyen por debajo del 50%.

Aumento de depresión

Las tablas indicadas más abajo ilustran la relación existente entre el aumento de depresión (es decir la distinción entre depresiones leves, moderadas y mayores) y sus recurrencias por una parte y los resultados de su tratamiento por la otra.

Aumento de depresión	Recurrencias	Recurrencias	Recurrencias	Recurrencias	Línea
	1	2	3	4	Total/ número de pacientes
Leve	11	0	1	1	13
% de línea	84,62%	0,00%	7,69%	7,69%	
Moderada	21	6	13	10	50
% de línea	42,00%	12,00%	26,00%	20,00%	
Mayor	11	3	14	8	36
% de línea	30,56%	8,33%	38,89%	22,22%	
Total	43	9	28	19	99

Todavía más significante que el número de incidencias es, desde el punto de vista estadístico (p=0,009), la correlación entre las recurrencias de la depresión y su intensificación. La principal causa de esta significante correlación es una gran diferencia que existe entre los dos primeros porcentajes de la primera columna. Las depresiones leves se curan dos veces mejor que las depresiones moderadas.

Aumento de depresión	RESULT. TRAT.	RESULT. TRAT.	RESULT. TRAT.	RESULT. TRAT.	RESULT. TRAT.	Línea
	1	2	3	4	5	Total/ número de pacientes
Leve	11	1	0	0	1	13
% de línea	84,62%	7,69%	0,00%	0,00%	7,69%	
Moderada	22	3	13	2	10	50
% de línea	44,00%	6,00%	26,00%	4,00%	20,00%	
Mayor	14	2	7	4,00%	9	36
% de línea	38,89%	5,56%	19,44%	11,11%	25,00%	
Total	47	6	20	6	20	99

Para el resultado del tratamiento la correlación es completamente analógica (p=0,019).

Actual situación sentimental

La correlación entre las recurrencias y los resultados del tratamiento (tratándose sólo de la remisión completa sostenida de la depresión) y la actual situación sentimental es menos significante. Su único elemento es el impacto terapéutico positivo de permanecer en una unión sentimental de hecho exitosa– en comparación con la soledad del paciente o una relación sentimental de hecho que es para él una fuente de estrés.

Credo religioso

Las tablas ilustran la relación del credo religioso de los pacientes con las recurrencias y los resultados del tratamiento de depresión.

	Recurrencias	Recurrencias	Recurrencias	Recurrencias	Línea
	1	2	3	4	Total/ número de pacientes
Creyente practicante	7	5	11	10	33
% de línea	21,21%	15,15%	33,33%	30,30%	
Creyente no practicante	12	3	9	6	30
% de línea	40,00%	10,00%	30,00%	20,00%	
No creyente	22	1	8	3	34
% de línea	64,71%	2,94%	23,53%	8,82%	
Total	**41**	**9**	**28**	**19**	**97**

La correlación más importante desde el punto de vista estadístico (p=0,001) se ve reflejada en la primera columna de la tabla. Dicha columna se refiere a la remisión completa sostenida de la depresión. Al pasar a la siguiente categoría, la del credo religioso, el número de remisiones sostenidas aumenta de un 20%.

Aumento de depresión	RESULT. TRAT.	RESULT. TRAT.	RESULT. TRAT.	RESULT. TRAT.	RESULT. TRAT.	Línea
	1	2	3	4	5	Total/ número de pacientes
Creyente practicante	9	1	10	3	10	33
% de línea	27,272%	3,03%	30,30%	9,09%	30,30%	
Creyente no practicante	13	5	3	2	7	30
% de línea	43,33%	16,67%	10,00%	6,67%	23,33%	
No creyente	23	0	7	1	3	34
% de línea	67,65%	0,00%	20,59%	2,94%	8,82%	
Total	45	6	20	6	20	97

La relación de dependencia analógicamente fuerte (p=0,001) existe entre el credo religioso de los pacientes y los resultados del tratamiento de depresión.

Existe una cierta relación entre el hecho de estar jubilado y las remisiones de la depresión y los resultados del tratamiento. Los jubilados se curan peor en comparación con otros profesionales. Otros datos demográficos incluidos en la encuesta no tienen ninguna correlación con la remisión y los resultados del tratamiento de depresión.

Evaluación de resultados

En el grupo de pacientes examinados sólo una parte de los factores demográficos aquí mencionados tiene la correlación con la remisión y los resultados del tratamiento de depresión. El grupo de control fue constituido por 100 pacientes tratados con Sulpiride por depresión (tesis doctoral del autor).

Sexo

En hombres tratados con Paroxetina se obtienen unos resultados del tratamiento de depresión un poco mejores que en mujeres. Una completa remisión sostenida de la depresión se logra incluso en un 50% de hombres, y sólo en menos del 40% de mujeres. En hombres y mujeres tratados con Sulpiride se obtienen semejantes resultados del tratamiento de depresión.

Edad

Existe sólo una escasa correlación de la edad de pacientes tratados con Paroxetina con los resultados del tratamiento de depresión. Los pacientes más jóvenes obtienen unos resultados del tratamiento un poco mejores, lo cual ilustra la correlación de Pearson. En el grupo de personas tratadas con Sulpiride los perores resultados del tratamiento se registraron en los enfermos de edad avanzada, es decir de 60 años y más. En los restantes grupos de edad, los resultados del tratamiento fueron parecidos, sin embargo significamente mejores que en pacientes más ancianos.

Situación económica

Se ha observado sólo una ligera correlación entre la situación económica y los resultados del tratamiento de la depresión en pacientes tratados con Paroxetina. Las personas que gozan de mejor situación económica presentan más resistencia a recurrencias de la depresión, mientras que los que tienen una situación económica menos favorable son menos resistentes, lo cual ilustra la correlación de Pearson. En pacientes tratados con Sulpiride se obtuvieron unos resultados del tratamiento un poco mejores (recurrencias más raras), respecto a los grupos de peor situación económica.

Nivel de estudios

En el grupo de los tratados con Paroxetina los mejores resultados del tratamiento de depresión se lograron en pacientes con formación superior. Más del 60% de los pacientes experimenta una remisión sostenida de la depresión. En el grupo de los tratados con Sulpiride, los resultados del tratamiento de la depresión significamente mejores se lograron en personas con estudios superiores y técnicos.

Número de incidencias

En el grupo de los pacientes tratados con Paroxetina, los sucesivos casos de depresión (incidencias) disminuyen la posibilidad de remisión sostenida de la depresión. En el grupo de los tratados con Sulpiride, el número de incidencias de depresión no influye en los resultados del tratamiento.

Aumento de depresión

En el grupo de los tratados con Paroxetina las depresiones leves se curan dos veces mejor que las depresiones moderadas. En el grupo de los tratados con Sulpiride por depresiones con carácter leve y moderado se puede observar una mejoría sustancial.

Actual situación sentimental actual

En el grupo de los pacientes tratados con Paroxetina podemos observar un impacto terapéutico positivo en las personas que mantienen una relación sentimental de hecho exitosa. En el grupo de los tratados con Sulpiride se puede observar la ausencia de correlación entre la evaluación de la actual situación sentimental y los resultados del tratamiento.

Credo religioso

En el grupo de los pacientes tratados con Paroxetina, el 67% de los pacientes no creyentes experimenta la remisión completa sostenida de la depresión. El resultado del tratamiento tan óptimo lo presenta un 43% de los pacientes creyentes y no practicantes y un 27% de los pacientes creyentes y prac-

ticantes. En el grupo de los tratados con Sulpiride los resultados significamente mejores del tratamiento los obtienen las personas creyentes y practicantes.

Estatus profesional

En el grupo de los pacientes tratados con Paroxetina, los jubilados se curan peor en comparación a otros profesionales. En cuanto a los tratados con Sulpiride los peores resultados del tratamiento se observan en los agricultores.

Otros autores[16] también destacaron la relación de los factores demográficos con los resultados del tratamiento de la depresión con Paroxetina. Los mismos autores observaron mejores resultados del tratamiento con Paroxetina en mujeres. Sin embargo, otros autores[17] constataron en sus estudios que ni la edad de los pacientes ni su nivel educativo no influyen en los resultados del tratamiento de la depresión con Paroxetina. En cambio, otros autores[18] han observado que Paroxetina es igualmente eficaz en el tratamiento de depresión a cada edad. No obstante, hay otros autores[19] que anotaron que Paroxetina demostró un semejante nivel de eficacia en depresión mayor tanto en los pacientes jóvenes como en los mayores. Otros[20] constataron que Paroxetina es segura y eficaz en el tratamiento de depresión en personas ancianas.

Conclusiones

1. Se comprobó que en el grupo de pacientes (tratados con Paroxetina) objeto de estudio sólo tales factores demográficos como sexo, nivel de estudios, número de incidencias, aumento de depresión, credo religioso tienen una correlación significativa con los resultados del tratamiento de depresión.

2. Los mejores resultados del tratamiento de depresión en el grupo estudiado se lograron en hombres con estudios superiores que sufrieron depresiones leves poco más de 3 veces a lo largo de su vida. En un 27% de los pacientes creyentes y practicantes tratados por depresión se obtuvieron muy buenos resultados.

3. Los factores demográficos que tienen una significativa correlación con resultados del tratamiento de depresión en el grupo de control (pacientes tratados con Sulpiride) no son totalmente compatibles con los que tienen una correlación significativa con resultados del tratamiento de depresión en el grupo de estudio (pacientes tratados con Paroxetina).

4. Paroxetina produce mejores resultados del tratamiento de depresión que Sulpiride en pacientes que tienen una buena situación económica y mantienen una relación sentimental de hecho exitosa, así vomo en los profesionales de la agricultura, lo cual ilustra entre otros la correlación de Pearson.

Referencias

1. Bourin M, Chue P, Guillon Y. Paroxetina: revisión (Paroxetine: a review). CNS Drug Reviews 7(1): 25-47, 2001 Spring.
2. Gilmor ML, Owens MJ, Nemeroff CB. La inhibición de la recaptación de la noradrenalina en pacientes con depresión mayor tratados con Paroxetina (Inhibition of norepinephrine update in patients with major depression treated with paroxetine). American Journal of Psychiatry 159(10): 1702-10, 2002 Oct.
3. Bourin M. El uso de Paroxetina en el tratamiento de depresión y trastornos de ansiedad en personas ancianas: revisión (Use of paroxetine for the treatment of depression and anxiety disorders in the elderly: a review). Human Psychopharmacology 18(3): 185-90, 2003 Apr.
4. Miller M. Depresión después del trasplante del corazón tratada con psicoterapia interpersonal y Paroxetina (Depresison after cariad transplant treated with interpersonal psychotherapy and paroxetine). American Journal of Psuchotherapy 56(4): 555-61, 2002.
5. Autores anónimos. Paroxetina: nueva indicación. En la fobia social: evaluación mínima (Paroxetine: new indication. In social phobia: minimal assessment). Prescrive International 12(66): 137-9, 2003 Aug.
6. Randall CL, Johnson MR, Thevos AK, Sonne SC, Thomas SE, Willard SL, Brady KT, Davidson JR. Paroxetina en la fobia social y etilismo en pacientes con diagnóstico doble (Paroxetine for social anxiety and alcohol use in dual-diagnosed patients). Depression and Anxiety 14(4): 255-62, 2001
7. Grant JE, Kim SW, Protenza MN, Blanco C, Ibanez A, Stevens L, Hektner JM, Zaninelli R. Tratamiento con Paroxetina de la adicción patológica a los juegos de azar: estudio / ensayo multicéntrico controlado randomizado (Paroxetine treatment of pathological gambling: amulti-centre randomized controlled trial). International Clinical Psychopharmacology 18(4): 243-9, 2003 Jul.
8. Creed F, Fernandes L, Guthrie E. Relación coste- eficacia de psicoterapia y Paroxetina en el síndrome agudo del intestino grueso irritable (The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. Gastroenterology 124(2): 303-17, 2003 Feb.
9. Masand PS, Gupta S, Schwartz TL, Kaplan D. ¿Si los trastornos de ansiedad preexistentes predicen la respuesta a Paroxetina en el síndrome del intestino grueso irritable? (Does a preexisting anxiety disorder predict response to paroxetine in irritable bowel syndrome?) Psychosomatics 43(6): 451-5, 2002 Nov-Dec.
10. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetina de liberación controlada en el tratamiento de sofocos de la menopausia: un ensayo controlado randomizado (Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial). JAMA 289(21): 2827-34, 2003 Jun 4.
11. Green B. Focalización en Paroxetina (Focus on paroxetine). Current Medical Research and Opinion 19(1): 13-21, 2003.
12. DeVane CL. Interacciones farmacocinéticas de medicamentos y tolerabilidad de Paroxetina y Paroxetina de liberación controlada (CR). (Pharmacokinetics, drug interaction, and tolerability of paroxetine and paroxetine CR). Psychopharmacology Bulletin. 37 Suppl 1:29-41, 2003 Spring.
13. Arnone D, Hansen L, Kerr JS. Reacción distónica aguda en paciente de edad avanzada con trastornos del estado de ánimo en reacción a un aumento de la dosis de Paroxetina: posibles mecanismos e implicaciones para terapia clínica (Acute dystonic reaction in an elderly patient with nood disorder after titration of paroxetine: possible mechanisms and implications for clinical care). Journal of Psychopharmacology 16(4): 395-7, 2002 Dec.
14. Azaz-Liwshits T, Hershko A, Ben-Chetrit E. Hepatotoxicidad asociada a Paroxetina: reporte de 3 casos y revisión de la literatura (Paroxetine associated hepatotoxicity: a report of 3 cases and a review of the literature). Pharmacopsychiatry 35(3): 112-5, 2002 May.
15. Odeh M., Misselevech J, Boss JH, Oliven A. Hepatotoxicidad severa con hepatitis asociada a Paroxetina (Severe hepatotoxicity with jaundice associated with paroxetine). American Journal of Gastroenterology 96(8): 2494-6, 2001 Aug.
16. Nickel T, Sonntag A, Schill J. Efectos clínicos y neurobiológicos de tianeptina y Paroxetina en depresión mayor (Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression). Journal of Clinical Psychopharmacology 23(2): 155-68, 2003 Apr.
17. Nebes Rd., Pollock BG, Houck PR. Persistencia de disfunciones cognitivas en pacientes geriátricos después del tratamiento antidepresivo: estudio clínico randomizado doble ciego con nortriptilina y Paroxetina (Persistence of cognitive impairment in geriatric patients following antidepressant treatment: a randomized, double-blind clinical trial with nortriptyline and paroxetine). Journal of Psychiatric Research 37(2): 99-108, 2003 Mar-Apr.
18. Bourin M, Chue P, Guillon Y. Paroxetina: revisión (Paroxetine: a review). CNS Drug Reviews 7(1): 25-47, 2001 Spring.
19. Dunner D, Kumar R. Paroxetina: revisión de experiencias clínicas (Paroxetine: a review of clinical experience). Pharmacopsychiatry 31(3): 89-101, 1998 May.
20. Weihs KL, Settle EC Jr, Batey SR. Bupropion de liberación sostenida en comparación con Paroxetina en el tratamiento de depresión en personas en edad avanzada (Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly). Comentario en: J Clin Psychiatry. 2001 May: 62(5): 373-5, PM/D: 11411822. Journal of Clinical Psychiatry. 61(3): 196-202, 2000 Mar.