

Contenido

Combinación montelukast-desloratadina en las enfermedades alérgicas en los niños

Dra. Omaira Velázquez de Campos

1

Estudio comparativo de la efectividad, tolerabilidad y seguridad de furoato de mometasona en combinación con mupirocina y clotrimazol (DermaQ®) vs la combinación dexametasona, neomicina y clotrimazol (Baycuten®) en sujetos con procesos inflamatorios de piel asociados a sospecha de infección bacteriana y/o micótica

Dr. Antonio Rondón Lugo, Dra. Rosanelly Roye, Dr. Arévalo Salazar, Dra. Carmen Infante, Dra. Miriam Linares, Dr. Daniel Sesto, Dra. Yarima Durán, Dr. Germán Placencio, Dra. Omaira Velázquez de Campos.

6

Una combinación racional en el tratamiento de la dispepsia funcional

Dra. Omaira Velázquez de Campos

11

Efectos conductuales del consumo espontáneo de alcohol en ratones NRMI bajo estrés discontinuo

Spontaneous alcohol consumption behavior effects on NMRI mice under discontinuous stress

Francisco J. Chacón-Lozán, Douglas García, Rafael Bonfante, Damelis Daza

14



Volumen 32, Número 4, 2013
ISSN 0798-0264
Depósito Legal pp. 198202DF62
www.revistaavft.com
e-mail: revista.avft@gmail.com

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)5619871 - (0414)1361811 (0414) 3805405 Fax: (0212)3214385
www.revistaavft.com
e-mail: revista.avft@gmail.com

Historia de la revista: AVFT 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 fundó 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 solicitó la indexación en el Index Médico Latinoamericano y luego AVFT fue seleccionada en los Índices Extramédicos 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 Alfonso, Itala Lippo de Becemberg, Alicia Ponte Sucre, Anita Israel, Luigi Cubeddu, etc. han escogido a AVFT para publicar sus hallazgos básicos y clínicos por su arbitraje, difusión e indexación. 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

Trimestral

Título abreviado:

AVFT

Índices y Bases de Datos:

AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud:
REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)
ELSEVIER - Scopus de Excerpta Medica
SCIELO (Scientific Electronic Library Online)
BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)
LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)
Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)
LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)
LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)
PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)
REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)
SABER - UCV
EBSCO Publishing
PROQUEST
CLACALIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso)

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. César Contreras

Editores Asociados

Dr. Alfonso Marcelo

Dr. Bermúdez Valmore

Dr. Cano Clímaco

Dr. Contreras Freddy

Dr. Cubeddu Luigi

Dr. Magaldi Luis

Dra. Mathison Yaira

Lic. Ortiz Holger

Dra. Salazar Mariselis

Dra. Sosa Amparo

Dra. Stern de Israel, Anita

Comité Editorial

Abadi Isaac (Venezuela)

Acquatella Harry (Venezuela)

Alcocer Luis (Méjico)

Alfieri Anita (Venezuela)

Álvarez De Mont Soto Melchor (España)

Arciniegas Enrique (Venezuela)

Bianco Nicolás (Venezuela)
Bravo Laura (Cuba)
Bonilla Jairo (Colombia)
Cabezas Gloria A. (Venezuela)
Carmona Oswaldo (Venezuela)
Carvajal Ana (Venezuela)
Correa María Fernanda (Venezuela)
Crippa Giuseppe (Italia)
De Santis Juan (Venezuela)
Di Prisco María C. (Venezuela)
Dujovne Carlos A. (Estados Unidos)
Fouilloux Christian (Venezuela)
Fuenmayor Luis (Venezuela)
Gómez Héctor J. (Estados Unidos)
Gómez Juanita (Venezuela)
Hernández Pieretti Otto (Venezuela)
Israili Zafar (Estados Unidos)
Lares Mary (Venezuela)
Lechin Fuad (Venezuela)
Levenson Jaime (Francia)
Lynch Neil (Australia)
Manfredi Roberto (Italia)
Malka Samuel (Venezuela)
Martínez Antonio Dalessandro (Venezuela)
Mc Lean A.E.M. (Inglaterra)
McNay John L. (Estados Unidos)
Mederos Lilian (Cuba)
Mejías Enrique J. (Venezuela)
Meza Carolina (Venezuela)
Moncada Salvador (Reino Unido)
Moreno Alejandra (Méjico)
Naranjo Claudio A. (Canadá)
Ponte-Sucre Alicia (Venezuela)
Prichard B.N.C. (Inglaterra)
Ram Venkata (Estados Unidos)
Ramos Alexis (Venezuela)
Rivera María (Venezuela)
Rodríguez R. Miguel A. (Venezuela)
Salazar Margarita (Venezuela)
Souki Aida (Venezuela)
Urbina Adalberto (Venezuela)

Publicidad

Felipe Alberto Espino A.

Telf. 0212.881.1907 / 0416. 8116195

felipeespino7@gmail.com

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

www.revistaavft.com

Diseño de portada y diagramación

Mayra Gabriela Espino Blanco

Teléfono: 0412-922.25.68

E-mail: mayraespino@gmail.com

Instrucciones a los Autores

Alcance y política editorial

La revista AVFT 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 Comité 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 AVFT, los mismos estarán de acuerdo con los requisitos originales para su publicación en Revistas Biomédicas, según el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (Annals 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 título 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: Annals 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 CD o a través del e-mail: revista.avft@gmail.com, 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 AVFT, 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 Journal Editors (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para 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.



La medicina en Venezuela ha sufrido recientemente grandes cambios que sin duda alguna afectan a nuestro país, cambios que seguramente continuarán por largo tiempo y que por lo tanto seguirán afectando de manera positiva o negativa, depende del criterio de cada uno, a nuestra sociedad. Me refiero a dos acontecimientos que son bien conocidos por todos los que participamos del ámbito médico nacional y también, aunque de una forma menos marcada, por el venezolano de a pié, por el ciudadano común que día a día busca asistencia en los centros de salud de nuestro país, públicos o privados, hechos lamentados por unos, aplaudidos por otros, pero que sin duda alguna marcan un cambio importante en nuestro diario devenir.

Uno de ellos es la importante emigración de jóvenes médicos venezolanos a otros países, médicos recién graduados o médicos especialistas de reconocida trayectoria, en busca de cambios en sus condiciones de vida, afectada básica pero no exclusivamente por la galopante inseguridad que día a día vivimos y que ha segado la vida a distinguidos médicos venezolanos.

La otra ha sido la entrada en el ejercicio de la medicina de jóvenes que han recibido su formación bajo un sistema de enseñanza que, según la opinión de docentes de nuestras escuelas tradicionales, no cumple con los requisitos que aseguren una adecuada formación para resolver los problemas de salud del venezolano.

Estos dos cambios se suman a otra medida que tomó hace varios años el gobierno nacional y que también produjo un profundo impacto en la asistencia médica venezolana, como fue la creación de centros de salud atendidos única y exclusivamente por personal cubano, quienes recibieron autorización del MPPS y de la Federación Médica Venezolana para ejercer su profesión en nuestro país.

Sería de gran importancia que cada uno de nosotros reflexionara de qué manera estos acontecimientos pueden estarnos afectando en lo particular así como a nuestra sociedad y pensar en qué medida podemos contribuir para que la medicina venezolana esté en el nivel de excelencia que todos merecemos.

César A. Contreras

Editor Ejecutivo



Combinación montelukast-desloratadina

en las enfermedades alérgicas en los niños

Dra. Omaira Velázquez de Campos. Pediatra. Profesor agregado, Cátedra de Farmacología Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela

Recibido: 20/09/2012

Aceptado: 21/01/2013

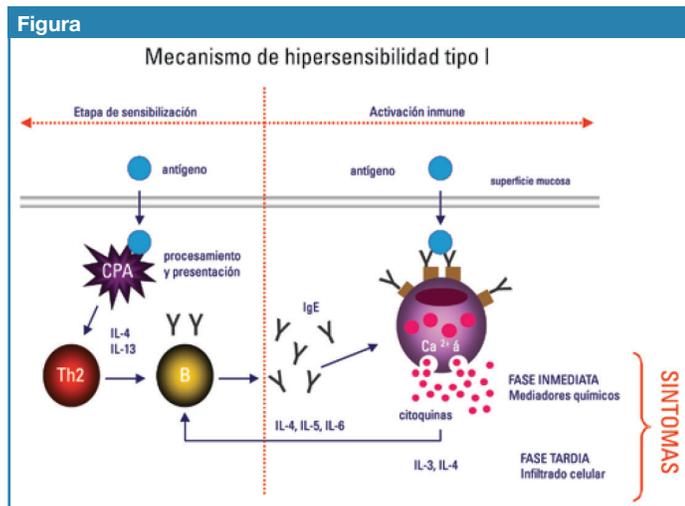
Introducción

Las enfermedades alérgicas son un grupo heterogéneo de enfermedades asociadas clásicamente a una reacción de hipersensibilidad tipo I, denominada también de hipersensibilidad inmediata, en que la respuesta inmune está mediada por IgE y se ha relacionado a una respuesta de linfocitos CD4 polarizados a Th2¹⁻³. Las enfermedades alérgicas se presentan en distintos grupos etáreos, con variadas manifestaciones clínicas en distintos órganos y sistemas, tales como la piel, el aparato respiratorio y el aparato digestivo. En el niño las manifestaciones alérgicas relacionadas con IgE se conocen como atopia, y siguen un curso que se conoce como “marcha atópica”, la que indica el curso típico de manifestaciones desde el momento de la sensibilización hasta la aparición de los síntomas clínicos, correlacionados desde el punto de vista inmunológico con la aparición de IgE específicas, primero a alérgenos alimentarios y luego a aeroalérgenos^{2,3}.

testinales y sibilancias, mientras que en los niños mayores predominan el asma, la rinitis y la conjuntivitis. También se pueden presentar casos de urticaria aguda o crónica como manifestación de hipersensibilidad a diferentes agentes (alimentos y aditivos, fármacos, insectos, aeroalérgenos)⁴.

El predominio de enfermedades alérgicas se ha elevado considerablemente en los últimos 30 años, y ahora se consideran una carga importante dentro de las sociedades occidentales⁵. El impacto de las alergias en la infancia es considerable, condicionando gran ausentismo escolar, cambios conductuales y trastornos del aprendizaje^{2,3}, aunado a los efectos detrimentes sobre sus padres o cuidadores.

El estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)⁶ es la fuente principal de información epidemiológica mundial sobre la prevalencia del asma y otras alergias en pediatría. Latinoamérica y por supuesto nuestro país está representado en esta iniciativa global^{7,8}. Según sus conclusiones, aproximadamente uno de cada 10 niños tiene asma. Las conclusiones de ISAAC llevan a calificar al asma como la epidemia del siglo XXI. La Iniciativa Global para el Asma (GINA)⁹ ha sido capaz de proveer instrumentos valiosos para alcanzar y mantener el control del asma en la mayoría de los pacientes³. Estos instrumentos están orientados a la educación para el control adecuado de la enfermedad y pueden adaptarse a situaciones particulares y regionales. Recientemente, el programa GINA ha sido actualizado en su versión 2006 (Global Strategy for Asthma Management and Prevention) y resulta interesante destacar “A Pocket Guide for Asthma Management and Prevention in Children” dedicada a médicos y equipo de salud, también actualizada en 2006. Estas publicaciones están disponibles en <http://www.ginasthma.org>



Tomado de: Lozano et al, 2007 (3)

La rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, el asma y la dermatitis atópica en la infancia, lejos de ser padecimientos aislados, deben ser considerados manifestaciones específicas de órgano de una enfermedad alérgica sistémica, con una base alérgica común. En los niños pequeños las manifestaciones principales son dermatitis (eccema), alteraciones gastroin-

Recientemente grupos de profesionales miembros de sociedades científicas internacionales han desarrollado otras iniciativas globales, para incrementar el esfuerzo por el control de las enfermedades alérgicas. En este sentido, debemos destacar el ARIA (Global Initiative for Allergic Rhinitis and Asthma); el GOLD (Global Initiative Against Obstructive Lung Disease), y el GARD (Global Alliance Against Respiratory Diseases)³.

Fisiopatología

En las manifestaciones alérgicas se puede distinguir una fase temprana que dura 1-2 horas, en la que se liberan diversas sustancias vasoactivas preformadas: histamina, triptasa, quinasa, heparina y otras sustancias formadas de novo: leucotrienos, prostaglandina D2 y factor activador de plaquetas, todas las cuales producen aumento de la permeabilidad vascular, broncoconstricción, aumento de la motilidad intestinal y quimiotaxis de neutrófilos. La fase tardía se inicia 2-4 horas después de la exposición y se observa acumulación de células inflamatorias: basófilos, eosinófilos, neutrófilos y células Th2. El contacto de los mastocitos con el antígeno provoca su degranulación, la liberación de mediadores selectos, y el reclutamiento subsiguiente de otros fenotipos celulares inflamatorios. Se liberan mediadores adicionales proinflamatorios incluyendo histamina, prostaglandinas, cisteinil leucotrienos, proteasas y una variedad de citocinas, quimioquinas y factores de crecimiento^{5, 10}. En la rinitis alérgica la histamina, bradisinina, leucotrienos y factor activador de las plaquetas causan vasodilatación nasal y aumentan las secreciones nasales y la permeabilidad vascular, lo cual ocasiona rinorrea acuosa y congestión nasal¹⁰⁻¹². La histamina irrita las terminaciones locales lo que resulta en estornudos y prurito. Estos síntomas son parte de la reacción de fase temprana, la cual ocurre en minutos luego de la exposición y puede durar hasta dos horas. Hasta el 50% de los pacientes puede manifestar posteriormente la reacción de fase tardía, cerca de 6 horas luego de la exposición, con síntomas tales como rinorrea profusa, estornudos, prurito nasal y de la orofaringe, goteo post nasal y síntomas oculares. Esta fase se debe fundamentalmente a los factores quimiotácticos, y puede durar días, aún sin exposición continua al alérgeno¹⁰.

Histamina	Permeabilidad capilar, vasodilatación broncoespasmo, hipersecreción
PGE	Permeabilidad capilar, vasodilatación broncodilatación
PGD	Permeabilidad capilar, vasodilatación broncoespasmo
LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄	Broncoespasmo, hipersecreción permeabilidad capilar, vasodilatación
Kininas	Permeabilidad capilar
PAF	Permeabilidad capilar (1000X)

Figura 4
Efecto de los mediadores de la respuesta alérgica

Tomado de: Urdaneta E., 2012 (12)

En rinitis alérgica, las biopsias nasales demuestran acumulación de mastocitos, eosinófilos y basófilos en el epitelio y acumulación de eosinófilos en el epitelio más profundo (es decir, la lámina propia). El examen del tejido bronquial, aún en asma leve, muestra inflamación linfocítica enriquecida

por eosinófilos. En asma severa, el patrón predominante de inflamación cambia, con incremento en el número de neutrófilos y en muchos casos, una extensión de los cambios para involucrar las vías aéreas pequeñas (es decir, los bronquiolos). Las alteraciones estructurales (es decir, el llamado remodelado) de los bronquios en el asma leve incluyen fragilidad epitelial y engrosamiento de su membrana reticular de basamento. Al aumentar la severidad del asma, puede haber incremento en la masa muscular lisa de la vía aérea, aumento de la vascularización, colágeno intersticial y glándulas secretoras de moco. El remodelado en la nariz es menos extenso que el de las vías aéreas, pero la membrana reticular del basamento epitelial puede estar engrosada ligera, pero significativamente¹⁰.

Ante todo este cuadro fisiopatológico se derivan consecuencias importantes para un enfoque terapéutico, ya que el alivio de los síntomas es importante en el cuadro agudo, pero no afecta la inflamación que está presente durante los períodos libres de síntomas, lo que se conoce como inflamación mínima persistente (MPI)¹³. La inflamación mínima persistente puede tener un efecto cebador, que resulta en un estado de hiperreactividad por lo cual se reduce el umbral de dosis del alérgeno para producir la respuesta y esta incrementa su severidad y duración. Esto sugiere que las estrategias terapéuticas para rinitis alérgica deben revisarse a fin de procurar reducir los fenómenos inflamatorios y los síntomas por medio de un tratamiento continuo más que sintomático.

Clínica

Estudios clínicos, epidemiológicos e inmunológicos atestiguan el nexo que existe entre rinitis y asma, y existen razones anatómicas, fisiológicas e inmunológicas para considerar ambos procesos como manifestaciones distintas de la misma enfermedad respiratoria. Sin embargo, frecuentemente los pacientes son evaluados y tratados por diferentes especialistas: el neumonólogo, el especialista en ORL, el inmunólogo. Epidemiológicamente, hasta el 40% de los pacientes con rinitis alérgica también tienen asma, y hasta 80% de los pacientes con asma experimentan síntomas nasales^{1, 10, 13-17}. Los pacientes con rinitis alérgica tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar asma comparados con aquellos sin rinitis alérgica, y en estos niños el asma llega a ser más severa¹⁶. En niños que desarrollan rinitis dentro del primer año de vida, los chances de desarrollar asma son el doble de aquellos que desarrollan rinitis más tarde en la vida. Nuevamente, la rinitis precede al asma, y el tratamiento de la rinitis alérgica tiene efectos beneficiosos en el asma, sugiriendo que la enfermedad aérea respiratoria superior es un factor de riesgo para asma.

La rinitis alérgica se caracteriza por episodios de estornudos, prurito, rinorrea y obstrucción nasal; 50% de los pacientes pueden manifestar además síntomas de conjuntivitis alérgica. Su intensidad puede ser leve, moderada o grave. Afecta el aprendizaje y rendimiento escolar y laboral, altera el sueño, la productividad y ocasiona cambios en la conducta

y comportamiento de los pacientes, afectando su calidad de vida. Resulta útil subdividirla según la duración de sus síntomas y así la OMS ha recomendado dejar de usar los términos estacional y perenne, y reemplazarlos por rinitis alérgica intermitente cuando los síntomas duran menos de 4 días por semana y menos de 4 semanas, y rinitis alérgica persistente cuando los síntomas duran más de 4 días por semana y más de 4 semanas. Se acepta el uso de rinitis alérgica estacional para describir los síntomas cuando son relacionados con las estaciones de más altos niveles de polinización como es el caso de la rinitis alérgica inducida por polen.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la cual participan varios tipos celulares, en particular mastocitos, eosinófilos y linfocitos T. En individuos susceptibles esta inflamación causa episodios recurrentes de sibilancias, disnea, tos u opresión torácica, particularmente durante la noche o al amanecer. Estos síntomas se asocian habitualmente a limitación variable del flujo aéreo, a lo menos parcialmente reversible espontáneamente o con tratamiento. La inflamación también causa hiperreactividad bronquial asociada a una variedad de estímulos. El asma resultante de reacciones inmunológicas se denomina asma alérgica; en la mayoría de los casos es iniciada por anticuerpos del tipo IgE, la que representa alrededor del 80% de los casos de asma en niños y cerca del 40-50% de los adultos.

Estos hallazgos resaltan el potencial para mejorar los desenlaces del asma al seguir un enfoque terapéutico combinado ante el asma y la rinitis alérgica co-mórbida, más que enfocado a cada condición por separado^{5, 10}.

Aunque la relación entre rinitis alérgica y asma se conoce desde hace más de un siglo, no ha sido sino hasta los últimos 10 a 12 años en que ha sido estudiada con más profundidad, culminando con la publicación del ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)¹⁸, documento de consenso de la OMS, basado en una extensa revisión bibliográfica sobre el tema, que ha afianzado definitivamente el concepto unitario de “una misma vía aérea, una misma enfermedad”, enfatizando así la importancia de una aproximación unitaria global en la rinitis alérgica y el asma^{5, 18}.

Como otra enfermedad alérgica de gran impacto tenemos la urticaria, la cual se caracteriza por la presencia de placas eritematosas levantadas y pruriginosas, que habitualmente aparecen y desaparecen en minutos u horas o pueden permanecer por 1 o más días. Cuando la urticaria es mediada por un mecanismo inmunológico debe ser denominada urticaria alérgica, la que con frecuencia se relaciona con IgE y se denomina urticaria mediada por IgE. También hay una forma de urticaria aguda mediada por complejos inmunes. La urticaria aguda se puede deber a hipersensibilidad a alimentos, fármacos, picadura de insectos, contacto con látex, asociada a infecciones virales, bacterianas y parasitarias y por mecanismos físicos.

La urticaria aguda dura menos de 6 semanas y la forma crónica es la que excede ese tiempo, y debe ser denominada

urticaria no alérgica hasta la comprobación de algún tipo de mecanismo inmunológico. La urticaria crónica se ha relacionado a mecanismos autoinmunes, urticaria física y vasculitis urticariana. También se ha asociado a infecciones crónicas y ha sido descrita una forma idiopática. Se han encontrado anticuerpos anti-IgE en algunos pacientes con urticaria crónica.

Los mecanismos patogénicos de la urticaria son variables, pero entre ellos se cuenta la activación cutánea de células cebadas, que condiciona la liberación de histamina y de leucotrienos. La histamina desempeña un papel fundamental en la reacción inflamatoria inmediata y tardía, junto con los leucotrienos, que actúan en la fase aguda pero son realmente protagónicos en la urticaria crónica^{5, 10, 12}.

Enfoque terapéutico

El enfoque terapéutico medicamentoso de los procesos alérgicos en los niños abarca una variedad importante de grupos farmacológicos, sin embargo en esta corta revisión nos referiremos a tres grupos fundamentales: corticosteroides intranasales o inhalados, antihistamínicos y antileucotrienos.

Los corticosteroides intranasales ejercen efectos antiinflamatorios que impiden y alivian los síntomas de rinitis alérgica; los corticosteroides inhalados tienen un papel fundamental en el tratamiento preventivo y de control del asma. Los corticoides disminuyen la migración de leucocitos polimorfonucleares y fibroblastos, revierten la permeabilidad capilar y estabilizan las membranas lisosomales¹⁰. Son más efectivos si se utilizan antes de la exposición al alérgeno. Los agentes administrados una vez al día (budesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona) son preferibles a los que se usan varias veces al día (flunisolida, beclometasona) en los niños, fundamentalmente por razones de facilidad de administración y cumplimiento. Siempre se debe utilizar la menor dosis efectiva. Los efectos adversos más comunes de los corticoides inhalados o intranasales incluyen irritación nasal, estornudos, epistaxis y cefalea. Puede desarrollarse raramente crecimiento de *Candida albicans*.

Los antihistamínicos son considerados por la mayoría de los autores como la primera línea de tratamiento en las enfermedades alérgicas. Se pueden describir dos modalidades para su utilización. Una forma es administrar el antihistamínico poco tiempo después de la aparición de los síntomas, con la finalidad de brindar alivio de los mismos. En este caso se recomienda emplear antihistamínicos con rápido inicio de acción. Sin embargo, los antihistamínicos son más eficaces como agentes profilácticos, para lo cual, se requiere administrarlos regularmente. Para esta segunda modalidad se recomienda emplear antihistamínicos no sedantes y de cómoda posología (una vez al día).

Una de las clasificaciones de los anti-H1 se basa en su función y en el perfil de seguridad: primera, segunda y tercera generación. Los anti-H1 de primera generación (clorfeniramina, hidroxicina y clemastina, entre otros) tienen escasa selectividad por los receptores H1 y son capaces de atrave-

sar la barrera hematoencefálica. Este fenómeno explica los efectos sobre el sistema nervioso central -sedación y acción anticolinérgica-. Los anti-H1 de primera generación se absorben y metabolizan rápidamente de forma tal que deben ingerirse 3 a 4 veces por día.

En las últimas 2 décadas se desarrollaron fármacos con un mejor perfil de tolerancia: los anti-H1 de segunda generación. Estos agentes son más eficaces y tienen un efecto más rápido y más sostenido. Además, por su incapacidad de pasar al sistema nervioso central, el efecto sedante es mínimo o nulo. Sin embargo, algunos agentes de este grupo, por ejemplo la cetirizina y la azelastina, pueden ocasionar sedación sustancial.

Los anti-H1 de primera generación y muchos de los de segunda generación son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P450 y por ello cabe la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas, en ocasiones relevantes. La cardiotoxicidad no es un efecto de clase, pero algunos fármacos (astemizol y terfenadina) son particularmente riesgosos en este sentido, lo que llevó a que fueran discontinuados en muchos países.

Por su parte, los llamados anti-H1 de tercera generación son metabolitos o enantiómeros de los anti-H1 de primera o de segunda generación (levocetirizina, fexofenadina, desloratadina). No obstante, un panel de expertos concluyó recientemente que debido a las características de estos fármacos, no se justifica la consideración de una tercera generación de anti-H1.

Los leucotrienos son mediadores inflamatorios que se producen por el metabolismo del ácido araquidónico, mediante la vía de la 5-lipooxigenasa. Los LTC₄, D₄ y E₄ se denominan cisteinil LT (Cis-LT). Los leucotrienos, particularmente los Cis-LT, son importantes por la potencia que exhiben, su efecto sobre la permeabilidad vascular y el edema e incluso en la atracción de eosinófilos. En la respuesta alérgica, los mastocitos, eosinófilos y basófilos son la principal fuente de estos mediadores. Los cisteinil leucotrienos producen inflamación en las vías aéreas superiores, y tienen una función importante en la patogénesis de la rinitis alérgica (RA) y enfermedades concomitantes (poliposis nasal y rinosinusitis), así como en muchas otras enfermedades alérgicas, como la urticaria. Numerosos estudios revelaron que en el fluido nasal de pacientes con RA hay mayor concentración de Cis-LT. Durante la primera fase de la reacción inflamatoria en respuesta a un alérgeno, los basófilos y las células cebadas sintetizan Cis-LT. En la fase tardía, los eosinófilos y los macrófagos producen Cis-LT. Los Cis-LT ocasionan aumento de la permeabilidad vascular, mayor producción de moco y de secreciones, estimulación neuronal, contracción del músculo liso y proliferación de las células inflamatorias. Además, los LT modulan la formación de muchos otros mediadores inflamatorios. Es por ello que la inhibición de los LT surgió como una interesante alternativa de tratamiento para los trastornos alérgicos.

La síntesis de leucotrienos se puede inhibir por el bloqueo de la vía de la 5-lipooxigenasa o por antagonistas específicos de los receptores de los cisteinil leucotrienos (montelukast, pranlukast y zafirlukast). Los antagonistas de los LT se absorben rápidamente, sufren metabolismo hepático y se excretan principalmente por la bilis. Habitualmente son fármacos bien tolerados. Los efectos adversos más comunes incluyen cefalea, dolor abdominal, erupción cutánea, angioedema, eosinofilia pulmonar y artralgias. Aunque se suscitó cierta preocupación por la posibilidad de que los antagonistas de los LT pudieran inducir el síndrome de Churg-Strauss en pacientes asmáticos, los estudios más recientes no confirman esta teoría; en estos casos, el síndrome obedecería a la interrupción del tratamiento con corticoides. En otras palabras, los antagonistas de los LT podrían desenmascarar un síndrome existente de antemano.

El zafirlukast y el zileutón son inhibidores selectivos del CYP; en cambio, el montelukast no se asocia con interacciones farmacológicas importantes cuando se lo utiliza en las dosis recomendadas. La vida media de eliminación del montelukast es de 5 horas; se administra 1 vez por día en dosis de 10 mg en adultos, 5 mg en niños de 6 a 14 años y 4 mg en pacientes de 2 a 5 años.

La participación conjunta de la histamina y los leucotrienos en gran parte de las manifestaciones alérgicas ha llevado a que se diseñen estrategias terapéuticas dirigidas a tratar ambos tipos de mediadores. Por otra parte, el concepto de una vía aérea, y la asociación frecuente de rinitis y asma como factores de riesgo para la incidencia y severidad una de la otra ha llevado a considerar alternativas terapéuticas para este grupo de patologías.

En una encuesta llevada a cabo en cuatro países en la región de Asia-Pacífico y Europa (17) se evidenció que la comorbilidad de asma y rinitis alérgica impacta sustancialmente el bienestar del paciente y de sus padres, y el empeoramiento de los síntomas de rinitis alérgica en pacientes con asma puede estar asociado con peores síntomas asmáticos. Muchos de los padres (60%) indicaron dificultad en tratar de manera efectiva ambas condiciones, y 72% estaban preocupados acerca de usar excesivos medicamentos. Estos hallazgos resaltan la necesidad para los médicos que tratan pacientes con asma de evaluar opciones terapéuticas para mejorar los síntomas de rinitis alérgica y asma cuando se presentan de forma concomitante.

Creemos que sería muy conveniente disponer de asociaciones de un antagonista de receptor histamínico y un antagonista de receptor de leucotrieno para el tratamiento de enfermedades alérgicas en los niños, tales como la rinitis alérgica, asma alérgica y urticaria. La desloratadina y el montelukast son fármacos que exhiben características muy favorables en cada una de sus clases respectivas en cuanto a efectividad y seguridad. Su utilización conjunta ha demostrado ampliamente en adultos mejor efectividad que cada uno de

los dos agentes por separado para el tratamiento de las manifestaciones alérgicas. Si bien la combinación montelukast-desloratadina o montelukast-cetirizina ha sido evaluada en adultos con rinitis, asma y urticaria con excelentes resultados en cuanto al alivio de los síntomas, impacto sobre los mediadores y mejora notoria de calidad de vida (19-24), en niños los estudios con estas asociaciones son muy escasos o inexistentes. A pesar de esta situación, la comprensión fisiopatológica de los procesos alérgicos permite sugerir que el tratamiento combinado con ambos tipos de fármacos ayudará a tratar las manifestaciones alérgicas de manera efectiva y segura. La combinación permite, en muchos casos, evitar la necesidad de recurrir a tratamientos con esteroides sistémicos o reducir su dosis, lo cual implica disminuir la posibilidad de efectos adversos por estos últimos medicamentos. Además, en muchos casos la vía nasal o inhalada de administración resulta incómoda para los padres y desagradable para los niños, por lo que se prefiere la vía oral, lo cual redundará en un mejor cumplimiento de la terapia. La combinación mencionada permite tratar los síntomas de asma y rinitis alérgica, que como ya hemos visto, muchas veces coinciden en un mismo paciente, y ameritan un tratamiento simultáneo. Se puede tener así un tratamiento que permite actuar en la fase temprana y en la fase tardía de la alergia. La mejora en la calidad de vida, actividades de la vida diaria y el sueño también ha sido manifiesta, y se debe apreciar también una mejora en el cumplimiento del tratamiento.

En conclusión, la combinación montelukast-desloratadina representa un tratamiento integral ante el proceso alérgico en los niños, ya que está dirigido a dos de los mediadores que juegan un papel definido en el proceso alérgico; por otra parte su forma de administración es sencilla y aceptada tanto por los niños como por sus padres, lo cual, junto con el alivio sintomático evidente, redundará en una mejor calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.

Referencias

1. F. Álvarez B. F., Álvarez C. La enfermedad alérgica respiratoria como unidad nosológica. *Bol Pediatr* 2007; 47: 15-24
2. González P., Arancibia J. C. La marcha atópica. Disponible en www.neumologia-pediatria.cl
3. Lozano A., Saranz R. J., Croce J. S., Croce V. H. Enfermedades Alérgicas en Pediatría. *Sep.* 2007; 15 (5): 3-6
4. Del Río Navarro B. E., Mitsutoshi Ito-T. F., Zepeda-Ortega B. Rinitis, sinusitis y alergia. *Revista Alergia Mexico* 2009; 56 (6): 204-16
5. Jeffery P. K., Haahtela T. Rinitis alérgica y asma: Inflamación en una vía aérea. *BMC Pulmonary Medicine* 2006, 6 (Suppl 1): S5.
6. ISAAC: <http://www.isaac.auckland.ac.nz/>
7. Chong Neto HJ, Rosario NA, Sole D. Latin American ISAAC Group. Asthma and Rhinitis in South America: How different are they from other parts of the world. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012 March; 4(2): 62-67.
8. Perdomo-Ponce D. Asma y rinitis en Sur América: lo diferentes que son de otras partes del mundo (Comentario). *Boletín ANM Venezuela* 2012; 4 (41)
9. GINA en: http://www.ginasthma.org/pdf/translations/GINAR-report06_Spanish.pdf
10. Hagemann T. Terapia Medicamentosa de la Rinitis Alérgica Pediátrica *J Pediatr Health Care* 2005; 19 (84): 238-244
11. Pawankar R. Rinitis Alérgica y Asma: La Asociación, La Nueva Clasificación ARIA, y Enfoques Globales al Tratamiento. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4 (1)
12. Urdaneta E. Tratamiento racional de la alergia respiratoria. *VITAE Acad. Bioméd. Digital* abril-junio 2012/ N° 50
13. Canonica G.W., Compalati E. Inflamación mínima persistente en rinitis alérgica: Implicaciones para las estrategias actuales de tratamiento. *Clinical and Experimental Immunology* 158: 260-271
14. Thomas M. Rinitis Alérgica: evidencia por su impacto en el asma *BMC Pulmonary Medicine* 2006; 6 (Suppl I): S4
15. Pérez Lu J. E., Centeno Huaman J., Chiarella Ortigoza P., Pérez Lu L. E., Sialer Ch. S. T. Prevalencia de rinitis alérgica en pacientes pediátricos que acuden al servicio de emergencia del Hospital Nacional Cayetano Heredia por crisis de asma. *Rev Med Hered* 2003; 14: 111-116
16. Solé D., Carmelo-N. I.C., Wandalsen G.F., Rosario N.A., Sarinho E.C. Grupo ISAAC Brasileiro. ¿Es la rinitis alérgica una enfermedad trivial? *CLINICS* 2011; 66 (9): 1573-1577
17. Valovirta E., Pawankar R. Encuesta sobre el impacto de rinitis alérgica co-mórbida en pacientes con asma *BMC Pulmonary Medicine* 2006; 6 (Suppl 1): S3
18. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl. 5): S147-334
19. Ciebiada M., Ciebiada G., Kmiecik T., DuBuske LM, Gorski P. Calidad de Vida en Pacientes Con Rinitis Alérgica Persistente Tratada con Montelukast Solo o en Combinación con Levocetirizina o Desloratadina *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; Vol. 18(5): 343-349
20. Ciebiada M., Ciebiada G., Kmiecik T., DuBuske LM, Gorski P. Montelukast con Levocetirizina o Desloratadina para el Tratamiento de Rinitis Alérgica Persistente *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 664-671
21. Davis B. E., Todd D. C., Cockcroft D. W. Efecto de montelukast y desloratadina combinados en la respuesta asmática temprana a alérgenos inhalados *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 768-72
22. Davis B. E., Illamperuma C., Gauvreau G. M., Watson R. M., O'Byrne P. M., Deschesnes F., Boulet L. P., Cockcroft D. W. Desloratadina y montelukast a dosis única en la respuesta aérea tardía inducida por alérgeno *Eur Respir J* 2009; 33: 1302-1308
23. Nettis E., Colanardi M., Paradiso M. T., Ferrannini A. Desloratadina en combinación con montelukast en el tratamiento de urticaria crónica: un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1401-1407
24. Nettis E., Colanardi M., Soccio A., Ferrannini A. Vacca A. Desloratadina en combinación con montelukast suprime la prueba de la pápula por la provocación con el dermatógrafo, y es efectiva en el tratamiento de urticaria retardada por presión: un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo *British Journal of Dermatology* 2006; 155: 1279-1282

Estudio comparativo de la efectividad, tolerabilidad

y seguridad de furoato de mometasona en combinación con mupirocina y clotrimazol (DermaQ®) vs la combinación dexametasona, neomicina y clotrimazol (Baycuten®) en sujetos con procesos inflamatorios de piel asociados a sospecha de infección bacteriana y/o micótica

Autores: ¹ Dr. Antonio Rondón Lugo, ² Dra. Rosanelly Roye, ³ Dr. Arévalo Salazar, ⁴ Dra. Carmen Infante, ⁴ Dra. Miriam Linares ⁵ Dr. Daniel Sesto, ⁶ Dra. Yarima Durán, ⁷ Dr. Germán Placencio, ⁸ Dra. Omaira Velázquez de Campos.
¹ Clínica Santa Sofía, Caracas; ² Instituto Diagnóstico, Caracas; ³ IPASME, Tucupita- Edo. Delta Amacuro; ⁴ Hospital Antonio María Pineda, Barquisimeto, Edo. Lara; ⁵ Fundación Manos de Macanao- Porlamar, Edo. Nueva Esparta, ⁶ Hospital Domingo Luciani, Servicio de Dermatología, El Llanito, ⁷ Hospital Central de Barcelona, Edo. Anzoátegui, ⁸ Cátedra de Farmacología, Universidad Central de Venezuela, Caracas

Recibido: 13/05/2013

Aceptado: 25/07/2013

Resumen

Introducción: En un estudio abierto, comparativo, multicéntrico, aleatorio se evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la combinación de furoato de mometasona, clotrimazol y mupirocina (DermaQ®, Galeno) (D) comparado con la combinación dexametasona, neomicina y clotrimazol (Baycuten®, Bayer) (B) en el tratamiento de sujetos con procesos inflamatorios de piel asociados a sospecha de infecciones bacterianas y/o micóticas. Metodología: El protocolo, formato de reporte de casos y consentimiento informado fueron aprobados por los Comités de Ética correspondientes. Se incluyeron sujetos masculinos y femeninos mayores de 18 años de edad con procesos de eccema complicado con manifestaciones sospechosas de infección bacteriana y/o micótica. Luego de firmar el consentimiento informado y de revisar los criterios de inclusión y exclusión, los sujetos recibieron D o B por un período de 7 a 13 días. La evaluación de eficacia se hizo mediante el análisis de signos y síntomas y las escalas VAS de prurito a los 7 días (visita 1) y si no había curación, los sujetos continuaban tratamiento hasta los 10-13 días y eran reevaluados. La evaluación de seguridad se hizo me-

dante el análisis de efectos secundarios. Resultados: Se estudiaron 170 sujetos. Un sujeto (Grupo D) presentó erisipela por lo que fue retirado del estudio. Se incluyeron en el análisis 169 sujetos (90 M, 79 F) con edades entre 18 y 95 años (promedio 44,1 años). La mitad de los sujetos recibió D y la otra mitad recibió B. Ambos productos produjeron mejoría altamente significativa en la Visita 1 y Visita 2 respecto a la evaluación basal ($p < 0,001$ para ambos productos). En el estudio sólo 1 sujeto presentó evento adverso (atrofia de piel, grupo B). Conclusión: En este estudio, DermaQ® demostró alta eficacia y seguridad en el tratamiento de sujetos con procesos de eccema sobreinfectado, logrando un 87,2% de curación mientras que Baycuten® logró 83,6% de curación (n.s.). DermaQ® representa una opción conveniente para el tratamiento de procesos dermatológicos inflamatorios complicados con probable infección bacteriana y/o micótica.

Palabras clave: Eccema, infecciones de piel, mometasona, mupirocina, clotrimazol, neomicina, dexametasona, DermaQ®, Baycuten®

Abstract

Background: A randomized, open, multicentric, active comparator-controlled study was conducted on patients with a diagnosis of acute eccema complicated with suspect of infection to evaluate the efficacy, safety and tolerability of mometasone furoate plus mupirocine and clotrimazole (DermaQ® Galeno-D) versus dexamethasone, neomycin and clotrimazole (Baycuten® Bayer-B). Methods: Approval for the protocol, case report form and inform consent document was obtained from the Ethics Committees and all patients gave their written informed consent before any protocol-related

procedure. Male or female patients, older than 18 years were included and randomized to receive DermaQ® or Baycuten® cream twice a day for 7 – 13 days. Efficacy was assessed by Signs/ Symptoms scale and pruritus VAS scale at Day 7 (visit 1) and if cure was not obtained, they continued treatment until 10-13 days when they were reassessed; adverse events recording was used to assess safety. Results: One hundred and seventy patients were screened. One patient developed erysipela and was excluded for any evaluation. One hundred and sixty-nine patients (90 male - 79 female; 18 - 95 years

old), mean age 44.1 years old were included. Half of them received D and the other half received B. Efficacy was similar for both drugs at visit 1 and at visit 2. Only one patient developed an adverse event (skin atrophy, Group B) Conclusion: in this trial DermaQ[®] showed high efficacy and safety in patients with dermatologic inflammatory conditions and suspicion of bacterial or mycotic infection, achieving a cure rate of 87,2% vs 83,6% with Baycuten[®] (n.s.). DermaQ[®] is a convenient option for the treatment of patients with this condition.

Key Words: Eccema, skin infections, mometasone, mupirocin, clotrimazole, neomycin, dexamethasone, DermaQ[®], Baycuten[®]

Introducción

Los procesos inflamatorios de la piel (conocidos como eccema) frecuentemente se acompañan de infección por el rascado debido al prurito, que es un síntoma muy frecuente en este proceso. Las infecciones cutáneas bacterianas o micóticas constituyen un amplio grupo de enfermedades de diversa etiología, patogenia y pronóstico. Son afecciones bastante frecuentes en la práctica clínica, afectando a sujetos de todas las edades, en especial niños y sujetos con factores asociados de riesgo. La severidad del cuadro varía ampliamente desde una erupción cutánea superficial como el impétigo hasta infecciones profundas y necrotizantes que demandan tratamiento quirúrgico¹⁻⁶.

Los clásicos hallazgos de eritema, dolor y calor a la palpación, asociados frecuentemente a otras lesiones cutáneas como pápulas, pústulas, secreción y en ocasiones síntomas sistémicos, son claves para el diagnóstico clínico².

En ocasiones es relativamente fácil distinguir entre infecciones bacterianas y micóticas por la presentación clínica, signos y síntomas. Sin embargo, cuando existen procesos previos en la piel, acompañados de rascado por el prurito, o acompañados de humedad e inflamación, el origen de la infección muchas veces no puede ser determinado con claridad. Por otra parte, muchas veces cuando el sujeto acude a consulta, ya se ha administrado una serie de medicamentos que modifican el cuadro clínico y entorpecen el diagnóstico preciso.

En el tratamiento de infecciones cutáneas mixtas, especialmente foliculitis, intertrigo o dermatitis infectadas secundariamente que no involucren áreas muy extensas y en las cuales no ha sido posible descartar la participación de bacterias u hongos, se utilizan diferentes fármacos de acción tópica, fundamentalmente antibióticos y antimicóticos y cuando el componente inflamatorio es importante, se combinan con esteroides tópicos. Entre los antibióticos tópicos los más utilizados son la bacitracina, ácido fusídico, gentamicina, neomicina y mupirocina⁷⁻¹⁰. Entre los antimicóticos de uso habitual se encuentran los imidazoles tópicos, de los cuales el clotrimazol es uno de los más utilizados, además también se utilizan terbinafina y ciclopirox. Los esteroides constitu-

yen la base de la terapia tópica antiinflamatoria. El balance riesgo-beneficio es indispensable a la hora de evaluar su eficacia y seguridad.

La mupirocina está disponible como crema o ungüento al 2% en Venezuela desde el año 2002; es segura y bien tolerada¹⁰. Tiene baja incidencia de sensibilización por contacto, no hay resistencia del estreptococo y la resistencia del estafilococo es muy baja. Las reacciones adversas son muy bajas (menos de 1,5%: sensación quemante, dolor, prurito, erupción cutánea, dermatitis de contacto).

La neomicina es un antibiótico descubierto en el año 1.949, perteneciente al grupo de los aminoglucósidos. Es bactericida contra un gran número de agentes bacterianos Gram negativos exhibiendo poca acción contra agentes Gram positivos, principales productores de infecciones de piel y tejidos blandos; además produce alta incidencia de sensibilización cutánea e irritación⁷⁻⁹.

Los imidazoles, triazoles y las alilaminas son los antimicóticos tópicos más utilizados. Los azoles son antimicóticos que se utilizan por vía de aplicación local y sistémica. De manera local se utilizan en las micosis superficiales, delimitadas en poca extensión de la piel. El clotrimazol está entre los primeros antimicóticos imidazólicos desarrollados¹¹. Tiene una actividad in vitro bien establecida contra cepas de dermatofitos, levaduras patógenas y hongos filamentosos y dimórficos, así como contra algunas bacterias Gram positivas.

El tratamiento de la mayoría de las afecciones inflamatorias de la piel ha sufrido una verdadera revolución desde el descubrimiento de la hidrocortisona y su posterior introducción a la dermatología. Es imposible ejercer una terapéutica dermatológica en enfermedades inflamatorias de la piel sin el uso de los corticosteroides tópicos¹²⁻¹⁷.

La dexametasona es un corticosteroide conocido desde 1.962, de alta potencia. Puede inducir con frecuencia atrofia cutánea, telangiectasias y favorecer el desarrollo de infecciones secundarias.

A partir de 1985 aparece una generación de esteroides conocidos como corticoides de 3ra generación o esteroides suaves, que conservan una alta potencia esteroidea con un bajo efecto atrofogénico y menor riesgo de efectos locales y de absorción sistémica; esta característica es debida a la rápida biotransformación, obteniéndose una respuesta satisfactoria con seguridad local cuando se aplican tópicamente por corto tiempo¹³⁻¹⁵. La esterificación de las distintas moléculas y la utilización de liposomas entre los que se encuentran los liposomas pegilados permite aumentar la liposolubilidad y penetración de los esteroides, proceso que les confiere la propiedad de ser metabolizados en la piel por las enzimas epidérmicas a metabolitos inactivos, los que al llegar a la circulación sistémica carecen de sus efectos habituales y por lo tanto no tienen los efectos adversos de los corticoides sistémicos¹⁷.

El furoato de mometasona es un corticoide sintético relativamente nuevo de uso tópico de alta potencia y riesgo moderado (2), con propiedades antiinflamatorias significativas y un bajo potencial de efectos adversos; es un ester furoato con cloro en posiciones C9 y C21, que aunque no puede adscribirse totalmente al concepto de corticoide suave, es un corticoide con una elevada relación beneficio/riesgo. Tiene una eficacia clínica comparable al propionato de fluticasona y una alta afinidad por receptores de membrana, mayor que la dexametasona. Posee una importante acción anti-inflamatoria acompañada de una baja concentración plasmática como consecuencia de su rápido metabolismo hepático, lo que lo hace eficaz y seguro. Su efectividad ha sido demostrada en enfermedades inflamatorias de la piel, reduciendo el eritema con un menor efecto atrofógeno.

Materiales y Métodos

Se trata de un estudio abierto, multicéntrico, prospectivo, comparativo, aleatorio y controlado, realizado por médicos dermatólogos en 7 centros asistenciales de Venezuela: 3 en la Región Capital y uno en cada uno de los siguientes estados: Lara, Nueva Esparta, Delta Amacuro y Anzoátegui. DermaQ® fue suministrado por Laboratorios La Santé, Colombia y Baycuten® se obtuvo en el mercado local. Global Solutions, C.A fue la empresa encargada de la coordinación, monitoreo, manejo de los datos y análisis estadístico. El protocolo, consentimiento informado, formato de reporte de casos y esquema de evaluación de los sujetos fue aprobado por el Comité de Ética local del centro de estudio de cada investigador o, en el caso de los centros que no contaban con un Comité de Ética propio, aprobado por el CENABI (Centro Nacional de Bioética). Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito antes del inicio de la medicación.

Se incluyeron sujetos femeninos o masculinos mayores de 18 años de edad con procesos de eccema complicado con sobreinfección bacteriana y/o micótica. Se excluyeron mujeres embarazadas o en proceso de lactancia o que no cumplieran con un método anticonceptivo eficiente; sujetos con alergia conocida a los productos de investigación o a cualquiera de los elementos de su composición; sujetos que hubiesen recibido tratamiento con esteroides o antiinfecciosos tópicos en la zona a tratar en los 30 días previos al inicio del tratamiento del estudio o por vía sistémica antes de los 15 días de la misma; sujetos con alguna patología que a juicio del investigador pudiera interferir con los objetivos del estudio o con la seguridad y bienestar del mismo; sujetos que no firmaran el consentimiento informado.

Luego de la firma del consentimiento informado y la comprobación de los criterios de elegibilidad, el investigador administró las escalas predeterminadas para la visita de selección (VAS, Signos y Síntomas), obtuvo (opcional) la fotografía de las lesiones y, de acuerdo a la tabla aleatoria asignada, entregó a cada sujeto el medicamento que le correspondía. El sujeto aplicó el producto (D o B, según la asignación aleatoria)

sobre las lesiones dos veces al día durante 7 a 13 días como máximo según la evolución de las mismas. La cantidad de medicamento a aplicar sobre las lesiones vino dada por la unidad FTU (finger tip unit) (cantidad de fármaco que se recoja con la punta del dedo) y que el investigador explicó detalladamente al sujeto, dependiendo de la ubicación y extensión de las lesiones.

El estudio se llevó a cabo en 2 visitas obligatorias y una visita adicional optativa: Visita de selección (día 0) y Visita 1 (Día 7 ± 2); en caso de ser necesario, se realizó una visita opcional que fue la Visita 2 (10-13 días). Durante la visita final (1 o 2) se completaban nuevamente las escalas evaluadas en la Visita inicial (VAS, Signos y Síntomas) y además la Evaluación Cosmética y la Escala de Satisfacción del Sujeto con el Tratamiento. Se realizó la recolección de datos de Eventos Adversos y la información sobre medicamentos concomitantes.

Análisis Estadístico

Se utilizaron medidas de tendencia central (Promedio y desviación estándar, SD) según correspondiera. Para las pruebas de significancia se utilizó Chi cuadrado para variables categóricas dicotómicas y T student para variables continuas normalmente distribuidas. Se realizó regresión lineal univariada y multivariada teniendo como evento final Score mejoría: (Score inicial – score final); se incluyeron las variables paso a paso y sólo se incluyeron en el modelo multivariado las variables que fueron significativas en el univariado; se estimó la probabilidad de curación (reducción de 80% del score inicial) con técnicas de Kaplan Meier y Modelo proporcional de Cox estratificado por tratamiento; el criterio general de significancia fue < 0,05. El software de análisis utilizado fue STATA 11.0 for Windows.

Resultados

Se incluyeron 170 sujetos. Un sujeto debió ser discontinuado del estudio (no evaluable, grupo D) por haber presentado erisipela en el sitio de la lesión. Son evaluables 169 sujetos (D = 84; B = 85). Las características demográficas y clínicas basales de los sujetos incluidos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Características demográficas y clínicas basales de los sujetos incluidos

Característica		D	B
Número de sujetos		84	85
Género	M (n, %)	39 (46,4%)	51 (60%)
	F (n, %)	45 (53,6%)	34 (40%)
Edad (promedio ± DE)		42,6 (19,4)	45,7 (18,8)
Escala de Prurito Sujeto (promedio ± DE)		7,86 (2,0)	7,49 (2,2)
Escala de Prurito Investigador (promedio ± DE)		7,32 (1,7)	7,10 (2,1)
Puntuación basal de Signos y Síntomas (promedio ± DE)		8,29 (2,5)	8,09 (2,2)

Prurito

La presencia de prurito fue evaluada por el sujeto y el investigador al inicio y en cada una de las visitas mediante la Escala Análoga Visual (VAS). En la Visita 1, tanto por la evaluación del investigador como por la del sujeto, en ambos grupos de tratamiento se observó mejoría importante en el prurito (Figura 1 y Figura 2). Esta mejoría continuó para la visita 2.

Figura 1: Escala Visual Análoga para Prurito. Evaluación del Investigador

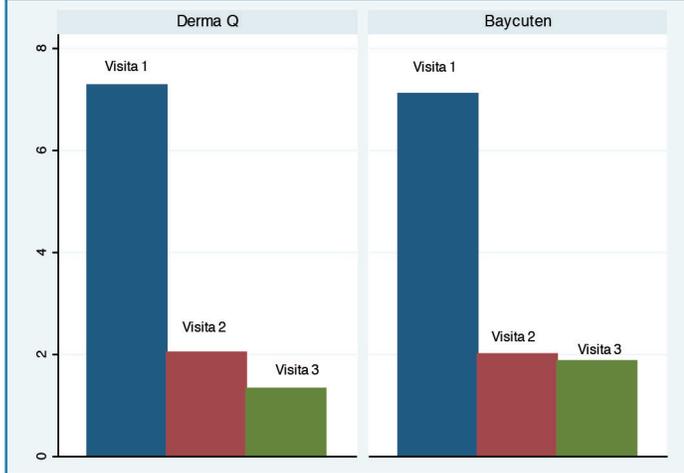
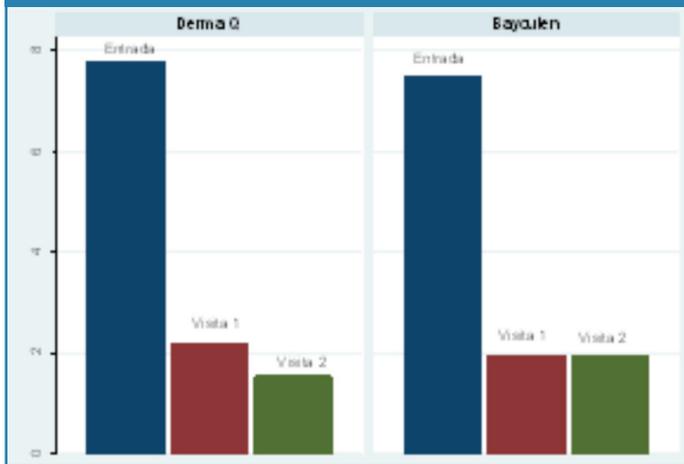


Figura 2: Escala Visual Análoga para Prurito. Evaluación del Sujeto



Signos y síntomas

La presencia de prurito, dolor, eritema, exudado y costras se evaluó al inicio y en cada una de las visitas y se expresó por puntajes de severidad en una tabla. El promedio del puntaje en la visita 1 disminuyó de manera altamente significativa para ambos productos ($p = n.s.$ entre productos) y continuó disminuyendo para la visita 2. El porcentaje de curación en la visita 1 vs la visita basal fue de $72,3 \pm 20,9$ (D) vs $71,6 \pm 22,8$ (B), $p < 0,001$ para ambos tratamientos ($p = n.s.$ entre tratamientos). En la visita 2 vs la visita basal estos porcentajes llegaron a $87,2 \pm 11,1$ (D) vs $83,6 \pm 15,1$ (B) $p < 0,001$ para ambos tratamientos ($p = n.s.$ entre tratamientos) (Figura 3).

Figura 3. Puntaje promedio de Signos y Síntomas (SS) Visita 0 (Entrada), Visita 1 y Visita 2.

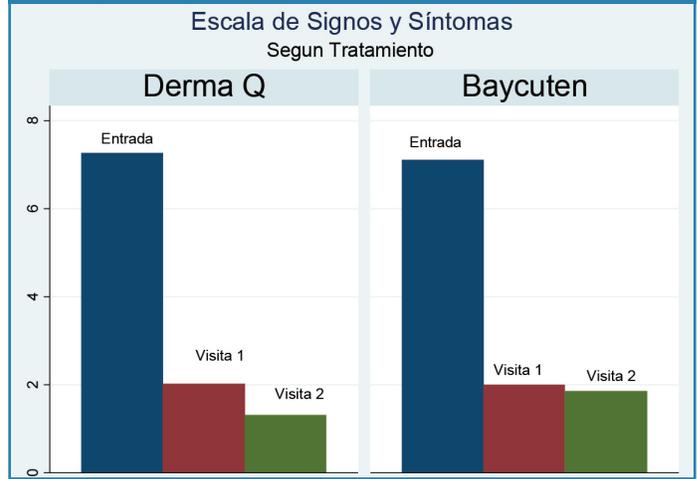


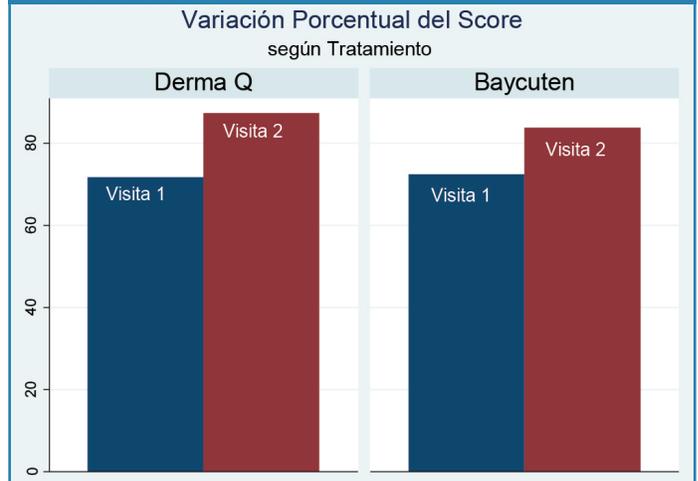
Figura 4: Lesiones antes y después del tratamiento con DermaQ®



Evento final Score mejoría

El evento final Score mejoría reveló unos resultados mejores para DermaQ® que para Baycuten®, sin embargo no hubo significancia estadística entre ambos tratamientos ($p = 0,37$) (Fig. 5).

Figura 5. Variación porcentual de Score mejoría de síntomas según tratamiento recibido



portó un evento adverso no serio, atrofia de piel, el cual pertenecía al grupo de Baycuten®. No hubo eventos adversos serios en este estudio.

Tolerabilidad y satisfacción con el tratamiento

Ambos productos fueron bien tolerados en cuanto a sus características fisicoquímicas, sin diferencia estadísticamente significativa entre ellos.

Descontinuaciones del estudio

Un sujeto (Grupo D) discontinuó del estudio por haber presentado erisipela. Este sujeto no fue incluido en los análisis de eficacia y seguridad.

Discusión

La dermatitis infectada constituye una causa sumamente frecuente de consulta al médico general o familiar y al especialista en enfermedades de la piel. La infección sobre una piel con lesiones previas inflamatorias frecuentemente involucra bacterias u hongos y no siempre es posible su diferenciación, sobre todo cuando no se dispone de la posibilidad de diagnóstico microbiológico. Por eso en ocasiones se emplean productos que combinan un esteroide, un antibiótico y un antimicótico para su acción tópica en el sitio de la lesión. Tradicionalmente se han empleado medicamentos efectivos pero con un potencial importante de efectos secundarios. Tal es el caso de la dexametasona y la neomicina, conocidas por producir frecuentemente atrofia de la piel y sensibilización cutánea respectivamente. La mometasona y la mupirocina se comparan ventajosamente ante estos productos mencionados. Por eso la combinación de mometasona, mupirocina y clotrimazol ofrece la posibilidad de tratar efectivamente estas condiciones con menor incidencia de efectos adversos.

En el presente estudio se incluyeron sujetos adultos de diferentes estados del país con lesiones dermatológicas inflamatorias (eccema) sobreinfectadas. El prurito, uno de los síntomas más molestos y que lleva al rascado con la posibilidad de infección secundaria, fue evaluado por medio de una escala análoga visual en la línea basal y en cada una de las visitas sucesivas. Igualmente se calificó la presencia de los signos y síntomas asociados (prurito, dolor, eritema, costras, exudado) en una tabla de signos y síntomas cuyo puntaje fue determinado en la línea basal y en cada una de las visitas sucesivas. Como datos adicionales se indagó acerca de la tolerabilidad del producto, la satisfacción del sujeto con el tratamiento y la posibilidad de eventos adversos.

Tanto la evaluación del prurito como la de signos y síntomas demostraron con ambos productos una mejoría altamente significativa en la visita 1 en comparación con la visita inicial. Los sujetos que progresaron a la visita 2 demostraron continuar con la mejoría y pareció haber una tendencia favorable con el uso de DermaQ® aunque no fue significativa. Esta tendencia sugiere que con un mayor número de pacientes, la diferencia entre ambos grupos pudiera llegar a ser significativa.

Las escalas de tolerabilidad y satisfacción dieron resultados con puntajes elevados para ambos productos, sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Solo se notificó un evento adverso no serio de atrofia de la piel, en el grupo Baycuten®. No hubo eventos adversos serios y solo un sujeto fue discontinuado del estudio al inicio del tratamiento por presentar erisipela en el sitio de la lesión.

Conclusiones

En el análisis comparativo de DermaQ® vs Baycuten® en el tratamiento del eccema en el cual se sospecha infección bacteriana y/o micótica, se encontró que DermaQ® demostró alta eficacia y seguridad logrando un 87,2% de curación mientras que Baycuten® logró 83,6% de curación (n.s.). Sólo hubo 1 evento adverso no serio en el grupo de Baycuten®. DermaQ® representa una combinación de medicamentos altamente efectivos y seguros y es una opción a ser tomada en cuenta para el tratamiento de procesos dermatológicos inflamatorios aparentemente complicados con infección bacteriana y/o micótica.

Referencias

1. Pettey Cordero Y. Infecciones bacterianas en la piel. *Derm Venez* 1993; 31 (1): 47-63
2. Sanchez-S L, Saenz-A E Infecciones cutáneas bacterianas. *Dermatología Peruana* 2006; 16 (1): 7-31
3. Sendagorta C E, de Lucas L R. Tratamiento de la dermatitis atópica. *Revista Pediátrica de Atención Primaria* 2009 (11) Suppl 15: s49-s67
4. Huang J T, Abrams M, Tiougan B, Rademaker Q, Paller A S. El tratamiento de la colonización por *Staphylococcus aureus* en dermatitis atópica reduce la severidad de la enfermedad. *Pediatrics* 2009; 123: e808-e814
5. Constante N. Superantígenos en Dermatología. *Derm Venez* 1997; 35: 13-19
6. Janniger C K, Schwartz R A Intertrigo e infecciones secundarias comunes en la piel. *American Family Physician* 2005; 72 (5): 833-838
7. Saenz-A E, Sanchez S L. Antibióticos tópicos. *Dermatología Peruana* 2005; 15 (1): 7-20
8. Herrera-A V, Gonzalez-M J, Iglesias-Q D. Actualización en el manejo de antibióticos en las infecciones superficiales de piel y partes blandas. *Acta Med Per* 2006; 1: 32-34
9. Alsterholm M, Flytström I, Bergbrant I-M, Faergemann J. *Staphylococcus aureus* resistente al ácido fusídico en impetigo contagioso y dermatitis atópica infectada secundariamente. *Acta Der Venereol* 2010; 90: 52-57
10. Gisby J, Bryant J Eficacia de una nueva formulación en crema de mupirocina: Comparación con agentes orales y tópicos en infecciones cutáneas experimentales. *Antimicrob Ag Chemother* 2000; 44 (2): 255-60
11. Burgess M A, Bodey G P. Clotrimazol (Bay b 5097): Estudios farmacológicos in vitro y clínicos. *Antimicrob Ag Chemother* 1972; 2 (6): 423-426
12. Giannotti B, Brogelli L. Epidemiology, social aspects and economic significance. In: *Eczema Ronald Marks editor. Martin Dunitz* 1992; 1: 1-13
13. Korting H C, Kerscher M J, Schafer-Koring M. Topical glucocorticoids with improved benefit/risk ratio: Do they exist? *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 87-92
14. Ballona Ch R, Ballona V C. Corticoides tópicos en pediatría: Una puesta al día. *Dermatología Peruana* 2003; 13 (3): 163-170
15. Stoughton R B. Vasoconstrictor activity and percutaneous absorption of glucocorticosteroids. *Arch Dermatol* 1969; 99: 753-6
16. Kaidbey K H, Kligman A M Assay of topical corticosteroids by suppression of experimental inflammation in humans. *J Invest Dermatol* 1974; 63: 292-7
17. Franz T J, Parsell D A, Myers J A, Hannigan J F. Clobetasole propionate foam 0,05%: a novel vehicle with enhanced delivery. *Int J Dermatol* 2000; 39: 535-8

PUBLICACIONES 2012 CDCH-UCV

Bravo, Ricardo, Lucía Martino, Marcel Rupcich y Miguel Cerralaza
BIOMECÁNICA Y ANÁLISIS DE LA MARCHA HUMANA

Jáuregui Torres, Damelis
GUÍA ILUSTRADA DE LAS EPIDERMIS FOLIARES DE ANGIOSPERMAS PRESENTES EN VENEZUELA

López Villa, Manuel
ARQUITECTURA E HISTORIA. CURSO DE HISTORIA DE LA ARQUITECTURA. Vols. I y II
(2ª edición)

Perera, Miguel Ángel
VENEZUELA ¿NACIÓN O TRIBU? LA HERENCIA DE CHÁVEZ

Romero Vecchione, Eduardo, Yaira Mathison Natera y Francisco Rosa Alemán
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Saldivia, Carlos Miguel
ESTRATEGIAS DE ANESTESIA PARENTERAL EN CIRUGÍA DE PEQUEÑOS ANIMALES

Sedano, Mercedes
MANUAL DE GRAMÁTICA DEL ESPAÑOL, CON ESPECIAL REFERENCIA AL ESPAÑOL DE VENEZUELA
(Coedición con la Comisión de Estudios de Postgrado de la Facultad de Humanidades y Educación)

Nuestras publicaciones pueden ser adquiridas en el Departamento de Relaciones y Publicaciones del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, ubicado en la avenida Principal de La Floresta, Quinta Silenia, La Floresta, Caracas.

Teléfonos: 286.8648 (Directo) 284.7077 – 286.7666 • Fax: Ext. 244
E-mail: publicaciones@cdch-ucv.net

Igualmente, están disponibles en **Ventana UCV**, la nueva librería ucevista, ubicada en la planta baja del edificio de la Biblioteca Central.

Toda la información inherente al Programa de Publicaciones puede ser consultada en: www.cdch-ucv.net



Una combinación racional

en el tratamiento de la dispepsia funcional

*Dra. Omaira Velázquez de Campos. Médico Pediatra. Profesor agregado de la Cátedra de Farmacología de la Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela
Dr. Guillermo Veitía. Médico Gastroenterólogo. Jefe del servicio de Gastroenterología y Director del Postgrado de Gastroenterología del Hospital Vargas de Caracas.
Profesor de la Cátedra de Gastroenterología de la Escuela José María Vargas. Universidad Central de Venezuela*

Recibido: 14/03/2013

Aceptado: 18/05/2013

Actualmente en el mundo entero los trastornos funcionales gastrointestinales, tales como la dispepsia funcional y el síndrome de intestino irritable (SII) son problemas muy frecuentes, atendidos en un primer lugar por los médicos generales o médicos de atención primaria¹; en un pequeño porcentaje son referidos al especialista en vías digestivas. Cuando la sintomatología predominante se manifiesta por síntomas gastrointestinales superiores, la mayor parte del problema está relacionado con la dispepsia funcional.

En la mayoría de los casos, la dispepsia se considera una enfermedad en la cual la persistencia y la recurrencia de los síntomas pueden interferir con las actividades de la vida diaria y producir importante morbilidad. La dispepsia puede ser funcional u orgánica, siendo la más frecuente la funcional, es decir, aquella en la cual no se encuentra una causa orgánica². Las causas orgánicas que pueden explicar los síntomas de dispepsia son muchas, y van desde una causa benigna, como la úlcera péptica hasta una maligna, como el cáncer gástrico³.

El término de dispepsia ha sido definido de manera diferente por los médicos, y los pacientes muchas veces no saben definir con precisión cuál es el tipo de alteración que presentan, si es molestia, ardor o dolor. A pesar de numerosos intentos por grupos de consenso y comités para acordar una definición uniforme, los estudios clínicos continúan usando una terminología diferente, lo que hace problemática la interpretación de los datos. El comité de Roma II definió la dispepsia funcional como la presencia de dolor o molestia abdominal centrada en el epigastrio, y presente por al menos 12 semanas en los últimos 12 meses y que no hayan podido ser explicados por la exploración gastrointestinal superior. La definición más reciente de Roma III requiere que los síntomas estén presentes por los últimos 3 meses, habiéndose iniciado al menos 6 meses antes del diagnóstico⁴⁻⁷. También según Roma III, se dividió la dispepsia funcional en 2 grandes grupos: el síndrome de molestia o distrés postprandial (SDP), que incluye la llenura postprandial y la saciedad temprana, y el síndrome de dolor epigástrico (SDE), que incluye un dolor más constante y menos relacionado con la comida.

Existe una correlación entre la dispepsia y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), particularmente entre la dispepsia funcional y el reflujo gastroesofágico no erosivo (NERD)^{9-12, 14}. Quigley y Keohane⁸ hablan de un síndrome de superposición dispepsia funcional-NERD. NERD es la forma más común de presentación de ERGE, afectando a un porcentaje del 70% de estos pacientes^{8, 9}. Por definición, incluye la presencia de síntomas típicos de ERGE en ausencia de una lesión endoscópica visible de la mucosa esofágica. Los pacientes con NERD no constituyen una población homogénea e incluyen no solamente pacientes cuyos síntomas están claramente relacionados con el ácido y otros que, a pesar de presentarse con el síntoma más clásico de ERGE como es la pirosis, no llegan a demostrar respuesta a la terapia supresora de ácido. Dada la bien reconocida superposición en sintomatología entre NERD y dispepsia funcional, uno se puede preguntar razonablemente ¿Dónde termina la ERGE sintomática y dónde comienza la dispepsia funcional?. Habitualmente ERGE se ha enfocado como un espectro patológico, en el cual en un extremo, el más leve, se encuentra NERD, y en el otro extremo, el de mayor severidad, se ubica el ERGE complicado (erosión esofágica, estrechez esofágica y esófago de Barrett), sugiriendo que la enfermedad del paciente podría progresar de un extremo al otro en el tiempo¹³. Los datos actuales indican que NERD debe ser enfocado como una entidad única, más que como parte del espectro de ERGE, y que en el tiempo sólo unos pocos pacientes con NERD desarrollarán las complicaciones relacionadas con ERGE. Los pacientes con NERD son un grupo muy heterogéneo de pacientes con diferentes etiologías para sus síntomas de acidez, incluyendo eventos motores, reflujo de contenido gástrico ácido o no ácido, cambios mínimos en el pH intraesofágico, hipersensibilidad de la mucosa y anormalidades emocionales o psicológicas. La hipersensibilidad visceral tiene un gran papel en la dispepsia funcional y en NERD, hasta en un 30-40% de los casos. La dismotilidad igualmente se manifiesta en ambas patologías¹⁴. En el grupo de NERD, aquellos pacientes que no presentan episodios de reflujo ácido o no ácido al monitoreo de pH por impedancia de 24 horas son lo que constituyen

el subgrupo de "acidez funcional"¹⁰. Este subgrupo definitivamente debe ser incluido en la población global de trastornos funcionales gastrointestinales, y ya no considerarse como pacientes de ERGE. Esta separación evitaría el tener que someter a estos pacientes a investigaciones extensas y aún a intervenciones quirúrgicas inefectivas.

Independientemente de las definiciones usadas, tanto la dispepsia funcional como NERD están interrelacionadas y son condiciones que se encuentran frecuentemente en la comunidad y tienen un impacto sobre la calidad de vida equivalente al ERGE complicado y por lo tanto ameritan tratamiento e investigaciones apropiadas, siendo su impacto socioeconómico y de costos muy elevados⁸.

Los pacientes con NERD han sido sub-clasificados en 3 tipos sobre la base de los resultados del estudio de pH de 24 h. El tipo 1 de NERD consiste de pacientes con una endoscopia normal pero que demuestran un tiempo anormal de exposición ácida, similar a los pacientes con esofagitis erosiva. El tipo 2 comprende aquellos pacientes con un tiempo normal de exposición ácida pero en los cuales los síntomas y eventos de reflujo están correlacionados significativamente sugiriendo hipersensibilidad al ácido; este grupo se conoce como el esófago sensible. El tipo 3 de NERD incluye aquellos pacientes con síntomas típicos de reflujo pero con estudio normal de pH y en los cuales no hay correlación entre los síntomas y la exposición ácida; este grupo se conoce como "pirosis funcional". Aunque la terminología continúa evolucionando, ciertamente existe una superposición entre el segundo y tercer grupo de NERD y la dispepsia funcional. En un estudio realizado en Corea⁹, se estudió un total de 2.388 sujetos (55,9% masculinos, edad promedio 43,2 años) sometidos a endoscopia superior. En este estudio se encontró una elevada superposición de dispepsia funcional con NERD.

Podemos concluir que la definición de dispepsia funcional no excluye un número importante de pacientes que tienen pirosis funcional o enfermedad no erosiva por reflujo. Este amplio grupo de pacientes amerita tratamientos diversos, entre los cuales los más estudiados son los inhibidores de bomba de protones y los procinéticos.

¿Cómo tratar este amplio grupo de pacientes?

Algunos estudios reportan que hasta el 50% de los pacientes con NERD tienen síntomas de dismotilidad/ dispepsia⁸. Alteraciones en la motilidad gastrointestinal, como el retardo en el vaciamiento gástrico también han sido descritas en pacientes con NERD y con dispepsia funcional, y pueden explicar la relativa ineficiencia de la terapia con inhibidores de bomba en algunos pacientes. La superposición entre ERGE y dispepsia funcional sin duda influye sobre la respuesta a los IBP dado que los pacientes de superposición que mejor responderán a los IBP son los pacientes con dispepsia funcional y pirosis⁸.

En la práctica ¿Se debería investigar a todos los pacientes que se presentan con pirosis y/o dispepsia con endoscopia,

que es invasiva y consume tiempo, o sería adecuado un ensayo con agentes supresores de ácido? Estudios diversos señalan que no se ha demostrado el costo-efectividad de investigar a fondo todos los tipos de dispepsia.

La terapia de supresión del ácido con inhibidores de bomba de protones (IBP) es altamente efectiva para curar las erosiones y controlar los síntomas en los pacientes con esofagitis erosiva. En los pacientes con NERD la resolución de los síntomas de pirosis con inhibidores de bomba de protones es mayor que con placebo o antagonistas H₂, pero no tan consistente o manifiesta como los resultados observados en pacientes con esofagitis erosiva (EE)¹³. En este grupo de pacientes es posible que la combinación de inhibidores de bomba de protones con procinéticos tenga una mayor efectividad que cualquiera de los agentes por separado, como lo señalan Miyamoto et al. (15). Estos autores estudiaron 467 pacientes con ERGE (NERD 349, 74,7%; EE 118, 25,3%; 47,4 ± 16,7 años de edad) con síntomas de reflujo, como la pirosis. Administraron IBP por 2 semanas y los controlaron con un cuestionario de síntomas desarrollado en Japón, el FSSG (Escala de Frecuencia para Síntomas ERGE), que comprende 12 preguntas que cubren no solamente síntomas ácidos sino también síntomas dispépticos (dismotilidad). Observaron que los pacientes que tenían menor edad, constipación, una puntuación total mayor de síntomas, puntuación mayor de síntomas dispépticos, saciedad y flatulencia fueron los que demostraron falta de respuesta a IBP, y hubo una mejor respuesta luego de la adición de procinéticos (p < 0,0001). Los autores señalan que desde el punto de vista económico resulta más favorable la adición de un procinético a la dosis estándar de IBP, que incrementar al doble la dosis del IBP.

Se sabe que los IBP administrados por vía oral son inestables en el medio ácido del estómago. La retención de los IBP en la luz gástrica por un largo período de tiempo puede desmejorar su efecto de supresión ácida. Los procinéticos, al acelerar el vaciamiento gástrico y tránsito, pueden favorecer la llegada de los IBP al intestino y su absorción.

Los procinéticos son fármacos que actúan por mecanismos diversos para favorecer el tránsito a nivel del sistema gastrointestinal. Ayudan a corregir las alteraciones del aclaramiento esofágico, la hipotonía del EEI, y el retraso del vaciamiento gástrico. Pueden actuar por estimulación directa del músculo, por liberación de agonistas que favorecen la motilidad, o por el antagonismo de neurotransmisores que la inhiben. Estos fármacos no deben interferir con los canales de potasio, por cuanto este hecho pudiera estar relacionado con la prolongación del intervalo QT y la producción de arritmias severas¹⁶.

Si bien la clasificación siguiente no es completa, los fármacos más conocidos que pueden actuar como procinéticos se pueden clasificar en los siguientes 3 grupos:

1. Colinérgicos (antimuscarínicos o anticolinesterasas, como el betanecol, neostigmina o fisostigmina), conside-

rados como fármacos históricos, pero ya reemplazados por sustitutos más favorables

2. Antidopaminérgicos: Metoclopramida, domperidona, levosulpiride
3. Serotonérgicos: Agonistas excitatorios 5HT₄, antagonistas 5HT₃: mosapride, cisapride, cinitapride, tegaserod, levosulpiride, ondasetron, granisetron.

El levosulpiride tiene acción antidopaminérgica y serotonérgica, y ha demostrado ser más efectivo que cisapride y domperidona en varios estudios clínicos, con muy poca incidencia de efectos secundarios ^{17, 18}.

El esomeprazol es un enantiómero del omeprazol (S-omeprazol). Es más potente que omeprazol para inhibir la secreción gástrica y produce un aumento más rápido del pH, manteniéndolo durante más tiempo por encima de 4. Actúa bloqueando la ATPasa-H⁺/Na⁺ de la membrana de las células parietales gástricas. Se absorbe rápidamente en intestino delgado y en el hígado se transforma por acción de las isoformas del citocromo P450 CYP2C19 y, en menor grado CYP3A4, que actúan de forma distinta a como lo hacen con omeprazol lo que da lugar a una biodisponibilidad mayor de esomeprazol y una mayor área bajo la curva de la concentración plasmática ¹⁹.

Por estas razones mencionadas consideramos que ante el gran número de pacientes que se ubican en ese grupo de patologías mal definidas que incluyen trastornos gastroesofágicos entre los cuales se cuenta la dispepsia funcional y la enfermedad no erosiva por reflujo la combinación de un IBP, específicamente el esomeprazol, y un procinético, específicamente levosulpiride, sería un enfoque terapéutico sumamente útil. Ambos fármacos constituyen ejemplos de los mejores en su clase respectiva (IBP y procinéticos). El tratamiento combinado redundaría en mejor cumplimiento de la terapia, incremento en la tasa de pacientes que responderán a la terapia y posibilidad de mejor biodisponibilidad del IBP, al disminuir el tránsito gástrico.

Referencias

1. Pinzón F. C., Ospina N. J. Dispepsia: Un Real Desafío Diagnóstico. *Revista Ciencias de la Salud* 2008; 6 (001): 50-70
2. Santoyo-Valenzuela y col. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la dispepsia. *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 72, Núm. 3
3. Fermín Mearin. ¿Qué es la dispepsia, la dispepsia orgánica y la dispepsia funcional? *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007; 37 (3): 178-182
4. Lin Chang MD. From Rome to Los Angeles – The Rome III Criteria for the Functional GI Disorders. From *Medscape Gastroenterology*. Posted: 05/30/2006; Updated: 06/20/2006
5. Valdivia Roldán M. Dispepsia, Actualización de conceptos □ Criterios Roma III. *Sociedad de Gastroenterología del Perú □ Suplemento Especial*
6. Hernando-Harder A., Franke A., Singer M., Harder H. Dispepsia funcional. Nuevos conocimientos en la fisiopatología con implicaciones terapéuticas. *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67: 379-388
7. Alvarado B. J Sensibilidad visceral y dispepsia funcional ¿o mucho más que eso? *Rev Col Gastroenterol* 2010; 25 (3)
8. Quigley E., Keohane J. Dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008; 24 (6):692-697.
9. Young Wook Noh, Hye-Kyung Jung, Seong-Eun Kim, Sung-Ae Jung. Overlap of Erosive and Non-erosive Reflux Diseases With Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III Criteria. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16 (2): 148-156
10. Savarino E., Pohl D., Zentilin P., Dulbecco P., Sammito G., Sconfienza L et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut* 2009; 58: 1185-1191
11. Carmona S. R. Solana S. S. La prevalencia de los diferentes grupos que integran la enfermedad por reflujo con endoscopia negativa. *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70 (1)
12. Suárez M. E., Pérez y López N., Cedillo L. I., Hernández R. C., Raña Garibay R. R., López O. J., Cárdenas L. E. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2006; 69 (1): 12-16
13. Tack J, Fass R. Review article: approaches to endoscopic-negative reflux disease: part of the GERD spectrum or a unique acid-related disorder? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (Suppl 1): 28-34
14. Simadibrata M. Dyspepsia and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Is There Any Correlation? *Acta Med Indones* 2009; 41 (4): 222-227
15. Miyamoto M, Noriaki M, Haruma K, Efficacy of the Addition of Prokinetics for Proton Pump Inhibitor (PPI) Resistant Non-erosive Reflux Disease (NERD) Patients; Significance of Frequency Scale for the Symptom of GERD (FSSG) on Decision of Treatment Strategy *Inter Med* 2010; 49: 1469-1476
16. Soriano A. C. Procinéticos: Pasado, Presente y Futuro. *Avances en Gastroenterología y Hepatología* 2010. Ed.: Alejandro Busalleu Rivero, Alberto Ramírez Ramos, Martín Tagle Arróspide; Universidad Peruana Cayetano Heredia
17. Lozano R., Peralta C. MG, Montealegre A., de León L., Ortiz V. J., Lee Esteban HO. Effectiveness and safety of levosulpiride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia. *Ther Clin Risk Management* 2007; 3 (1): 149-155
18. González JC. Levosulpiride y domperidona en el tratamiento de la dispepsia funcional: Estudio comparativo. *Rev Fac Med* 30, 2: 146-150, 2007
19. Tamargo J. M. Farmacología del esomeprazol. *Emergencias* 2005; 17: S59-S66

Efectos conductuales del consumo espontáneo de alcohol en ratones NRMI bajo estrés discontinuo

Spontaneous alcohol consumption behavior effects on NMRI mice under discontinuous stress

Francisco J. Chacón-Lozán⁴, Douglas García¹, Rafael Bonfante², Damelis Daza³

¹Médico Cirujano. Ph. D. Salud Pública. M. Sc. Salud Pública. Unidad de Investigación en Salud Pública. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Barquisimeto, Venezuela. E-mail: dgarcia@ucla.edu.ve

²Médico Cirujano. Post doctorado Electrofisiología Molecular. Ph.D. en Ciencia Mención Farmacología Molecular Unidad de Bioquímica. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Barquisimeto, Venezuela. E-mail: reabarca@ucla.edu.ve

³Médico Cirujano. Ph.D. Salud Pública. M. Sc. Salud Pública. Unidad de Investigación en Salud Pública. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Barquisimeto, Venezuela. E-mail: ddaza@ucla.edu.ve

⁴Estudiante del 9no semestre de la carrera de medicina. Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado", Barquisimeto, Venezuela. E-mail: franciscojlk@hotmail.com

Recibido: 20/03/2013

Aceptado: 16/06/2013

Resumen

Con el propósito de evaluar los efectos conductuales del consumo espontáneo de alcohol en ratones NRMI bajo estrés continuo, se diseñó un experimento con 4 grupos de investigación: Control (n=21), control-estrés (n=25), alcohol (n=23) y alcohol-estrés (n=31); los cuales posterior a un pre-condicionamiento, recibieron etanol (10%) y agua *ad libitum* y fueron sometidos a nado forzado a 5°C por 1min tres veces/semana. Posteriormente, se evaluó la actividad locomotora en caja de motilidad, ansiedad en laberintos en cruz y memoria de trabajo en laberinto radial de 8 brazos. Todas las mediciones pre-inducción resultaron iguales; el grupo alcohol-estrés registró un porcentaje significativamente mayor de permanencia en el brazo abierto respecto al cerrado del laberinto en cruz; poca motilidad vertical, y les tomó más tiempo resolver el laberinto radial, en comparación con todos los grupos. La tendencia de los resultados permite afirmar que el estrés potencia las alteraciones conductuales en los animales alcohólicos.

Palabras clave: alcohol, estrés, conducta

Abstract

With the aim to evaluate the effects of spontaneous alcohol consumption on NMRI mice submitted to discontinuous stress. We designed a 4 experimental groups: Control (n=21), control-stress (n=25), Alcohol (n=23) and Alcohol-stress (n=31); with posterior to pre-trials, received ethanol (10%) and water *ad libitum* and were subject of force swimming test at 5°C for 1minute three times/week. Succeeding, we evaluate locomotor activity in motility cage, anxiety on cross maze and working memory on 8-arm radial maze. All pre-trials results were same; likewise a significant higher percent of alcohol-stress group remaining more time in open arms than closed at cross maze, vertical hypomotility and displayed expend more time to solve the radial maze, all compared against the others groups. The results that stress behavior potentiate behavior disturbance observed in alcoholic animals.

Key Words: Alcohol, stress, behavior (source: MeSH, NLM)

Introducción

El alcohol etílico es un toxico de alto riesgo cuyo consumo está socialmente aceptado y sus consecuencias son un problema de salud pública.

El consumo voluntario en grandes cantidades de alcohol produce una elevación de las concentraciones de alcohol en sangre, lo que genera tolerancia y dependencia en los animales consumidores¹. La revisión de la literatura evidencia que los animales expuestos a consumo voluntario de alcohol

toleran entre 2,5% a 10% de alcohol modificado su sabor con la incorporación de una solución de sucrosa².

Existen experiencias que demuestran que el consumo de alcohol es inducido por situaciones de estrés, en tal sentido un estudio realizado en la universidad del Norte de Carolina demostró que los animales sometidos a nado forzado incrementaban el consumo de alcohol a la tercera semana de haberse iniciado los eventos estresantes³.

Los modelos animales con un consumo de concentraciones de alcohol superiores a 2,5 gr. desarrollan daño cerebral que afecta su memoria visual, cognitiva y emocional observándose una correlación dosis severidad de la lesión⁴.

En relación con el efecto locomotor, hay evidencias que muestran que los roedores de 3 semanas de edad sometidos al consumo de 2.5% gr. de alcohol aumentan su actividad motora⁵.

En vista de que no hay evidencias locales de los efectos conductuales del consumo espontáneo de alcohol en ratones NMRI publicadas en la literatura, se diseñó un estudio experimental para determinar los efectos del consumo de alcohol sobre la motilidad, la ansiedad y la memoria-aprendizaje.

Se espera que este estudio sirva de base para la realización de estudios moleculares que pongan en evidencias los efectos del alcohol sobre el sistema muscarínico colinérgico.

Metodología

Se diseñó una investigación experimental con modelos animales, ratones NMRI todas hembras, de 3 semanas de nacidos y 40 gramos de peso, obtenidos del Bioterio Central de la UCLA. Se estudiaron un total de 80 ratones los cuales fueron asignados por un procedimiento aleatorio en 4 grupos. Los grupos se identificaron como grupo alcohol, grupo alcohol estrés grupo control y grupo control estrés; separados en jaulas pequeñas de 32.5x33.5x13.5 cm.

Pre-condicionamiento: Para el proceso de acondicionamiento de los ratones al ambiente de laboratorio y a los laberintos se mantuvieron a temperatura, humedad y luminosidad ambiental natural; se alimentaron con Perrarina a libre demanda y tuvieron acceso libre al agua durante esta fase. Para este acondicionamiento se emplearon 30 días.

Finalizado este periodo se procedió a realizar las mediciones preinducción correspondiente a la ansiedad, motilidad y la memoria trabajo. Seguidamente se inició la inducción del consumo de alcohol para identificar los grados de alcohol tolerables en los animales que formaban parte de los grupos alcohol y alcohol estrés, así como la medición de gramos de alimentos y agua consumida en todos los grupos. Por otra parte se probó la tolerancia al estrés en los grupos control estrés y alcohol estrés. Completada estas etapas se inició la fase de experimentación. Durante todo el experimento se llevó un control diario de consumo de alimento (50gr), agua (100 cc) y alcohol al 10% (100 cc); así como un control semanal de peso.

Ansiedad: En la medición de la ansiedad se utilizó un laberinto en cruz a 79 cm. de altura; dos de los brazos continuos eran abiertos (sin paredes) y los otros dos brazos continuos cerrados (con paredes de 39.5 cm. de altura). Las dimensiones de cada brazo es 58.5cm x19.5 cm. Para el ensayo se colocaba cada individuo durante un lapso de diez minutos

en el laberinto. Se cuantifico el tiempo de permanencia en los brazos abiertos y/o cerrados y el número de veces que ingresó el ratón a los dos tipos de brazos. Cada ratón se evaluó por separado.

Motilidad: Para la medición de la motilidad se colocaron los animales en una caja de motilidad de 49.5x49.5 x 30 cm. dividida en cuatro (4) cuadrantes iguales por dos líneas visibles marcadas en el piso. Se contabilizaron los desplazamientos horizontales (movimiento de desplazamiento de un cuadrante a otro), los desplazamientos verticales (cuando el animal levanta sus extremidades anteriores y se sustenta sobre las extremidades posteriores) y los movimientos estereotipados de rascado, esta medición se realizó en un lapso de diez (10) minutos, precedidos por cinco (5) minutos de adaptación en la caja de motilidad. Cada ratón se evaluó por separado.

Memoria de Trabajo: La memoria de trabajo fue ensayada en un laberinto radial de 8 brazos de acuerdo a metodología previamente descrita^{6,7}. Previamente los animales fueron acostumbrados a alimentarse y a deambular libremente en el laberinto por un periodo de 3 días. Al cuarto día se inicia los experimentos colocando el animal en el compartimiento central del laberinto con todas las compuertas cerradas durante 10 segundos, luego las compuertas se abren y se deje libremente entrar al animal a uno de los brazos donde encontrará un recipiente que contiene alimento consistente en un comprimido de comida para roedores, una vez dentro del brazo se cierran todas las compuertas con excepción de la compuerta del brazo visitado. Se permite que el animal consuma la comida y salga hacia el compartimiento central, procediendo a cerrar la compuerta faltante, se espera 10 seg y se repite el procedimiento descrito hasta que el animal visite los 8 brazos y consuma la comida ofrecida. En este protocolo se mide el tiempo y numero de errores cometidos durante la resolución del laberinto. Se considera error cuando el animal ingresa a un brazo previamente visitado.

Inducción de Consumo de Alcohol: Una vez realizadas las mediciones de ansiedad, motilidad y memoria trabajo se procedió a iniciar el proceso de inducción del consumo de alcohol en los ratones, se colocaron en N° de 4 en jaulas de 30x19.5x13.5 cm. Se les dio a tomar cantidades crecientes de alcohol aumentándose cada dos días; se inició con 1% alcanzándose una concentración de 10% de alcohol, ya que por encima de 10% disminuyó el consumo y se registraron muertes en los animales.

A los grupos identificados como alcohol estrés y control estrés, al segundo día de iniciada la inducción, se sometieron a estrés, que consistió en colocarlos en un recipiente con agua a una temperatura de 5° C durante un (1) minuto o menos si el ratón se sumergiera hasta el fondo del recipiente. Este procedimiento se llevó a cabo tres días a la semana (lunes, miércoles y viernes) a la misma hora durante un mes. Esta fase del estudio se llevó a cabo por tres (3) meses. Es importante resaltar que los especímenes que morían durante la

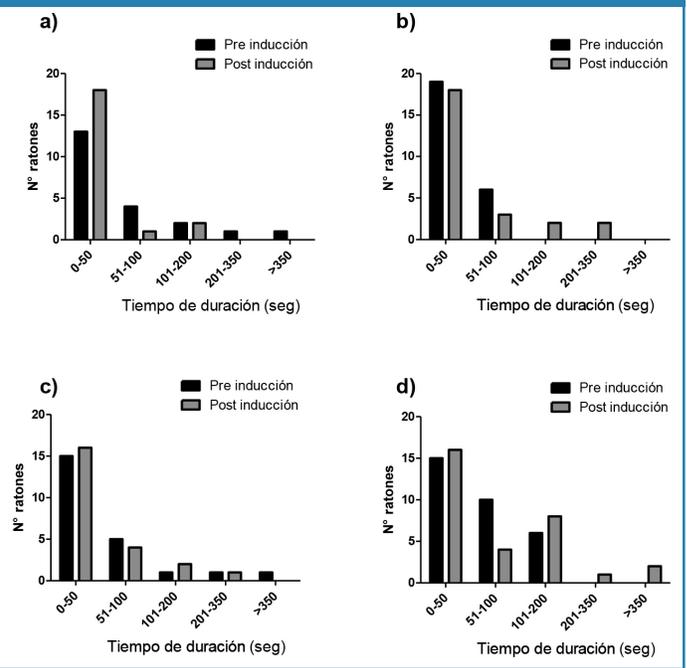
realización del estudio, eran remplazados debiéndose cumplir con todas las etapas del desarrollo de la investigación. Todos los estudios fueron llevados a cabo en un cuarto antirruído.

Análisis: La información recolectada fue procesada en el paquete estadístico SPSS versión 15.0, los datos se presentaron en Tablas. Previo el análisis de la información se comprobó el tipo de distribución de los datos a través de la prueba Z de Kolmogorov-Smirnov, una vez verificada la no distribución normal de las variables en estudio, se empleó como medida de resumen el porcentaje y como prueba de significancia el test de Kruskal Wallis para la comparación de cuatro grupos independientes.

Resultados

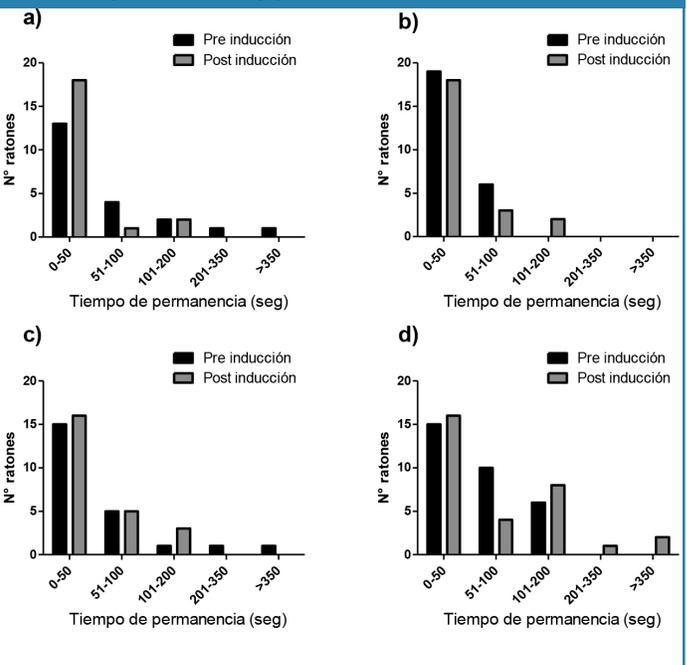
Ansiedad: Entre los hallazgos de esta investigación, se evidenció que al analizar el tiempo de permanencia en el laberinto de brazo abierto que en todos los grupos de estudio la mayoría de los animales se ubicaron en el brazo abierto durante menos de 100 segundos, siendo el porcentaje de 87%, al estudiar cada grupo, se observa que en el grupo control 19,1% se ubicó un tiempo mayor a 100 segundos, en el control estrés ningún animal, en el grupo alcohol 12,9% y finalmente en el alcohol estrés se ubicaron el 19,3%. Al realizar el test de Kruskal-Wallis se obtuvo una probabilidad de 0,138 lo que permite afirmar que los grupos eran comparables en este comportamiento al inicio del estudio. Al analizar la fase post-inducción en el laberinto de brazo abierto (**figura 1**), se aprecia que en todos los grupos con excepción del grupo alcohol estrés más del 80% de los animales permanecieron menos de 80 segundos en el brazo abierto. Observándose que en el grupo control solo 9,6% superó una permanencia mayor a 80 segundo, en el grupo control estrés solo el 16%, en el caso del grupo alcohol 13% y alcohol estrés 29%, se encontró diferencias estadísticamente significativas (test de Kruskal-Wallis, valor de $p = 0,01$). En cuanto a la medición preinducción del tiempo duración en el brazo cerrado 86% de los animales permanecieron por más de 500 segundos en los brazos cerrados; siendo inferior en 23,9% de los animales del grupo control, 12,9% de los ratones del grupo alcohol y 20,4% en el grupo alcohol estrés; no se observaron diferencias estadísticamente significativas (test de Kruskal-Wallis, valor de $p = 0,409$). Por otra parte al comparar los grupos en el tiempo de duración en el laberinto de brazo cerrado post-inducción (**figura 2**), se aprecia que un 77% permaneció más de 500 segundos en el brazo cerrado, mientras que en el grupo control este porcentaje se ubicó en 90,5%, en el grupo control estrés fue de 76%; en caso de los que consumen alcohol 87% permanecieron en el brazo cerrado por encima de 500 segundos y en el grupo alcohol estrés este porcentaje se ubicó 60,3%. Se encontró diferencias estadísticamente significativas (test de Kruskal-Wallis, valor de $p = 0,011$)

Figura 1. Ratones NRMI según grupo y tiempo en brazo abierto medición pre-inducción y post-inducción.



Siendo A el grupo control, B el grupo estrés, C el grupo alcohol y D el grupo alcohol-estrés.

Figura 2. Ratones NRMI según grupo y tiempo en brazo cerrado medición pre-inducción y post-inducción.

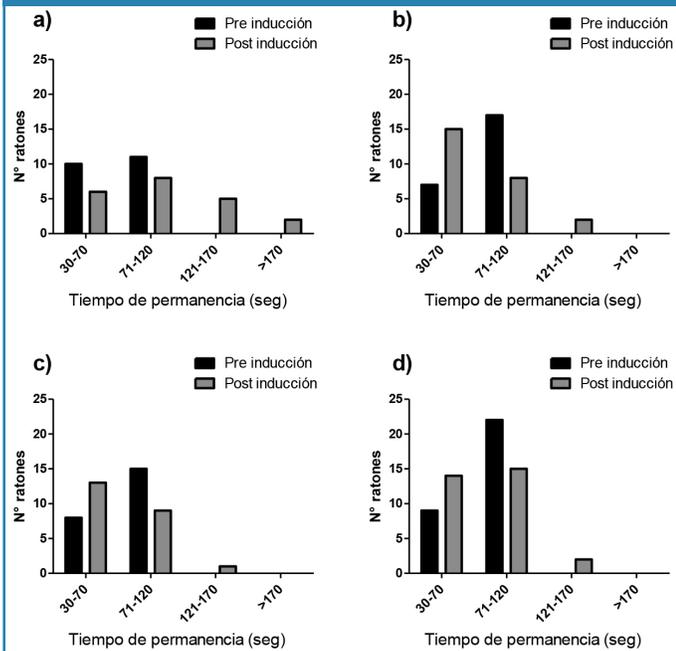


Siendo A el grupo control, B el grupo estrés, C el grupo alcohol y D el grupo alcohol-estrés.

Motilidad: Cuando se analizan la motilidad a través de los grupos y los movimientos horizontales estereotipados basales se evidencia un predominio de los animales que durante la observación realizaron más de 60 movimientos horizontales (59%), correspondiendo para el grupo control 47,6%, en el caso del grupo control estrés este porcentaje fue 68%, en los grupos alcohol y alcohol estrés estos porcentajes fueron 47,8% y 67,8% respectivamente, no observándose diferen-

cias estadísticamente significativas ($p = 0,654$). Al explorar la motilidad horizontal post-inducción de los animales (**figura 3**) se observó que 88% de los animales realizaron menos de 122 movimientos horizontales, siendo este porcentaje inferior en el grupo control (66,8%) y superior en el grupo control estrés (92%), alcohol (95,6%) y alcohol estrés (93,6%), obteniéndose un valor de $p = 0,064$. Las alzadas o movimientos verticales en la fase de pre-inducción muestran una mayor ejecución de movimientos en el grupo alcohol y alcohol estrés en los que se registraron hasta 170 movimientos, observándose un valor de $p = 0,993$. En la fase de post.-inducción (**figura 4**) de la motilidad se observó una reducción de la motilidad vertical en todos los grupos, 52,4% del grupo control ejecutó entre 72 y 101 movimientos, 52% del grupo control estrés realizó entre 57 y 86 movimientos; en el caso del grupo alcohol 60,9% efectuó entre 72 a 101 y el grupo alcohol estrés 71,1% realizaron entre 42 a 86 movimientos. Se encontró diferencias estadísticamente significativas (test de Kruskal-Wallis, valor de $p = 0,016$)

Figura 3. Ratones NRM1 según grupo y movimientos horizontales estereotipados en pre y post inducción.

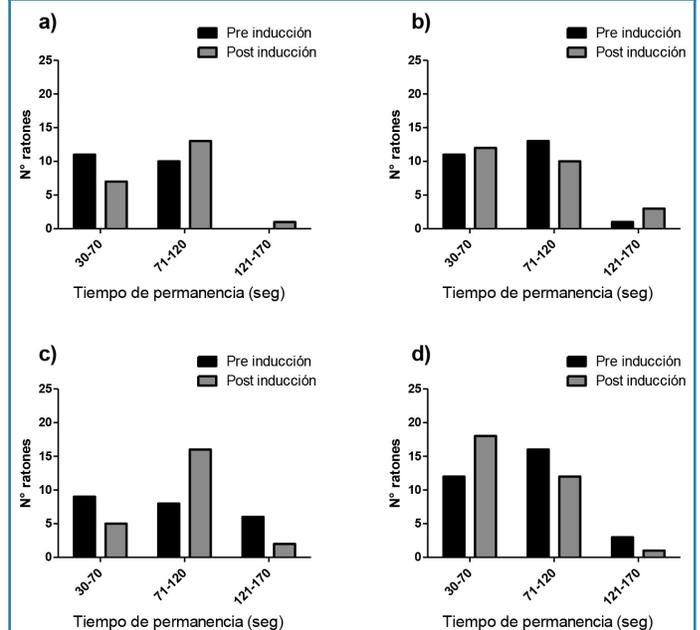


Siendo A el grupo control, B el grupo estrés, C el grupo alcohol y D el grupo alcohol-estrés.

Memoria de Trabajo: Al analizar la frecuencia de errores cometidos en la fase de pre-inducción por grupos se observa que los animales al resolver el laberinto 81%, se cometieron entre 1 y 2 errores. El grupo control ejecutó entre 1 y 3 errores; 80% del grupo control estrés y 91,6% del grupo alcohol estrés efectuaron entre 1 y 2 errores, mientras que en el grupo alcohol (78,2%) realizó entre 2 y 3 errores. Las diferencias son estadísticamente significativas ($p = 0,01$). Cuando se estudia la frecuencia de errores cometidos en la resolución del laberinto post-inducción I (**figura 5**) se evidencia que todos los grupos se ubicaron entre 2 y 3 errores excepto el grupo alcohol estrés que se ubicó entre 1 y 3 errores, estas diferencias son estadísticamente significativa (valor de $p = 0,005$).

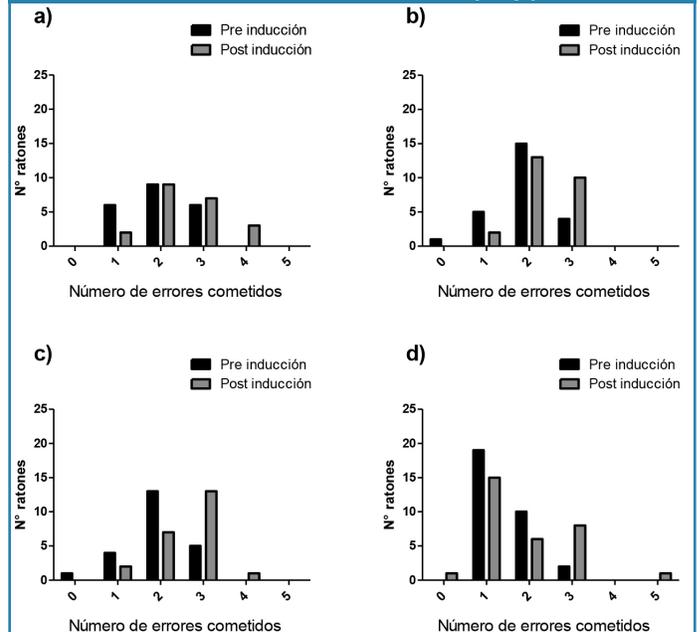
Al comparar en los grupos el tiempo en la resolución del laberinto durante la fase pre-inducción los animales no mostraron diferencias en el tiempo de resolución del laberinto, observándose que en todos los grupos predominaron los animales que resolvieron el laberinto en un tiempo de 238 a 276 minutos. (Valor de $p = 0,173$). En la medición post-inducción del tiempo de resolución (**figura 6**) 59,6% de los animales resolvieron el laberinto entre 233 y 324 segundos; al analizar los grupos, 61,9% del grupo control, 76% del grupo control stress, 65,2% del grupo alcohol y sólo 40% del grupo alcohol stress lo resolvieron en este tiempo, estas diferencias son estadísticamente significativas ($p = 0,01$).

Figura 4. Ratones NRM1 según grupo y movimientos verticales estereotipados en pre y post inducción.



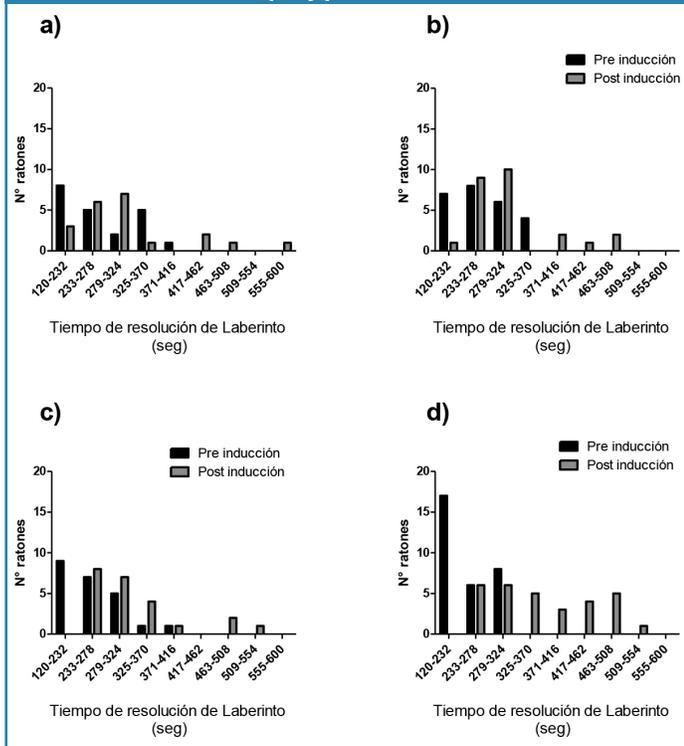
Siendo A el grupo control, B el grupo estrés, C el grupo alcohol y D el grupo alcohol-estrés.

Figura 5. Ratones según grupo y frecuencia de errores cometidos en la resolución del laberinto en mediciones pre y post-inducción



Siendo A el grupo control, B el grupo estrés, C el grupo alcohol y D el grupo alcohol-estrés.

Figura 6. Ratones según grupo y tiempo en la resolución del laberinto en mediciones pre y post inducción.



Siendo A el grupo control, B el grupo estrés, C el grupo alcohol y D el grupo alcohol-estrés.

Discusión

El consumo de alcohol está ligado al desarrollo histórico de la humanidad, evidenciándose efectos negativos si el consumo es excesivo o efectos positivos si el consumo es moderado⁸. Se sabe que una concentración en sangre de 1% de etanol produce daños severos sobre el sistema nervioso central. El consumo moderado de alcohol está implicado en efectos positivos sobre la conducta como son el placer y la activación, o de efectos negativos como la reducción del stress y la ansiedad⁹. La propiedad ansiolítica del alcohol se considera uno de los factores motivacionales más importantes para su consumo, dependencia y adicción¹⁰.

En la presente investigación se estudio el efecto del alcohol y el estrés en animales de experimentación (ratones NRMI) sobre aspectos conductuales tales como la ansiedad, motilidad y memoria.

Entre los hallazgos encontrados en el presente estudio se evidencio que en la fase de pre-inducción en relación con la variable ansiedad todos los grupos eran comparables, a diferencia de la fase de post-inducción donde se observa que el grupo de alcohol estrés (19,3%) permanece mayor tiempo (más de 100 seg.) en el brazo abierto ($p = 0,01$), lo que indica que estos ratones se aventuran preferiblemente por los brazos sin protección, pues se sienten menos inhibidos y menos ansiosos. Estos resultados se corroboran con lo expresado en estudios que indican que el alcohol disminuye el miedo y la inhibición, es decir el componente de evitación en un conflicto de aproximación-evitación¹¹. De igual forma

se encontró durante la permanencia en el brazo cerrado, en el grupo alcohol estrés sólo 60,3% permaneció más de 500 segundo, mientras que este porcentaje fue mayor en el grupo control 90,5%, lo que demuestra lo dicho por estudios previos que indican que el alcohol tiene propiedades ansiolíticas en diferentes paradigmas conductuales¹².

Cuando se analiza la motilidad a través de los movimientos horizontales en la fase de preinducción no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, pues en su mayoría realizaron entre 60 movimientos horizontales. No obstante, en la fase de post-inducción a pesar de que las diferencias encontradas son marginalmente significativas ($p = 0,064$) un alto porcentaje de los ratones de los grupos alcohol (95,6%) y alcohol estrés (93,6%) ejecutaron más de 122 movimiento. Esto pudiera ser explicado debido a que los animales sometidos al consumo de alcohol aumentan su hiperactividad y agresividad por la disminución de los niveles de serótina, efecto que se aprecia en el consumo agudo o crónico de la droga¹³.

En cuanto las alzadas o movimientos verticales en la fase de post.-inducción se observó una reducción de la motilidad vertical en todos los grupo, siendo está reducción (42 a 86 movimientos) mayor en el grupo alcohol estrés ($p = 0,016$), esto pudiera tener su explicación en el hecho de que el alcohol altera la marcha y el equilibrio lo que impediría que el animal se sustenta sobre las extremidades posteriores de una manera adecuada que impida la motilidad vertical.

En la medición post-inducción del tiempo de resolución del laberinto se evidencia que un alto porcentaje de los animales resolvieron el laberinto entre 233 y 324 segundos; no obstante, al comparar los grupos se encontró que solo 40% del grupo alcohol stress lo resolvieron en este tiempo ($p = 0,01$) esto se corrobora con lo encontrado en la literatura donde se expone que el alcohol por su efecto oxidante produce daño sobre la neurona del hipocampo, zona que está involucrada directamente en fenómenos de memoria y aprendizaje. Adicionalmente se puede decir que el alcohol afecta el estado de alerta lo que permite atribuirle el mayor tiempo en la resolución del laberinto en los grupos que consumían alcohol¹⁴.

Referencias

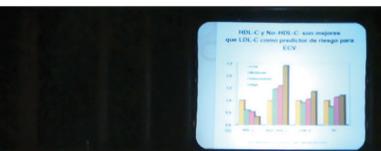
1. Besheer J., Faccidomo S., Grodin J., Hodge C. Regulation of Motivation to Self Administer Ethanol by mGluR5 in Alcohol Preferring Rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 2008 Sep; 32(2):209-221.
2. Carnicella S., Kharazia V., Jeanblanc J., Janak P., Ron D. GDNF a Fast Acting Potent Inhibitor of Alcohol Consumption and Relapse. *PNAS* 2008; June, vol. 105 n° 23, 814-819.
3. Lowery E., Sparrow A., Breese G., Knapp D., Thiele T. The CRF-1 Receptor Antagonist, CP-154,526, Attenuates Estrés-induced Increases in Ethanol Consumption by BALB/cJ Mice. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 2008; Feb; 32(2):240-8.
4. Krystal J., Petrakis I., Mason G., Trevisan L., D'Souza D. N-methyl-D-aspartate glutamate Receptors and Alcoholism: Reward, De-

- pendence, Treatment, and Vulnerability. *Pharmacol Ther.* 2003; 99:79–94.
5. Stevenson R., Besheer J., Hodge W. Comparison of Ethanol Locomotor Sensitization in Adolescent and Adult DBA/2J Mice. *Psychopharmacology*: 2008; 197(3), 361-370.
 6. Neese S, La Grange L, Trujillo E, Romero D. The effects of ethanol and silymarin treatment during gestation on spatial working memory. *BMC Complement Altern Med.* 2004 Feb 12;4:4.
 7. Krazem A, Marighetto A, Higuere P, Jaffard R. Age-dependent effects of moderate chronic ethanol administration on different forms of memory expression in mice. *Behav Brain Res.* 2003 Dec 17; 147 (1-2):17-29.
 8. Kream R., Stefano G. Homeopathic Ethanol. *Med. Sci. Monit.* 2008; 14(9)11-13
 9. Uzbay I serotonergic antidepressants and ethanol withdrawal syndrome. A review. *Alcohol and Alcoholism.* 2008 vol. 43 n°1, 15-24.
 10. Mustaca A., Kamenetzky G. Alcoholism and Anxiety: Animal Models. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy* 2006, Vol. 6, N° 3, pp. 343-364
 11. Gray J., *La psicología del miedo y el estrés.* Buenos Aires: Editorial Labor SA. año 1993
 12. AbrAMS, K., Kushner, M., Medina, K.I. Y Voight, A. The pharmacologic and expectancy effects of alcohol on social anxiety in individuals with social phobia. *Drug Alcohol Depend.* 2001. 64(2), 219-31
 13. Eckardt M. Gessa G. File S. Grant K. Guerri C. Hoffman P. Kalant H. et al. Effects of moderate alcohol consumption on the central nervous system Alcoholism Clinical and Experimental Research. 2008 Sep; 32(2):209-221
 14. Verster J. Duin, V., Volkerts E., Schreuder A., Verbaten M. Alcohol hangover effects on memory functioning and vigilance performance after an evening of binge drinking. *Neuropsychopharmacology.* 2003. Apr;28(4):740-746.



**ESTA REVISTA ES
FINANCIADA
PARCIALMENTE POR EL
FONDO NACIONAL
DE INVESTIGACIONES
CIENTIFICAS Y
TECNOLOGICAS**

**Av. Universidad. Esquina El Chorro. Torre MCT.
Teléfonos: 505.2521 - 5052561 Caracas - Venezuela**



IV Congreso 2014

Sociedad Interamericana de Diabetes

Interamerican Society of Diabetes

5, 6 y 7 de Junio
 Macaracuay Plaza Convention Center

IV CONGRESO
 Latinoamericano
 de Hipertensión, Obesidad y
 Síndrome Cardiometabólico
2014



