

Expertos Invitados

LA EVALUACION DE LA LESION DE ORGANO BLANCO POR RADIOGRAFIA DE TORAX EN PACIENTES HIPERTENSOS ES UN METODO COSTOEFFECTIVO



Columnista Experto de SIIC
Dr. Brian Lindsay Rayner

Director, Division of Hypertension, Ciudad del Cabo, Sudáfrica

Introducción

La evaluación del daño del órgano blanco (DOB) en pacientes hipertensos provee importante información en relación con la gravedad de la hipertensión y el riesgo cardiovascular.¹ Los marcadores más comúnmente utilizados son la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) determinada por electrocardiograma (ECG) o ecocardiografía, la microalbuminuria, la elevación leve de los niveles séricos de creatinina, la retinopatía hipertensiva y el engrosamiento de la íntima-media carotídea.¹ La radiografía de tórax no se menciona en las principales pautas de evaluación de la hipertensión como una herramienta para el cálculo del DOB en pacientes hipertensos, aunque este estudio sea considerado importante para la valoración de pacientes con otras enfermedades cardíacas.

En nuestra clínica de hipertensión, la radiografía de tórax es realizada de rutina a los pacientes nuevos, y notamos que muchos de ellos con hipertensión más grave presentan el índice cardiotorácico aumentado y dilatación del botón aórtico. Una búsqueda en Medline realizada en 2004 reveló que no existían estudios que evaluaran la dilatación de la aorta torácica por radiografía de tórax en poblaciones de individuos hipertensos, aunque varios estudios comunicaron la dilatación de la raíz aórtica evaluada por ecocardiografía en pacientes con HVI e hipertensión.²⁻⁶ Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, la ecocardiografía no está disponible para el profesional de atención primaria ni para los especialistas en hipertensión. Nosotros investigamos la utilización de la radiografía de tórax en la evaluación del DOB en pacientes hipertensos y publicamos nuestros hallazgos en el American Journal of Hypertension.⁷

Sinopsis de nuestra publicación previa

El diámetro aórtico se midió desde el borde lateral de la tráquea al extremo distal del botón aórtico, en una radiografía de tórax centrada y libre de enfermedad que pudiera causar cualquier desviación de la tráquea con respecto a la línea media. El índice cardiotorácico se midió de manera rutinaria. Se evaluaron 72 pacientes hipertensos y 77 individuos normotensos de similar edad y sexo. La diferencia en el diámetro del botón aórtico entre pacientes normotensos e hipertensos fue significativa (3.28 cm contra 3.69 cm, respectivamente, $p < 0.0001$). El diámetro del botón aórtico se correlacionó significativamente con la edad en pacientes normotensos e hipertensos, la presión sistólica y diastólica, la raíz aórtica evaluada por ecocardiografía y todos los marcadores de DOB excepto el voltaje del ECG. El índice cardiotorácico se correlacionó significativamente con la edad y otros marcadores de DOB, pero no con la tensión arterial. Los análisis de regresión múltiple revelaron que sólo el índice cardiotorácico ($r = 0.34$, $p < 0.02$) y el voltaje del ECG ($r = 0.58$, $p < 0.00005$) se correlacionaron independientemente con la masa ventricular izquierda. Nuestra sugerencia fue que un diámetro del botón aórtico > 3.6 cm debería considerarse un marcador de DOB en pacientes hipertensos.

Nuevos datos e información

Desde la publicación de nuestro trabajo, en una búsqueda en Medline sólo encontramos un estudio posterior relacionado con este tema. Cuspidi y col. examinaron la relación de la dilatación de la raíz aórtica evaluada por ecocardiografía con el DOB cardíaco y extracardiaco en pacientes hipertensos.⁸ Fueron incluidos en el estudio 3 366 pacientes hipertensos en tratamiento y sin tratamiento. Se definió como dilatación de la raíz aórtica una medida > 4 cm en hombres y > 3.8 cm en mujeres, lo que fue visto en el 8.5% de los varones y el 3.1% de las mujeres.

En comparación con los pacientes sin dilatación de la raíz aórtica, el grupo con dilatación era de mayor edad, tenía presión diastólica más elevada y más individuos con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. También fue significativamente mayor la prevalencia de HVI, engrosamiento de la íntima-media carotídea, placas y microalbuminuria. De acuerdo con un análisis de regresión logística, la HVI, la aterosclerosis carotídea, el sobrepeso y el síndrome metabólico fueron los principales predictores independientes de la dilatación de la raíz aórtica en toda la población. Los autores concluyen que la dilatación de la raíz aórtica parece ser un marcador útil de riesgo cardíaco elevado relacionado con el DOB.

Aunque en el estudio previamente descrito la dilatación de la raíz aórtica se midió por ecocardiografía y en nuestro trabajo la dilatación del botón aórtico se midió por radiografía de tórax, encontramos una correlación muy significativa entre las medidas de la raíz aórtica y del botón aórtico ($r = 0.4$; $p = 0.002$). Esto significa que las observaciones de Cuspidi y col. amplían y consolidan el hallazgo de nuestro estudio inicial. Existen importantes similitudes entre ambos estudios. En primer lugar, ambos encontraron asociaciones similares entre HVI y presión arterial diastólica y diferencias fundamentalmente relacionadas con el tipo de DOB evaluado. En nuestro estudio encontramos correlaciones significativas entre 1/creatinina y retinopatía, lo que no fue evaluado en el estudio de Cuspidi. Por el contrario, ellos mostraron correlaciones significativas con el grosor de la íntima-media carotídea, la placa aterosclerótica, la microalbuminuria, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico, que no fue evaluado en nuestro estudio. Además, Cuspidi y col. pudieron demostrar por análisis de regresión logística la relación independiente de la dilatación de la raíz aórtica con la HVI, aterosclerosis carotídea, sobrepeso y síndrome metabólico. La dilatación del botón aórtico evaluada por radiografía de tórax en nuestro estudio no alcanzó probablemente niveles significativos por el escaso tamaño de la muestra.

Importancia de la dilatación de la aorta torácica en pacientes hipertensos

Ahora queda claro que la dilatación de la aorta torácica evaluada tanto por la dilatación de la raíz aórtica mediante ecocardiografía como por la dilatación del botón aórtico por radiografía de tórax, es un importante marcador de DOB. Además, los límites de la anormalidad están íntimamente correlacionados: más de 3.6 cm para el botón aórtico, y una raíz aórtica > 3.8 cm en las mujeres y > 4 cm en los hombres.

La radiografía de tórax provee también información importante sobre el índice cardiorácico (un marcador independiente para HVI), coartación aórtica, insuficiencia cardíaca, calcificación aórtica, calcificación de la válvula aórtica y complicaciones relacionadas con el hábito de fumar, como el enfisema.

En conclusión, se sugiere una mayor utilización de la radiografía de tórax para evaluar pacientes hipertensos con presunto daño de órgano blanco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-1053.
2. Kim M, Roman MJ, Cavallini MC, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Effect of hypertension on aortic root size and prevalence of aortic regurgitation. *Hypertension* 1996; 28:47-52.
3. Bella JN, Wachtell K, Boman K, et al. Relation of left ventricular geometry to aortic root dilatation in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the LIFE Study). *Am J Cardiol* 2002; 89:337-41.
4. Elsheikh M, Casadei B, Conway GS, Wass JA. Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol* 2001; 54:69-73.
5. Iarussi D, Caruso A, Galderisi M, et al. Association of left ventricular hypertrophy and aortic dilation in patients with thoracic aortic dissection. *Angiology* 2001; 52:447-55.
6. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Aortic root dilatation at sinuses of valsalva and aortic regurgitation in hypertensive and normotensive subjects: The Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension* 2001; 37:1229-35.
7. Rayner BL, Goodman H, Opie LH. The chest radiograph. A useful investigation in the evaluation of hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17:507-10.

8. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Sala C, Zanchetti A. Prevalence and correlates of aortic root dilatation in patients with essential hypertension: relationship with cardiac and extracardiac target organ damage. J Hypertens 2006; 24:573-80.

LA INCIDENCIA DE DEMENCIA REVERSIBLE ES MENOR QUE LA DESCRITA EN LA LITERATURA



Columnista Experta de SIIC
Dra. María Leticia Moralejo Alonso

Licenciada en Medicina y Cirugía en la Universidad de Salamanca (España). Médico adjunto de Medicina Interna en el Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

Introducción

Si se tiene en cuenta el aumento espectacular de la esperanza de vida en los países desarrollados y que la prevalencia de demencia puede superar el 30% en pacientes de 80 años y el 50% en los de 90 años, es inevitable pensar que la demencia constituirá un problema sanitario y social muy grave en los próximos años. La valoración diagnóstica de un paciente con demencia requiere historia clínica, exploración general y neurológica y la realización de una serie de pruebas complementarias. El objetivo de dichas pruebas es detectar causas tratables de demencia. Según la literatura, los casos potencialmente reversibles se encuentran entre el 10% y el 30%^{1,2} de todas las demencias. La actitud del médico debe ser siempre descartar con la máxima seguridad cualquier etiología reversible; sin embargo, si la prevalencia de las demencias potencialmente reversibles fuera muy baja no sería necesaria una investigación exhaustiva, que por el contrario daría lugar a un desperdicio de recursos.

Concepto y diagnóstico de demencia

Es un síndrome clínico de carácter orgánico caracterizado por un deterioro progresivo y global de las facultades intelectuales, con preservación del nivel de conciencia de más de 3 meses de evolución.

El paso inicial debe ser realizar un diagnóstico sindrómico para poder responder a la pregunta: ¿es demencia? Posteriormente haremos el diagnóstico etiológico y tendremos que responder a otra pregunta: ¿es una demencia reversible?

Diagnóstico sindrómico

El mejor diagnóstico de demencia se basa en una historia clínica, exploración física y neuropsicológica cuidadosas.

- Historia clínica: deberá ser realizada al paciente y sus familiares. Es importante saber cuándo se inició el cuadro, si hay síntomas de focalidad neurológica u otros síntomas acompañantes, si el paciente toma fármacos, etc.
- Exploración: general y neurológica para detectar focalidad neurológica, déficit visuales, hemiparesia, alteraciones de la sensibilidad, reflejos patológicos, alteraciones en la marcha, etc.
- Tests psicométricos: entre los más validados se encuentra el *mini mental test*.³ Se indican menos de 24 puntos para sugerir la presencia de demencia (sensibilidad: 63% y especificidad: 96%). Si el punto de corte se ajusta a la edad y el nivel educativo la sensibilidad mejora (82%) manteniendo una especificidad muy buena (99%) (para mayores de 76 años con educación elemental o menos el punto de corte sería 21; 23 para quienes completaron el secundario y 24 para universitarios). Cuando hacemos el test en una población de alta prevalencia de demencia (20%) el valor predictivo positivo es de 91% con un valor predictivo negativo de 96%. Se recomienda la realización de tests psicométricos para la detección de demencia en individuos con sospecha de deterioro cognitivo con una evidencia de clase II.⁴
- Test neuropsicológicos: se utilizan para establecer el diagnóstico diferencial entre depresión y demencia o en casos de competencia legal. Estos tests son considerados de ayuda para identificar pacientes con demencia, sobre todo cuando son realizados a personas con un riesgo aumentado de deterioro cognitivo.⁵

Tras la realización de la historia clínica, exploración y tests psicométricos veremos si el paciente

cumple los criterios diagnósticos del DSM IV⁶ (figura 1).

1. Síndrome caracterizado por:
 - a. deterioro de la memoria (dificultad para aprender nueva información o recordar la previamente aprendida).
 - b. un punto de los siguientes:
 - afasia
 - apraxia
 - agnosia
 - alteraciones en el razonamiento abstracto
2. El déficit cognitivo causa un deterioro significativo de la vida del paciente
3. Los síntomas no aparecen exclusivamente durante el delirium y no se encuentran justificados por enfermedad mental

Figura 1. Criterios diagnósticos de demencia del DSM IV

Diagnóstico diferencial

Es importante realizar el diagnóstico diferencial entre demencia, delirium o síndrome confusional y depresión.

Síndrome confusional: es una alteración aguda o subaguda de la conciencia/atención y de las capacidades mentales (normalmente de horas, días y raramente mayor de un mes), con una tendencia a la fluctuación del nivel de conciencia (a diferencia de la demencia) a lo largo del día.⁷ Este trastorno suele ser reversible, de corta duración y acompañarse de cambios en el ciclo vigilia-sueño. Se debe demostrar a través de la historia, la exploración física y las pruebas de laboratorio que la alteración es un efecto fisiológico directo de una enfermedad médica. El estado confusional es frecuente en los casos de demencia.

Depresión: no se debe utilizar el términoseudodemencia para referirse a alteraciones cognitivas secundarias a la depresión o a otras entidades psiquiátricas. El diagnóstico de depresión se realiza en función de criterios clínicos. Los diagnósticos de depresión y demencia no son excluyentes y la clínica depresiva puede preceder a una demencia degenerativa primaria o acompañarla en un 30% de los casos.

Deterioro cognitivo leve: sus criterios diagnósticos se presentan en la figura 2. Es preciso realizar el seguimiento de estos pacientes cada 3 o 6 meses (evidencia clase II), pues a los 4 años un 12% presenta demencia, así como un 80% a los 6 años .

- Quejas sobre la pérdida de memoria corroboradas por algún familiar
- Deterioro objetivo de la memoria
- Función cognitiva normal
- Actividad diaria intacta
- No demenciado

Figura 2. Criterios del deterioro cognitivo leve

En estos momentos tendríamos que responder a la pregunta: ¿el paciente padece demencia? Si es

así: ¿presenta una demencia curable? A partir de este momento las exploraciones estarán encaminadas a encontrar demencias curables o secundarias. La Sociedad Española de Neurología incluye en su clasificación muchas patologías, las más frecuentes se numeran en la figura 3.⁸

- 1. Asociadas a alteraciones del líquido cefalorraquídeo:**
Hidrocefalia obstructiva, arrearabsortiva
- 2. Asociadas a tumores o cáncer:**
Tumores cerebrales primarios, metastásicos, meningitis carcinomatosa, síndromes paraneoplásicos
- 3. De origen metabólico:**
Hipoglucemia crónica
Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Hipoparatiroidismo, hiperparatiroidismo
Degeneración hepatolenticular, urémica, hipóxica, hipercápnica-hipóxica
Alteraciones endocrinas: Addison, Cushing.
- 4. Enfermedades de origen carencial:**
Déficit de vitamina B12
Déficit de ácido fólico
Déficit de niacina (pelagra)
Encefalopatía de Wernicke Korsakoff o déficit de tiamina (B1)
- 5. Demencias de origen tóxico:**
Demencia alcohólica
Enfermedad de Marchiafava-Bignami
Intoxicación por: plomo, mercurio, manganeso, aluminio, arsénico y talio
- 6. Demencias por medicamentos:**
Litio, metotrexato, hidantoínas, ácido valproico, otros
- 7. Demencias por traumatismos craneales:**
Demencia postraumática, hematoma subdural crónico
- 8. Demencias de origen infeccioso:**
 - a) Infecciones bacterianas: neurosífilis, micoplasma tuberculosis, neuroborreliosis, neurobrucelosis
 - b) Infecciones víricas: complejo demencia-SIDA, encefalitis hepática
 - c) Infecciones por hongos: Cryptococcus neoformans, Candida albicans, Coccidioides immitis, Aspergillus fumigatus.
 - d) Infecciones parasitarias: neurocisticercosis, toxoplasmosis cerebral.
- 9. Demencias por vasculitis**
- 10. Demencias asociadas a alteraciones psiquiátricas.**

Figura 3. Clasificación de las demencias secundarias según la Sociedad Española de Neurología

Diagnóstico etiológico

- Analítica: hemograma completo, eritrosedimentación, iones, calcio, glucosa, función renal y hormonas tiroideas (es la analítica básica, en ausencia de hallazgos patológicos en la anamnesis y exploración), recomendada por la Guía de medicina basada en I a evidencia.⁹ En la Guía de Demencias de la Sociedad Española de Neurología se recomienda también: función hepática, vitamina B₁₂, ácido fólico y serología de lúes y HIV. Siempre con el objetivo de hallar alteraciones metabólicas, u otras, que puedan ser la causa de la demencia.

- Estudios de neuroimágenes (tomografía computarizada [TC], resonancia magnética nuclear [RMN], tomografía por emisión de positrones [PET] y tomografía computarizada por emisión de fotón único [SPECT]): son técnicas de elevado costo pero que pueden identificar demencias potencialmente reversibles. Antes de la era de la TC varios estudios encontraron en la necropsia lesiones estructurales en 6% a 20% de los casos de demencia. Hay revisiones que sometieron a análisis las seis guías más validadas de evaluación de los pacientes con demencia mediante técnicas de neuroimágenes, en cuanto a la sensibilidad y especificidad para la detección de causas tratables de demencia.¹⁰⁻¹³ De las guías estudiadas las de mayor sensibilidad son las de Dietch y la de la Conferencia Canadiense de Consenso sobre demencias, que recomiendan la realización de una TC si está presente al menos uno de los criterios de la figura 4. Aun si este procedimiento se

aplica a muchos pacientes (65%) se perdían casos de demencias tratables. Otro punto importante es que para aplicar los tests es fundamental una correcta historia y exploración general y neurológica y para esto se requiere un entrenamiento. Todo ello hace que utilizando las guías existentes hasta ahora no se detecte n todos los casos de demencias reversibles, por lo que la Sociedad Española de Neurología recomienda la realización de la TC en todos los pacientes.¹⁴

- Edad menor de 60 años
- Deterioro rápido (1 o 2 meses) e inexplicado de las funciones intelectuales
- Inicio reciente de la demencia (menos de 2 años)
- Traumatismo craneal reciente
- Síntomas neurológicos no explicables (ej inicio de dolor de cabeza intenso)
- Historia previa de cáncer
- Uso de anticoagulantes o historia de alteraciones en la coagulación
- Incontinencia urinaria, alteraciones en la marcha y demencia
- En la exploración hallazgos de focalidad neurológica
- Trastornos en la marcha
- Inusual o atípicos síntomas cognitivos (ej afasia)

Figura 4. Criterios para la indicación de TC craneal

- PET/SPECT: se obtiene información sobre la función cerebral, puede encontrar una disminución del metabolismo de la glucosa y bajo flujo cerebral en pacientes con demencia grave (sensibilidad 38% y especificidad 88% para pacientes con probable demencia tipo Alzheimer).

- Punción lumbar: no es rutinaria y se aconseja en casos en los que aparece demencia rápidamente progresiva y de evolución inusual, pacientes menores de 55 años, inmunodeprimidos, sospecha de infección del SNC y de vasculitis y en aquellos en que la demencia aparece asociada a serología positiva de lúes o a cáncer.

- Electroencefalograma: no es recomendable y se utiliza para realizar diagnóstico diferencial entre depresión, delirium y demencia.

Prevalencia real de las demencias curables

La prevalencia exacta de las demencias reversibles es desconocida y varía, según los estudios realizados, de 4% a 30%.^{1,2,15,16} La tabla I muestra los estudios sobre demencias potencialmente reversibles desde 1985 hasta 2006. Se describe el número total de pacientes con demencia, el porcentaje de causas potencialmente reversibles y la reversibilidad total o parcial en el seguimiento posterior. De esta tabla se deduce que son pocos los casos en que existe una recuperación completa del deterioro cognitivo (0.31%).

Tabla I. Estudios sobre causas potencialmente reversibles de demencia desde 1985 hasta 2006.

ESTUDIO	N	POTENCIALMENTE REVERSIBLE	PARCIALMENTE REVERSIBLE	TOTALMENTE REVERSIBLE
Larson(17)	115	13%	8%	2.6%
Renvoize (18)	150	4.7%	3.3%	0%
Bayer (19)	83	21.7%	22.9%	0%
Headner (20)	69	2.9%	4.3%	1.4%
Brodaty (21)	113	6.2%	0%	0%
Cunha (22)	110	23.6%	2.7%	1.8%
Livingston (23)	43	0%	0%	0%
Ames (24)	79	5.1%	0%	0%
Walstra (25)	170	18.2%	2.9%	0%
Freter (13)	196	23%	2%	1.5%
Pérez (27)	121	19.8%	3.3%	0%
Takada (15)	275	8%	3.6%	0.7%
Clarfield (2)	5620	9%	0.3%	0.3%
Total	7144	9.75%	1.04%	0.31%

Causas más frecuentes de demencia reversible

Hipotiroidismo y demencia

El hipotiroidismo ha sido clasificado tradicionalmente entre las causas de demencias reversibles, recientes revisiones no pudieron demostrar que la reversibilidad sea completa. En un análisis de 2 781 casos de demencia sólo se encontró un caso de demencia reversible secundaria a hipotiroidismo.^{28,29} Los ancianos son muy susceptibles a contraer hipotiroidismo primario, por lo que es frecuente este hallazgo en estos pacientes. El tratamiento puede mejorar el nivel cognitivo pero es infrecuente que produzca reversibilidad completa del cuadro.

Déficit de ácido fólico y vitamina B₁₂

No existe correlación entre el grado de anemia y los trastornos psiquiátricos producidos por el déficit de ácido fólico y vitamina B₁₂, dichos trastornos pueden encontrarse sin alteraciones hematológicas. Existe una elevada incidencia de casos de déficit de ácido fólico y vitamina B₁₂ en ancianos. Se ha observado una relación inversa entre la concentración de folato y vitamina B₁₂ y los niveles de homocisteína (al disminuir los primeros aumenta la segunda). El aumento de homocisteína produce atrofia cerebral, no está claro si es por alteración vascular o por neurotoxicidad, aumento del riesgo de enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y otras enfermedades vasculares como cardiopatía isquémica. En cuanto a la reversibilidad de la demencia depende del grado de deficiencia, de la duración y, según parece, de factores genéticos.^{30,31} El número de pacientes con demencia causada por déficit de vitamina B₁₂ ha sido muy pequeño en estudios de prevalencia o en los metaanálisis realizados.³² Los suplementos de vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico (aún con niveles normales) pueden reducir los niveles de homocisteína en plasma y controlar este factor de riesgo.

Enfermedades infecciosas

Clásicamente se describía la demencia secundaria a la sífilis, actualmente es excepcional este diagnóstico, ya que la enfermedad se diagnostica y trata en etapas tempranas.³³ Sin embargo, han cobrado importancia otras etiologías infecciosas como el complejo demencia-sida, síndrome clínico que aparece en pacientes con infección por el VIH y combina alteraciones cognitivas, motoras y conductuales con un patrón característico y cuyo tratamiento son los antirretrovirales.

Hidrocefalia normotensiva

Se intentó realizar una revisión Cochrane para determinar la efectividad de la derivación ventrículo-peritoneal en la mejoría de los síntomas neurológicos; sin embargo, los estudios encontrados no cumplían los criterios de inclusión (seguimiento, aleatorización, etc.), por lo que no fue significativa. Es necesario ser cauteloso, por lo tanto, al incluir esta etiología entre las causantes de demencia reversible.³⁴

Alcohol

Clínicamente se puede definir como un cuadro demencial que sigue a la ingesta crónica e intensa de alcohol y que persiste por lo menos después de tres semanas de cesado el consumo, su diagnóstico debe excluir, mediante historia clínica, examen físico y pruebas de laboratorio, otras causas de demencia asociadas al consumo intenso y crónico de alcohol.³⁵ El tratamiento se encamina al cese del consumo, la mejoría se empieza a manifestar a las cuatro semanas con un pico máximo de mejoría a los seis meses.

Causas farmacológicas

El deterioro cognitivo producido por los fármacos es leve y raramente cumple los criterios de demencia, pero es importante tenerlo en cuenta puesto que los ancianos suelen estar polimedicados y la farmacodinamia diferente en estos pacientes no se suele tener en cuenta a la hora de la prescripción.

Demencias curables: ¿existen realmente?

Sí existen, pero con una incidencia mucho menor de la descrita clásicamente (1.5% a 3%),³⁶ los motivos por los que se las ha sobreestimado pueden ser los siguientes:

- En muchos casos el diagnóstico de demencia no estaba correctamente realizado, ya que se incluyeron pacientes con deterioro cognitivo leve (no demencia), depresión o síndrome confusional. Las causas potencialmente reversibles son más frecuentes en los pacientes con deterioro cognitivo leve que en pacientes con demencia.³⁷
- No se realizó seguimiento para comprobar la mejoría o curación después de cumplir el tratamiento adecuado.
- La curación debe de ser verificada por la normalidad de tests psicométricos y no sólo como mejoría de la clínica.
- Coexistencia de enfermedades consideradas como potencialmente reversibles junto con el cuadro de demencia.

Por lo tanto, aún siendo poco frecuentes es necesario intentar descartar causas curables en un paciente con demencia, teniendo en cuenta que al hallar una causa potencialmente reversible debemos ser cautelosos en el pronóstico de curación tras el tratamiento. Al poner tratamiento de una enfermedad coexistente tal vez no curemos, pero sí mejoraremos el deterioro cognitivo y por lo tanto la calidad de vida del paciente y sus cuidadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Delaney P. Dementia: the search for reversible causes. *South Med J* 1982; 75:707-709.
2. Clarfield A. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163(18):2219-29.
3. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-98.
4. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56:1133-1142.
5. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky MD, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56:1154-1166.
6. Guideline for cognitive impairment: is this dementia? Symptoms to diagnosis. Publication Mail January 2002.
7. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354(11):1157-65.
8. Guías en demencias: Grupo de estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Revisión 2002.
9. Guideline for cognitive impairment: dementia, diagnosis to management. Publication Mail. January 2002. Disponible en: URL <http://www.albertadoctors.org>.
10. Corey-Bloom, Thal LJ, Galasko D, Folstein M, Dracham D, Raskind M, et al. Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology* 1995; 45:211-218.
11. Gilfford D, Holloway R, Vickrey B. Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation of dementia. *Arc Intern Med* 2000; 160:2855-62.
12. Formiga F, Mascaró J, Chivite D, Pujol R. Reversible dementia due to two coexisting diseases. *Lancet* 2000; 355:1154.
13. Heckmann JG, Lang DJ, Nundorfer B. Reversible dementia due two coexisting disease. *Lancet* 2000; 355:2075.
14. Sempere AP, Callejo Domínguez C, García Clemente C, Ruipérez Bastida S, Mola Caballero de Roda, García Barragán N, et al. Rentabilidad del estudio diagnóstico de la demencia en una consulta extrahospitalaria de Neurología. *Rev Neurol* 2004; 39(9):807- 810.
15. Takada LT, Caramelli P, Radanovic M, Angina R, Hartmann AP, Guariglia CC, et al. Prevalence of potentially reversible dementias in a dementia outpatient clinic of a tertiary university-affiliated Hospital in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(4):925- 929.
16. Santos JA, Barquet EI, Mercado R, Ortiz RI, Cardona S, Otero E. Demencias potencialmente reversibles no quirúrgicas. *Rev Neurol* 2005; 40:54-60.
17. Larson E, Reifler B, Featherstone H, English D. Dementia in elderly outpatients: A prospective Study. *Ann Intern Med* 1984; 100:417-23.

18. Renvoize EB, Baskell RK, Klar HM. Results of investigations in 150 demented patients consecutively admitted to a psychiatric hospital. *Br J Psychiatry* 1985; 147:204-5.
19. Bayer AJ, Pathy MSJ, Twining C. The memory clinic. A new approach to the detection of early dementia. *Drugs* 1987; 33(Suply 2):84-9.
20. Headner K, Gustafson L, Steen G, Steen B. Screening of patients admitted to a geriatric hospital with supposed organic dementia. *Compr Gerontol A* 1987; 1:55-60.
21. Brodaty H. Low diagnostic yield in a memory disorder clinic. *Int Psychogeriatr* 1990; 2:261-3.
22. Cunha UG. An investigation of dementia among elderly outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82:261-3.
23. Livingston G, Sax K, Willison J, Blizard B, Mann A. The Gospel Oak Study stage II: the diagnosis of dementia in the community. *Psychol Med* 1990; 881-91.
24. Ames D, Flicker L, Helme RD. A memory clinic at a geriatric hospital: rationale, routine and results from the first 100 patients. *Med J Aust* 1992; 156:618-22.
25. Walstra GJ, Teunisse S, Van Gool WA. Reversible dementia in elderly patients referred to a memory clinic. *J Neurol* 1997; 244:17-22.
26. Freter S, Bergman H, Gold S, Chertkow H, Clarfield M. Prevalence of potentially reversible dementias and actual reversibility in a memory clinic cohort. *CMAJ* 1998; 159(6):657-662.
27. Pérez DA, Toledo M, Sáiz R, Calandre L, Bermejo F. Demencias reversibles en la consulta neurológica extrahospitalaria. *Rev Neurol* 1999; 29(5):425-428.
28. Clarnette RM, Paterson CJ. Hypothyroidism: does treatment cure dementia? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7(1):23-7.
29. Dughartey A. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1998; 158:1413-1418.
30. Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression and dementia. *BMJ* June 2002 (324):1512-15.
31. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer' disease. *N Engl J Med* 2002; (346):476-83.
32. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56:1143-1153.
33. Payno MA, Manzano S, Villanueva C, Barquero MS. Demencias secundarias: aproximación diagnóstica. *Jano* 2004; 67:1350-1355.
34. Bret P, Guyotat J, Chazal J. Is normal pressure hydrocephalus a valid concept in 2002? A reappraisal in five questions and proposal for a new designation of the syndrome as "chronic hydrocephalus". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:9-12.
35. Blazer D, Hughes DC, George LK. The epidemiology of dementia in an elderly community population. *Gerontologist* 1987; 27:281-7.
36. Harisingani R. Where are the reversible dementias? *JAGS* 2005; 53:1066-68.
37. Hejl A, Høgh P, Waldemar G. Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:390-4.
38. Clarfield AM. The reversible dementias: do they reverse? *Ann Intern Med* 1988; 15:476-86.

COMPARAN LA HEPATOTOXICIDAD DEL EFAVIRENZ Y LA NEVIRAPINA EN PACIENTES CON INFECCION POR HIV



Columnista Experto de SIIC
Dr. Roberto Manfredi

Associate Professor of Infectious Diseases, University of Bologna, Bologna, Italia

Introducción

La toxicidad hepática constituye una manifestación frecuente y significativa durante la terapia antirretroviral para la infección por HIV, debido a su elevada frecuencia intrínseca y a la amplia gama de factores adyuvantes tales como hepatitis crónica concurrente, enfermedades subyacentes, infecciones oportunistas y sus terapias farmacológicas, y el abuso de alcohol y de sustancias (lo cual es particularmente frecuente entre las personas con infección por HIV). En la mayoría de los casos aislados se producen alteraciones asintomáticas de las enzimas hepáticas en los pacientes con infección por HIV; mientras que la hepatitis clínicamente aparente representa un evento raro.¹⁻⁶ La terapia antirretroviral combinada (terapia antirretroviral de gran actividad, TARGA) puede provocar hepatotoxicidad mediante una variedad de mecanismos directos e indirectos y trastornos asociados tales como toxicidad mitocondrial, dislipidemia y síndrome de lipodistrofia y esteatohepatitis.^{2,3,7-10} Casi todas las drogas antirretrovirales pertenecientes a todas las clases existentes conllevan el potencial para producir toxicidad hepática,^{3,9,11} riesgo que aumenta con el uso combinado de al menos tres diferentes agentes antivirales, en la denominada TARGA. De hecho, en nuestra experiencia, también los pacientes tratados con terapia dual solamente con análogos nucleósidos presentaron toxicidad hepática, con un riesgo levemente más alto asociado aparentemente con el uso de stavudina en comparación con otros análogos de los nucleósidos.⁵

La TARGA que contiene nevirapina puede ser más hepatotóxica que la que incluye el otro inhibidor no nucleósido disponible, el efavirenz,^{2,3,8,11-15} especialmente cuando la nevirapina se administra en una dosis diaria;^{3,16,17} si bien los datos disponibles hasta ahora aún son contradictorios. Por ejemplo, aunque la mayoría de las experiencias señalan un mayor riesgo durante las primeras seis semanas de la administración de nevirapina, otros estudios destacan la existencia de una probable toxicidad acumulativa tardía, que aparece después de meses de uso continuo.^{3,7,13} Por otro lado, un estudio extenso excluyó la existencia de un papel significativo para ambos inhibidores no nucleósidos en el incremento de la toxicidad hepática.¹⁸ Sin embargo, la gran mayoría de los ensayos concuerdan en que la hepatotoxicidad relacionada con la nevirapina y la TARGA fue transitoria tras la suspensión del tratamiento y no se observaron casos graves o fatales durante los últimos cinco años; mientras que se reconoció la aparición frecuente de hepatitis crónica con progresión a cirrosis y eventualmente hepatocarcinoma como factores contribuyentes crecientes a la muerte de los pacientes con infección por HIV desde comienzos de la era de la TARGA.^{19,20} También hubo un incremento progresivo de las alteraciones pancreáticas graves durante años recientes.^{20,21}

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar prospectivamente la frecuencia, gravedad, factores de riesgo y evolución de la toxicidad hepática en una cohorte no seleccionada, proveniente de un único centro, de pacientes con infección por HIV mediante la comparación de los dos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (efavirenz y nevirapina) cuando se introdujeron por primera vez en su régimen de TARGA.

Pacientes y métodos

Entre 1 018 pacientes con infección por HIV tratados con terapia antirretroviral, el perfil de laboratorio de las enzimas hepáticas estándar (transaminasas séricas, bilirrubina, gamma glutamiltranspeptidasa [gamma-GT], fosfatasa alcalina, colinesterasa y albúmina) se valoró prospectivamente y se siguió al menos trimestralmente en 623 enfermos evaluables que recibieron por primera vez un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (324 pacientes tratados con efavirenz *versus* 299 personas que recibieron nevirapina) durante el curso de su enfermedad por HIV, entre el 1 de julio de 2003 y el 30 de noviembre de 2004 (18 meses consecutivos). Sesenta y tres individuos que recibieron por primera vez efavirenz (34 casos) o nevirapina (29 casos) se excluyeron del presente análisis debido al abandono del tratamiento o niveles de adhesión por debajo del 90% (como se estimó concurrentemente por las declaraciones espontáneas de los enfermos, cuestionarios específicos y distribución de las drogas y se contabilizó mensualmente en nuestro centro para pacientes ambulatorios con HIV).

En nuestro estudio observacional, prospectivo, abierto, la selección de la terapia con efavirenz o nevirapina, así como el cambio o la adición de otras drogas antirretrovirales, se decidió por los cuatro médicos a cargo de nuestro centro para pacientes ambulatorios con HIV, sobre la base de las normas actualizadas de terapia antirretroviral,²² adaptado al contexto específico de cada individuo, situaciones y necesidades, a fin de reforzar la adhesión y la confianza en el tratamiento y mejorar la eficacia y la tolerabilidad.

Todos los datos clínicos y de laboratorio se recolectaron de las historias clínicas de los pacientes, se transfirieron a una base de datos electrónica específica y se analizaron subsecuentemente sobre la base de la amplia gama de variables demográficas, epidemiológicas, clínicas, terapéuticas y de laboratorio posiblemente relacionadas con la existencia, aparición o empeoramiento de la toxicidad hepática (tabla 1).

[Tabla 1](#)

Cuando se consideró la exposición previa a la terapia antirretroviral, nuestro estudio analizó el antecedente de tres situaciones, establecidas en una investigación previa nuestra:²³ el primer grupo incluyó pacientes que nunca hubiesen recibido drogas antirretrovirales al momento de comenzar el régimen con TARGA que contenía efavirenz o nevirapina. El segundo grupo de estudio comprendió individuos con un grado variable de exposición previa a terapia antirretroviral (de un mínimo de dos a un máximo de diez líneas terapéuticas previas), pero que nunca recibieron un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa. Por último, el tercer grupo estuvo representado por las personas que agregaron por primera vez un derivado no nucleósido cuando comenzaron una terapia de rescate que incluía cuatro o más drogas (incluso uno o más inhibidores de la proteasa). También se consideró la duración de la terapia anti-HIV previa, con especial atención en el tiempo de duración del tratamiento con inhibidores de la proteasa. Además, se informó el

estadio de la enfermedad por HIV, así como los principales marcadores inmunológicos y virológicos iniciales de progresión de la enfermedad por HIV y de la existencia de enfermedad hepática crónica concurrente (de origen viral o no). Entre las posibles terapias farmacológicas subyacentes, seleccionamos la metadona, las drogas antituberculosas y la adicción a drogas endovenosas como las causas posibles más frecuentes de toxicidad hepática concurrente. La interrupción del tratamiento se evaluó en todos los pacientes estudiados y para todas las causas potenciales, con un subanálisis dedicado a los abandonos tempranos (primer mes) y a las suspensiones secundarias a la toxicidad hepática. En lugar de la consideración de los valores normales de laboratorio de las transaminasas séricas y de otras enzimas hepáticas, en nuestra población de pacientes nos referimos a los valores iniciales (encontrados al comienzo de la terapia con efavirenz o nevirapina); mientras que los valores de referencia de las otras determinaciones de laboratorio correspondieron a los valores normales brindados por el laboratorio del hospital que analizó las muestras de sangre/suero (1.2 mg/ml para la bilirrubina sérica, 50 UI/ml para la gamma-GT, 280 UI/ml para la fosfatasa alcalina, 3 mg/ml para la albúmina, 220 U/ml para la amilasa, 130 U/ml para la amilasa pancreática, 270 U/ml para la lipasa, 270 mg/ml para los triglicéridos en ayunas, 200 mg/ml para el colesterol, 110 mg/ml para la glucosa, 295 UI/ml para la creatinina fosfoquinasa (CPK) y 18 mg/ml para el ácido láctico).

Por último, se consideró cuidadosamente la aparición o empeoramiento de algunas alteraciones clínicas y de laboratorio potencialmente relacionadas con la enfermedad por HIV o por el tratamiento antirretroviral (como anomalías en las enzimas séricas pancreáticas y musculares esqueléticas; los niveles de ácido láctico; así como las concentraciones séricas en ayunas de triglicéridos, colesterol y glucosa), junto con la aparición o empeoramiento de los signos del síndrome de lipodistrofia, a fin de buscar una relación específica con una posible hepatotoxicidad concurrente.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con las pruebas de la t de Student, chi cuadrado de Mantel-Haenszel o exacta de Fisher según fuese apropiado; se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

A fin de realizar una evaluación completa de todos los pacientes con infección por HIV considerados en nuestra cohorte, los datos acumulativos referidos a la seguridad clínica del efavirenz y la nevirapina se resumieron en la tabla 1.

Los dos grupos de estudio fueron comparables a nivel inicial con respecto a las características demográficas, epidemiológicas y clínicas (incluso el estadio de la enfermedad por HIV y eventualmente sida) y a los marcadores virológicos de progresión de la enfermedad por HIV (\log_{10} de las copias/ml del ARN del HIV medidas con el ensayo ultrasensible dependiente del ADN); mientras que en las personas tratadas con efavirenz se encontró un recuento inicial absoluto significativamente más bajo de linfocitos CD4⁺ ($p < 0.00001$). Tampoco se observaron diferencias cuando se consideró el tipo y duración de la terapia anti-HIV previa (según se consideró en la sección "Pacientes y métodos", la frecuencia y duración del tratamiento con inhibidores de la proteasa, metadona o drogas antituberculosas asociadas, la coinfección con el virus de hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB) u otros trastornos hepatobiliares y abuso de consumo de alcohol o de drogas (tabla 1). Las alteraciones preexistentes en las transaminasas séricas fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con efavirenz (96 casos: 29.6%) comparado con aquellos que recibieron nevirapina (78 casos: 26.1%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (tabla 1).

Las frecuencias de interrupción del tratamiento en general y tempranas (primer mes) fueron similares en los dos grupos terapéuticos (12% y 5.2% para efavirenz y 12% y 4.7% para nevirapina, respectivamente); pero en la gran mayoría de los casos (más del 90%) se debieron a las alteraciones típicas en el sistema nervioso central provocadas por efavirenz y a las erupciones cutáneas producidas por nevirapina.

Tampoco se encontraron diferencias significativas cuando se consideró el tiempo transcurrido hasta la interrupción de la terapia (tabla 1). Con respecto al patrón de marcadores de laboratorio de toxicidad hepática, la hepatotoxicidad, caracterizada por al menos un incremento en dos veces en los niveles de transaminasas con relación al valor inicial, se asoció significativamente con el uso de nevirapina *versus* efavirenz ($p < 0.00001$) y el número de pacientes que presentó alteraciones en las enzimas hepáticas tendió a disminuir en el grupo de efavirenz (de 96 casos a nivel inicial, a 66 pacientes detectados durante todo el período de observación); mientras que se vio una tendencia inversa en el grupo de nevirapina (de 78 personas a nivel inicial a 147 pacientes durante el período

de seguimiento, $p < 0.00001$) (tabla 1). También el tiempo para el pico en las alteraciones en las transaminasas fue más corto en el grupo de nevirapina *versus* el grupo de efavirenz ($p < 0.00001$) y la toxicidad hepática representó el principal factor determinante para la suspensión del tratamiento en 12 sujetos tratados con nevirapina en comparación con un solo caso en el grupo de efavirenz ($p = 0.001$) (tabla 1). Por otro lado, la tasa global de abandonos de las terapias con efavirenz y nevirapina debido a intolerancia o toxicidad fueron comparables entre las dos drogas estudiadas (12% para ambos agentes); así como el tiempo transcurrido hasta la suspensión del tratamiento; aunque los niveles elevados de los valores de desvío estándar pueden llevar a pensar que estas tasas se distribuyeron variablemente a lo largo del período completo de 18 meses. Además, se detectaron alteraciones significativamente más frecuentes en las concentraciones séricas de bilirrubina ($p = 0.04$), gamma-GT ($p = 0.00005$), fosfatasa alcalina ($p = 0.004$) y albúmina ($p = 0.04$) en el grupo de nevirapina en comparación con el grupo de efavirenz; mientras que no se encontraron diferencias en los niveles séricos de colinesterasa (tabla 1).

Cuando se analizaron las anomalías de laboratorio aisladas o concurrentes en las enzimas pancreáticas (amilasa sérica, amilasa pancreática y lipasa), que aparecieron o empeoraron después de la introducción de un análogo no nucleósido, se observó una frecuencia significativamente más elevada en el grupo de nevirapina ($p = 0.00007$); mientras que la frecuencia de los signos de laboratorio de daño muscular esquelético (aumento en las concentraciones séricas de CPK y ácido láctico) fue similar entre ambos grupos (tabla 1). No se encontró una relación con la aparición y gravedad del síndrome de lipodistrofia y con las alteraciones séricas en los lípidos y la glucosa usualmente relacionadas con la administración de TARGA (tabla 1).

Todas las diferencias significativas con respecto a la toxicidad hepática y pancreática se controlaron, en un análisis multivariado, por las enfermedades pancreáticas y hepatobiliares, el estadio de la enfermedad por el HIV, la comorbilidad relacionada con el HIV y las terapias concurrentes (incluso TARGA y agentes antirretrovirales únicos, alcohol, metadona y antimicrobianos empleados para el tratamiento o profilaxis de las infecciones relacionadas con el HIV) iniciales.

La existencia de una asociación significativa se limitó al vínculo entre la frecuencia y el tiempo para el pico de transaminasas séricas y el aumento de la gamma-GT, la tasa y magnitud de las anomalías pancreáticas en los parámetros de laboratorio y la modificación de la TARGA o el abandono de la terapia debido a toxicidad hepática y enfermedad preexistente crónica pancreática o hepatobiliar ($p < 0.02$ a $p < 0.00001$); mientras que la alteración en las enzimas pancreáticas se relacionó solamente a la hiperlipidemia ($p < 0.04$ a $p < 0.005$). El control de las otras variables no demostró correlaciones significativas en el análisis multivariado (datos no mostrados).

Discusión

Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa constituyen alternativas efectivas a la TARGA basada en los inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la infección por HIV, pero sólo dos drogas (nevirapina y efavirenz) con un perfil de resistencia del HIV similar, aunque con un patrón de toxicidad muy diferente, están disponibles en la actualidad, tanto para los pacientes que nunca recibieron terapia, como para los pretratados o los sometidos a tratamiento antirretroviral de rescate.^{3,10,23,24} De acuerdo con las recomendaciones recientemente actualizadas,²² el efavirenz representa la droga de primera elección junto con la combinación de los inhibidores de la proteasa lopinavir-ritonavir; aunque pueden observarse algunas diferencias en el tiempo y magnitud de la eficacia, así como en el perfil de tolerabilidad de estas dos opciones terapéuticas de primera línea.^{10,25} Por otro lado, la nevirapina puede considerarse como una droga antirretroviral alternativa, debido a su aparentemente menor potencia intrínseca e índice de eficacia comparado con los compuestos de primera línea mencionados anteriormente, si se consideran todas las situaciones terapéuticas (desde el tratamiento inicial hasta la terapia de rescate).²²

Sin embargo, algunos estudios recientes,^{16,23} tanto de observación como aleatorizados, respectivamente, no mostraron una diferencia a largo plazo en los parámetros de eficacia del efavirenz en comparación con nevirapina, cuando se excluyó la disminución más rápida y evidente de la respuesta virológica en los primeros meses de terapia con efavirenz, especialmente en sujetos sin antecedentes de tratamientos antirretrovirales.^{16,23}

Hay un gran número de datos bibliográficos sobre la toxicidad hepática de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, pero el diseño de los estudios, los antecedentes clínicos y terapéuticos de los pacientes y las enfermedades o tratamientos farmacológicos diferentes no permiten establecer comparaciones y son frecuentes las contradicciones entre los distintos ensayos.

Los primeros estudios publicados encontraron un riesgo mayor de alteraciones en los parámetros de laboratorio de función hepática (con más frecuencia que hepatitis franca) en las personas tratadas con regímenes de TARGA que contenían nevirapina e, inicialmente, se observó un efecto temporal acumulativo.¹³ En un ensayo retrospectivo, Martin Carbonero y col.,¹² encontraron un riesgo 3 veces mayor de daño hepático en los pacientes que comenzaron la terapia antirretroviral con nevirapina en comparación con efavirenz; el tiempo promedio de detección fue más rápido de lo que se suponía previamente (5.5 meses). La coinfección por VHC, el abuso del consumo de alcohol y el sexo femenino parecieron incrementar el riesgo de hepatotoxicidad tanto con nevirapina como con efavirenz en el estudio de Wit y col.,^{12,15} pero la diferencia en cuanto al sexo no se confirmó posteriormente. Por otro lado, se comparó el inicio de toxicidad hepática grave (grados 3-4) entre 70 individuos tratados con un régimen de TARGA con nevirapina y en 38 con TARGA basada en efavirenz en un período cercano a los 4 meses:⁸ no se observaron diferencias significativas en la tasa de hepatotoxicidad, pero el análisis multivariado mostró un riesgo aumentado cuando se usó concomitantemente un inhibidor de la proteasa o en los casos de coinfección por el VHC o ingesta de alcohol por encima de los 40 g/día.⁸ Además, un gran estudio controlado y aleatorizado el estudio "2NN",¹⁷ que no encontró diferencias significativas con respecto a la actividad de nevirapina (administrada una o dos veces por día),¹⁶ comparada con efavirenz presentó diversos subanálisis centrados en la tolerabilidad. Las interrupciones del tratamiento acumulativas debido a los efectos adversos o a los eventos relacionados con el HIV representaron el 24.1% de los casos tratados con nevirapina una vez por día *versus* el 21.5% de los tratados con nevirapina dos veces por día *versus* el 15.8% de aquellos tratados con efavirenz.¹⁷ Se produjo hepatitis clínicamente evidente que llevó a la suspensión de la TARGA en el 1.8% de las personas que recibieron nevirapina una vez por día, en comparación con el 1.6% de aquellas tratadas con nevirapina en dos dosis divididas y el 0.3% de las que recibieron efavirenz,¹⁷ mientras que se encontraron anomalías hepáticas aisladas en los parámetros de laboratorio en el 5.9%, 2.3% y 0.3% de los pacientes, respectivamente, y las alteraciones enzimáticas de grado 3-4 se detectaron en el 1.4% de las personas que recibieron nevirapina una vez por día en comparación con el 2.1% de aquellas tratadas con nevirapina dos veces por día y el 0.3% de las que recibieron efavirenz.¹⁷

Por último, en el ensayo "2NN" se encontró una tasa de toxicidad hepatobiliar acumulativa del 13.6% para nevirapina administrada una vez por día, del 8.3% para nevirapina dos veces por día y del 4.5% para efavirenz,¹⁷ aunque el papel potencial de las combinaciones nucleósidos-nucleótidos no fue considerado.⁵ De hecho, una reseña reciente de una cohorte de estudios que investigaron la incidencia de alteraciones hepáticas en los pacientes tratados con TARGA informó una hepatotoxicidad comparable con todos los regímenes de combinación administrados,²⁶ con un papel fundamental dado a la hepatitis crónica concurrente. Un análisis completo de 17 ensayos aleatorizados sobre nevirapina mostró que aproximadamente el 10% de los individuos tratados presentaron un incremento en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y de alanina aminotransferasa (ALT) en 5 veces por encima del límite superior de lo normal, pero casi los dos tercios de estos eventos fueron asintomáticos.²⁶ Sorpresivamente, la tasa y la gravedad de las reacciones adversas cutáneas y hepáticas a la nevirapina fueron significativamente más elevadas en las personas sin infección por HIV (por ejemplo, los individuos que recibieron profilaxis posexposición) con respecto a los pacientes con enfermedad por HIV.²⁷ Entre las personas que simplificaron su régimen terapéutico desde la TARGA basada en un inhibidor de la proteasa a las asociaciones consistentes en efavirenz, nevirapina o abacavir, sólo 16 de 177 pacientes interrumpieron el régimen simplificado debido a toxicidad, en ausencia de un incremento en las alteraciones hepáticas en el grupo de nevirapina.⁶

Además, Palmon y col. no observaron una toxicidad hepática significativa de ambos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (nevirapina y efavirenz) en una muy extensa experiencia clínica centrada en ese aspecto de la tolerabilidad de la TARGA.¹⁸

Diversos estudios intentaron encontrar una relación entre las concentraciones plasmáticas de nevirapina y el riesgo de toxicidad (especialmente lesión hepática), pero una vez más la mayoría de las experiencias publicadas arrojaron resultados controvertidos. Las concentraciones plasmáticas pico de nevirapina fueron mayores con la administración una vez por día en comparación con el uso dos veces por día, pero la exposición total a la droga pareció casi idéntica.¹⁶ Si bien un estudio español del 2002 estimó que los niveles pico de nevirapina mayores a 6 µg/ml constituyeron un factor de riesgo muy significativo de hepatotoxicidad,¹⁴ diversos ensayos no encontraron una relación entre las concentraciones de la droga y la toxicidad hepática.^{9,10,16,28-30} De Maat y col. identificaron el tratamiento concomitante con un inhibidor de la proteasa y la

infección por el VHB como factores predictivos principales de hepatotoxicidad por nevirapina, independientemente de las concentraciones plasmáticas de la droga en un grupo de 174 pacientes con infección por HIV.²⁸ Nuevamente, no se encontraron asociaciones significativas entre los niveles plasmáticos totales y libres de nevirapina y la hepatotoxicidad en un ensayo realizado en 85 individuos con HIV, aunque aquellos con coinfección por VHB o VHC tuvieron un incremento significativo en las concentraciones de la droga.³¹ Por otro lado, en otra experiencia, la hepatitis C crónica no pareció incrementar los niveles séricos de nevirapina.²⁹ En realidad, la importante variabilidad interindividual (probablemente afectada por la biodisponibilidad variable de la droga y las características únicas farmacogenómicas de los pacientes) puede influir en los ensayos farmacocinéticos,³² ya que se realiza más rápidamente el control terapéutico de los niveles de droga en situaciones especiales tales como los trastornos subyacentes de órgano terminal o las edades extremas de la vida.³⁰ Finalmente, el uso de drogas ilícitas y sustancias de recreación puede interactuar significativamente con el metabolismo de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa; aunque la hiperinducción del metabolismo de la metadona es conocida,³³ no se observó toxicidad adicional (al igual que en nuestra experiencia) en los pacientes luego de ser sometidos a un programa de sustitución de opiáceos.

En las personas con infección por HIV tratadas con cualquier régimen de TARGA, se sospecha que la aparición de toxicidad hepática identificada por parámetros clínicos o de laboratorio estará más aumentada en los casos de coinfección por VHB o VHC,^{4,7,9,10,14,15,31,34} pero algunos estudios no confirmaron estos resultados, incluso cuando se prestó especial atención al papel de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa.^{1,18,35} Debido a que el tamaño de la muestra de pacientes fue muy pequeño en el ensayo extenso aleatorizado "2NN" para extraer conclusiones definitivas,¹⁷ este tema es controvertido, como también se confirmó por nuestros datos.^{23,24} En particular, Palmon y col.¹⁸ observaron una tasa insignificante del 1.1% de aumento en los niveles de transaminasas de grados 3-4 en las personas con hepatitis por VHC o VHB concurrente, en ausencia de diferencias significativas entre los 272 pacientes tratados con efavirenz, nevirapina o delavirdina. Sulkowski y col.⁷ evaluaron prospectivamente 568 individuos que recibieron TARGA basada en nevirapina o efavirenz, incluso aquellos con coinfección por el VHC en el 43% de los casos y por el VHB en el 7.7% de los casos. Se produjo hepatotoxicidad grave (grados 3-4) en el 15.6% de los pacientes en el grupo de nevirapina comparado con el 8% del grupo de efavirenz, pero menos del 50% de los casos se detectaron dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento,⁷ lo cual confirma las primeras observaciones acerca de una lesión hepática retrasada.¹³ El riesgo de hepatotoxicidad fue significativamente más elevado en las personas con hepatitis viral crónica (69%) o terapia concomitante con un inhibidor de la proteasa (82% de los casos), aunque el 84% de los pacientes con hepatitis crónica por VHB o VHC no experimentó aumento en la incidencia de daño hepático.⁷ Por último, Stern y col.¹¹ analizaron un conjunto extenso de datos provenientes de un archivo de información acerca de la seguridad, que comprendió 1 731 pacientes tratados con nevirapina y 1 912 controles, junto con los datos de 814 individuos seguidos en estudios no controlados que recibieron efavirenz. En este grupo extremadamente grande de pacientes, los factores de riesgo para el incremento en las concentraciones de transaminasas comprendieron las pruebas de función hepática alteradas a nivel inicial y la coinfección por VHB o VHC; mientras que el recuento inicial de linfocitos CD4⁺ por encima de 400 células/ μ l también pareció asociarse con riesgo aumentado de elevación asintomática de las transaminasas,¹¹ pero el uso de nevirapina no se relacionó con insuficiencia hepática y la aparición de efectos adversos graves no fue diferente cuando se comparó con otros regímenes de TARGA.¹¹

Además de las alteraciones en el sistema nervioso central observadas con el efavirenz y las reacciones alérgicas cutáneas encontradas con la nevirapina, recientemente se prestó atención a otros efectos adversos inesperados de los inhibidores no nucleósidos, tales como la dislipidemia o ginecomastia que aparecieron súbitamente o empeoraron con la administración de efavirenz,^{36,37} las anomalías pancreáticas posiblemente dependientes de la dislipidemia, que a menudo requieren tratamiento en los casos de alteraciones graves en los parámetros de laboratorio o enfermedad sintomática.^{21,36,38-40}

En nuestro estudio realizado en 623 pacientes consecutivos con infección por HIV sin antecedentes de tratamientos con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, los dos grupos analizados (nevirapina *versus* efavirenz) fueron comparables inicialmente en cuanto a todos los parámetros demográficos, epidemiológicos, clínicos y virológicos, el tipo y duración de la terapia antirretroviral previa, la administración de inhibidores de la proteasa, metadona o drogas antituberculosas, el consumo de alcohol o la adicción a drogas ilícitas, así como la presencia de

hepatitis crónica por VHB o VHC u otras enfermedades hepatobiliares. Debido a los límites intrínsecos correspondientes al diseño de tipo abierto y de observación de nuestro ensayo, los pacientes asignados al tratamiento con efavirenz tuvieron un recuento inicial de linfocitos CD4⁺ significativamente más bajo (sobre la base de las recomendaciones actuales en el campo de la terapia antirretroviral),²² y una prevalencia levemente mayor (aunque no significativa) de alteraciones iniciales en los niveles de transaminasas séricas. Las tasas de interrupciones terapéuticas tanto generales como tempranas (dentro del primer mes) fueron comparables (12% en ambos grupos estudiados), así como el tiempo para el abandono del tratamiento, aunque este evento nunca se debió a hepatotoxicidad. Los signos de laboratorio de toxicidad hepática definidos como el incremento en al menos dos veces en las concentraciones séricas de transaminasas con respecto a los valores iniciales (no los normales) se relacionaron significativamente con la administración de nevirapina en comparación con efavirenz y el número de pacientes con aumento en las concentraciones de enzimas hepáticas con respecto a los valores iniciales tendió a la disminución en el grupo de efavirenz; mientras que se observó una tendencia inversa con el uso de nevirapina. El tiempo para el pico en las alteraciones séricas de los niveles de AST/ALT fue más corto en el grupo de nevirapina con respecto al de efavirenz y la toxicidad hepática representó la causa principal de interrupción del tratamiento en el 4% de los pacientes tratados con nevirapina en comparación con sólo el 0.3% de aquellos que recibieron efavirenz (lo cual confirma la mayoría de las pruebas bibliográficas).^{2,4} Cuando se consideraron otras enzimas hepáticas se detectaron alteraciones en las concentraciones séricas de bilirrubina, gamma-GT, fosfatasa alcalina y albúmina, significativamente más frecuentes en el grupo de nevirapina comparado con el grupo de efavirenz. La frecuencia de aparición o empeoramiento de alteraciones en las enzimas pancreáticas también fue más frecuente después de la introducción de nevirapina en comparación con efavirenz; mientras que la frecuencia de anomalías músculoesqueléticas fue similar en los dos grupos. La aparición y gravedad del síndrome de lipodistrofia y las alteraciones séricas en los lípidos y la glucosa no difirieron entre los regímenes basados en nevirapina o efavirenz. Cuando se controlaron todos los perfiles de toxicidad hepática y pancreática observados de acuerdo con una amplia gama de variables iniciales y terapias concomitantes en un análisis multivariado, se encontró una relación significativa entre la tasa y el tiempo para el pico de aumento de las transaminasas séricas y los niveles de gamma-GT y el abandono de la terapia debido a toxicidad hepática y la presencia de enfermedad crónica hepatobiliar o pancreática preexistentes; mientras que la lesión pancreática aislada se asoció con hiperlipidemia. En conclusión, dados los diferentes patrones de toxicidad de los dos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa disponibles y la falta de acuerdo entre la mayoría de los estudios publicados, debe considerarse cuidadosamente la aparición de alteraciones hepáticas con los análogos no nucleósidos. La distinta frecuencia y gravedad posiblemente se deban a diferentes mecanismos patogénicos potenciales con nevirapina comparados con efavirenz,⁴ y al papel de las medicaciones anti-HIV concomitantes. Este tema, junto con el posible papel de la mayor edad y el tratamiento farmacológico subyacente merecen más investigación. Si bien las enfermedades hepatobiliares y pancreáticas concurrentes y la hepatotoxicidad esperada de diversas drogas antirretrovirales no representan contraindicaciones absolutas para la administración de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa,^{3,4,9,10,12,17,18,34,40} se recomienda un estricto seguimiento clínico y de laboratorio, así como un control cuidadoso de todos los factores secundarios potenciales (coinfección por hepatitis viral, mayor edad, farmacoterapia concurrente y abuso de drogas y alcohol),^{4,26,40} especialmente en el caso de la nevirapina, debido a la posiblemente mayor frecuencia y más rápida inducción de disfunción hepática y a la frecuencia más elevada de alteraciones asintomáticas de laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rancinan C, Neau D, Saves M, Lawson-Ayayi S, Bonnet F, Mercie P, et al. Is hepatitis C virus co-infection associated with survival in HIV-infected patients treated by combination antiretroviral therapy? *AIDS* 2002; 16:1357-1362.
2. Perez-Molina JA. Safety and tolerance of efavirenz in different antiretroviral regimens: results from a national multicenter prospective study in 1,033 HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2003; 3:279-286.
3. Milinkovic A, Martínez E. Nevirapine in the treatment of HIV. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2:367-373.
4. Manfredi R. HIV infection, antiretroviral therapy, and hepatic function. Emerging epidemiological, pathogenetic, and clinical issues, and their consequences on disease management. *AIDS* 2003; 17:2253-2256.
5. Verucchi G, Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Incidence of liver toxicity in HIV-infected patients receiving isolated dual nucleoside analogue antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:546-548.
6. Chiesa E, Bini T, Adorni F, Capetti A, Rizzardini G, Faggion I, et al. Simplification of protease inhibitor-containing regimens with

- efavirenz, nevirapine or abacavir: safety and efficacy outcomes. *Antivir Ther* 2003; 8:27-35.
7. Sulkowski MS, Thomas DL, Metha SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35:182-189.
8. Ena J, Amador C, Benito C, Fenoll V, Pasquau F. Risk and determinants of developing severe liver toxicity during therapy with nevirapine- and efavirenz-containing regimens in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2003; 14:776-781.
9. Kontorinis N, Dieterich DT. Toxicity of non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis* 2003; 23:172-182.
10. Bell C, Matthews GV, Nelson MR. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors - a overview. *Int J STD AIDS* 2003; 14:71-77.
11. Stern JO, Robinson PA, Love J, Lanes S, Imperiale MS, Mayers DL. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34 (Suppl. 1):S21-S33.
12. Martin-Carbonero L, Nuñez M, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials* 2003; 4:115-120.
13. Martínez E, Blanco JL, Arnaiz JA, Perez-Cuevas JB, Mocroft A, Cruceta A, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15:1261-1268.
14. Gonzalez de Requeña D, Nuñez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002; 16:290-291.
15. Wit FW, Weverling GJ, Weel J, Jurriaans S, Lange JM. Incidence and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002; 186:23-31.
16. Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder IW, et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2000; 14:F77-F82.
17. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxtungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised, open-label trial, the 2NN study. *Lancet* 2004; 363:1253-1263.
18. Palmon R, Koo BC, Shoulz DA, Dieterich DT. Lack of hepatotoxicity associated with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:340-345.
19. Soriano V, Martin-Carbonero L, Garcia-Samaniego J, Puoti M. Mortality due to chronic viral liver disease among patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1793-1795.
20. Louie JK, Hsu LC, Osmond DH, Katz MH, Schwarcz SK. Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. *J Infect Dis* 2002; 186:1023-1027.
21. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Gabexate mesilate and/or octreotide in human immunodeficiency virus-associated pancreatic abnormalities. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1791-1794.
22. Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, Saag MS, Schechter M, Carpenter CC, et al. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the International AIDS Society-USA. *JAMA* 2004; 292:251-265.
23. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Efavirenz versus nevirapine in current clinical practice: a prospective, open-label observational study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:492-502.
24. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. A prospective comparison of the two main indications of efavirenz in 2001 highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens: first-line versus salvage use. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:723-729.
25. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. First line efavirenz versus lopinavir-ritonavir-based highly active antiretroviral therapy for naïve patients. *AIDS* 2004; 28:2331-2333.
26. Dieterich DT, Robinson PA, Love J, Stern JO. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (Suppl. 2):S80-S89.
27. Patel SM, Johnson S, Belknap SM, Chan J, Sha BE, Bennett C. Serious adverse cutaneous and hepatic toxicities associated with nevirapine use by non-HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:120-125.
28. De Maat MM, Mathot RA, Veldkamp AI, Huitma AD, Mulder JW, Meenhorst PL, et al. Hepatotoxicity following nevirapine-containing regimens in HIV-1 infected individuals. *Pharmacol Res* 2002; 46:295-300.
29. Nuñez M, Gonzalez-Requena D, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Interactions between nevirapine plasma levels, chronic hepatitis C, and the development of liver toxicity in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003; 19:187-188.
30. Dailly E, Billaud E, Reliquet V, Breurec C, Perre P, Leautez S, et al. No relationship between high nevirapine plasma concentration and hepatotoxicity in HIV-1-infected patients naïve of antiretroviral treatment or switched from protease inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:343-348.
31. Almond LM, Boffito M, Hoggard PG, Bonora S, Raiteri R, Reynolds HE, et al. The relationship between nevirapine plasma concentrations and abnormal liver function tests. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20:716-722.
32. De Maat MM, Huitema AD, Mulder JW, Meenhorst PL, Van Gorp EC, Beijnen JH. Population pharmacokinetics of nevirapine in an unselected cohort of HIV-1-infected individuals. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53:552P.
33. Antoniu T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1598-1613.
34. Verucchi G, Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection: epidemiology, natural history, therapeutic options and clinical management. *Infection* 2004; 32:33-46.
35. Diaz B, Martin-Carbonero L, Perez-Olmeda M, Soriano V. Normalization of liver enzymes in an HIV-hepatitis C virus co-infected patients after potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:1193.
36. Manfredi R, Chiodo F. Disorders of lipid metabolism in patients with HIV disease treated with antiretroviral agents: frequency, relationship with administered drugs, and role of hypolipidemic therapy with bezafibrate. *J Infect* 2001; 42:181-188.
37. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Gynecomastia, lipodystrophy syndrome, and dyslipidemia occurring or worsening during antiretroviral regimens other than protease inhibitor-based ones. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 35:99-102.
38. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. A case-control study of HIV-associated pancreatic abnormalities during HAART era. Focus on emerging risk factors and specific management. *Eur J Med Res* 2004; 9:537-544.
39. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. An extremely different dysmetabolic profile between the two available nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors: efavirenz and nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38 :236-238.
40. Manfredi R. HIV disease and advanced age. An increasing therapeutic challenge. *Drugs Aging* 2002; 19:647-669.