

## Informes SIIC

### LA INTERLEUKINA 6 EVITA LA APOPTOSIS DE LOS NEUTROFILOS EN LA OSTEOMIELITIS

#### *Comparación de pacientes con osteomielitis y controles sanos*

Barcelona, España :

Los neutrófilos de pacientes con osteomielitis tienen menor tasa de apoptosis espontánea que las células de controles normales. Esta propiedad no sería intrínseca de este tipo celular sino que estaría mediada por un efecto protector dado por la interleukina 6.

Fuente científica:

[Infection and Immunity 72(7):3823-3828, Jul 2004] – aSNC

Autores

Asensi V, Valle E, Meana A y colaboradores

Investigadores de las Unidades de Enfermedades Infecciosas y Genética Molecular, Hospital Central de Asturias, España, observaron que la apoptosis de neutrófilos en pacientes con osteomielitis estaba reducida con respecto a la observada en controles normales y que dicho efecto parecía estar mediado por elevados niveles circulantes de interleukina 6 (IL-6) en estos pacientes. La eliminación de los neutrófilos luego de la resolución de un proceso inflamatorio agudo ocurre por apoptosis. Este proceso jugaría un papel importante para limitar el potencial destructivo de estas células, ya que la activación exagerada de los neutrófilos puede causar daños tisulares severos en diversas enfermedades caracterizadas por procesos inflamatorios. En el sitio de inflamación se secretan varias citoquinas y factores de crecimiento que inhiben in vitro la apoptosis de los neutrófilos, mientras que otras inducen o retrasan la apoptosis. Los efectos de la IL-6 en este contexto pueden ser variables. La osteomielitis es una infección ósea caracterizada por destrucción inflamatoria progresiva de origen multifactorial y fisiopatología poco clara. Se ha observado incremento en los niveles de ciertas citoquinas proinflamatorias en pacientes con esta enfermedad. Se analizaron 52 pacientes con osteomielitis aguda (20 casos) y crónica (32 casos) que fueron evaluados a lo largo de un año. También se incluyó un grupo de 20 donantes de sangre pareados por edad y sexo con los pacientes, que fue utilizado como grupo control. A partir de muestras de sangre se aislaron los neutrófilos y se cultivaron para luego medir la apoptosis por citometría de flujo. Por otro lado se determinaron los niveles séricos de IL-1- $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$  mediante enzimoninmunoensayos y de proteína C reactiva mediante un ensayo de nefelometría. Se realizó también un ensayo de neutralización de IL-6 con anticuerpos específicos. Los neutrófilos normalmente presentan un pico importante de apoptosis al inicio de la fase G1 del ciclo celular. Sin embargo, se observó reducción significativa de la apoptosis en neutrófilos provenientes de pacientes con osteomielitis comparados con los de controles ( $40.2\% \pm 25.2\%$  versus  $54.5\% \pm 23.5\%$  respectivamente). La incubación de neutrófilos controles con el suero de controles sanos indujo un fuerte incremento (25%) en la apoptosis espontánea. En contraste, la incubación de esos mismos neutrófilos con el suero de pacientes con osteomielitis no modificó significativamente la tasa de apoptosis. Estos datos sugerirían que un factor presente en el suero de estos pacientes sería responsable del efecto antiapoptótico. Los niveles de IL-6 e IL-1- $\alpha$  eran significativamente más altos en los pacientes con osteomielitis que en los controles. Se observó además una correlación inversa entre los niveles séricos de IL-6 y la apoptosis de neutrófilos. En un ensayo con neutrófilos controles, suero control e IL-6 recombinante, se observó correlación negativa entre el

nivel de IL-6 y la inducción de apoptosis. A su vez la presencia de anticuerpos anti IL-6 inhibía el efecto antiapoptótico en neutrófilos de pacientes con osteomielitis. En conclusión, los neutrófilos de pacientes con osteomielitis tendrían una vida más prolongada comparados a los de controles normales, fundamentalmente a expensas de un efecto antiapoptótico de la IL-6 que estaría aumentada en estos pacientes. Esto podría tener posibles repercusiones en esta patología, ya que los neutrófilos pueden migrar al hueso infectado, liberar enzimas proteolíticas y perpetuar la infección.

---

## EFECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES INHALATORIOS SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

### *Revisión sobre el uso de estas drogas durante 25 años*

Nottingham, Reino Unido:

El uso de corticosteroides inhalatorios se asocia con un pequeño efecto adverso a nivel óseo, debiendo prevenir a los médicos y pacientes sobre este riesgo para analizarlo en contraposición a los efectos beneficiosos de estas drogas.

Fuente científica:

[*Drugs and Aging* 21(10):631-638, 2004] – aSNC

Autores

Hubbard R, Tattersfield A

La eficacia de los corticosteroides inhalatorios (CI) en el tratamiento del asma ha sido firmemente establecida en diversos estudios, con efectos beneficiosos sobre la función pulmonar, las tasas de exacerbación y la calidad de vida de los pacientes asmáticos. Los CI también se utilizan para el tratamiento de otras condiciones clínicas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sarcoidosis, fibrosis quística y tos idiopática. Debido a que estas drogas son absorbidas en forma sistémica pueden tener efectos adversos, siendo de particular importancia el posible impacto sobre la densidad mineral ósea (DMO) incrementando el riesgo de fracturas. En este estudio de revisión, investigadores de la División de Medicina Respiratoria, Universidad de Nottingham, Reino Unido, describen algunos efectos adversos asociados al uso de CI, concentrándose principalmente en aquellos relacionados con la DMO y fracturas. Con el incremento en el uso de CI, se observó que estas drogas podían suprimir el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal. Sin embargo, la absorción y disponibilidad sistémica de los CI en personas sanas está influenciado por la función pulmonar. No obstante, para la mayoría de los pacientes, la supresión de este eje no produce efectos adversos reconocibles. El uso prolongado de CI también se ha asociado con mayor riesgo de magulladuras, así como también hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto. Con respecto al impacto de los CI sobre el metabolismo óseo y la DMO, 3 estudios de observación publicados en el año 2000 apoyan la hipótesis de que estas drogas tendrían impacto adverso sobre la DMO. En dichos estudios se observó una asociación negativa entre la dosis acumulada de CI y la DMO a nivel de la espina lumbar y en algunos casos también a nivel del cuello femoral. El impacto de los CI sobre la DMO también se analizó en subgrupos de pacientes con EPOC, sin embargo, los resultados de dos estudios fueron discordantes al respecto de este tema. Las razones de esta diferencia no son claras pero podrían involucrar el tamaño de la muestra, la droga y dosis utilizadas. Otras evidencias provienen de estudios de crecimiento óseo y en altura en niños tratados con CI. Un análisis reciente evidenció asociación entre una dosis diaria de budesonide de 400 µg y reducción anual en el crecimiento de 0.43 cm a lo largo de un período de 3 años. En su conjunto estos estudios aportan evidencias de efectos adversos de los CI a nivel óseo. Hasta el presente, existe escasa información epidemiológica disponible sobre el riesgo de fracturas asociadas al uso de CI. En un estudio de pacientes con EPOC, si bien se observó un mayor riesgo de fracturas en los pacientes que recibían estas drogas comparados con los que no estaban expuestos a las mismas, la

diferencia no fue significativa. Serían necesarios estudios epidemiológicos más grandes que incluyan más de 5 000 casos de fracturas para un análisis fehaciente. Para ello se utilizó información de bases de datos de atención primaria del Reino Unido para realizar un estudio de casos y controles con el fin de comparar 16 431 pacientes con fractura de cadera y 29 889 controles pareados por sexo y edad. El riesgo de fractura fue mayor en los pacientes que recibían CI. Sin embargo otro estudio de comparación de la incidencia de fracturas en pacientes que recibían CI, con respecto a otros tratados con broncodilatadores y un grupo que no recibía ninguna de estas drogas no evidenció mayor riesgo de fracturas vertebrales o de antebrazo asociadas con el uso de CI. En conclusión, si bien los CI son más seguros que los corticosteroides orales en términos de efectos adversos, tienen algunos efectos a nivel sistémico. Las evidencias actuales sugieren que tendrían un impacto dosis dependiente sobre la DMO e inducirían un pequeño incremento relacionado a la dosis en el riesgo de fractura de cadera. En este contexto, los autores consideran importante alertar a la comunidad médica y a los pacientes sobre estos posibles eventos para que sean tenidos en cuenta al momento de decidir la terapia a administrar.

---

## EL CONSEJO MEDICO SERIA UTIL PARA MEJORAR LA INGESTA DE CALCIO Y REDUCIR EL RIESGO DE FRACTURAS

*Ensayo clínico aleatorio, controlado*

Hong Kong, China :

Los patrones de comportamiento dietarios pueden mejorar con el asesoramiento de profesionales nutricionistas, sobre todo en lo que respecta a un mayor consumo de calcio.

Fuente científica:

[*Journal of Human Nutrition and Dietetics* 17(4):359-364, Ago 2004] – aSNC

Autores

Wong SY, Lau EM, Lu WW, Lynn HS

La osteoporosis y las fracturas asociadas a la misma constituyen un importante problema de salud. La baja ingesta de calcio constituye un factor de riesgo de fracturas osteoporóticas. En muchos países asiáticos el consumo de calcio con la dieta diaria es muy bajo. Sobre estas bases, investigadores del Departamento de Medicina Familiar y de la Comunidad, Universidad China de Hong Kong, se propusieron conducir un ensayo clínico aleatorio, controlado para evaluar la eficiencia de un programa intensivo de intervención para cambiar los hábitos dietarios de los pacientes que sufrieron fracturas osteoporóticas, sobre todo con respecto a la ingesta de calcio, proteínas y energía. Se incluyeron en el estudio 189 pacientes que se presentaron con fracturas osteoporóticas en antebrazo, vértebras o cadera. Se analizó el contenido de la dieta diaria de estos pacientes y la ingesta de calcio a través de un cuestionario de frecuencia alimentaria. Se calculó además la ingesta calórica y proteica. Los pacientes fueron divididos en forma aleatoria en un grupo que recibiría la intervención y un grupo control. Ambos grupos recibieron un suplemento de 500 mg de calcio y un agente antiresortivo para el tratamiento de la osteoporosis. Los individuos en el grupo control no recibieron ningún tipo de asesoramiento nutricional, pero sí recibieron un volante sobre prevención de osteoporosis. En el grupo con intervención, los individuos recibieron varias sesiones con un nutricionista, con el fin de educarlos acerca de la importancia de una adecuada ingesta de calcio y proteínas, así como las fuentes de alimentos ricos en estos nutrientes. Todos los pacientes fueron luego seguidos durante 1 a 4 meses y se repitió la evaluación de la dieta. Uno de los principales hallazgos iniciales fue el hecho de que una gran proporción de los sujetos participantes tenían una ingesta nutricional por debajo del estándar recomendado por la Asociación Nutricional China. La ingesta media de calcio fue de 432 mg/día, la de proteínas de 52 g/día y el consumo energético diario de 1 297 kcal al inicio del estudio. Ochenta

y cuatro por ciento de los pacientes asistieron a las visitas de seguimiento y fueron evaluados para analizar la influencia del programa de intervención. La ingesta de calcio fue de 560 mg en el grupo con intervención comparada con 477 mg en el grupo control luego de 4 meses. A su vez, la ingesta energética en los grupos con intervención y control fue de 1 302 y 1 236 kcal respectivamente; y la ingesta proteica de 53 y 50 g respectivamente en cada grupo. Analizando la cohorte total, sólo se registró un incremento significativo en el consumo de calcio en el grupo que recibió asesoramiento profesional. Este análisis demostró que la intervención profesional con consejos específicos sobre la importancia de una dieta balanceada y una adecuada ingesta de calcio y proteínas permitió modificar los hábitos nutricionales de los pacientes aumentando el consumo de calcio; sin embargo, no tuvo efecto sobre otros nutrientes. Los autores resaltan la necesidad de futuros estudios de mayor duración y análisis clínicos más objetivos para demostrar los efectos a largo plazo de intervenciones dietarias sobre la osteoporosis y otras enfermedades crónicas.

---

## LA UTILIZACION DE AGENTES BIOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA

*Una estrategia posible con doble propósito.*

Vancouver, Canadá. :

Los marcados beneficios de los pacientes en cuanto a su bienestar, calidad de vida y función, y la velocidad de inicio de acción rememoran los inicios del uso de los corticosteroides.

Fuente científica:

[Drugs 64(12):1267-1283, 2004] – aSNC

Autores

Alice Klinkhoff.

La artritis reumatoidea es una enfermedad crónica inflamatoria de etiología multifactorial. La fisiopatología de la enfermedad se caracteriza por la infiltración de las células inmunocompetentes de la sinovial, y la estimulación y proliferación de los fibroblastos sinoviales. Las células T activadas por antígenos infiltran la membrana sinovial, lo que conduce a una serie de eventos como la proliferación sinovial y vascular, la formación de pannus que invade y destruye el hueso y el cartílago. Las erosiones articulares se desarrollan dentro del primer año, en el 30% de los casos y dentro de los dos años en el 70% de los pacientes. Más del 40% de los pacientes con artritis reumatoidea se retiran de la fuerza laboral de la población dentro de los 4 años del diagnóstico. Esto acarrea no sólo pérdida de calidad de vida, sino además mayor mortalidad. El tratamiento convencional de la artritis reumatoidea con las drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DAME) es insatisfactorio. Una minoría de pacientes alcanza el control o la remisión de la patología a largo plazo con una sola DAME y en aquellos con buen control, la mayoría eventualmente discontinúa el tratamiento debido a los efectos adversos o a pérdida de efectividad luego de meses o años. Wolfe y colaboradores informaron que el plazo promedio de discontinuación es a los dos años de la monoterapia con hidroxicloroquina y oro, y a los cinco años con metrotexate. La razón más común para la discontinuación del tratamiento fue la aparición de efectos adversos. Todos los estudios a largo plazo han informado los mismos resultados desalentadores al tener en cuenta la adhesión de los pacientes a los tratamientos. La remisión es poco común, sin importar el tratamiento elegido y debido a que no existe cura, se necesita tratamiento de por vida. La evolución de los DAME convencionales ha sido en dirección de la combinación de DAME, la co-administración de bajas dosis de prednisona, y el inicio precoz del tratamiento. Este abordaje ha sido evaluado en ensayos clínicos controlados y los resultados en términos del control de la enfermedad en pacientes adecuadamente controlados ha mejorado en comparación con el abordaje tradicional de monoterapia con un solo agente DAME. El papel de las

citoquinas pro inflamatorias en la patogénesis y la perpetuación de la sinovitis ha sido demostrado en investigación básica desde finales de 1980 y en los ensayos clínicos desde principios de 1990. Los agentes biológicos son los anticuerpos monoclonales o las formas recombinantes de las moléculas inhibitorias las cuales selectivamente interactúan con moléculas o receptores celulares que afectan el proceso inmune o inflamatorio. En la artritis reumatoidea el etanercept, el infliximab y el adalimumab están actualmente disponibles para actuar con los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleuquina 1 (IL-1) y antagonizar su actividad. Los ensayos han demostrado los beneficios de la monoterapia, a pesar de que los mejores resultados para el control de la enfermedad se ven cuando los agentes biológicos son coadministrados con el metrotexate. El uso de estos agentes en los ensayos clínicos y en la práctica ha originado mejorías en el control de la artritis reumatoidea, y retraso y prevención del daño radiográficamente evidente. Los marcados beneficios de los pacientes en cuanto a su bienestar, calidad de vida y función, y la velocidad de inicio de acción rememoran los inicios del uso de los corticosteroides. Diez años despues del primer ensayo clínico con tratamiento anti TNF, el perfil de efectos adversos está evolucionando e incluye un aumento del riesgo de infecciones asociadas con la supresión inmune, reacciones de inyección e infusión y riesgo de síndromes autoinmunes inducidos por drogas como el lupus eritematoso sistémico. Los autores afirman que si estas drogas llegan a tener un precio razonable, el pronóstico de los individuos respecto del control de la artritis reumatoidea grave será mejor que nunca antes.