

Informes SIIC

COMENTAN RIESGOS Y BENEFICIOS DE LOS INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Revisión de los datos disponibles sobre la terapia adyuvante del cáncer de mama, con receptores hormonales positivos

Jacksonville, EE.UU.:

Los inhibidores de la aromatasa (anastrozole, letrozol y exemestano) son habitualmente bien tolerados, los eventos adversos asociados con su administración pueden ser controlados y su eficacia es superior a la del tamoxifeno para tratar el cáncer de mama con receptores hormonales positivos en estadios iniciales, en las mujeres posmenopáusicas.

Fuente científica:

[**European Journal of Cancer Supplements** 4(9):16-25, Sep 2006] – aSNC

Autores
Perez EA

En el contexto del cáncer de mama con receptores hormonales presentes, en las mujeres posmenopáusicas, los inhibidores de la aromatasa (IA) han comenzado a desplazar gradualmente al tamoxifeno como tratamiento adyuvante. Tales agentes poseen eficacia demostrada y los eventos adversos asociados con los mismos son predecibles y controlables. Ensayos clínicos adicionales, con períodos de seguimiento más prolongados, permitirán conocer en mayor detalle los efectos a largo plazo de esta clase de fármacos.

Los IA de tercera generación (anastrozole, letrozol y exemestano) son gradualmente empleados como tratamiento adyuvante endocrinológico de elección, en reemplazo del tamoxifeno, para tratar el cáncer de mama con receptores hormonales positivos, en estadios iniciales, en las mujeres posmenopáusicas. Ensayos clínicos aleatorizados, de gran tamaño y controlados, han demostrado su eficacia y seguridad, ya que los eventos adversos son bastante predecibles. Algunos de estos últimos se observan también con la administración de tamoxifeno y se relacionan con la carencia de estrógenos, como los trastornos del estado de ánimo y los sofocos. Sin embargo, ese fármaco actúa como agonista estrogénico sobre algunos tejidos, lo cual origina efectos colaterales no presentes con los IA (entre ellos, incremento del riesgo de cáncer de endometrio y de tromboembolia).

Por otra parte, los efectos estrogénicos del tamoxifeno son beneficiosos para ciertos órganos, al proteger a las mujeres posmenopáusicas, por ejemplo, de la pérdida de masa ósea, de la alteración del metabolismo de los lípidos y, posiblemente, de la enfermedad cardiovascular. Los IA carecen de propiedades estrogénicas. Los estudios tempranos sobre la terapia adyuvante, que compararon a los IA con el tamoxifeno, destacaron la probabilidad que las pacientes que reciben agentes de la primera clase presenten hipercolesterolemia, coronariopatía y osteoporosis. Sin embargo, el análisis de los datos de trabajos acerca del tratamiento adyuvante prolongado, en los cuales se compararon letrozol y un placebo, ha revelado que los efectos de los IA sobre el metabolismo lipídico y los vasos coronarios puede reflejar la ausencia del efecto beneficioso del tamoxifeno, en lugar de representar un verdadero evento adverso de los IA. Este hecho destaca la importancia de la elección del fármaco de comparación en los estudios clínicos. Además, se ha propuesto también que las diferencias entre los IA esteroideos y no esteroideos podrían tener

repercusión sobre el perfil de efectos secundarios de los mismos. Por estas razones, se requiere investigación adicional para aclarar los efectos cardiovasculares de esa clase de agentes. La pérdida de masa ósea en las pacientes que reciben tratamiento adyuvante con IA se relaciona con la inhibición prácticamente total de la síntesis de estrógenos producida por tales agentes. La preocupación acerca de las consecuencias de la osteoporosis pueden afectar los deseos de los médicos y de las pacientes de recibir dicho tratamiento, pero trabajos recientes han destacado que la vigilancia estricta de la masa ósea, por lo menos 1 vez al año, y la administración simultánea de bifosfonatos, calcio y vitamina D pueden proteger contra la desmineralización a corto plazo. Los IA son más costosos que el tamoxifeno, pero es posible que los gastos totales del tratamiento se reduzcan debido a la menor recurrencia de la enfermedad y la reducción de ciertos eventos adversos que requieren la intervención del médico. En conclusión, los datos disponibles hasta la fecha han demostrado que los IA son habitualmente bien tolerados, que los eventos adversos asociados con su administración son controlables y que su eficacia es superior cuando se los compara con tamoxifeno para el tratamiento del cáncer de mama con receptores hormonales positivos, en estadios iniciales.

CONCLUYEN SOBRE LA EFICACIA DE LOS FARMACOS PARA ALIVIAR EL DOLOR EN LA ARTROSIS DE RODILLA

Metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego, publicados entre 1966 y 2005

Bergen, Noruega:

Las pruebas respecto del tratamiento a corto plazo del dolor asociado con artrosis de rodilla, indican que la aplicación tópica de antiinflamatorios no esteroides y la inyección intraarticular de esteroides brindan alivio sintomático solo dentro de las 2 primeras semanas de su indicación, y que los fármacos opioides o los antiinflamatorios por vía oral no son más beneficiosos que la administración de un placebo, por lo cual las estrategias terapéuticas habitualmente empleadas en la práctica diaria son poco eficaces.

Fuente científica:

[**European Journal of Pain** 11(2): 125-138, Feb 2007] – aSVC

Autores

Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slørdal L

Las principales conclusiones del presente metaanálisis, acerca de la eficacia a corto plazo de diversas intervenciones farmacológicas para el tratamiento del dolor asociado a artrosis de rodilla son: 1) los trabajos publicados hasta la fecha son, en general, de pequeño tamaño y se limitan al intervalo de las 2 a 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento, 2) los efectos beneficiosos de la medicación, comparados con los de un placebo, no alcanzan el umbral de alivio sintomático suficiente, 3) el paracetamol, el sulfato de glucosamina y el condroitín sulfato no son eficaces para disminuir el dolor durante el primer mes de su indicación.

La gonartrosis es una afección frecuente, caracterizada por dolor e inflamación de la cápsula articular, disminución del rango de movilidad y discapacidad funcional. El dolor constituye el síntoma más incapacitante, y se dispone de diversos medicamentos para su alivio. Todos ellos difieren respecto del lapso para el inicio del efecto y el máximo alivio sintomático posible, factores de consideración tanto para el paciente como para el médico, que debe seleccionar la opción más adecuada.

Los autores de este trabajo se propusieron identificar el intervalo transcurrido hasta el máximo efecto analgésico de cada tratamiento, comparar el tamaño de dicho efecto con el de un placebo y relacionar la efectividad relativa de cada agente terapéutico con los umbrales de significación definidos por los enfermos.

Con tales objetivos, los investigadores realizaron el metaanálisis de los ensayos aleatorizados,

controlados con placebo y con cegamiento, sobre el efecto a corto plazo (4 semanas) de 7 clases de agentes farmacológicos habitualmente usados para aliviar el dolor asociado a artrosis de rodilla: paracetamol, otros AINE por vía oral o de uso tópico, esteroides por vía inyectable, sulfato de glucosamina, condroitín sulfato y opioides.

Se realizó una búsqueda sistemática de los trabajos publicados en las bases de datos electrónicas MEDLINE, EMBASE, PedRo y Cochrane Controlled Trials Register, desde 1966 hasta noviembre de 2005. Se analizaron los datos de 14 060 pacientes, incluidos en 63 estudios. Los participantes tuvieron edad promedio de 63.2 años, refirieron síntomas de 7 años de duración media.

El criterio de valoración principal de los ensayos fue el cambio en la intensidad del dolor articular, dentro de las 4 semanas de tratamiento, de acuerdo con el índice *Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index* (WOMAC) o una escala visual analógica (EVA) de 100 mm.

Para los pacientes con dolor moderado o grave (valor inicial de 64.3 mm a 72.8 mm en la EVA), el tratamiento con opioides o algún AINE fue más eficaz, al compararlo con un placebo, con reducción de 10.5 mm y 10.2 mm, respectivamente, en la EVA examinada entre las 2 y las 4 semanas del inicio de la intervención. Sin embargo, la efectividad de los primeros podría haber sido sobreestimada debido a la elevada tasa de retiros (24% a 50%) y a la notificación de la situación "del mejor de los casos" en los análisis por intención de tratar.

En los individuos con dolor moderado al comienzo del estudio (EVA basal entre 51 mm y 57 mm), el efecto analgésico máximo se observó 1 a 3 semanas después de la inyección intraarticular de esteroides o de la administración tópica de AINE, con descenso de 14.5 mm y 11.6 mm en la EVA, respectivamente.

El paracetamol, el sulfato de glucosamina y el condroitín sulfato lograron cambio en la EVA de solo 4.7 mm o menos, luego de 1 a 4 semanas de tratamiento.

Los análisis para detectar heterogeneidad entre los ensayos indicaron la posibilidad que la máxima eficacia de los AINE de uso tópico resultara subestimada, mientras que aquella de su administración oral pudo sobrevalorarse debido a sesgo de selección de los pacientes.

En resumen, el presente metaanálisis acerca del manejo farmacológico del dolor asociado a la gonartrosis, indica que la inyección intraarticular de esteroides y la administración tópica de AINE ofrecen cierto alivio sintomático dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento, pero ninguna intervención tiene efecto significativo luego del primer mes. La indicación de AINE por vía oral o de opioides reduce el dolor con mínima diferencia respecto del placebo, de manera que las estrategias habitualmente empleadas brindan poco alivio sintomático a corto plazo.

ANALIZAN EL PAPEL DE LOS INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA-2 EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR Y LA INFLAMACION

Estos agentes presentan una menor toxicidad gastrointestinal con respecto a los antiinflamatorios no específicos

Baltimore, EE.UU.:

Los antiinflamatorios no específicos se asocian con un riesgo elevado de hemorragias y trastornos gastrointestinales debido a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa-1. El desarrollo de agentes que inhiben en forma selectiva a la ciclooxigenasa-2 ha permitido reducir la incidencia de los mencionados efectos adversos en pacientes con entidades crónicas inflamatorias o con dolor agudo por dismenorrea.

Fuente científica:

[**Topics in Pain Management** 22(9):1-0, Abr 2007] – aSNC

Autores

Shaya FT, Ke X

Los agentes inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2) parecen ser seguros, aunque su prescripción debe basarse en el criterio del profesional tratante, que deberá evaluar los beneficios relativos esperados en cada caso individual.

Los AINE no específicos inhiben la enzima ciclooxigenasa en sus isoformas 1 y 2. Al respecto, la primera produce prostaglandinas participantes en funciones homeostáticas, mientras que las prostaglandinas producidas por la segunda son mediadoras del dolor y la inflamación. Frente a la aparición de efectos adversos asociados con el empleo de estos agentes, fueron desarrollados los inhibidores selectivos de Cox-2, entre los cuales se incluyen el celecoxib, el rofecoxib y el valdecoxib. El uso de estos agentes selectivos en el tratamiento de la inflamación y el dolor reduce el riesgo de toxicidad gastrointestinal (GI) y de hemorragia observado con el uso de los AINE no específicos.

Después de la introducción de los agentes inhibidores de Cox-2 en el mercado, el consumo de agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE) se ha incrementado. Los usuarios del primer grupo de fármacos tienden a presentar mayor edad que aquellos que consumen AINE inespecíficos, al mismo tiempo que muestran una mayor probabilidad de ser de sexo femenino y raza blanca, con antecedente de trastornos GI previos o uso anterior de drogas antiácidas. De hecho, los pacientes consumidores de inhibidores de Cox-2 presentan con mayor frecuencia múltiples entidades. Los pacientes usuarios de inhibidores de Cox-2 parecen ser más persistentes en su tratamiento que aquellos que consumen AINE no específicos, los cuales muestran una mayor tasa de interrupción de la terapia o de modificación de ésta. Se ha observado que los profesionales especialistas prescriben inhibidores de Cox-2 con mayor frecuencia que los médicos generalistas, al mismo tiempo que tienden a indicar dichos agentes a los pacientes con entidades crónicas. El empleo de los inhibidores de Cox-2 ha sido aprobado para el tratamiento de condiciones inflamatorias crónicas (como la osteoartritis y la artritis reumatoidea) y del dolor agudo en pacientes con dismenorrea. El alivio del dolor y el efecto antiinflamatorio resulta similar al observado con el empleo de los AINE tradicionales. Mientras que el rofecoxib no presenta contraindicaciones específicas, el celecoxib y el valdecoxib están contraindicados en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a las sulfonamidas. A su vez, ciertas situaciones pueden alterar la efectividad del tratamiento, como el embarazo de categoría C, la exacerbación de una enfermedad con respuesta a corticosteroides luego de la interrupción súbita de la administración de éstos, y la anemia.

En general, los AINE son considerados los agentes de primera línea en el tratamiento de la artritis reumatoidea. Sin embargo, en los pacientes que presentan riesgo de efectos adversos GI graves, estos agentes pueden ser reemplazados por inhibidores de Cox-2. Frente a esta misma condición, dichos agentes inhibidores pueden reemplazar a los AINE como tratamiento de segunda línea en los casos de osteoartritis (luego del acetaminofeno).

Los resultados de los datos secundarios de un estudio poblacional anterior no han demostrado un incremento en el riesgo cardiovascular asociado al uso de inhibidores de Cox-2 o AINE. Sin embargo, los autores del presente artículo advierten la existencia de ciertas limitaciones en dicha investigación, como por ejemplo, el sesgo en la selección de pacientes. En general, los hallazgos referidos al riesgo cardiovascular con el uso de inhibidores de Cox-2 han surgido como observaciones secundarias, ya que los ensayos clínicos llevados a cabo fueron diseñados con el objeto de evaluar su toxicidad GI. Hasta el momento, ningún estudio aleatorizado permite determinar la potencial cardiotoxicidad de los mencionados agentes. Los inhibidores de la Cox-2 alivian el dolor y la inflamación en condiciones crónicas, con menor toxicidad GI que la observada frente al uso de AINE inespecíficos. Los resultados de los estudios prospectivos realizados hasta el momento no permiten asegurar que el consumo de dichos inhibidores se asocie con un incremento en el riesgo cardiovascular, aunque aún se recomienda la realización de estudios de seguimiento que permitan identificar los riesgos diferenciales en las distintas poblaciones de pacientes.

DESCRIBEN PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS Y ETIOLOGÍA DEL DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

Revisión de 11 trabajos

Bruselas, Bélgica:

Una importante proporción de pacientes con síndrome de fatiga crónica presentan dolor musculoesquelético crónico que limita la realización de actividades y restringe la participación en éstas. A pesar de que aún no se conocen con certeza las causas de dicho cuadro, se han propuesto varias hipótesis que comprenden el papel de ciertas anomalías hormonales o cerebrales y la infección por parvovirus B19.

Fuente científica:

[*European Journal of Pain* 11(4):377-386, May 2007] – aSNC

Autores

Meeus M, Nijs J, De Meirleir K

El dolor crónico musculoesquelético observado en los pacientes con síndrome de fatiga crónica (SFC) se asocia con la limitación de éstos en la realización de actividades. La etiología de dicho dolor aún es motivo de hipótesis, mientras que los datos actuales relacionados con su tratamiento resultan escasos.

En los pacientes que presentan SFC se observa la presencia de fatiga persistente durante un mínimo de 6 meses, la cual no desaparece con el descanso y determina una reducción notable de la actividad laboral y del ejercicio físico. A su vez, estos pacientes presentan síntomas secundarios, entre los cuales el más frecuente es el dolor muscular y articular. Este dolor es generalizado cuando afecta los lados derecho e izquierdo del cuerpo y tanto por encima como por debajo de la cintura, con presencia de dolor de tipo axial. Al respecto, los resultados de estudios previos han demostrado la existencia de una correlación significativa entre la intensidad del dolor y las limitaciones en la actividad. En general, el dolor y las molestias comprometen la integridad física, social y psicológica del individuo afectado, con compromiso de los campos laboral y socioeconómico. Los autores del presente trabajo llevaron a cabo una revisión de los trabajos publicados entre los años 1972 y 2004 con relación al dolor musculoesquelético crónico observado en los pacientes con SFC.

La búsqueda se llevó a cabo en diferentes bases informáticas de trabajos científicos a través de una serie de palabras clave. Los trabajos incluidos comprendían pacientes con diagnóstico de SFC en quienes se analizaba el concepto de dolor musculoesquelético y cuyos títulos debían incluir las

palabras "dolor", "nocicepción", "artralgia" o "mialgia" junto con "SFC". Al respecto, se identificaron 11 artículos que cumplían los criterios de inclusión. Los trabajos seleccionados comprendían 2 informes de caso, 1 artículo de hipótesis, 1 ensayo clínico, 1 revisión, 1 estudio prospectivo y 5 investigaciones de diseño transversal.

El 94% de los pacientes con SFC presentan dolores musculares, mientras que el 84% presentan dolores articulares. Las localizaciones más frecuentes del dolor parecen ser el cuello y la nalga derecha (44%), seguidas de la región superior del tórax, la pantorrilla derecha y la zona lumbar (40%). El dolor crónico parece ser la causa de hasta el 33.6% de la limitación en las actividades y de la restricción en la participación por parte de los pacientes con SFC. De esta manera, el dolor podría producir mayor grado de discapacidad de la fatiga propiamente dicha. Los pacientes con SFC presentan un empeoramiento de los síntomas luego de la realización de ejercicios que previamente eran bien tolerados, lo cual podría indicar la existencia de una disfunción asociada con el mecanismo central anti-nociceptivo. Entre las posibles causas mencionadas de dolor en el SFC, se ha sugerido la presencia de niveles anormalmente bajos de corticotrofina, con afectación de la función de varios sistemas biológicos involucrados en el control del dolor. También se sugiere el papel de anomalías cerebrales y del agente parvovirus B19, mientras que otros investigadores han sugerido que el SFC podría comprender una representación somática de la depresión. El estudio de los patrones de sueño de pacientes con SFC ha demostrado que en éstos existe una mayor dificultad para conciliar el sueño con respecto a los individuos sin dicha entidad, con menor eficiencia del sueño y menor sueño de tipo REM (sigla en inglés por "movimientos oculares rápidos"). Un grupo de autores propuso el papel de la sensibilización de las vías centrales del dolor, con participación del óxido nítrico en la percepción de dolor crónico generalizado. Con respecto al tratamiento del dolor en los pacientes con SFC, el conocimiento actual resulta limitado. Los resultados de un estudio que analizaba los efectos de la vacuna de toxoide de *Staphylococcus* demostraron que ésta producía una mejoría clínica general significativa, aunque la reducción de la gravedad del dolor no alcanzó importancia estadística.

Han sido propuestas numerosas hipótesis que podrían explicar la presencia de dolor crónico musculoesquelético en los pacientes con SFC, aunque hasta el momento ninguna de éstas ha sido sometida al estudio experimental.

ANALIZAN LA EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA DE EJERCICIOS EN EL MANEJO FISIOTERAPICO DE DIVERSAS PATOLOGIAS

Revisión de 38 trabajos publicados entre los años 2002 y 2005

Melbourne, Australia:

En pacientes con entidades neurológicas, cardiopulmonares, musculoesqueléticas o reumáticas que requieren tratamiento fisioterápico, la implementación de un programa de ejercicio parece ser beneficiosa. Sin embargo, la evidencia científica referida a dichos beneficios resulta más fuerte con respecto a ciertas patologías, como la esclerosis múltiple o la insuficiencia cardíaca crónica, en relación con otras como las fracturas o la enfermedad de Parkinson.

Fuente científica:

[**Australian Journal of Physiotherapy** 53(1):7-16, 2007] – aSNC

Autores

Taylor NF, Dodd KJ, Shields N, Bruder A

La terapia de ejercicios resulta efectiva en la práctica fisioterápica implementada en el manejo de diversos trastornos del movimiento.

Los profesionales de la fisioterapia emplean diversos mecanismos en el tratamiento de los trastornos de movilidad. Los resultados de una revisión previa publicada en el año 2005 han demostrado que la indicación de ejercicio como parte de dicha terapia resulta beneficiosa en los

pacientes con variadas condiciones crónicas. Sin embargo, dicho trabajo incluyó el análisis de aquellos realizados en forma previa al año 2002. Debido a que desde aquel momento se han publicado numerosos trabajos referidos al mismo tema, con inclusión de investigaciones aleatorizadas y controladas, los autores del presente estudio llevaron a cabo una nueva revisión, en la cual se incluyeron los trabajos publicados en forma reciente, durante el período comprendido entre los años 2002 y 2005.

La búsqueda se realizó en diferentes bases informáticas de trabajos científicos a través de un conjunto de palabras claves. El objetivo fue analizar aquellas revisiones sistemáticas publicadas durante el período previamente mencionado y en las cuales se evaluara la efectividad de la terapia de ejercicios como parte de la práctica fisioterápica en el área neurológica, musculoesquelética, cardiopulmonar u otras. A través de un sistema de clasificación, similar al empleado en la revisión anterior, se determinó el nivel de evidencia aportado por cada trabajo. De esta manera, la clasificación incluía 4 grados, desde el grado "negativo", que comprendía a aquellos en los cuales se demostraba que el ejercicio era nocivo o menos efectivo que otras terapias, hasta el grado "++", que incluía a los estudios que aportaban indicios científicos fuertes o claros acerca de la efectividad de dicha intervención.

El análisis final incluyó 38 revisiones sistemáticas. De éstas, 6 correspondían a la evaluación de la terapia de ejercicios en el área neurológica, mientras que 20 comprendían investigaciones referidas a las áreas musculoesquelética, espinal, periférica o reumática, 6 correspondían al manejo de pacientes con trastornos cardiopulmonares y 6, a otras. Dentro de las primeras, las conclusiones aportaron una evidencia científica limitada (grado "+") referida a los beneficios de la terapia de ejercicios en pacientes con accidente cerebrovascular, parálisis cerebral o enfermedad de Parkinson, mientras que se observaron indicios fuertes con respecto a la mejoría de la fuerza muscular y la movilidad en los pacientes con esclerosis múltiple. A su vez, otra revisión aportó evidencia de grado "+" con respecto a la reducción de la debilidad muscular en pacientes con neuropatía de Charcot-Marie-Tooth. Por su parte, los indicios científicos relacionados con el efecto de la terapia de ejercicio en pacientes con osteoartritis de la rodilla resultaron de grado "++", mientras que la evidencia resultó más limitada con relación a su efecto en pacientes con espondilitis anquilosante. La terapia de ejercicios también resultó efectiva en el dolor lumbar subagudo y crónico posterior a la cirugía de disco, aunque esto no se observó con respecto al dolor agudo. La evidencia relacionada con el beneficio del ejercicio en pacientes con fractura de cuello de fémur o húmero fue de grado "+", mientras que los indicios fueron insuficientes para asegurar o refutar la efectividad de la intervención (grado "0") en el manejo de la fractura de muñeca. Con respecto a la terapia de pacientes con condiciones cardiopulmonares, la evidencia fue de grado "++" en la reducción de la mortalidad y el aumento de la capacidad de ejercicio de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable. La evidencia también fue fuerte con respecto a los pacientes con enfermedad coronaria, claudicación intremite y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los resultados de la presente revisión demuestran que en la práctica fisioterápica, la implementación de un programa de ejercicios es beneficiosa en una variedad de condiciones tanto neurológicas como cardiopulmonares, musculoesqueléticas y reumáticas. Al respecto, el grado de evidencia científica referida a dicho beneficio varía con relación a los diferentes trastornos; al respecto, ésta parece ser fuerte y clara con respecto al manejo de pacientes con esclerosis múltiple u osteoartritis, mientras que resulta más limitada o moderada con relación a otros cuadros como los accidentes cerebrovasculares, la parálisis cerebral o las fracturas.