



Volumen 10, Número 3, Mayo, 2004

Resúmenes SIIC

● **COMPARAN EL EFECTO HIPOCOLESTEROLEMICO DE ROSUVASTATIN Y ATORVASTATIN**

Ohio, EE.UU.

En pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, rosuvastatín se asocia con cambios más importantes en las distintas fracciones de lípidos. Así, un porcentaje mayor de enfermos logra los niveles que establecen las recomendaciones vigentes.

American Journal of Cardiology 92:1287-1293, Dic 2003

Autores:

Stein EA, Struff K, Southworth H y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Metabolic and Atherosclerosis Research Center, Cincinnati, Ohio, EE.UU.

Título original:

[Comparison of Rosuvastatin versus Atorvastatin in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia]

Título en castellano:

Comparación de Rosuvastatín y Atorvastatín en Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota

Introducción

Rosuvastatín, señalan los autores, es una nueva estatina que reduce considerablemente el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) en un 65% de los pacientes con hipercolesterolemia primaria leve o moderada. En este trabajo, los autores comunican los resultados de una investigación de 18 semanas en la cual los enfermos con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH) fueron asignados a recibir 80 mg de rosuvastatín o atorvastatín (Ros80 y Ator80), respectivamente.

Métodos

En forma aleatorizada, a doble ciego y en paralelo se reclutaron pacientes con HFH de 58 centros, desde 1999 a 2000. El estudio abarcó 623 enfermos, 436 de los cuales recibieron Ros80 mientras que 187 fueron tratados con Ator80. Inicialmente los pacientes interrumpieron la medicación hipocolesterolemica y siguieron durante 6 semanas la dieta del *National Cholesterol Education Program* (NCEP), cuyo cumplimiento se determinó con el *Eating Pattern Assessment Tool* (EPAT). Los pacientes seleccionados comenzaron a recibir 20 mg de cada una de las estatinas durante las primeras 6 semanas. La dosis se duplicó en las 12 semanas restantes. Al finalizarse las 18 semanas del estudio a doble ciego, 533 de los 623 individuos evaluados eligieron seguir con rosuvastatín, en dosis de 80 mg diarios. La HFH (alteración genética frecuente, con una incidencia estimada de 1 en 500 personas en los Estados Unidos) se definió por estudio genético (defecto en el gen de LDL) o por parámetros clínicos: LDLc superior a los 190 mg/dl o colesterol total de 290 mg/dl o más. Además debían estar presentes una o más de las siguientes características: xantomas tendinosos en el enfermo o parientes de primer o segundo orden; hipercolesterolemia familiar en parientes cercanos, LDLc o colesterol elevado en familiares y antecedente de infarto de miocardio en un pariente antes de los 55 años. En 12 pacientes, la HFH no pudo confirmarse sobre la base de estos

criterios. La asignación al tratamiento requería que el LDLc fuese en las distintas valoraciones de 220 a 500 mg/dl en promedio; que los triglicéridos estuviesen por debajo de los 400 mg/dl y que el puntaje en la sección I de la EPAT fuese de 28 puntos o menos. Se excluyeron pacientes con alteraciones hepáticas, enfermedad arterial en actividad en los tres meses anteriores al estudio (intervención coronaria, accidente cerebrovascular, angina inestable o infarto de miocardio); hipertensión no controlada, hipotiroidismo o tratamiento con otras drogas que afectan el nivel de lípidos. Se determinaron en plasma las concentraciones de LDLc, colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), triglicéridos y apolipoproteínas (apo). También se analizó el nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR).

Resultados

Las características basales fueron comparables en los pacientes de ambos grupos. Rosuvastatín se asoció con descenso más importante del LDLc y de otras variables lipídicas. A las 18 semanas, el nivel de LDL descendió en un 57.9% y 50.4% en los sujetos asignados a Ros80 y Ator80, respectivamente ($p < 0.001$). La misma diferencia se produjo en los controles de las 6 y 12 semanas ($p < 0.001$ en las dos oportunidades). Al cabo de las 18 semanas del estudio, Ros80 se acompañó de un descenso mayor del colesterol total. A la sexta semana se produjo un ascenso más importante en la concentración de HDLc en los individuos del grupo Ros80. La diferencia se acentuó en las semanas siguientes porque el incremento de esta fracción de lípidos en los sujetos tratados con Ator80 descendió de 5.3% en la semana 6 a 2.9% en la semana 18. En cambio, en los enfermos que recibieron Ros80, la diferencia en el HDLc aumentó de 11.7% en la sexta semana a 12.4% al final del estudio. Los triglicéridos descendieron en forma sustancial en ambos grupos, sin diferencias significativas entre ellos en ninguno de los momentos de evaluación. El tratamiento con Ros80 se acompañó de modificaciones más marcadas en el nivel de apo B (- 50.2% *versus* -44.4%; $p < 0.001$) a las 18 semanas. Asimismo, la concentración de apo A-I aumentó 5.9% en los pacientes tratados con Ros80 y 2.3% en los individuos del grupo Ator80 ($p < 0.001$). Los cocientes de lipoproteínas aterogénicas *versus* antitrombóticas se redujeron más notablemente con Ros80 en todos los momentos de análisis. En cada una de las categorías de riesgo según el NCEP *Adult Treatment Panel III*, los niveles de inicio del LDLc fueron comparables en todos los participantes. Sin embargo, el porcentaje de individuos que lograron las cifras deseadas de LDLc fue significativamente más alto entre los tratados con Ros80, para todas las categorías de riesgo y en todos los momentos de evaluación. La concentración promedio de hs-PCR descendió en todos los pacientes. En sujetos asignados a Ros80 se registró una disminución de 1.70 mg/l en forma basal a 1 mg/l en la semana 18. En el grupo de Ator80, la hs-PCR disminuyó de 1.85 a 1 mg/l. Ambas estatinas fueron bien toleradas. Ocurrieron efectos adversos en el 62% y 66% de los pacientes asignados a Ros80 y Ator80, respectivamente. No obstante, sólo 22% y 25% en igual orden fue atribuible a la terapia hipocolesterolémica. Las manifestaciones secundarias presentes en más del 2% de los enfermos fueron dolor abdominal, cefalea, hipertonía, insomnio, mialgias y náuseas. La mayoría fue de intensidad leve o moderada. Los efectos adversos no se relacionaron con los incrementos de la dosis o con la duración del tratamiento. En el 4% y 3% de los pacientes tratados con Ros80 y Ator80, respectivamente, los efectos secundarios obligaron a interrumpir la terapia (sólo un 3% y un 2% fueron atribuidos al tratamiento). Las náuseas, mialgias y astenia fueron los eventos adversos que más comúnmente motivaron la interrupción del protocolo (4 pacientes en total). En 7 enfermos asignados a Ros80 (2%) y 3 de los tratados con Ator80 (2%) hubo efectos adversos graves pero ninguno de ellos fue relacionado con la terapia. Se produjeron aumentos clínicamente relevantes de la alanina aminotransferasa (más de 3 veces por encima del valor normal en dos ocasiones o más separadas por 4 a 10 días) en menos del 1% de los sujetos que recibieron Ros80 y Ator80 ($n: 2$ y 1 , respectivamente). No hubo en cambio elevaciones clínicas sustanciales en el nivel de creatinquinasa (más de 10 veces por encima de su valor normal y síntomas musculares). La incidencia de mialgias fue del 5% en los dos grupos. Cuatro enfermos medicados con Ros80 y tres de los tratados con Ator80 mostraron cambios clínicamente relevantes en el electrocardiograma pero en ningún caso se consideraron provocados por el tratamiento.

Discusión

En este estudio, todas las dosis de rosuvastatín (20 mg, 40 mg y 80 mg) se asociaron con descensos más notorios en el nivel de LDLc en comparación con iguales dosis de atorvastatín. La primera produjo cambios más importantes en todas las fracciones lipídicas, con excepción de los triglicéridos. Sin embargo, añaden los especialistas, este hallazgo es difícil de interpretar en una población con concentración normal de triglicéridos, tal como la evaluada en este trabajo. Aún debe

evaluarse si el mayor incremento en la concentración de HDLc observado en relación con rosuvastatín tiene consecuencias clínicas favorables. Esta investigación fue la primera en considerar como parámetro de evolución al nivel de la hs-PCR pero su significado clínico también requiere más estudio. En este trabajo a corto plazo, el rosuvastatín y el atorvastatín se toleraron bien, con una incidencia similar de efectos adversos. Hubo elevación asintomática de la alanina aminotrasferasa en 3 individuos (2 con Ros80 y 1 con Ator80) pero no se registró ningún caso de complejo sintomático hepático (ictericia, disfunción hepática, anormalidad de las pruebas funcionales con náuseas o sin ellas o prurito). Tampoco hubo aumento de la creatinquinasa ni casos de miopatía. Tres de los 533 individuos (0.6%) que continuaron con la fase abierta de la investigación de 2 años con Ros80 (equivalente a 900 paciente/años de exposición) presentaron miopatía inexplicada con síntomas musculares y aumento de la creatinquinasa más de 10 veces por encima de los valores normales, que desaparecieron sin complicaciones luego de interrumpir el tratamiento. En dos enfermos adicionales se produjo aumento enzimático marcado en asociación con ejercicio extremo. La alteración desapareció sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Aunque se sabe que los criterios de riesgo Framingham y del NCEP *Adult Treatment Panel III* no son apropiados en el caso de HFH fue significativo el hecho de que casi 24% de los enfermos asignados a Ros80, con enfermedad coronaria preexistente, alcanzaron valores por debajo de 100 mg/dl. En forma similar, el 17% de los que recibieron 40 mg de la estatina lograron este objetivo, el cual sólo se alcanzó en el 4% de los asignados a Ator80. Por lo tanto, concluyen los autores, el rosuvastatín aun en dosis de 40 mg diarios se asocia con ventajas importantes en el tratamiento de enfermos con HFH.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes estatinas se asocia con mayor descenso del colesterol de lipoproteínas de baja densidad en sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigota?

- A. *Rosuvastatín.*
- B. *Atorvastatín.*
- C. *Todas por igual.*
- D. *Depende del nivel de hipercolesterolemia.*

[Respuesta Correcta](#)

● LA DIETA REDUCE LA MORTALIDAD TARDIA EN HOMBRES SANOS CON HIPERLIPIDEMIA

Oslo, Noruega

Los resultados de este ensayo indican que la intervención dietaria estudiada durante 5 años redujo significativamente la mortalidad tardía en hombres sanos de mediana edad con hiperlipidemia.

Journal of Internal Medicine 255:68-73, 2004

Autores:

Hjerkinn E, Sandvik L, Hjermmann I y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Research Forum, Competence Center for Clinical Research and Department of Preventive Cardiology, Ullevaal University Hospital, Oslo, Noruega.

Título original:

[Effect of Diet Intervention on Long-Term Mortality in Healthy Middle-Aged Men with Combined Hyperlipidaemia]

Título en castellano:

Efecto de la Dieta sobre la Mortalidad a Largo Plazo en Hombres Sanos de Edad Media con Hiperlipidemia

Introducción

En general, comentan los autores, se piensa que las mayores causas de morbilidad y mortalidad, tales como las neoplasias y las enfermedades cardiovasculares, están influenciadas por los hábitos dietarios. En las investigaciones llevadas a cabo en el campo de las dietas, la morbilidad y la mortalidad se han basado principalmente en los estudios de observación de los patrones dietarios y de los eventos clínicos subsecuentes. Los estados de enfermedad aterotrombótica son causas mayores de morbilidad y mortalidad cardiovascular, y además de los factores de riesgo tradicionales tales como el colesterol, el hábito de fumar y la hipertensión, existe un aumento de evidencias que indican que el nivel de los triglicéridos séricos no es solamente un marcador de enfermedad coronaria, sino que también constituye un factor independiente de riesgo. Se han llevado a cabo escasos estudios de prevención primaria en individuos de alto riesgo con hipertrigliceridemia que evalúen la acción de la dieta sobre los eventos cardiovasculares, y si bien los ensayos con agentes reductores de los triglicéridos han sido esperanzadores para reducir los objetivos cardiovasculares de evaluación primaria, los mecanismos subyacentes a esos efectos beneficiosos permanecen desconocidos. Dentro del estudio de Oslo basado en la intervención sobre el hábito de fumar y el control de la dieta efectuado entre 1 232 individuos, un subgrupo de 104 hombres cuyos valores de colesterol y triglicéridos estaban por encima de 6.45 y 2.55 mmol/l respectivamente, se seleccionó inicialmente por presentar hiperlipidemia combinada y sus miembros fueron estudiados separadamente. Material y métodos Los individuos participantes en el presente ensayo fueron reclutados del estudio original de Oslo, con edades entre 40 y 49 años entre 1972 y 1975, que fueron invitados para un examen que incluyó determinaciones antropométricas y muestras de sangre para colesterol total, triglicéridos y glucosa. El presente subgrupo de 104 individuos fue seleccionado en 1972 sobre la base de presentar hipertrigliceridemia, con triglicéridos en ayunas > 2.5 mmol/l. Cincuenta y cinco de los participantes fueron aleatorizados en el grupo con intervención dietaria y 49 en el grupo control. Luego de 14 horas de ayuno, se extrajo sangre para determinación de glucosa, colesterol total y triglicéridos. El consejo dietario individual se basó en un cuestionario alimentario, en el peso corporal, y en los valores de colesterol sérico y de triglicéridos en el curso de una entrevista de 30 minutos. Para todos los individuos con peso normal y con sobrepeso e hiperlipidemia, se recomendó la reducción de la ingesta energética (fundamentalmente disminuyendo el azúcar, el alcohol y las grasas), además de la reducción de las grasas saturadas y un leve incremento en el consumo de grasas poliinsaturadas. Más específicamente, se les aconsejó a los participantes consumir más pescado y carnes magras, junto con papas y vegetales durante las principales

comidas. El aceite poliinsaturado se debía utilizar para cocinar, hornear y para las salsas, mientras que se aconsejaron frutas como postres. También se recomendó pan enriquecido en fibras con ausencia total o con una fina capa de margarina con bajo contenido en grasas altamente poliinsaturadas, y se sugirió emplear leche descremada y no ingerir más de 1 huevo por semana. El período de intervención se prolongó durante 5 años, con examen de seguimiento cada 6 meses. El tiempo total de observación fue de 24 años, y el último día fue el 1 de diciembre de 1997. Para evaluar la influencia de los variados factores sobre la mortalidad se utilizó un modelo de regresión de Cox, y los resultados fueron presentados como riesgos relativos. Los valores de $p < 0.05$ en 2 dimensiones fueron considerados como estadísticamente significativos.

Resultados

El presente subgrupo, señalan los autores, representa una observación de 2 264 individuos por año, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La acción basada en los consejos sobre los hábitos alimentarios produjo cambios en varios factores de riesgo. La evaluación de los lípidos séricos luego del período de intervención de 5 años, mostró mayor reducción del colesterol total y de los triglicéridos en ayunas en el grupo de intervención, en comparación con el grupo control. Además, se observó reducción altamente significativa del índice de masa corporal en el grupo con intervención. Con respecto al hábito de fumar, todos los individuos lo abandonaron, aunque no se observaron diferencias entre los grupos. Cuando cada factor de riesgo fue analizado separadamente en la muestra global del estudio, ninguno de los cambios observados se relacionó significativamente con la mortalidad tardía. Luego de 24 años, 33 hombres habían fallecido, entre ellos 17 por causas cardiovasculares. En el grupo con intervención dietaria fallecieron 12 de los 55 individuos, en comparación con 21 en el grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En los análisis univariados, la mortalidad fue 51% inferior en el grupo con intervención dietaria, en comparación con los controles. Entre los individuos inicialmente no fumadores, la mortalidad fue 60% menor que entre los fumadores. El efecto de la mortalidad aparece luego de aproximadamente 12 años y continúa incrementándose posteriormente. Además, la edad > 45 años en las determinaciones basales fue elemento predictivo de mortalidad tardía. El efecto de la intervención dietaria permaneció siendo significativo en los análisis de regresión de Cox luego de ajustarse de acuerdo a la edad, mientras que el efecto del tabaquismo en los análisis multivariados perdió su significación estadística cuando se ajustó de acuerdo a la intervención dietaria y a la edad. Cuando se incorporaron los triglicéridos en ayunas en los análisis de regresión en lugar de la edad, se mantuvo la significación estadística para la intervención dietaria.

Discusión

En el presente subanálisis se demostró reducción a largo plazo de la mortalidad luego de los 5 años iniciales de la intervención dietaria, en hombres sanos de mediana edad con hiperlipidemia. La disminución fue estadísticamente significativa también luego de ser ajustados los valores para la edad y el hábito de fumar. Estos resultados sugieren que los cambios dietarios son más autosustentables, mientras que el abandono del tabaquismo lo es menos, y puede requerir intervención continua. Debería enfatizarse, dicen los autores, que la reducción sustancial de la mortalidad en el grupo con intervención *versus* el grupo control, fue similar a la disminución observada entre los no fumadores *versus* los fumadores en los análisis univariados. En el estudio original de Oslo que incluyó a 1 232 individuos, la intervención dietaria durante 5 años continuó estando asociada con mortalidad disminuida hasta aproximadamente luego de 15 años, aunque este efecto perdió significación estadística. De todas maneras, es destacable que dicho efecto de la intervención dietaria de 5 años sobre la mortalidad en el presente subgrupo de 104 individuos preseleccionados con hiperlipidemia continúe siendo evidente luego de 24 años. Inicialmente, se sugirió que la reducción de la mortalidad estaría relacionada con el efecto de la intervención dietaria sobre la hipertrigliceridemia en este subgrupo, y en esta población se había encontrado previamente que los valores basales de triglicéridos eran predictivos de mortalidad tardía. En el presente ensayo se obtuvieron reducciones estadísticamente significativas del índice de masa corporal, de los valores de colesterol total y de los triglicéridos, en el grupo con 5 años de intervención dietaria. Los cambios en el colesterol y en dicho índice de masa corporal probablemente hayan contribuido a la reducción de la mortalidad tardía, lo que estaría de acuerdo con lo informado en estudios previos. En el presente ensayo, ningún factor de riesgo aislado se asoció estadísticamente con la mortalidad tardía, por lo que dicho efecto estaría relacionado en su mayor parte con la acción combinada de esos cambios. Se pensó que habían sido de importancia

para los presentes resultados, los consejos sobre la disminución de la ingesta energética y el consumo de pescado, grasas poliinsaturadas y pan enriquecido en fibras. El incremento de las fibras en la dieta disminuye los triglicéridos, reduce los valores de colesterol total y produce mejor control de la glucemia. Debido a que la intervención dietaria altera una cantidad de factores de riesgo simultáneamente, no es posible diseñar un estudio dietario evaluando solamente el descenso de los triglicéridos en relación con el riesgo de mortalidad cardiovascular. La mortalidad del 33% en la presente población es considerada más alta que la esperada a los 24 años, en comparación con una cohorte ocupacional sana de igual edad de Oslo, Noruega. El índice de muertes en el grupo con intervención dietaria luego de 24 años fue del 22%, el mismo que el esperado en una población de bajo riesgo, en comparación con el 43% en el grupo control. Por lo tanto, los datos confirman el efecto beneficioso de una dieta hipocalórica y escasa en grasas saturadas, tal como se ha señalado en otros estudios. Estos resultados deberían apoyar, comentan los autores, la idea de que la mayoría de los individuos siguieron las recomendaciones para la dieta en un período de largo plazo. El presente ensayo sugiere que la adopción y la aceptación de nuevos hábitos dietarios es posible, demostrando que la instrucción del paciente y de la familia, y su vigilancia, fueron llevadas a cabo correctamente. Además, un punto fundamental es probablemente la identificación de individuos de alto riesgo antes de que se manifieste la enfermedad cardiovascular. Tomados en su conjunto, los resultados del presente ensayo demuestran que la restricción de las calorías totales y de las grasas saturadas de la dieta es posible y efectiva en el largo plazo en hombres sanos con hiperlipidemia, y que dichas acciones tienen impacto significativo sobre la mortalidad tardía.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes factores es causa de morbilidad y mortalidad cardiovascular?

- A. Nivel de colesterol.**
- B. Tabaquismo.**
- C. Hipertensión.**
- D. Todos los anteriores.**

[Respuesta Correcta](#)

● IMPACTO ECONOMICO Y PERSONAL DE LA INCONTINENCIA URINARIA Y FECAL

Oklahoma City, EE.UU.

Se necesitan estudios metodológicos que documenten el impacto económico y personal de la incontinencia esfinteriana y fecal, a fin de desarrollar guías para la asignación de recursos en la atención de los pacientes.

Gastroenterology 126(Supl. 1):8-13, Ene 2004

Autores:

Miner PB

Institución/es participante/s en la investigación:

Oklahoma Foundation for Digestive Research, Oklahoma City, EE.UU.

Título original:

[Economic and Personal Impact of Fecal and Urinary Incontinence]

Título en castellano:

Análisis del Impacto Económico y Personal de la Incontinencia Urinaria y Fecal

Introducción

El fracaso en el control de la eliminación de orina y materia fecal es causa de importante estrés psicológico y grandes consecuencias económicas. La incontinencia urinaria es un problema frecuente pero con diferentes grados de complejidad; su diagnóstico diferencial es difícil. La incontinencia puede ser debida al compromiso de los músculos del piso pelviano debido a la rotura accidental o quirúrgica de los músculos esfinterianos del canal anal, a alteraciones neurológicas secundarias a lesiones suprasacrales de la médula espinal o de las raíces sacras, o por trastornos de la función colónica o rectal relacionados con alteraciones endocrinas, activación inmunológica de la mucosa o inflamación. La incontinencia fecal incluye un amplio espectro, desde anomalías involuntarias reconocidas por la persona, como el pasaje de gases, líquido o heces sólidas (incontinencia de urgencia), hasta la pérdida no reconocida de moco, líquidos o materia fecal (incontinencia pasiva). La intensidad de la sensación relacionada con la defecación y el volumen de la materia fecal ayudan a delinear la etiología; sin embargo, la gran variedad de etiologías involucradas y la dificultad para definir sus causas con precisión hacen que las soluciones terapéuticas sean difíciles de evaluar, lo que complica la interpretación de las consecuencias económicas. El impacto en la vida personal en relación con este trastorno es profundo, ya que muchos pacientes se alejan del contacto social y permanecen confinados a los sanitarios, en un intento para minimizar los episodios de incontinencia. Aunque existen datos acerca de la incontinencia urinaria, la mayoría de la información disponible sobre la incontinencia fecal proviene de pocos estudios que son vulnerables desde el punto de vista metodológico y de la experiencia clínica con pacientes con este trastorno. Los estudios disponibles generalmente se centran en una parte estrecha del problema que no puede ser extrapolada a toda la población con esta patología.

Impacto económico de la incontinencia

Los costos de atención de la salud pueden clasificarse como directos o indirectos. Los directos son aquellos relacionados con la entrega o recepción de tratamientos e incluyen los honorarios de los facultativos, de los hospitales, los costos para los medicamentos y los costos en el transporte para obtener atención. Los costos indirectos son aquellos relacionados con el individuo y con la sociedad derivados del ausentismo laboral, disminución del desempeño en sus tareas laborales y cambios en su trabajo secundarios a problemas en la salud (por ejemplo, la asignación hacia un puesto con menor ingreso monetario para evitar contacto con el público, lo que puede ocurrir como resultado de la incontinencia). Algunos economistas también realizan una estimación de los costos asociados con los tratamientos de las secuelas, que constituyen de esta forma los costos consiguientes. El

estudio más reciente y exhaustivo estimó en 16 300 millones de dólares el costo de atención directa anual en 1995 relacionado con la incontinencia urinaria en los EE.UU. Existen muy pocos datos disponibles acerca de los costos directos para el tratamiento de la incontinencia urinaria. Un estudio realizado en un centro quirúrgico uroginecológico de referencia, con 63 pacientes con incontinencia fecal secundaria a traumatismo obstétrico, estimó que los costos promedio de por vida para tratamiento y seguimiento fueron de 17 166 dólares por paciente. Sin embargo, resulta difícil extrapolar estos costos a la población general por varias razones. Es probable que los costos reales para el tratamiento de esta patología sean considerablemente más altos. En un estudio canadiense, el costo estimado para tratar y manejar las incontinencias fecales y urinarias en un hogar de ancianos en 1992 fue de 9 771 dólares por paciente-año. Debe notarse que las estimaciones de los costos en estos hogares incorporan en forma adicional el costo del tratamiento de la incontinencia urinaria, ya que estos dos tipos de incontinencia ocurren habitualmente en forma conjunta y pueden requerir estrategias de manejo similares. Las pruebas diagnósticas para la evaluación de pacientes con incontinencia fecal no son costosas. La más común es la manometría anorrectal, pero aunque se halla disponible en muchas instituciones de alta complejidad con equipos de estudio de la motilidad gastrointestinal, la experiencia y habilidad verdaderas en el diagnóstico y tratamiento no son fácilmente asequibles. El costo de la incontinencia fecal y urinaria en pacientes hospitalizados es más difícil de determinar. Algunos de los costos pueden ser extrapolados a partir de la información obtenida de la población residente en centros de atención, pero en los pacientes que se hallan en áreas de internación críticas, los costos directos pueden perderse; por ejemplo, un paciente que recibe tratamiento en un área de cuidados intensivos neurológicos por una lesión de la médula espinal. El gasto en el personal para mantener la higiene adecuada, así como el uso de pañales descartables, protectores impermeables para las camas y otras provisiones es trivial al ser comparado con el costo enorme de la atención de la salud en estos pacientes. Al considerar la magnitud del costo de la incontinencia fecal y urinaria en enfermos residentes de centros de cuidado es importante tener en cuenta los costos directos e indirectos. Un informe de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estimó que en 1999, 1.6 millón de personas residían en instituciones de cuidado, cuya estadía promedio era de 892.4 días (casi dos años y medio), 48.7% de los individuos tenían dificultades en el control de sus esfínteres, mientras que 12.8% presentaban sólo incontinencia urinaria y 1.9%, incontinencia fecal. Este mismo informe realizó una estimación del gasto promedio diario en estos pacientes, que fue de 115.91 dólares.

Costos indirectos de la incontinencia

Los costos indirectos asociados con la incontinencia urinaria y fecal no se conocen pero se cree que son elevados. El impacto económico indirecto incluye el pago de los reclamos por incapacidad para los pacientes con incontinencia, quienes no son capaces de seguir trabajando, y por los salarios perdidos relacionados con el retiro o jubilación prematuros. También debe considerarse la pérdida de los ingresos en miembros de la familia o amigos, los que deben dejar sus trabajos para ayudar a los pacientes incontinentes. En resumen, el costo económico de la incontinencia es enorme pero la cifra exacta sobre individuos, familia y recursos de los países es difícil de determinar con exactitud.

Impacto personal de la incontinencia

La asociación entre la incontinencia urinaria y los síntomas de depresión está bien establecida. Sin embargo, los estudios han sido limitados con respecto a la representación por sexo y edad, por lo cual resulta difícil extrapolarlos a la población general con incontinencia. En un estudio poblacional que incluyó 5 701 mujeres con edades comprendidas entre los 50 y los 69 años, se encontró que era 80% más probable que las mujeres con incontinencia urinaria grave experimentasen depresión significativa. También está bien documentada la asociación de la incontinencia urinaria con la ansiedad. En el estudio más definitorio se halló que la incontinencia urinaria se asoció con un aumento de 50% en el riesgo para síntomas de ansiedad tanto en hombres como en mujeres. Se cree que el impacto psicológico provocado por la incontinencia fecal es mayor que el relacionado con la urinaria, aunque son pocos los estudios que lo evaluaron.

Calidad de vida

Aunque el impacto personal de la incontinencia sea evidente, la aplicación de la ciencia para cuantificarlo ha probado ser más dificultosa. Sobre la base de una escala designada específicamente para la incontinencia urinaria en un grupo de 218 mujeres, éstas mostraron

mayor vergüenza, mayor tendencia a evitar el contacto social y distrés psicosocial. La incontinencia fecal también se asoció con un deterioro en la calidad de vida en escalas estandarizadas, y sus aspectos psicológicos vinculados fueron comentados en extenso en la mayoría de las revisiones. Estas cuestiones tienen su origen en el control temprano y en la dependencia, por lo que, cuando aparece incontinencia a una edad posterior, el comportamiento regresivo con la pérdida de control puede ser un territorio devastador. La autoestima disminuye por la incapacidad para controlar la vejiga o los intestinos, y además se suman cuestiones relacionadas con la limpieza y con la tendencia al aislamiento –que puede o no ser autoimpuesta por los propios pacientes–, a la tristeza, a la soledad y a la depresión, que ocurren debido a la pérdida de contacto social. Otro síntoma que puede aparecer es la ansiedad, debido a la presencia inesperada de episodios de incontinencia y el enojo dirigido hacia su origen (por ejemplo, un accidente automovilístico) y hacia la comunidad médica por su inhabilidad para proveer atención compasiva aun si la incontinencia no puede mejorarse. Las consecuencias físicas son pocas en número pero importantes en sus implicancias para la atención médica, como la dermatitis perineal y cuestiones nutricionales, al limitar la ingesta de líquidos y de comidas para procurar que el recto esté vacío. Este es un abordaje frecuente en los pacientes que realizan viajes, aun para una visita médica. También hay efectos sobre la sexualidad debido a inhibiciones psicológicas y a la necesidad de manejo de la incontinencia durante las relaciones sexuales; la mayoría de los datos en este aspecto provienen de la experiencia de pacientes con incontinencia urinaria. Existe una necesidad imperiosa de estudios metodológicos que documenten el impacto económico y personal de la incontinencia a fin de desarrollar guías para la asignación de recursos en la atención de la salud y para fondos de investigación para este importante problema de salud pública. Esta necesidad es mayor en el caso de la incontinencia fecal, para la cual existen menos datos económicos que para la incontinencia urinaria.

Autoevaluación de Lectura

Con respecto a la incontinencia fecal y urinaria:

- A. El impacto personal de la incontinencia es profundo.***
- B. La relación entre la incontinencia urinaria y los síntomas de depresión es poco clara.***
- C. La gran mayoría de los datos económicos provienen de los pacientes con incontinencia fecal.***
- D. La incontinencia fecal y urinaria no altera la calidad de vida de los pacientes que la padecen.***

Respuesta Correcta

NUEVOS TRATAMIENTOS EN ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS

California, EE.UU.

En este artículo el autor analiza esencialmente tres nuevas estrategias muy promisorias para el tratamiento en ciertas enfermedades hematológicas.

Annals of Internal Medicine 139(11):916-922, Dic 2003

Autores:

Ball ED

Institución/es participante/s en la investigación:

University of California, San Diego, San Diego, California

Título original:

[Update in Hematology]

Título en castellano:

Actualización en Hematología

Trasplante de precursores hematopoyéticos sin ablación Cada año, cientos de pacientes con leucemia aguda, leucemia crónica, mieloma múltiple y linfomas no Hodgkin reciben un trasplante periférico o de médula ósea como sostén de la quimioterapia en altas dosis. El procedimiento, sin embargo, es difícil y conlleva riesgo sustancial; la mortalidad que sigue al trasplante de precursores hematopoyéticos se acerca al 12% durante los primeros 100 días y obedece a varias causas: toxicidad primaria (enfermedad de injerto versus huésped [EIVH]), neumonía, otras infecciones y falla orgánica. En aproximadamente el 30% de los casos el fallecimiento ocurre porque el trasplante no eliminó la enfermedad primaria. Las células que se utilizan en el trasplante pueden ser del mismo paciente (trasplante autólogo) o de un donante (trasplante alogénico). El primero es el menos riesgoso; el segundo puede complicarse con EIVH asociada con elevada morbilidad y mortalidad. Cada vez es más usual que en ambos tipos de injertos se empleen precursores hematopoyéticos de sangre periférica cuya concentración se incrementa por medio del tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos. El procedimiento per se es mucho menos complicado que el trasplante de médula ósea, tanto para el paciente como para el donante. La elección del tipo de trasplante depende de varios factores; entre ellos, la disponibilidad de un dador compatible, los hallazgos de la enfermedad de base, la edad del enfermo y el estado de remisión. Los pacientes de menos de 50 años habitualmente reciben trasplante de médula ósea porque suelen tolerar mejor la toxicidad asociada con el procedimiento. Sin embargo, la mayoría de los enfermos que presentan estas patologías y que pueden beneficiarse con el trasplante tiene más de 60 años. Por este motivo se buscan estrategias terapéuticas que sean eficaces y menos tóxicas. El trasplante con ablación medular convencional requiere irradiación corporal total o de dosis altas de agentes quimioterápicos que inducen aplasia medular irreversible. Los esquemas sin mieloablación, menos tóxicos, ahora son posibles. En ellos se utilizan fármacos como fludarabina, que se puede administrar en forma ambulatoria, en combinación con un agente alquilante. Si bien estos agentes son inmunosupresores y supresores medulares, no alteran en forma irreversible los precursores hematopoyéticos en la médula ósea. El objetivo de los esquemas pretrasplante es lograr una inmunosupresión suficiente que permita que las células precursoras del donante se injerten en el paciente y restauren la hematopoyesis normal en la médula ósea. Esta modalidad de terapia se acompaña de una fuerte inmunosupresión posterior al trasplante con ciclosporina, FK506 y un agente antimetabolito como metotrexato o mofetil micofenolato. En teoría, los trasplantes sin mieloablación se acompañan de recuperación hematológica y reconstitución inmune más rápidas y de menor frecuencia de EIVH, dado que hay menor daño del tejido normal. Entre los artículos al respecto, el autor comenta cuatro de ellos cuyos resultados son particularmente alentadores. En el trabajo de Corradini y colaboradores se investiga el efecto de un esquema de menor intensidad en 45 pacientes de 49 años en promedio con neoplasias hematológicas, no pasibles de esquemas convencionales con mieloablación. En el esquema previo al trasplante de precursores de un hermano histocompatible, los autores utilizan tiotepa, fludarabina y ciclofosfamida. Diecisiete enfermos recibieron células de médula ósea mientras que 28 recibieron células periféricas. Todos los pacientes recuperaron con éxito el recuento de blancos del donante. La incidencia de EIVH de grados II a IV fue del 47%, pero sólo el 13% presentó enfermedad grados III y IV. El índice de

mortalidad no atribuible a recaída fue del 13% y el índice de sobrevida libre de progresión, del 57%. La sobrevida global fue del 53%, luego de un seguimiento promedio de 385 días. Aunque se requiere observación más prolongada, los resultados son muy alentadores; en combinación con los de otros trabajos indican que el trasplante sin ablación medular es posible en un grupo de enfermos de más edad y con mayor compromiso clínico. El trabajo de Badros y colaboradores incluyó 31 pacientes de 56 años en promedio con mieloma de alto riesgo en recidiva o con mieloma de reciente diagnóstico. El esquema de acondicionamiento incluyó melfalán seguido de la infusión de células precursoras de un hermano histocompatible o de un donante no relacionado. Luego de 100 días, casi la totalidad de los pacientes presentaban quimerismo completo (todas las células sanguíneas derivan del donante), 1 enfermo presentó quimerismo mixto (mezcla de células del dador y del receptor) y 2 sólo tuvieron reconstitución autóloga. La EIVH afectó al 58% de los casos. La mortalidad precoz fue significativamente inferior y la sobrevida global sustancialmente mayor en comparación con una serie histórica de 93 enfermos. En resumen, el trabajo confirma la posibilidad de realizar trasplante sin ablación medular, con menor toxicidad y con capacidad potencial de curación de mieloma múltiple, una enfermedad que omúnmente afecta a enfermos de edad avanzada. El grupo de Chakraverty evaluó un esquema sin mieloablación con Campath-1H, un anticuerpo monoclonal que destruye células T y B. Las células T serían cruciales en la EIVH, por lo que es factible que el tratamiento se asocie con menor incidencia de esta complicación. Un total de 47 pacientes, la mayoría de alto riesgo, recibió células progenitoras alogénicas de un dador no relacionado. El esquema incluyó Campath-1H, fludarabina y melfalán. En la profilaxis de la EIVH se usó ciclosporina. Sólo el 4.5% presentó falla primaria del injerto y el 85.3% logró quimerismo. Tres sujetos presentaron EIVH grado III o IV pero ninguno evolucionó a la forma crónica de la entidad. El último trabajo a que hace referencia el autor es el de Attal y colaboradores, sobre trasplantes autólogos repetidos y sucesivos. Luego de un trasplante aislado, recuerda el especialista, la mayoría de los enfermos recidivan. En teoría, los trasplantes repetidos se asocian con mucha mayor exposición de las células de mieloma a melfalán. El estudio mencionado demuestra que el trasplante autólogo doble es posible y que se asocia con mejor sobrevida total en pacientes menores de 60 años con mieloma múltiple. Aún no se sabe si los resultados pueden ser extrapolados a enfermos de mayor edad. Terapia blanco en enfermedades hematológicas malignas Hasta hace poco tiempo, el tratamiento de la leucemia, linfomas y otras neoplasias no era selectivo. Las drogas citotóxicas convencionales no sólo destruyen las células malignas sino también las de tejidos sanos. Por ello, la investigación más reciente ha prestado especial atención a la elaboración de agentes con mayor selectividad antitumoral, tanto para tumores hematológicos como para cánceres de órganos sólidos. Los cuatro artículos que se comentan a continuación representan algunos ejemplos. En el trabajo de O'Brien y col. se evalúa la eficacia del imatinib, un agente que selectivamente inhibe la tirosinquinasa BCR-ABL, involucrada en la proliferación de las células de leucemia mieloide crónica. El crecimiento de estas células depende de la estimulación continua de la quinasa ABL que se activa por la traslocación, que involucra los cromosomas 9 y 22 y que genera el cromosoma Philadelphia. El imatinib se asoció con índices elevados de respuesta en pacientes con leucemia mieloide crónica luego de la terapia no exitosa con interferón α . En el estudio mencionado se comprueba la mejor tolerancia y mayor eficacia del imatinib versus interferón más citarabina. Si bien es necesario un seguimiento más prolongado para conocer el efecto de la droga en la sobrevida y la curación, la estrategia podría ser particularmente útil en ciertos pacientes. En cambio, en pacientes de menos edad, la mejor oportunidad de curación sigue siendo el trasplante de precursores hematopoyéticos. El autor señala que el tratamiento estándar de la leucemia mielógena aguda (AML) incluye agentes quimioterápicos con fuerte capacidad de supresión medular. En casi el 30% de estos pacientes ocurre mutación en el gen FLT3 con activación constitutiva de una tirosinquinasa que se asocia con crecimiento celular. En un estudio en fase II, Stone y su grupo investigan el efecto del PKC412, un agente que inhibe la FLT3 quinasa en las células de AML. Cinco de 14 pacientes tuvieron 50% de reducción en el recuento de blastos en médula ósea y 11 de 14 mostraron esta respuesta en sangre periférica. El índice global de respuesta fue de 31% y 1 paciente presentó remisión casi completa. El PKC412 tiene la ventaja de ser un fármaco para uso oral, fácil de administrar y sin efectos adversos. El estudio de Timmerman y colaboradores analizó el efecto de la inmunoterapia activa contra inmunoglobulinas blanco expresadas en linfoma de células B (idiotipo). Un grupo de 35 pacientes con linfoma folicular recibieron vacunas con sus propias células dendríticas "armadas" con proteínas idiotípicas propias del tumor. Debido a que las células dendríticas son presentadoras de antígenos por excelencia, es esperable que la estrategia se asocie con una fuerte respuesta T endógena, con mayor capacidad de destrucción de más células neoplásicas portadoras de la proteína idiotípica. Ocho de 10 enfermos que recibieron esta terapia respondieron en forma exitosa. La vacuna fue bien

tolerada. En un grupo de pacientes tratados posteriormente los autores también obtuvieron resultados alentadores. En resumen, la vacunación con el idiotipo de la inmunoglobulina del linfoma del enfermo podría inducir una fuerte respuesta celular y humoral antiidiotipo y regresión tumoral durable. En este contexto, las células del linfoma no Hodgkin son un blanco perfecto para la inmunoterapia porque expresan exclusivamente una inmunoglobulina específica de tumor en cada caso. Desde hace tiempo se sabe que existen antígenos que son únicos de las células neoplásicas. Sin embargo, es posible que el huésped desarrolle tolerancia frente a dichos antígenos a medida que la patología progresa. La proteína proteinasa 3 está expresada en forma exagerada en células de AML y de leucemia mieloide crónica. El PR1, un péptido que deriva de esta proteína, puede ser reconocido sólo por células T. En un estudio en fase I, Mollidrem y su grupo investigan los efectos del PR1 en 9 enfermos con leucemia mieloide aguda y crónica. Los 3 pacientes que recibieron la dosis más alta tuvieron remisión completa y otros mostraron remisión citogenética, resultados que alientan a seguir en este terreno de investigación. Posible plasticidad de los precursores hematopoyéticos Las células progenitoras son potenciales reemplazantes de las células de varios órganos. Los precursores embrionarios se encuentran en embriones de pocos días, mientras que las células con mayor orientación, precursores hematopoyéticos, se encuentran también en adultos, particularmente en sangre y médula ósea. Las células progenitoras pueden diferenciarse en otros linajes; este fenómeno es conocido con el nombre de plasticidad. El autor comenta los trabajos más interesantes al respecto. Körbling y col. evaluaron la potencialidad de células progenitoras circulantes para diferenciarse en células maduras de varios órganos. Doce pacientes habían recibido trasplante de precursores hematopoyéticos. Se buscaron progenitores hematopoyéticos mediante análisis citogenético en biopsias de hígado, tracto gastrointestinal y piel, obtenidas posteriormente por motivos clínicos no relacionados. Las células epiteliales o hepáticas derivadas del donante se identificaron con hibridación in situ con anticuerpos contra antígenos específicos. Seis receptores mostraron quimerismo completo y las mujeres que recibieron trasplante de varones tuvieron alrededor de un 7% de células epiteliales o hepatocitos XY. Este hecho no pareció depender de la intensidad del daño tisular inducido por la EIVH, lo cual sugiere que los cambios inflamatorios en tejidos no serían necesarios para facilitar la capacidad de las células de residir en estos órganos. Los investigadores concluyeron que las células progenitoras circulantes pueden diferenciarse en hepatocitos maduros y en células epiteliales de la piel, del tracto gastrointestinal y, posiblemente, de otros linajes. Todavía no se conocen las consecuencias clínicas de este fenómeno. Orlic evaluó el potencial de células trasplantadas autólogas de médula ósea de ratón adulto para diferenciarse en miocitos cardíacos en animales en los cuales se indujeron infartos por ligadura de coronarias. Algunos animales sólo recibieron citoquinas para comprobar el efecto atribuible a ellas. A los 9 días del trasplante, los corazones mostraron una banda de miocitos fluorescentes en el miocardio dañado. Las células también se transformaron en células endoteliales y en células de músculo cardíaco. Se comprobó regeneración miocárdica, reparación del área infartada, mejoría de la función cardíaca y mayor sobrevida. Los hallazgos son sumamente promisorios, dado que indican que los precursores autólogos circulantes transitan hacia el miocardio isquémico y se diferencian en estructuras cardíacas. Wagers y colaboradores evaluaron la capacidad de los precursores hematopoyéticos para migrar y diferenciarse en distintos tejidos. Los expertos crearon ratones transgénicos, aislaron células hematopoyéticas, las marcaron con colorantes fluorescentes y las inyectaron en animales no transgénicos que habían recibido irradiación corporal total. Los injertos reconstituyeron los leucocitos de sangre periférica, pero no dieron lugar a células de otros tejidos. En conclusión, señalan estos expertos, la capacidad pluripotencial de los precursores hematopoyéticos parece ser un hecho extremadamente raro. Por último, en el trabajo de Jiang y colaboradores se estudió si los progenitores adultos existen en forma simultánea con células mesenquimatosas en tejidos para que puedan ser experimentalmente purificadas y utilizadas en determinadas condiciones. Los resultados sugieren que la plasticidad aparente de las células progenitoras hematopoyéticas y de otros precursores podría explicarse por su presencia en varios órganos. Conclusión La evidencia parece indicar que las células precursoras hematopoyéticas son capaces de diferenciarse en células de otros linajes. Sin embargo, por ahora se desconocen las consecuencias clínicas de este hecho. Es posible que durante la inflamación o daño tisular se generen condiciones que facilitan la diferenciación de los precursores en células del órgano lesionado. Probablemente, la aplicación más inmediata sea en el tratamiento de pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, situación actualmente estudiada en todo el mundo.