



Volumen 10, Número 4, Julio 2004

Resúmenes SIIC

● COMPROMISO HEPÁTICO EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES

Reino Unido

En esta reseña se analizaron las manifestaciones hepáticas de las principales enfermedades reumáticas autoinmunes, tales como lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido primario, polimiositis, síndrome de Sjögren primario, esclerodermia, artritis reumatoidea y síndrome de Felty.

Annals of the Rheumatic Diseases 63:123-129, 2004

Autores:

Abraham S, Begum S e Isenberg D

Institución/es participante/s en la investigación:

Centre for Rheumatology, Bloomsbury Rheumatology Unit, Department of Medicine, University College of London, Londres, Reino Unido

Título original:

[Hepatic Manifestations of Autoimmune Rheumatic Diseases]

Título en castellano:

Manifestaciones Hepáticas de las Enfermedades Reumáticas Autoinmunes

Introducción

Una amplia variedad de enfermedades reumáticas comprometen al hígado, pero su prevalencia, significado clínico y cambios patológicos hepáticos son diferentes. Es importante para el reumatólogo estar alerta y monitorear la disfunción hepática que puede ser producto no sólo de la farmacoterapia sino de un trastorno primario de la enfermedad reumática. En esta reseña los autores analizaron la presencia de compromiso hepático en las principales patologías reumáticas autoinmunes, tales como lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido primario, polimiositis, síndrome de Sjögren primario, esclerodermia, artritis reumatoidea y síndrome de Felty.

Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos Medline de todos los artículos y comunicaciones de casos publicados de compromiso hepático en las enfermedades reumáticas mencionadas entre 1996 y 2001.

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por el compromiso multisistémico y diversas manifestaciones clínicas y serológicas, que afecta principalmente a mujeres en edad fértil. La patología hepática clínicamente significativa por lo general es vista como inusual en el LES. Sin embargo, puede ser más común de lo que usualmente se cree. En un análisis retrospectivo de hace 20 años acerca del espectro de compromiso hepático en 238 pacientes con LES, se evidenció hepatomegalia en el 39%, esplenomegalia en el 6%,

ictericia en el 24% y en el 21% histología anormal o aumento en dos veces o más de las enzimas de función hepática en dos pruebas o más. El análisis anatomopatológico estuvo disponible en 33 individuos e incluyó los siguientes hallazgos: esteatosis (n = 12), cirrosis y hepatitis crónica activa (n = 4 cada una), granulomas hepáticos y necrosis centrolobulillar (n = 3 cada una), hepatitis persistente crónica y microabscesos (n = 2), y hemocromatosis, colestasis, cirrosis biliar primaria y cambios reactivos no específicos (n = 1 cada una). De este modo, 9 de 32 individuos con LES (4.4%) presentaron enfermedad hepática crónica grave (principalmente cirrosis, hepatitis activa crónica y cirrosis biliar primaria) y 3 fallecieron. Otro estudio sistemático de 19 sujetos con LES con hepatomegalia o pruebas de función hepática anormales evidenció que 6 de estos pacientes mostraban un examen histológico normal o cambios insignificantes, 11 alteraciones menores, como hígado graso, fibrosis del tracto portal e infiltración celular leve a moderada, mientras que 2 presentaron hepatitis crónica activa que progresó a cirrosis. En un ensayo con 18 pacientes no seleccionados con LES, en 5 se encontró una histología hepática normal y en 13 cambios menores como los descritos previamente. La incidencia de hepatomegalia en el LES varía según las distintas series entre el 12% y el 55%; mientras que desde el punto de vista anatomopatológico hay una amplia variedad de lesiones, la más frecuente es la infiltración grasa excesiva (esteatosis) que puede producirse como parte de la enfermedad o como consecuencia del tratamiento esteroideo. La hepatitis lúpica consiste en hepatitis crónica activa (por anatomía patológica), ausencia de hepatitis viral activa y anticuerpos antinucleares positivos o células LE. Clínicamente se manifiesta como fiebre, artralgias, malestar, pérdida de apetito e ictericia; en general ocurre en mujeres jóvenes en las cuales muchos de los signos clásicos asociados con el LES –como erupción malar y compromiso de otros órganos– están ausentes. En cuanto a las alteraciones en las enzimas hepáticas, en un estudio con 81 pacientes con LES, el 55% presentó valores anormales, de los cuales el 29% no tenía otra causa distinta del LES. En otro ensayo, se comprobó un aumento en los niveles de las enzimas hepáticas en 23% de 260 individuos con LES, en 15% de los cuales se evidenció otra causa distinta de la enfermedad (como consumo de alcohol). No se observó progresión de las anomalías en un período de seguimiento de 2 años en 4 sujetos. Este fue el único estudio prospectivo y controlado (100 individuos con otras enfermedades reumáticas distintas de LES, sin alteraciones en las pruebas de función hepática) en la presente reseña. En 12 de 15 pacientes los cambios en los niveles de transaminasas fueron concordantes con la actividad lúpica. La aspirina cumple un papel importante en las alteraciones de las enzimas hepáticas en las personas con LES, en las cuales son bastante comunes los incrementos en los valores de transaminasas, que pueden acompañarse por un aumento en la actividad de fosfatasa alcalina (FAL). La toxicidad parece producirse con niveles de salicilatos más bajos que en los sujetos sin LES. Otras drogas del tipo de los antiinflamatorios no esteroides, como naproxeno, fenoprofeno y sulindac, pueden provocar hepatitis colestásica. De este modo, en el LES el compromiso hepático puede ocurrir *de novo* o en forma secundaria a los agentes farmacológicos.

Síndrome antifosfolípido primario

El síndrome antifosfolípido primario (APS) se define por los hallazgos clínicos de trombosis arterial y venosa, abortos recurrentes y trombocitopenia, y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), principalmente anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anticuerpos con actividad anticoagulante lúpica. Se observaron diversas anomalías en el hígado en asociación con el APS, tales como oclusión venosa hepática con el consiguiente síndrome de Budd Chiari. Los anticuerpos también pueden tener importancia en la patogenia de otras lesiones hepáticas, algunas de las cuales tienen una base vascular e involucran los pequeños vasos intrahepáticos. En 1998, Pérez Ruiz y colaboradores sugirieron un posible papel de los aPL en la patogenia de la hiperplasia regenerativa nodular del hígado (NRHL), un trastorno raro, caracterizado por transformación micronodular difusa del parénquima hepático con una zona nodular demarcada por cordones comprimidos de células hepáticas. Hasta la fecha, se comunicaron 10 pacientes con NRHL relacionada con aPL. Los patrones de presentación clínica incluyen alteraciones en las pruebas de función hepática o signos y síntomas de hipertensión portal. De manera que en sujetos con aPL que presentan pruebas de función hepática persistentemente alteradas o con signos y síntomas de hipertensión portal debe considerarse el diagnóstico de NRHL y la obtención de especímenes hepáticos para la evaluación histológica. Por otro lado, en pacientes con aPL también puede ocurrir un aumento de las enzimas hepáticas sin ninguna explicación evidente, presumiblemente por la formación de trombos de fibrina en los pequeños vasos intrahepáticos.

Polimiositis

La polimiositis (PM) es un trastorno inflamatorio muscular autoinmune. El término dermatomiositis (DM) se aplica cuando la PM se asocia con una erupción cutánea característica. Un tercio de los casos se relaciona con diversas patologías reumáticas autoinmunes y un décimo con neoplasias. La incidencia de síndrome paraneoplásico es mayor en hombres, especialmente en aquellos con DM. Cualquier cáncer puede ser responsable de esta asociación, más comúnmente de pulmón, ovario, útero, tracto gastrointestinal, próstata y trastornos mieloproliferativos; sólo se informaron dos casos de carcinoma hepatocelular. Las pruebas más importantes para establecer o confirmar el diagnóstico de DM o PM se basan en las mediciones de los niveles séricos de enzimas musculares, el electromiograma y la biopsia muscular. El ensayo enzimático más sensible es el de la creatinquinasa (CPK), aunque también están elevados los valores de transaminasas y lactato deshidrogenasa (LDH). En ausencia de determinaciones de CPK, el incremento en los niveles de las transaminasas y la LDH a menudo es atribuido en forma errónea a enfermedad hepática. De este modo, las miositis inflamatorias son algunas veces diagnosticadas como enfermedad hepática, con el retraso en el tratamiento apropiado. En una comunicación de un caso se describió asociación entre PM y hepatitis crónica activa, y se informaron sólo 6 casos de PM relacionada con cirrosis biliar primaria (CBP) en mujeres. La CBP es una enfermedad hepática colestásica, crónicamente progresiva, de etiología desconocida, caracterizada por la obliteración inflamatoria de los conductos biliares intrahepáticos de mediano calibre, vinculada con diversos anticuerpos tales como anticuerpos antimitocondriales [AMA] (90%), factor reumatoideo (70%), anticuerpos anti-ADN desnaturalizado (22%) y que ocurre con predominio en mujeres de mediana edad. Por ende, en la evaluación de la PM debe prestarse atención al aumento en los niveles séricos de FAL, en vista de la posible asociación entre PM y CBP.

Artritis reumatoidea

Las pruebas de función hepática pueden ser anormales en hasta el 6% de los pacientes con artritis reumatoidea (AR) y comprenden principalmente incrementos en los niveles séricos de FAL y gamma glutamiltransferasa. Los cambios histológicos hepáticos en la AR no son específicos e incluyen hiperplasia de las células de Kupffer, infiltración grasa e infiltración de las áreas periportales por células mononucleares. En un estudio donde se obtuvieron biopsias del hígado en 117 pacientes no seleccionados con AR, muchos de los cuales tenían pruebas de función hepática normales, se encontraron alteraciones histológicas en el 65%; se observó hepatitis reactiva en el 43% e hígado graso en el 22%. En otro ensayo, se evidenciaron cambios reactivos no específicos en el 74% de 31 pacientes con AR y sólo se halló enfermedad hepática definida en 4 sujetos.

Síndrome de Felty

El síndrome de Felty (AR, esplenomegalia y neutropenia), raramente compromete al hígado. En una serie con 12 pacientes, 5 presentaron hepatomegalia y aumento en los niveles de FAL, y 8 cambios histológicos con infiltración linfocítica difusa dentro de los sinusoides e hiperplasia de las células de Kupffer. Tres individuos tuvieron fibrosis periportal con infiltración linfocítica y uno cirrosis macronodular. No hubo correlación entre las alteraciones en las pruebas de función hepática y los hallazgos histológicos. La incidencia de compromiso hepático es desconocida, pero en una serie se encontró hepatomegalia en el 68% y anomalías en las pruebas de función hepática en el 25% de los pacientes estudiados. La hipertensión portal con várices esofágicas y hemorragia gastrointestinal puede ser una complicación mayor del síndrome de Felty. También se comunicó la presencia de NRHL en este síndrome.

Esclerodermia

La esclerodermia es un trastorno reumático, autoinmune, multisistémico caracterizado por fibrosis de la piel y numerosos órganos, aunque el compromiso hepático es raro. La enfermedad hepática no se ha considerado un hallazgo significativo de la esclerodermia y, en series grandes, se observó mayor prevalencia de esta patología en las poblaciones utilizadas como grupo control. En una valoración prospectiva de la extensión del compromiso visceral en la esclerodermia, se encontró que 16 de 31 pacientes (52%) presentaban alteraciones en las pruebas de función hepática o prolongación del tiempo de protrombina. En una reseña de 727 individuos con esclerodermia, sólo 8 (1.1%) evidenciaban compromiso hepático. La enfermedad del hígado que se asocia usualmente con esclerodermia es la CBP. Si bien la prevalencia de CBP en pacientes con esclerodermia no se ha aclarado, casi el 15% de aquellos con CBP han presentado esclerodermia, la mayoría en su variante limitada (cambios cutáneos leves y pérdida de la peristalsis esofágica). La relación entre

CBP y esclerodermia parece ser más que una coincidencia y sugiere que estas dos patologías pueden tener en común una base autoinmune. Esto es avalado por estudios que indican que los anticuerpos anticentrómero (ACA) tienden a ocurrir en asociación con los AMA. Los ACA se detectaron no sólo en esclerodermia, sino en otras enfermedades autoinmunes, incluso CBP. En un ensayo, 22 de 558 (3.9%) pacientes evidenciaron esclerodermia limitada con CBP, en el 59% de los cuales la esclerodermia limitada precedió el diagnóstico de CBP (en el 91% también se detectó síndrome de Sjögren) y todos (n = 22) tuvieron ACA. Se sugirió que la determinación de éstos podría indicar a los individuos con riesgo de aparición de esclerodermia limitada en el futuro y se propuso el acrónimo PACK, que engloba los componentes principales del síndrome (CBP, ACA, CREST y queratoconjuntivitis). En este estudio, se ha sugerido, más que probado, una asociación específica entre CBP y esclerodermia limitada. Es probable que esta asociación sea genuina, ya que no se informó la aparición simultánea de esclerodermia limitada con otras formas de enfermedad hepática. Sin embargo, no se incluyó un grupo control con pacientes con otras patologías colestásicas y otras enfermedades del hígado de patogenia inmune. La NRHL es una complicación rara en las personas con esclerodermia y si bien se ha mencionado ampliamente su asociación, sólo se comunicó un pequeño número de casos. Además, se propuso una nueva entidad clínica que consiste en esclerodermia limitada con NRHL y CBP. Se describieron casos de esclerodermia limitada asociada con NRHL y anomalías bioquímicas y serológicas características de la CBP. La relación entre colangitis esclerosante primaria (PSC) y esclerodermia es extremadamente rara, pero puede esperarse sobre la base del amplio disturbio del tejido conectivo en la esclerodermia, con depósito anormal de colágeno en el epitelio de los conductos biliares. La mayoría de los sujetos con PSC permanecen asintomáticos por considerables períodos de tiempo, aun con evidencia de colestasis en las pruebas de función hepática. En la bibliografía sólo se encontró un caso de PSC en la esclerodermia. Hay una considerable superposición entre los hallazgos clínicos y bioquímicos de PSC y CBP.

Síndrome de Sjögren primario

El síndrome de Sjögren (SS) primario es una enfermedad autoinmune, inflamatoria crónica de las glándulas exocrinas, que afecta principalmente las glándulas lagrimales y salivales. Un limitado número de estudios evaluaron el compromiso hepático en esta patología. El SS se asoció con CBP, hepatitis crónica autoinmune y cirrosis criptogenética. Se comunicó una incidencia de enfermedad hepática en el SS primario (sin AR) del 6%. Más tarde, se demostró que la relación entre el SS primario con hepatitis crónica activa y cirrosis criptogenética fue del 22.2%. En un estudio de 300 pacientes con SS primario, se encontró que el 7% tenía evidencias de enfermedad hepática tanto subclínica (2%) como asintomática (3%), con aumento de las enzimas hepáticas; en el 6.6% se detectaron AMA por inmunofluorescencia. En el seguimiento durante 7 años de algunos de estos sujetos no hallaron cirrosis y concluyeron que el compromiso del hígado en individuos con SS primario es raro, subclínico y no lleva a la cirrosis, y que los AMA fueron los factores indicadores más sensibles de enfermedad hepática subyacente. Otro ensayo similar, con un pequeño número de pacientes, concluyó que las anomalías en las pruebas de función hepática son comunes en el SS primario y que pueden indicar patología autoinmune subyacente del hígado. Es bien conocida la existencia de una asociación entre CBP y SS primario, aunque no se sabe la prevalencia exacta de la CBP en este síndrome; en un estudio se encontró CBP en 5 de 80 (6%) personas con SS primario. El SS primario y la CBP comparten muchos hallazgos. En ambas enfermedades la inflamación comienza alrededor de los conductos y ambas poblaciones epiteliales expresan inapropiadamente moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA); las células T CD4+ predominan en las lesiones de cirrosis biliar grave y en las lesiones de las glándulas salivales en el SS primario. De modo que ambas enfermedades tienen mecanismos patogénicos comunes, a pesar de que su perfil de autoanticuerpos es diferente; en los pacientes con SS primario predominan los anticuerpos anti-Ro y anti-La, mientras que en la CBP lo hacen los AMA. Durante largo tiempo se ha sospechado acerca del papel causal de las infecciones virales en el SS primario (principalmente herpesvirus y retrovirus). En 1992, se postuló una asociación entre el SS primario y el virus de la hepatitis C (HCV). Mediante reacción en cadena de polimerasa, la detección de viremia por HCV en pacientes con SS primario osciló entre 0% y 19%; significativamente mayor que la observada en la población general (1%). En comparación con los sujetos con SS primario sin infección por HCV, aquellos con este virus tuvieron una mayor prevalencia de compromiso hepático (100% en un estudio). La detección de AMA en el suero de individuos con SS primario, con aumento de las enzimas hepáticas o sin él, sugiere en gran medida enfermedad hepática temprana. Las alteraciones en las pruebas de función hepática

aisladas son frecuentes y podrían indicar enfermedad hepática autoinmune.

Conclusión

Las principales asociaciones de compromiso del hígado en las patologías reumáticas autoinmunes son las siguientes: síndrome de Budd Chiari, hepatoesplenomegalia, ictericia, incremento de transaminasas y NHRL en el APS; hepatomegalia, hipertensión portal, aumento de FAL, hiperplasia de células de Kupffer, esteatosis, fibrosis leve del tracto portal y NRHL en el síndrome de Felty; ictericia, aumento de FAL, hepatitis crónica activa y CBP en la miositis; aumento de FAL y gammaglutamiltransferasa, hiperplasia de células de Kupffer y esteatosis en la AR; hepatomegalia, prolongación del tiempo de protrombina, ictericia, incremento de enzimas hepáticas, cirrosis, CBP y NRHL en esclerodermia; aumento de las enzimas hepáticas, ictericia, CBP, hepatitis crónica activa y cirrosis criptogénica en SS primario, y hepatomegalia, ictericia, incremento de transaminasas, esteatosis y hepatitis crónica activa en el LES. Si bien las manifestaciones hepáticas son raras, pueden ocurrir concomitantemente o en forma seriada; el médico clínico debe estar alerta sobre su existencia para realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué patologías reumáticas autoinmunes se encontró cirrosis biliar primaria (CBP)?

- A. *Lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoidea (AR).*
- B. *Miositis, síndrome de Sjögren (SS) primario y AR.*
- C. *Esclerodermia, SS primario y AR.*
- D. *Esclerodermia, SS primario y miositis.*

Respuesta Correcta

● LA ROSUVASTATINA EN EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS

Yardley, EE.UU.

La rosuvastatina es eficaz en el tratamiento de varias dislipidemias. En aquellos pacientes con hipercolesterolemia fue más eficaz y mejor tolerada que otros fármacos del mismo grupo. Es una droga de primera línea para el manejo de pacientes de riesgo bajo a alto que requieran tratamiento farmacológico hipolipemiante.

American Journal of Cardiovascular Drugs 4(2):117-138, 2004

Autores:

Scott LJ, Curran MP, Figgitt DP

Institución/es participante/s en la investigación:

Adis International Inc., Yardley, Pennsylvania, EE.UU

Título original:

[Rosuvastatin: A Review of its Use in the Management of Dyslipidemia]

Título en castellano:

Rosuvastatina. Revisión de su Utilización en el Manejo de las Dislipidemias

Introducción

La rosuvastatina es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, eficaz agente hipolipemiante, aprobado internacionalmente para el tratamiento de varias dislipidemias. Como los otros miembros del grupo farmacológico, denominados genéricamente estatinas (atorvastatina, fluvastatina,

lovastatina, pravastatina y simvastatina), la rosuvastatina inhibe competitivamente el paso limitante de la formación del colesterol endógeno al inhibir la conversión de mevalonato en colesterol por la HMG-CoA reductasa. Debido a esto, los depósitos intracelulares hepáticos de colesterol disminuyen, lo que provoca que descendan los niveles plasmáticos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y triglicéridos y aumenten los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc).

Propiedades farmacodinámicas

La inhibición de la síntesis del colesterol por la rosuvastatina es más eficaz y más duradera que la de las otras estatinas. La droga es captada selectivamente por las células hepáticas tanto *in vitro* como *in vivo* e reduce las concentraciones plasmáticas de LDLc al incrementar la síntesis hepática de los receptores LDL y disminuir la de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc). En voluntarios sanos, la rosuvastatina redujo las concentraciones séricas de LDLc en un 42%, las de colesterol total en 31.8%, triglicéridos en 22.7% y apolipoproteína B (ApoB) en 35.3%. Diversos estudios informaron asimismo otros efectos terapéuticos como mejoría de la función endotelial, actividad antiinflamatoria, efectos protectores vasculares cardíacos y cerebrales.

Propiedades farmacocinéticas

Es una droga con cinética proporcional a la dosis, es decir que presenta poca o ninguna acumulación tras la administración repetida. Las concentraciones plasmáticas máximas oscilan entre 19 y 25 µg/l y se alcanzan de 3 a 5 horas tras la administración oral de 40 mg en voluntarios sanos. La biodisponibilidad de la rosuvastatina es de aproximadamente 20%. Las comidas aumentan la tasa de absorción de la droga en un 20%, pero la absorción total permanece inalterada. En el estado estacionario el volumen de distribución es de aproximadamente 143 litros. El fármaco se une de manera reversible a las proteínas plasmáticas en un 88%. La droga sigue un metabolismo muy limitado, ya que solamente el 10% de los metabolitos radiomarcados se recuperan en la orina, con un metabolismo primario a través de la citocromo P450 (CYP) 2C9. La *N*-desmetil rosuvastatina es el principal metabolito. Principalmente presenta excreción biliar. La vida media de eliminación luego de una dosis oral de 40 mg es de 18 a 24 horas. No se registraron cambios clínicos importantes con respecto a la farmacocinética de la droga según la edad, sexo, tiempo de administración o daño renal leve a moderado. Sin embargo, en aquellos pacientes con trastornos renales graves aumentó la concentración plasmática de la droga. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva concentración tiempo se encuentran elevadas en pacientes con daño hepático leve a moderado. La administración junto con ketoconazol, eritromicina, itraconazol (inhibidores de la CYP3A4), fenofibrato, fluconazol (metabolizados por CYP2C9 y CYP2C19) o con digoxina, no tiene efectos de relevancia sobre la farmacocinética de la rosuvastatina. La administración conjunta de rosuvastatina y warfarina aumentan el denominado Rango Internacional Normalizado (RIN). El uso con ciclosporina y gemfibrozil provoca un aumento clínicamente significativo de la exposición sistémica a la rosuvastatina. La administración de antiácidos 2 horas después de la dosis oral de la droga evita los descensos plasmáticos clínicamente importantes observados con este hipolipemiante. La utilización concomitante con los anticonceptivos etinilestradiol y norgestrel aumenta las concentraciones plasmáticas de estos últimos en 26% a 34%.

Eficacia terapéutica

El tratamiento con dosis de 5 a 40 mg diarios de rosuvastatina mejora el perfil lipídico en pacientes con gran variedad de trastornos dislipidémicos de manera rápida y efectiva según los resultados de grandes estudios, principalmente a doble ciego, multicéntricos, de hasta 52 semanas de duración. En estudios bien diseñados de 6 a 12 semanas de duración en pacientes con hipercolesterolemia, la rosuvastatina a las dosis de 5 y 10 mg por día permitió obtener importantes y significativos (todos $p < 0.05$) descensos en los niveles del colesterol total y del LDLc en comparación con aquellos pacientes que recibieron atorvastatina (10 mg por día), pravastatina (20 mg por día) o simvastatina (20 mg por día), según los puntos finales primarios de los análisis de intención de tratar. También el resto de los parámetros lipídicos mejoraron de manera importante con la rosuvastatina en comparación con los otros hipolipemiantes, como el aumento del HDLc y los descensos plasmáticos de la ApoB, triglicéridos y los niveles de las lipoproteínas no HDLc. La rosuvastatina demostró eficacia sin diferencias de sexo, edad, estado posmenopáusico y la presencia de diabetes mellitus tipo 2 con síndrome metabólico o sin él, hipertensión, aterosclerosis y obesidad. Análisis grupales demostraron también, y con gran significación

estadística (todos $p < 0.001$), que con la rosuvastatina se obtuvieron mejores respuestas que con las otras estatinas, cuando se utilizaron los objetivos del *Programa Nacional de Educación sobre Colesterol* (ATP III) para compararlas. La rosuvastatina en dosis de 10 mg diarios fue más efectiva en lograr estos objetivos que la simvastatina o la pravastatina en dosis de 20 mg por día. En un estudio de 16 semanas, los pacientes que cambiaron la utilización de una estatina previa por la rosuvastatina 10 mg/día, lograron mejores niveles de LDLc, HDLc, no HDLc, ApoA1 y ApoB que aquellos que continuaron recibiendo atorvastatina, pravastatina o simvastatina. Asimismo, un número significativo de pacientes medicados con rosuvastatina, alcanzó a las 8 semanas los objetivos del ATP III en comparación con aquellos pacientes que permanecieron bajo tratamiento previo. En aquellos pacientes de difícil tratamiento, como los diabéticos tipo 2 con dislipidemias mixtas, la combinación de rosuvastatina con fenofibrato redujo más efectivamente los niveles de triglicéridos que aquellos que continuaron con rosuvastatina como monoterapia. Sin embargo, la combinación de rosuvastatina 40 mg/día más niacina de liberación prolongada 1g/día no demostró beneficios adicionales, en términos de reducción de parámetros lipídicos aterogénicos, en comparación con aquellos pacientes medicados con rosuvastatina sola a la dosis indicada, en pacientes con hiperlipidemias tipo IIb o IV, aunque en el primer grupo mejoraron notablemente los niveles de HDLc.

Efectos adversos

La rosuvastatina fue bien tolerada en ensayos clínicos de hasta 1 año de duración. Los efectos adversos más frecuentes observados en estos estudios fueron mialgias, constipación, astenia, dolor abdominal y náuseas (incidencia no informada). La mayoría de ellos fueron leves y esporádicos y solo el 3.7% de los 10 275 pacientes debió interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos relacionados con la droga. No se reportaron muertes debidas al uso de la rosuvastatina en los diversos ensayos clínicos. Unos pocos pacientes ($< 1\%$) presentaron proteinuria y hematuria microscópica, generalmente de carácter leve, posiblemente de origen tubular y no asociadas a deterioro agudo o progresivo de la función renal. No hubo cambio en los niveles plasmáticos de creatinina desde el inicio de los estudios y durante 96 semanas de seguimiento. El 0.2% a 0.4% de los pacientes medicados con rosuvastatina presentaron elevaciones de la creatinfosfoquinasa sérica (CPK) hasta 10 veces por encima de su límite superior normal, mientras que menos del 0.1% presentaron miopatía, incidencia similar a la informada para otras estatinas. En los ensayos clínicos se observaron raros casos de rhabdomiólisis con insuficiencia renal secundaria a mioglobulinuria con dosis más altas que la máxima recomendada de 80 mg por día. La rosuvastatina presentó un perfil de seguridad similar al de la atorvastatina 10-80 mg/día, simvastatina 10-80 mg/día o pravastatina 10-40 mg/día en distintos ensayos clínicos controlados.

Indicaciones, dosis y contraindicaciones

La rosuvastatina está indicada en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemias mixtas (tipos IIa y IIb) junto con la dieta. La dosis recomendada es de 5 a 40 mg por día en una sola toma. La dosis de 40 mg debería indicarse solamente a aquellos pacientes que no pueden disminuir los niveles de LDLc con 20 mg/día. La droga puede administrarse con las comidas y se debe individualizar la dosis según la respuesta del paciente, niveles de LDLc, enfermedades asociadas y tratamiento farmacológico concomitante. La rosuvastatina también está indicada en pacientes con hipertrigliceridemia (dislipidemia tipo IV) y en aquellos con hipercolesterolemia familiar homocigota como coadyuvante de otros tratamientos hipolipemiantes. Debe administrarse con precaución en pacientes con predisposición para desarrollar miopatías. Se deben realizar controles hepáticos antes del tratamiento, a las 12 semanas, con el incremento de la dosis y luego periódicamente. Se debe plantear la reducción de la dosis en aquellos pacientes que están medicados con rosuvastatina 40 mg/día y presentan proteinuria persistente de causa inexplicada. La droga está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática aguda, con elevaciones persistentes de las transaminasas, en el embarazo y la lactancia.

Papel de la rosuvastatina en el manejo de las dislipidemias

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en los países desarrollados y continúa siendo la causa más importante de morbilidad y mortalidad en los EE.UU., responsable de casi el 20% de las muertes en 1999. Los estudios epidemiológicos han establecido la fuerte relación entre los niveles elevados de colesterol total, especialmente los del LDLc, en el desarrollo de la enfermedad coronaria. La evidencia actual sugiere que esta relación es lineal, o quizá curvilínea a

valores bajos de colesterol, por lo que una terapia hipolipemiente agresiva debería garantizarse a estos pacientes. Diversos ensayos clínicos actualmente están evaluando si este enfoque más agresivo es más eficaz en disminuir los niveles de LDLc que los esquemas terapéuticos moderados. La terapia con rosuvastatina es efectiva y rápidamente mejora los parámetros lipídicos de pacientes con una amplia gama de trastornos dislipidémicos, especialmente en aquellos con hipercolesterolemia (incluida la de alto riesgo) y en forma más eficaz que otros fármacos hipolipemiantes como la atorvastatina, simvastatina y pravastatina.

Autoevaluación de Lectura

La rosuvastatina es un nuevo fármaco hipolipemiente del grupo de las estatinas, drogas que pertenecen al grupo de:

- A. *Inhibidores de la HMG-CoA reductasa.*
- B. *Derivados del ácido nicotínico.*
- C. *Secuestradores de ácidos biliares.*
- D. *Inhibidores de la absorción del colesterol.*

Respuesta Correcta

● **CHLAMYDIA PNEUMONIAE Y DESARROLLO DE ATEROSCLEROSIS**

Memphis, EE.UU; Luebeck, Alemania

Esta revisión analiza la evidencia publicada hasta el momento con respecto al papel etiopatogénico de *Chlamydia pneumoniae* en el desarrollo de aterosclerosis. Si bien no existen datos concluyentes para su asociación, los estudios analizados demuestran una importante relación.

Cellular Microbiology 6(2):117-127, 2004

Autores:

Belland RJ, Ouellette SP, Gieffers J y Byrne GI

Institución/es participante/s en la investigación:

University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis EE.UU.; Medical University of Luebeck, Luebeck, Alemania

Título original:

[*Chlamydia pneumoniae* and Atherosclerosis]

Título en castellano:

Chlamydia pneumoniae y Atherosclerosis

Introducción

La aterosclerosis y sus complicaciones conducen a la mitad de las muertes observadas en los adultos en Estados Unidos y otras sociedades occidentales. La aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular (ECV) son enfermedades multifactoriales complejas con numerosas etiologías que colaboran de manera simultánea y secuencial para el desarrollo de las lesiones, la progresión y la maduración de una entidad que lleva a la enfermedad. La lesión o ateroma es un sitio inflamatorio

compuesto de un núcleo necrótico rico en lípidos, endotelio vascular modificado, células de músculo liso, monocitos/macrófagos espumosos, linfocitos y una variedad de mediadores inflamatorios. Se sabe que existen factores de riesgo asociados con la aterosclerosis y con la patogenia de la ECV. Estos incluyen factores genéticos y de estilo de vida tales como la elevación del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), hipertensión arterial, estrés, tabaquismo y obesidad. Estos factores de riesgo contribuyen claramente al desarrollo de ECV, pero cerca de un 40% de los casos no presentan factores de riesgo bien definidos. Con la apreciación reciente de aterosclerosis como una enfermedad inflamatoria crónica se trató de examinar el papel de agentes infecciosos en el desarrollo de la ECV. Con mucho interés se enfocó la atención en la infección por *Chlamydia pneumoniae* (CP) debido a su asociación con aterosclerosis. *Chlamydia pneumoniae* es un patógeno procariota intracelular obligado. Puede infectar y sobrevivir en una amplia variedad de células huéspedes, incluidos el epitelio pulmonar, macrófagos (alveolares y derivados de monocitos), monocitos circulantes, células de músculo liso arterial y endotelio vascular. El ciclo celular de crecimiento de las clamidias es bifásico. El cuerpo elemental (CE) es metabólicamente inerte, la forma infecciosa del organismo que es capaz de sobrevivir fuera de la célula. El CE se une a receptores celulares aún no definidos y se internaliza en la célula huésped por medio de una vesícula. Esta vesícula es capaz de interactuar con las vesículas secretoras posGolgi de manera que permite la incorporación de fosfolípidos del huésped. *Chlamydia* además bloquea las respuestas intracelulares del huésped, tales como la fusión del endosoma que contiene al patógeno con los lisosomas, y por lo tanto evita a los factores del huésped que serían deletéreos para la supervivencia intracelular. Inmediatamente después de la entrada, la *Chlamydia* se diferencia hacia la forma de replicación intracelular, conocida como cuerpo reticular (CR). La transformación del CE en CR resulta en un cambio morfológico muy importante y la *Chlamydia* permanece en los confines de la vesícula celular durante todo su ciclo de desarrollo intracelular, pero modifica su estructura de diferentes maneras durante su fase de crecimiento. El paso final del crecimiento intracelular involucra la diferenciación de CR a CE nuevamente y esto se acompaña por la lisis de la célula huésped o liberación directa del CE. El tratamiento de las células infectadas con antibióticos no puede erradicar la bacteria, pero en cambio resulta en una infección crónica o persistente, no productiva, caracterizada por la aparición anormal del CR que no puede madurar a la forma infectante CE. De manera similar, el estrés originado por el escaso aporte de nutrientes puede hacer que las clamidias no completen su ciclo de desarrollo caracterizado por una reducción muy importante en el número de formas infectantes. Las infecciones crónicas son más difíciles de definir, principalmente por la presencia de bajos niveles bacterianos inaparentes. La infección crónica probablemente ocurre en forma secundaria a un proceso multifactorial complejo que puede ser difícil de reproducir en el laboratorio. Las infecciones crónicas por *Chlamydia* se reconocieron *in vivo* por décadas, y los mediadores fisiológicos de persistencia involucran a las citoquinas reguladas por el sistema inmune, tales como el interferon gamma (IFN- γ), y el factor de necrosis tumoral (TNF). Por ejemplo, el desarrollo intracelular de *Chlamydia pneumoniae* puede inhibirse a nivel de las células epiteliales respiratorias con el tratamiento con IFN- γ . La inhibición aumenta en presencia de TNF- α y no alcanza para erradicarla e inclusive resulta ser reversible con el agregado del aminoácido esencial triptófano. La descripción de persistencia de clamidias inducidas por las citoquinas reguladas por el sistema inmune además incluye nexos con la patogenia de las enfermedades crónicas, especialmente como resultado de la expresión de un mediador proinflamatorio clave como el GroEL1. La persistencia de *Chlamydia* en las células ocurre en aquellas tratadas con antibióticos o citoquinas y en las que fueron privadas de los nutrientes esenciales. Por ejemplo, aunque las infecciones productivas por *Chlamydia pneumoniae* ocurren en células epiteliales, endoteliales y de músculo liso repletas de nutrientes, la infección de los fagocitos mononucleares conduce a una forma no característica de crecimiento persistente que puede revertirse con la adición de un cultivo con células endoteliales o por el tratamiento de los monocitos infectados con bajos niveles de cicloheximida.

Asociación de CP con aterosclerosis

La exposición a la CP es extremadamente común, y la infección ocurre de manera repetida en la mayoría de las personas. La detección de anticuerpos contra CP no es frecuente en individuos menores de 5 años, pero hasta el 50% de las personas son seropositivas cuando llegan a los 20 años. La prevalencia de anticuerpos continúa incrementándose en las poblaciones de adultos, alcanzando un pico de 80% en hombres y 70% en mujeres a los 65 años. Los estudios de prevalencia en la población demuestran que las infecciones no están restringidas geográficamente y que las reinfecciones ocurren con frecuencia. La evidencia de la presencia del microorganismo en

las lesiones ateroscleróticas se demostró en cerca de 40 estudios. La detección directa del microorganismo por inmunohistoquímica, microscopía electrónica, hibridación *in situ* o amplificación del ADN por PCR demostró la presencia del microorganismo en el ateroma. Además, se identificaron microorganismos viables por medio de la amplificación de las secuencias de ARNm de los ateromas o cultivando microorganismos infecciosos del tejido aterogénico. En un estudio el 79% de los especímenes de aterectomías tuvieron evidencia inmunohistoquímica de CP. Sólo una muestra control (4.2%) de 12 especímenes normales coronarios mostró evidencia de CP. La evidencia de la viabilidad de la CP en las lesiones ateroscleróticas se demostró a través de la escisión de corazones de sujetos que eran sometidos a trasplantes cardíacos. Tres diferentes laboratorios lograron cultivar CP de la arteria coronaria de un paciente. Se usaron además modelos animales para definir el papel de la CP como un factor de riesgo en la aterosclerosis. Dos de estos modelos se estudiaron ampliamente: el primero involucra el uso de cadenas de ratones hiperlipémicos que espontáneamente desarrollan aterosclerosis como resultado de la hiperlipemia (ratón ApoE^{-/-}) o desarrollan lesiones cuando se les administra una dieta aterogénica (ratón con receptor LDL^{-/-}). Cuando cada ratón hiperlipémico recibió CP por vía intranasal, los ateromas fueron más pronunciados, y se pudieron recuperar microorganismos de las lesiones. En los animales no hiperlipémicos el microorganismo pudo infectar e inducir cambios inflamatorios en la aorta, pero los animales no desarrollaron cambios típicos sugestivos de ateromas avanzados. Estos resultados sugieren que CP podría tener tropismo por el tejido aterosclerótico y que la infección acelera el desarrollo de enfermedad en animales hiperlipémicos. Estos estudios demuestran que CP puede dirigirse a los vasos sanguíneos, inducir inflamación e iniciar y promover el desarrollo de lesiones en modelos animales de aterosclerosis. Los modelos animales recibieron tratamiento antibiótico, y algunos autores demostraron que la administración de azitromicina previno la aterosclerosis acelerada en conejos infectados con CP. La asociación directa entre la infección por CP con aterosclerosis puede determinarse tratando a los pacientes con ECV con antibióticos apropiados y evaluando la diferencia de eventos cardiovasculares ocurridos en el grupo tratado *versus* la población control. Se administraron 500 mg/día de placebo o azitromicina a hombres que habían sobrevivido a un infarto de miocardio que tenían niveles elevados de anticuerpos antiCP. Se observó que, después de un seguimiento promedio de 18 meses, los pacientes con niveles elevados de anticuerpos tuvieron cuatro veces más posibilidades de sufrir eventos cardiovasculares adversos y se evidenció que el tratamiento con azitromicina redujo la ocurrencia de estos eventos (28% vs. 8%, $p = 0.03$). Otro estudio (ROXIS) aleatorizó a 202 pacientes que presentaban angina inestable o infarto no Q a recibir placebo o roxitromicina (150 mg dos veces por día durante 30 días). Se observó una significativa reducción en la angina recurrente, infarto de miocardio y muerte en los pacientes tratados con roxitromicina luego de 1 mes de seguimiento (2% vs. 9%, $p = 0.032$). Sin embargo, estas diferencias fueron menos marcadas luego de 6 meses de seguimiento (8.7% vs. 14.6%, $p = 0.26$). Según algunos autores la dosis de antibióticos utilizada en estos estudios podría no ser suficiente para erradicar la infección persistente. Además, los antibióticos suelen tener propiedades antiinflamatorias que podrían confundir la interpretación de los datos. Actualmente se están realizando múltiples estudios con antibióticos para demostrar su efecto sobre la ECV.

Mecanismos patogénicos

CP tiene la capacidad de iniciar y propagar la inflamación que puede llevar a la aterosclerosis. El patógeno probablemente accede a los vasos durante la inflamación local del tracto respiratorio bajo. El ADN de la CP se detectó en los linfocitos T CD3 y en los monocitos de sangre periférica, y ambos tipos de células pueden servir como vehículos de transporte. El patógeno puede infectar y multiplicarse en todos los tipos de células que se encuentran normalmente en el ateroma, incluidos las células endoteliales de las arterias coronarias, macrófagos y células del músculo liso de la aorta. Las células infectadas entonces regulan positivamente la expresión de las moléculas de adhesión y producen citoquinas inflamatorias que provocan la migración de neutrófilos y de monocitos.

Direcciones futuras

La idea de que las infecciones contribuyen al desarrollo de la placa aterosclerótica y a la ECV no es un concepto nuevo, pero es muy difícil de comprobar categóricamente. Como con otras enfermedades multifactoriales crónicas la situación es inmensamente complicada y probablemente no exista un único experimento capaz de comprobar esta hipótesis. Existe evidencia de que la infección por CP puede acelerar la ECV, esta acumulación de evidencia es la mejor respuesta que

se puede encontrar en este momento. La identificación e implementación de estrategias inmunológicas o terapéuticas que resulten en la erradicación del patógeno de los sistemas respiratorio y cardiovascular, puede ser la única manera de responder a esta pregunta de manera irrefutable.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué porcentaje se encontró evidencia de infección por *Chlamydia pneumoniae* mediante técnicas inmunohistoquímicas de las lesiones ateroscleróticas?

- A. 10 al 20%
- B. 20 al 30%
- C. 40 al 50%
- D. 80 al 90%

Respuesta Correcta

● TRATAMIENTO DE LA ANEMIA MEGALOBLASTICA CON DISTINTAS PRESENTACIONES DE COBALAMINA

Aydin, Turquía

Ambas formas de tratamiento son eficaces en pacientes con anemia megaloblástica. La terapia por vía oral se tolera mejor y es menos costosa.

Clinical Therapeutics 25(12):3124-3134, 2003

Autores:

Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Internal Medicine, Divisions of Hematology; Gastroenterology, Medical Oncology and Immunology, Adnan Menderes University Medical School, Aydin, Turquía

Título original:

[Oral Versus Intramuscular Cobalamin Treatment in Megaloblastic Anemia: A Single-Center, Prospective, Randomized, Open-Label Study]

Título en castellano:

Cobalamina Oral Versus Intramuscular en el Tratamiento de la Anemia Megaloblástica: Estudio Prospectivo, Aleatorizado y Abierto en un Único Centro

Introducción

La deficiencia de cobalamina (vitamina B₁₂) es la causa más común de anemia megaloblástica. El 10% al 15% de los sujetos de más de 65 años tiene esta deficiencia vitamínica. La demanda diaria de vitamina B₁₂ es de alrededor de 2.4 µg. El ambiente ácido del estómago facilita la fragmentación de la vitamina B₁₂. El factor intrínseco liberado por las células parietales gástricas se une a la vitamina B₁₂ en el duodeno; posteriormente la cobalamina se absorbe en la porción distal del íleon. Este mecanismo es responsable de casi el 60% de la absorción de vitamina B₁₂. Existe un proceso

alternativo de absorción que no depende del factor intrínseco: la cobalamina se absorbe por difusión simple o por acción de masa cuando se la administra en dosis elevadas por vía oral o intramuscular en pacientes con anemia perniciosa. Aproximadamente el 1% de una dosis oral alta se absorbe a través de este mecanismo. Las causas de deficiencia de cobalamina incluyen anemia perniciosa, malabsorción de cobalamina en la dieta, otros síndromes de malabsorción, deficiencias nutricionales y otras patologías gastrointestinales como síndrome de Zollinger-Ellison y enfermedad de Crohn. Se expresa clínicamente en forma de anemia megaloblástica pero las manifestaciones clínicas pueden estar relacionadas con hallazgos hematológicos, neurológicos y psiquiátricos. La pancitopenia, neuropatía periférica, trastornos en la marcha, pérdida de la memoria, irritabilidad, depresión y psicosis son otras posibles manifestaciones clínicas en estos enfermos. Asimismo, los pacientes con anemia megaloblástica tienen mayor riesgo de presentar infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. El tratamiento convencional de la deficiencia de cobalamina consiste en la administración mensual de por lo menos 100 µg de vitamina B₁₂ por vía intramuscular. No obstante, el tratamiento con más de 1 000 µg por día por vía oral también es eficaz en la anemia perniciosa y otros estados de deficiencia de cobalamina, con la ventaja de que esta forma de tratamiento se tolera mejor y es menos costosa. En este trabajo, los autores comparan la terapia con cobalamina oral e intramuscular en pacientes con anemia megaloblástica.

Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes de 16 años o más con anemia megaloblástica atribuible a deficiencia de cobalamina. La concentración sérica de vitamina B₁₂ debía ser inferior a los 160 pg/ml; los enfermos debían presentar anemia megaloblástica y el volumen corpuscular medio (MCV) debía ser superior a los 94 fl (valores normales, 80 a 94 fl). Se excluyeron pacientes con vómitos o diarrea, con consumo de más de 40 g de alcohol por día, con antecedente de patología maligna, con deficiencia de folato o con tratamientos que pudieran interferir con el metabolismo del folato (colchicina o metotrexato). En forma aleatoria los enfermos fueron asignados a 1 000 µg de cobalamina con 20 ml de jugo de frutas por vía oral durante 10 días (grupo 1) o a 1 000 µg de vitamina B₁₂ por vía intramuscular una vez por día durante 10 días (grupo 2). Pasados los 10 días, los participantes de los dos grupos repitieron el tratamiento una vez por semana durante 1 mes para continuar luego con una aplicación mensual. Todos los enfermos fueron evaluados en forma basal y a los 10 y 30 días. La concentración de cobalamina se conoció con un ensayo de quimioluminiscencia al inicio y a los 90 días de tratamiento. La presencia de autoanticuerpos contra las células parietales se detectó mediante inmunofluorescencia. En algunos pacientes se realizó endoscopia digestiva alta y biopsia para estudio histológico y prueba de ureasa. La presencia de atrofia gástrica se estableció en función de la clasificación Kekki. Se efectuó recuento de reticulocitos entre el día 5 y 10, hasta que se comprobara reticulocitosis. Se empleó la *Mini-Mental State Examination* antes y después del tratamiento con vitamina B₁₂ para determinar la función cognitiva de los enfermos. La prueba con diapasón 125-Hz permitió conocer el umbral vibratorio. Los pacientes también fueron sometidos a estudio neurológico sensorial para identificar neuropatía. La respuesta al tratamiento se controló con la reticulocitosis y la recuperación de los parámetros hematológicos a los 10, 30 y 90 días de tratamiento. El nivel de hemoglobina y la mejoría en los signos y síntomas de anemia fueron los parámetros primarios de análisis. La concentración de potasio en sangre y la eosinofilia fueron variables en la determinación de la tolerancia. El análisis económico incluyó el costo de la medicación y de las aplicaciones.

Resultados

El grupo oral estuvo integrado por 26 pacientes (16 hombres) de 60 años en promedio mientras que el grupo parenteral estuvo formado por 34 enfermos (17 hombres) de 64 años en promedio. La edad, sexo, nivel de hemoglobina antes del tratamiento, recuento de glóbulos blancos y plaquetas, MCV y nivel sérico de cobalamina y folato no difirieron entre los grupos. Se observó reticulocitosis en todos los participantes. Al comenzar el tratamiento el 15% de los pacientes tenía evidencia de neuropatía periférica, el 11.7% de pérdida cognitiva y el 8.3% de alteración neurológica sensitiva. Histológicamente, los enfermos presentaron gastritis atrófica, gastritis del antro, pangastritis crónica, reflujo enterogástrico y gastritis por reflujo alcalino. Se comprobó infección por *H. pylori* en el 38.9% de los pacientes del grupo oral y en el 25.9% de los del grupo parenteral. La ingesta inadecuada de proteínas de origen animal fue la causa de la deficiencia de vitamina B₁₂ en el 15.4% y 14.7% de los sujetos del grupo 1 y 2, respectivamente. Ningún enfermo presentaba historia de cirugía intestinal, diarrea, insuficiencia pancreática o adicción a drogas. El nivel de hemoglobina, el recuento de glóbulos blancos y la cantidad de plaquetas aumentaron significativamente al día 30 y 90 en ambos grupos. La función cognitiva mejoró sustancialmente en el 11.5% de los enfermos del grupo oral y en

el 11.8% de los del grupo parenteral, después del décimo día de tratamiento. Se comprobó mejoría en la sensación vibratoria en el 100% de los sujetos tratados por vía oral y en el 66.7% de los del grupo parenteral. La neuropatía sensitiva mejoró en el 50% y 60% de los individuos de ambos grupos, respectivamente. En ningún caso se registraron efectos adversos atribuibles a la terapia. El costo fue de 80 (grupo 1) y 220 dólares (grupo 2) por enfermo.

Discusión

En la mayoría de los países, el tratamiento de la deficiencia de vitamina B₁₂ consiste en la administración de cobalamina por vía intramuscular. Sin embargo, esta forma de terapia no sólo se asocia con mayor riesgo de efectos adversos locales sino también con un costo adicional. Los resultados del presente trabajo demuestran que el tratamiento oral es igual de eficaz y mucho más económico en enfermos con anemia megaloblástica. Sin embargo, dado que se estudió una muestra pequeña a corto plazo, los ensayos futuros son esenciales para establecer con certeza la utilidad de este abordaje.

● EL AUMENTO EN LA INGESTA DE FOLATO PODRÍA UTILIZARSE COMO MEDIDA DE PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Nueva Orleans, EE.UU.

Se comprobó una correlación inversa entre la ingesta diaria de folato y el riesgo subsiguiente de accidente cerebrovascular o enfermedad cardiovascular. El incremento en la ingesta puede representar un abordaje importante para la prevención de enfermedad cardiovascular en la población estadounidense.

Stroke 33:1183-1183, 2002

Autores:

Bazzano LA, He J, Ogden LG y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Epidemiology, Tulane University School of Public Health and Tropical Medicine, Nueva Orleans, EE.UU.

Título original:

[Dietary Intake of Folate and Risk of Stroke in US Men and Women]

Título en castellano:

Ingesta Dietaria de Folato y Riesgo de Accidente Cerebrovascular en Mujeres y Hombres Estadounidenses

Introducción

Pocos estudios poblacionales examinaron la relación entre la ingesta dietaria de folato y el riesgo posterior de accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedad cardiovascular (ECV). Este estudio examina la asociación entre la ingesta de folato en la dieta y el riesgo posterior de ACV y ECV.

Metodos

Se incluyeron 9 764 mujeres y hombres estadounidenses de entre 25 y 74 años que participaron en el estudio *National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study* (NHEFS) y que no presentaban ECV al momento considerado como el punto de inicio. Se evaluó la ingesta de folato mediante una encuesta dietaria por recordatorio de 24 horas y un programa de computación. Se obtuvieron los datos de incidencia de ACV y ECV a partir de los registros médicos y los certificados de defunciones.

Resultados

Sobre un período de seguimiento promedio de 19 años, se documentaron 926 eventos de ACV y 3

758 eventos de ECV. El riesgo relativo (RR) fue de 0.79 (intervalo de confianza [IC] 95% 0.63 a 0.99, $p = 0.03$ para tendencia) para eventos de ACV y de 0.86 (IC 95% 0.78 a 0.95, $p < 0.001$ para tendencia) para eventos de ECV en el cuartilo más alto de ingesta de folato con la dieta (mediana, 495.9 $\mu\text{g}/\text{día}$) en comparación con aquellos en el cuartilo más bajo (mediana, 99.0 $\mu\text{g}/\text{día}$), luego del ajuste para factores de riesgo cardiovascular y factores relacionados con la dieta.

Conclusión

Los autores consideran que estos hallazgos indican una relación de tipo inversa entre la ingesta dietaria de folato y el riesgo posterior de ACV y ECV. El incremento en la ingesta de folato a partir de las comidas puede representar un abordaje importante para la prevención de ECV en la población estadounidense.

Autoevaluación de Lectura

En relación con la ingesta de folatos y el riesgo de enfermedad cardiovascular:

- A. Su asociación fue estudiada en profundidad en diversos estudios poblacionales.*
- B. Este trabajo tuvo un período de seguimiento de 9 años.*
- C. El incremento en la ingesta de folatos puede representar un abordaje importante para la prevención de enfermedad cardiovascular en la población estadounidense.*
- D. En el estudio se incluyeron participantes de varias nacionalidades.*

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Clínica Médica , integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada