



Volumen 12, Número 3, Diciembre, 2005

## Resúmenes SIIC

### ● PERSPECTIVAS ACTUALES Y FUTURAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

San Pablo, Brasil

Los efectos de las drogas aprobadas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se limitan al retraso en la evolución natural de la enfermedad y permiten sólo una mejoría temporaria del estado funcional del paciente.

**Revista de Psiquiatría Clínica** 32(3):137-148, 2005

*Autores:*

Forlenza OV

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Departamento e Instituto de Psiquiatría do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil

*Título original:*

[Tratamiento Farmacológico da Doença de Alzheimer]

*Título en castellano:*

Tratamiento Farmacológico de la Enfermedad de Alzheimer

#### Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EAz) es la principal causa de deterioro cognitivo en adultos, principalmente en ancianos, y constituye más de la mitad de los casos de demencia. El principal factor de riesgo es la edad; su prevalencia aumenta del 0.7% a los 60 a 64 años a aproximadamente el 40% a los 90 a 95 años. La EAz se caracteriza por deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas. El trastorno de la memoria afecta a los procesos de aprendizaje y evocación.

Se produce disminución de la adquisición de nueva información, con deterioro progresivo. En los estadios iniciales de la EAz, la pérdida de la memoria es general; el individuo se vuelve progresivamente incapaz de realizar las actividades de la vida diaria (trabajo, ocio, vida social) y de cuidarse a sí mismo, con lo cual pasa a depender de un cuidador. En la enfermedad avanzada se observa la tríada afasia, apraxia y agnosia. También se producen trastornos psíquicos, como psicosis, alteraciones del estado de ánimo y del sueño, agitación psicomotora y agresividad, en hasta el 75% de los casos en algunos estadios de la evolución de la demencia.

#### Bases neurobiológicas de la terapéutica de la EAz

En el curso evolutivo de la EAz se produce reducción de la función colinérgica central, principalmente en áreas límbicas y temporoparietales. Hay degeneración de las proyecciones colinérgicas originarias del prosencéfalo basal hacia el hipocampo y reducción de la actividad de la enzima colina acetiltransferasa, que produce la síntesis de la acetilcolina. Esta disfunción afecta predominantemente al nivel presináptico, con relativa preservación de la transmisión postsináptica.

#### Tratamiento farmacológico de la EAz

El tratamiento farmacológico de la EAz se define en cuatro niveles terapéuticos: 1) terapéutica específica para revertir los procesos fisiopatológicos que conducen a la muerte neuronal y a la demencia; 2) estrategia profiláctica para retrasar el inicio de la demencia o prevenir el deterioro cognitivo adicional una vez desencadenado el proceso; 3) tratamiento sintomático para

restablecer, aunque parcial o provisoriamente, las capacidades cognitivas, las habilidades funcionales y el comportamiento de los pacientes con demencia; 4) terapéutica complementaria para el tratamiento de las manifestaciones no cognitivas de la demencia, como depresión, psicosis, agitación psicomotora, agresividad y trastorno del sueño.

Varias sustancias psicoactivas fueron propuestas para preservar o restablecer la cognición, el comportamiento y las habilidades funcionales del paciente afectado por demencia. Sin embargo, los efectos de las drogas actualmente aprobadas para el tratamiento de la EAz se limitan al retraso de la evolución natural de la enfermedad, lo que sólo permite una mejoría temporal del estado funcional del paciente.

#### *Inhibidores de las colinesterasas*

Actualmente, estos inhibidores (I-ChE) son las principales drogas para el tratamiento específico de la EAz. Su uso se basa en el presunto déficit colinérgico que provoca la enfermedad, con lo que se intenta incrementar la disponibilidad sináptica de acetilcolina por la inhibición de sus principales enzimas catalíticas, la acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa. Los I-ChE se clasifican a partir de la reversibilidad y duración de la inhibición de las colinesterasas. Tacrina, galantamina y donepecilo son inhibidores reversibles de la acetilcolinesterasa, de duración corta, intermedia y larga, respectivamente. La inhibición de la enzima tiene duración intermedia con rivastigmina y prolongada con metrifonato.

La respuesta a los I-ChE es heterogénea; algunos pacientes obtienen un gran beneficio, en tanto que en otros éste es muy escaso. Estudios controlados con placebo han demostrado que los beneficios se producen en general a partir de las semanas 12 a 18 y posiblemente desaparecen a las 6 a 8 semanas de la interrupción del tratamiento. Los estudios sobre la eficacia de los I-ChE han demostrado que su administración para el tratamiento de pacientes con EAz leve o moderada produce beneficios discretos pero significativos en comparación con los grupos no tratados sobre la cognición, el comportamiento y las capacidades funcionales.

Debido a la ausencia de predictores clínicos o biológicos eficaces, se justifica la prescripción de un inhibidor de la colinesterasa para todos los pacientes con diagnóstico de EAz leve o moderada siempre que no existan contraindicaciones para su uso. Estas drogas pueden ocasionar efectos colaterales importantes, resultado de la hiperactivación colinérgica periférica; entre ellos, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, dispepsia, dolor abdominal, incremento de la secreción gástrica, grandes variaciones de la presión arterial, síncope, arritmia cardíaca, bradicardia, cefaleas, agitación, insomnio, calambres, sudoración e incremento de la secreción bronquial.

#### *Memantina*

Su uso se justifica en la EAz por su acción sobre la neurotransmisión glutamatérgica que se encuentra alterada en esta enfermedad; el glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio cerebral, particularmente en regiones asociadas con las funciones cognitivas y la memoria. También actúa como una excitotoxina, con lo que provoca la muerte de neuronas cuando se liberan niveles elevados del neurotransmisor por períodos prolongados.

La seguridad clínica del uso de memantina ha sido demostrada por estudios clínicos controlados con placebo sobre más de 500 pacientes con demencia leve o moderada. Dosis diarias entre 20 mg y 30 mg proporcionaron beneficios sobre las funciones cognitivas, motoras y del comportamiento. La incidencia de efectos adversos con memantina no fueron significativamente superiores en comparación con el placebo; los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, vértigos, cefaleas, insomnio, inquietud, excitación y fatiga.

La absorción de memantina por el tracto gastrointestinal produce el pico de disponibilidad sérica entre las 3 y 8 horas después de la toma. Se requieren 2 ingestas (10 mg) para completar la dosis diaria usual de 20 mg. La eliminación es fundamentalmente renal y no interfiere con las enzimas del sistema citocromo P450. Es posible la administración concomitante de memantina e I-ChE, con bajo riesgo de interacciones farmacológicas. En pacientes con EAz moderada a grave que reciben dosis estables de I-ChE, el tratamiento combinado con memantina, además de seguro, es bien tolerado, y puede producir resultados más favorables en los parámetros cognitivos, funcionales y del comportamiento.

### **Otros abordajes terapéuticos**

#### *Antioxidantes*

Muchos estudios han presentado evidencias de que el estrés oxidativo contribuye a la patogénesis de la EAz, lo que justificaría el empleo de agentes antioxidantes; la vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) en altas dosis (1 000 UI 2 veces al día) y la selegilina (10 mg por día) han sido utilizadas como

adyuvantes en el tratamiento de la EAz. Si bien no proporcionan mejoría objetiva de la cognición, podrían retrasar la evolución natural de la enfermedad. Sin embargo, la revisión sistemática de los estudios realizados con antioxidantes en el tratamiento de la EAz no sustenta estos beneficios.

### *Estrógenos*

Estudios iniciales en grupos reducidos de pacientes sugirieron que el reemplazo hormonal a corto plazo puede ejercer efecto benéfico sobre la cognición; pero los resultados de estudios más grandes y aleatorizados en pacientes con EAz no confirmaron esta expectativa. Dos ensayos clínicos controlados no establecieron la eficacia de los estrógenos en la EAz. Asimismo, un gran estudio prospectivo multicéntrico de 7 años de duración realizado en los EE.UU., el cual evaluó el potencial preventivo de los estrógenos sobre el riesgo de EAz mediante la comparación del tratamiento hormonal sólo con estrógenos con el combinado (estrógenos más medroxiprogesterona), dio a conocer resultados negativos; el reemplazo estrogénico simple no disminuyó el riesgo de demencia o trastorno cognitivo leve, y el tratamiento combinado se asoció con incremento del riesgo de ambas condiciones.

### *Antiinflamatorios no hormonales*

Se ha señalado que los antiinflamatorios pueden tener efecto neuroprotector mediante la modificación de la patogenésis y el riesgo de EAz. Estudios epidemiológicos efectuados en el final de la década pasada sugirieron que el uso prolongado de antiinflamatorios no esteroides estaría asociado con reducción de la incidencia de EAz, sin disminuir el riesgo de demencia vascular; el beneficio estaría restringido a los usuarios crónicos de estos fármacos. Estudios más recientes aún no han demostrado evidencia de eficacia de los antiinflamatorios no hormonales (AINH) en el tratamiento de la EAz.

### *Estatinas*

Algunos estudios clínicos habían sugerido que existe menor riesgo de EAz en pacientes tratados con estatinas con el objetivo de reducir los niveles séricos del colesterol, pero estudios epidemiológicos recientes descartan esta asociación.

### *Ginkgo-biloba*

Modelos de laboratorio han demostrado que el extracto de ginkgo biloba, EGb761, ejerce acción preventiva sobre la neurotoxicidad del beta-amiloide, además de inhibir la vías apoptóticas y proteger los tejidos nerviosos contra la lesión oxidativa. Se observó mejoría de la cognición y de las habilidades de la memoria en adultos jóvenes y ancianos con el uso de EGb. Sin embargo, en estudios clínicos los hallazgos han sido variables. Otros estudios mostraron beneficios modestos pero detectables con el uso del EGb; en tanto que algunos mostraron resultados que cuestionan su indicación para el tratamiento de trastornos cognitivos.

### *Otras drogas*

Otras sustancias, de supuesta acción sobre el sistema nervioso central, como melatonina, vasodilatadores, bloqueadores de los canales de calcio y nootrópicos, no tienen eficacia comprobada por métodos científicos.

## **Perspectivas futuras**

### *Factor de crecimiento neuronal*

A nivel experimental, la administración intraventricular del factor de crecimiento neuronal (FCN) en 3 pacientes con EAz produjo mejoría de los patrones del flujo cerebral sanguíneo y del metabolismo de la glucosa, además de incremento dependiente de la dosis de la tasa de ocupación de los receptores nicotínicos, los cuales fueron evaluados por tomografía por emisión de positrones.

El estudio fue interrumpido debido a los efectos colaterales importantes.

### *Terapéutica anti-amiloide*

Se basa en la hipótesis de la cascada del amiloide: la acumulación de beta-amiloide es un evento precoz y obligatorio en la patogénesis de la EAz. Este péptido tóxico (beta-amiloide) se deposita en tejidos cerebrales; luego se agrega y se polimeriza bajo la forma de placas (seniles), lo que conduce a la distrofia de las neuronas cercanas, al colapso del citoesqueleto y a la formación de ovillos neurofibrilares. A ello se suman las reacciones del estrés oxidativo y los mecanismos inflamatorios de la microglia y los factores del complemento.

Los fármacos con propiedades antiamiloides se dividen en: 1) inhibidores de la fibrinogénesis; 2) inhibidores de la formación; y 3) promotores de la depuración. Entre los inhibidores de la fibrinogénesis se encuentran el quelante de metales clioquinol y el NC-531; este último es una droga que inhibe la fibrinogénesis y remueve las formas solubles del beta-amiloide, con lo que previene su deposición en los tejidos cerebrales y los eventos subsecuentes de la cascada del amiloide. El clioquinol (iodocloro-hidroxiquinina) es un quelante de cobre, hierro y cinc. Se han observado alteraciones en la homeostasis del cobre, hierro y cinc en la EAz, dado que cualquier hecho que ocasione incremento de estos metales en la sangre facilita la deposición y el agregado de partículas beta-amiloides y la neurotoxicidad que deviene de este proceso; por lo tanto, los agentes quelantes de metales ofrecen un potencial terapéutico como modificador de la patogénesis de la EAz. Las sustancias que favorecen la remoción del beta-amiloide de los tejidos cerebrales constituyen la tercera estrategia antiamiloides en estudio. Se destaca la inmunoterapia de la EAz.

### *Inmunoterapia de la EAz*

En 1999 Schenk y colaboradores describieron en modelos de ratones transgénicos la clarificación de las placas de beta-amiloide en tejido cerebral mediante el uso de anticuerpos. Los agentes inmunogénicos utilizados fueron un derivado de la proteína beta-amiloide humana sintética (AB-42) y péptidos derivados de la secuencia primaria del componente amiloide P-sérico (SAP). Estos trabajos impulsaron los estudios inmunogenéticos en seres humanos en los EE.UU. y Europa. El primer estudio de fase I con voluntarios portadores de EAz ha demostrado la buena tolerabilidad y el potencial inmunogénico de múltiples administraciones parenterales del compuesto AN 1792 (agregados de AB-42 más el adyuvante QS-21). Estos resultados permitieron el inicio de estudios de fase II para determinar la tolerabilidad y seguridad de esta terapia en el tratamiento de la EAz. Trecientos setenta y dos pacientes con EAz leve o moderada fueron distribuidos aleatoriamente para recibir dosis múltiples intramusculares del compuesto AN 1792 o placebo en una proporción de 4:1, al inicio, y a los 1, 3, 6, 9 y 12 meses. Sin embargo, los estudios se suspendieron debido a casos de meningoencefalitis que afectaron al 6% de los 298 voluntarios que recibieron la vacuna, en tanto que no hubo ningún caso de esta complicación inflamatoria entre los 74 individuos del grupo control. La administración se suspendió luego del diagnóstico del cuarto caso de meningoencefalitis, pero se mantuvo el seguimiento (a doble ciego) de los pacientes. Doce pacientes tratados con AN 1792 y que presentaron meningoencefalitis se recuperaron transcurridas algunas semanas, 6 presentaron secuelas neurológicas en los 6 a 12 meses siguientes, 4 con resultado fatal. En 3 de los 4 pacientes en los que se efectuó autopsia se observó reducción sustancial del depósito de beta-amiloide en los tejidos cerebrales, lo que permitió establecer la eficacia de la inmunoterapia en la reversión de la enfermedad relacionada con el beta-amiloide en la EAz.

Los estudios clínicos en seres humanos fueron suspendidos por tiempo indefinido luego de la aparición de las complicaciones inflamatorias asociadas con la inmunización. Este proceso inflamatorio ha sido descrito como una meningoencefalitis aséptica, que posiblemente resulte en mayor medida de mecanismos celulares que humorales. Los individuos afectados y los no afectados indicaron altos títulos de anticuerpos anti-beta-amiloide; además, el propio examen neuropatológico mostró meningoencefalitis con células T. Estos hallazgos pueden tener consecuencias en el desarrollo de nuevas vacunas. Monson y colaboradores observaron que algunos individuos sanos ancianos e individuos con EAz contienen niveles basales de células T reactivas a la proteína beta-amiloide. Aunque en general la tendencia con el envejecimiento es al descenso de la respuesta inmunológica, se demostró aumento selectivo de la reacción a las células A $\beta$  en ancianos, independientemente de la presencia de EAz. Es posible que en futuras inmunizaciones se excluyan a estos individuos con reacción T sustancial a la proteína beta-amiloide, los cuales serían candidatos a inmunización pasiva.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**Se considera un evento temprano y obligatorio en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (EAz):**

**A. Acumulación de beta-amiloide en tejidos cerebrales.**

**B. La clarificación de las placas de beta-amiloide en tejido cerebral mediante el uso de anticuerpos.**

**C. Estrés oxidativo.**

**D. Acumulación de beta-amiloide en tejido renal.**

**Respuesta Correcta**

---

## **● LA ANSIEDAD Y LA FOBIA SE RELACIONAN CON LA MUERTE SUBITA**

Boston, EE.UU.

De acuerdo con los resultados de este estudio prospectivo, la ansiedad fóbica aumentaría el riesgo de enfermedad coronaria mortal, fundamentalmente por su relación con la muerte súbita; por el contrario, no se encontró relación con el infarto de miocardio no mortal.

**Circulation** 111(4):480-487, Feb 2005

*Autores:*

Albert CM, Chae CU, Rexrode KM y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Division of Preventive Medicine and Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School; Cardiology Division, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School; Departments of Epidemiology and Society, Human Development and Health, Harvard School of Public Health; Boston, EE.UU.

*Título original:*

[Phobic Anxiety and Risk of Coronary Heart Disease and Sudden Cardiac Death among Women]

*Título en castellano:*

Ansiedad Fóbica y Riesgo de Enfermedad Coronaria y Muerte Súbita Cardíaca en Mujeres

### **Introducción**

Los resultados de estudios prospectivos sugieren que las emociones negativas (ansiedad, ira, hostilidad y depresión) serían factores de riesgo para enfermedad coronaria (EC). Se postularon varios mecanismos para explicar esta relación, incluidas la asociación de emociones negativas con comportamientos perjudiciales para la salud (tabaquismo, sedentarismo, tipo de alimentación), además del efecto directo del estrés emocional sobre la progresión de la aterosclerosis, como también el descenso del umbral para arritmias ventriculares y muerte súbita (MS).

En el presente estudio, de 72 359 mujeres sin enfermedad cardiovascular (EVC) o cáncer, los autores examinaron en forma prospectiva si los síntomas de ansiedad fóbica se asociaron con la aparición de EVC, en especial MS y EVC fatal, durante 12 años de seguimiento.

### **Material y métodos**

La hipótesis del estudio señaló que la ansiedad fóbica es un factor de riesgo para MS y EVC. Se excluyeron las mujeres con antecedentes de EVC (angina, infarto agudo de miocardio -IAM-, revascularización coronaria o accidente cerebrovascular) o cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma).

El *Crown-Crisp Phobia Index* cuantifica los síntomas comunes de ansiedad fóbica y discrimina a los pacientes con trastornos de ansiedad y agorafobia de los controles normales. Está compuesto de 8 preguntas con 2 o 3 niveles de respuestas posibles para cada una y el puntaje oscila entre 0 y 16 (el mayor puntaje corresponde a los niveles de ansiedad fóbica más altos). El puntaje total se dividió en las siguientes categorías: 0 o 1 (categoría de referencia), 2, 3 y > 4.

Los puntos finales fueron IAM no fatal, EC fatal y MS.

### **Resultados**

El 27.7% de las participantes tuvieron un puntaje del *Crown-Crisp Index* > 4.

El puntaje osciló entre 0 y 14. Las mujeres con puntajes más altos presentaron con más frecuencia antecedentes de diabetes (DBT), hipercolesterolemia o hipertensión (HTA); en general, fueron más fumadoras, obesas, realizaron menos actividad física y consumieron más tranquilizantes menores. Durante los 12 años de seguimiento se produjeron 930 IAM no fatales, 97 MS y 267 muertes

cardiovasculares totales. El puntaje obtenido con el *Crown-Crisp Index* se relacionó en forma directa con la EC fatal. La relación se atenuó, pero persistió, luego de corregir por tabaquismo, índice de masa corporal, menopausia, utilización de hormonas a causa de la menopausia, consumo de alcohol, historia familiar de IAM, uso de aspirina y diazepam. Al corregir por DBT, HTA e hipercolesterolemia, la relación se atenuó aún más y no resultó significativa. Sin embargo, la tendencia hacia mayor riesgo de MS persistió.

A diferencia de la relación observada para los eventos fatales, el *Crown-Crisp Index* no se asoció en forma significativa con el IAM no fatal luego de corregir por la edad. Sin embargo, luego de ajustar por DBT, HTA e hipercolesterolemia se observó una tendencia a la disminución del riesgo en las 4 categorías del *Crown-Crisp Index*. En un análisis *post hoc* secundario se compararon las mujeres con puntaje > 4 con aquellas que presentaron un puntaje menor. Las que tuvieron mayor puntaje mostraron incremento del riesgo de 1.52 veces para MS y 1.3 veces para EC fatal. De nuevo se observó una tendencia hacia menor riesgo de IAM no fatal para mujeres con puntaje > 4. En este análisis *post hoc* secundario, la elevación del riesgo pareció estar limitada fundamentalmente a los últimos 4 años de seguimiento, cuando ocurrieron la mayoría (52%) de los episodios de MS.

Por último, se examinó la asociación de los puntos individuales en la escala de fobia. Se halló que 4 puntos se asociaron con elevación del riesgo de MS y EC fatal: "miedo irrazonable a estar en lugares cerrados", "sentimiento de pánico en la multitud", "sentirse más relajado en la casa" y "sentimiento de intranquilidad en colectivos y trenes". El primer punto es característico de claustrofobia, mientras que los 3 últimos representan hallazgos típicos de agorafobia. Ninguno de los puntos individuales se asoció con IAM no fatal.

## Discusión

De acuerdo con los resultados de este estudio, la ansiedad fóbica se asoció con incremento del riesgo de MS y EC fatal, pero no con IAM no fatal en el modelo multivariado ajustado por la edad. Se observó un incremento del riesgo en las mujeres que tuvieron un puntaje > 4 con las que obtuvieron un puntaje de 0 o 1.

Luego de ajustar por HTA, DBT e hipercolesterolemia se observó que el aumento del riesgo persistió sólo para MS, lo que indica que, al menos parte de la elevación del riesgo observado – principalmente para EC fatal–, se debería a esos factores de riesgo. En contraste, no se observó relación entre la ansiedad fóbica y el IAM no fatal.

Para MS y EC fatal el riesgo incrementó en el cuarto cuartilo, que corresponde a los puntajes > 4. En el análisis *post hoc* secundario, un puntaje > 4 se asoció con un incremento del 52% del riesgo de MS y 30% para EC fatal, comparado con las mujeres con puntajes < 4.

Los resultados de este estudio coinciden con los informados previamente en 3 estudios prospectivos realizados con hombres, acerca de los efectos de la ansiedad fóbica crónica y EC.

La asociación diferencial con EC fatal –fundamentalmente MS– *versus*

EC no fatal sugiere que la ansiedad fóbica puede aumentar la influencia del riesgo cardiovascular a través de efectos directos sobre la arritmogénesis y arritmias ventriculares fatales, más que sobre la aterogénesis o la trombosis. La conversión de eventos isquémicos no fatales a eventos arrítmicos fatales asociados con la ansiedad fóbica explicaría el bajo riesgo paradójico aparente de IAM no fatal en el modelo multivariado.

Los mecanismos proarrítmicos posibles asociados con la ansiedad incluyen alteraciones en el tono autonómico por disminución del tono vagal e incremento del componente simpático, que aumenta la susceptibilidad a la fibrilación ventricular. Los individuos con altos niveles de ansiedad muestran una reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca –comparados con sujetos sanos–, que se ha demostrado que predice MS en ancianos y en pacientes con insuficiencia cardíaca. Además, los ataques agudos de ansiedad o estrés mental pueden causar episodios de arritmias ventriculares fatales en pacientes susceptibles.

Cuando se examinó la asociación entre ansiedad fóbica y riesgo de EC en el tiempo, sólo la asociación con el riesgo de MS pareció emerger en los últimos 4 años del estudio, lo que sugiere que los efectos crónicos –más que los agudos de la ansiedad sobre la electrofisiología cardíaca– pueden tener mayor importancia.

En forma alternativa, esto sería una consecuencia debido a que el mayor número de eventos ocurren al final del estudio, lo que produce más poder para detectar una asociación.

Por otro lado, la ansiedad puede conducir a DBT, HTA e hipercolesterolemia. La elevación crónica de las catecolaminas aumentaría los niveles de lipoproteína lipasa, que induce hiperglucemia y eleva la presión arterial. Como estas alteraciones pueden producir EC, en el análisis estas variables se excluyeron del modelo. La relación entre MS y EC permaneció significativa en los modelos sobre

las 4 categorías del *Crown-Crisp Index*. El control de los mediadores potenciales tendría mayor impacto sobre el riesgo de EC fatal y de IAM no fatal que sobre MS. Por último, los síntomas de ansiedad fóbica llevarían a hábitos de vida no saludables, tales como tabaquismo y sedentarismo, que incrementan el riesgo de EC.

### **Conclusiones**

Este estudio prospectivo sugiere que mayores niveles de ansiedad fóbica se asocian con incremento del riesgo de EC fatal, fundamentalmente MS, pero no con IAM no fatal. En parte, este riesgo se debería a factores de riesgo y al estilo de vida asociado con la ansiedad fóbica. Si los trastornos de fobia o ansiedad aumentan el riesgo de MS en mujeres, entonces la importancia en la salud pública sería fundamental. En una muestra de la población general, la prevalencia estimada de agorafobia, fobia simple y fobia social en las mujeres fue de 9%, 15.7% y 16.5%, respectivamente. La prevalencia estimada para desórdenes de ansiedad generalizada fue de aproximadamente 5% en la población general y 2 o 3 veces mayor en mujeres que en hombres. Según los autores, la atención y los recursos dirigidos para el diagnóstico y el tratamiento de esos trastornos reducirían potencialmente la incidencia de MS, incluida la población general.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**Se postula que las emociones negativas serían factores de riesgo para enfermedad coronaria. ¿Cuáles serían los mecanismos?**

*A. La asociación con hábitos de vida negativos para la salud.*

*B. Las emociones negativas favorecen la progresión de la aterosclerosis.*

*C. Las emociones negativas disminuyen el umbral arritmogénico y facilitan la producción de arritmias ventriculares potencialmente malignas.*

*D. Todas las respuestas son correctas.*

**Respuesta Correcta**

---

## **CORRELACION ENTRE RESISTINA, INFLAMACION Y ATEROSCLEROSIS**

Filadelfia, EE.UU.

Los niveles plasmáticos de resistina se correlacionan con marcadores de inflamación y predicen aterosclerosis coronaria en seres humanos, en forma independiente de la proteína C reactiva.

**Circulation** 111(7):932-939, Feb 2005

*Autores:* Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Divisions of Cardiology and Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Medicine, Center for Experimental Therapeutics, Penn Diabetes Center, University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia, EE.UU.

*Título original:*

[Resistin Is an Inflammatory Marker of Atherosclerosis in Humans]

*Título en castellano:*

La Resistina es un Marcador Inflamatorio de la Aterosclerosis en Seres Humanos

### **Introducción**

La obesidad y la aterosclerosis se consideran estados inflamatorios. La resistina es una proteína plasmática perteneciente a la familia de proteínas secretorias ricas en cisteína halladas en zonas

inflamatorias denominadas moléculas tipo resistina. En roedores, la resistina deriva principalmente del tejido adiposo y sus niveles se encuentran elevados en modelos de obesidad e insulinoresistencia (IR). Varios estudios –aunque no todos– han reportado incremento de los niveles de resistina en la obesidad en seres humanos y en la diabetes. A diferencia de los roedores, la resistina en seres humanos se expresa principalmente en células inflamatorias. Se observó incremento de la expresión de resistina en monocitos humanos luego del tratamiento con endotoxina y citoquinas. La resistina recombinante estimula la expresión de citoquinas y de moléculas de adhesión en células endoteliales humanas, lo que sugiere un papel potencial en la aterosclerosis. Sin embargo, aún no se ha explorado la relación entre resistina e inflamación, IR y aterosclerosis en seres humanos. Por ello, los autores realizaron una investigación –*Study of Inherited Risk of Coronary Atherosclerosis* (SIR

CA)– donde evaluaron la relación entre los niveles plasmáticos de resistina y los parámetros inflamatorios, metabólicos y la calcificación arterial coronaria (CAC; índice cuantitativo de aterosclerosis coronaria) en 879 sujetos asintomáticos no diabéticos. También compararon los niveles de resistina con marcadores inflamatorios en 215 pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) y evaluaron la variación de los niveles plasmáticos en sujetos control.

## Métodos

Los 879 pacientes que participaron fueron hombres sanos entre 30 y 65 años y mujeres sanas entre 35 y 70 años con antecedentes familiares (de primer grado) de enfermedad coronaria (EC) prematura (< 60 años en hombres y < 70 años en mujeres). Los criterios de exclusión abarcaron EC clínica (infarto de miocardio), revascularización coronaria, EC por angiografía o isquemia cardíaca en estudios de estrés) y creatininemia > 3 mg/dl.

Además, los autores midieron los niveles de resistina plasmática en 2 estudios clínicos paralelos a SIRCA. En primer lugar, en un estudio de factores de riesgo cardiovascular en 215 pacientes asintomáticos con DBT2: 167 hombres y 48 mujeres. En segundo lugar, evaluaron la variabilidad de los niveles de resistina plasmática en respuesta a estímulos inflamatorios durante 24 horas en 6 voluntarios jóvenes sanos: 3 hombres y 3 mujeres, entre 24 y 34 años, con un índice de masa corporal (IMC) de  $24.3 \pm 1.07 \text{ kg/m}^2$ , a los cuales les tomaron 8 muestras de sangre seriadas en 24 horas previas a la aplicación intravenosa de 3 ng/kg de endotoxina humana.

Los participantes con diabetes y del estudio SIRCA fueron evaluados luego de un ayuno nocturno de 12 horas mediante interrogatorio, examen físico y análisis de sangre con medición de colesterol total y asociado a lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos y glucemia. Mediante la fórmula de Friedewald se calculó el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Los niveles plasmáticos de resistina fueron medidos por enzimoimmunoensayo. Se emplearon anticuerpos monoclonales contra resistina sin acción contra la molécula beta tipo resistina humana (otro miembro de esta familia de genes). Además, se midieron los niveles plasmáticos de interleuquina 6 (IL-6), receptor tipo 2 soluble del factor de necrosis tumoral (R2s-TNF [*tumour necrosis factor*]), molécula de adhesión intercelular soluble (ICAM-1s), proteína C reactiva (PCR) y fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteínas (FLA<sub>2</sub>Lp). Se utilizaron los criterios diagnósticos para síndrome metabólico (SM) del *National Cholesterol Education Program* y se utilizó, como parámetro de sensibilidad a la insulina, el índice HOMA (glucosa x insulina en ayunas).

## Resultados

### *Resistina y marcadores inflamatorios en SIRCA*

Los niveles plasmáticos de resistina resultaron leves pero significativamente superiores en mujeres que en hombres (media 5.88 y 5.2 ng/ml, respectivamente).

Además, presentaron una correlación elevada con los niveles de marcadores inflamatorios: en particular R2s-TNF, pero también IL-6 y FLA<sub>2</sub>Lp y, en menor medida, con ICAM-1s y PCR. Los niveles de R2s-TNF, FLA<sub>2</sub>Lp e IL-6 –pero no de PCR– permanecieron asociados de manera positiva con resistina en modelos ajustados. Los niveles de R2s-TNF resultaron el predictor independiente más fuerte y representaron 10% de la variabilidad en la resistina circulante. Por otro lado, los niveles de resistina no se correlacionaron con IR definida por HOMA. Este estudio se centró en sujetos no diabéticos de peso relativamente normal (73% con IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>).

Sin embargo, los sujetos del estudio SIRCA con IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> (n = 72) presentaron incrementos leves pero significativos de resistina (6.32 ng/ml en comparación con 5.44 ng/ml en sujetos con IMC < 35). Además, los pacientes con SM (n = 249) mostraron niveles levemente superiores (5.72 ng/ml) en comparación con los sujetos sin SM (5.41 ng/ml).

### *Resistina en sujetos con diabetes y jóvenes sanos*

En el grupo de DBT2, los niveles de resistina indicaron una tendencia superior en mujeres (5.98



ng/ml) en comparación con los hombres (5.76 ng/ml) y con los participantes de SIRCA. De forma similar a lo observado en SIRCA, los niveles de resistina se asociaron fuertemente con R2s-TNF pero no se relacionaron en forma significativa con los índices de adiposidad e IR. En análisis multivariados, sólo los niveles plasmáticos de R2s-TNF y el recuento de glóbulos blancos resultaron predictores independientes de los niveles plasmáticos log transformados de resistina. En jóvenes sanos, los niveles plasmáticos de resistina presentaron una tendencia menor que en el estudio SIRCA y permanecieron estables en forma sustancial durante un período de 24 horas.

#### *Asociación de niveles plasmáticos de resistina con CAC en SIRCA*

Los factores de riesgo asociados con CAC en el grupo SIRCA incluyen edad, sexo, adiposidad, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad y de alta densidad, tabaquismo, presión arterial sistólica, glucemia y consumo de estatinas.

El SM, pero no los niveles de PCR, resultaron fuertemente asociados con CAC en esta muestra. Los puntajes CAC medios aumentaron en relación con los cuartiles de resistina plasmática en hombres y mujeres. No se observó una interacción significativa entre sexo y niveles plasmáticos de resistina en asociación con CAC. Por lo tanto, los resultados de análisis multivariados se presentaron para hombres y mujeres en combinación. Los niveles de resistina se asociaron con CAC luego del ajuste para la edad, el sexo y los factores de riesgo establecidos y aun con ajuste para SM y niveles de PCR. La suma de los niveles plasmáticos de resistina a un modelo multivariado completamente ajustado con niveles de PCR reforzó la asociación con los puntajes CAC, mientras que PCR no agregó en forma significativa a un modelo que ya contenía niveles plasmáticos de resistina. En modelos multivariados ajustados para edad, sexo y factores de riesgo no SM, los niveles plasmáticos de resistina se asociaron en forma sustancial con CAC en sujetos con SM. En contraste, en esta muestra, los niveles de PCR no fueron predictores de CAC en forma independiente del SM.

#### **Discusión**

Este constituye el primer estudio en seres humanos donde se evaluó la relación entre los niveles circulantes de resistina con varios marcadores inflamatorios y con aterosclerosis coronaria. Los autores hallaron que los niveles plasmáticos de resistina se asocian con marcadores de la inflamación pero no con IR, tanto en el estudio SIRCA (de sujetos no diabéticos) y en el grupo con DBT2.

Además, observaron una asociación significativa entre los niveles de resistina y la aterosclerosis coronaria en el estudio SIRCA luego del ajuste para múltiples factores de riesgo y la presencia de SM. Los niveles plasmáticos de resistina –a diferencia de los niveles de PCR– aportaron valor incremental en la asociación con CAC en sujetos con SM.

En la década pasada se ha reconocido la convergencia de IR e inflamación en la patogenia de la enfermedad aterosclerótica y se han propuesto definiciones de SM y marcadores de la inflamación para intentar identificar en la práctica clínica a pacientes asintomáticos con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, no existe certeza respecto de la definición más apropiada de SM y del marcador inflamatorio óptimo para utilizar en la práctica diaria.

La resistina se relacionaría tanto con la IR como con la inflamación. Se ha observado que la endotoxemia aguda incrementa casi 7 veces los niveles plasmáticos de resistina en seres humanos. La expresión y secreción de resistina estaría regulada por señales inflamatorias innatas.

En SIRCA, la resistina plasmática se correlacionó en forma independiente con R2s-TNF (un índice de activación de TNF-alfa) e IL-6. El incremento de estas citoquinas inflamatorias se ha asociado con obesidad, IR y aterosclerosis.

También se halló relación entre resistina e ICAM-1s y FLA2Lp. Sin embargo, la PCR no se asoció con resistina en forma independiente de R2s-TNF o IL-6 en análisis ajustados. Se observó un aumento leve de resistina en sujetos con sobrepeso y DBT2 como resultado de los 3 estudios realizados. La obesidad y la DBT2 se asocian con activación de vías inmunes innatas e inflamación crónica.

Los autores concluyen que los niveles plasmáticos de resistina se asociaron con marcadores inflamatorios en sujetos sin diabetes, con DBT2 y con CAC.

## Autoevaluación de Lectura

---

**En relación con la resistina, señale la opción correcta:**

- A. Es una proteína plasmática.
- B. En roedores deriva principalmente del tejido adiposo.
- C. En seres humanos, se expresa primariamente en células inflamatorias.
- D. Todas son correctas.

**Respuesta Correcta**

---

## ● RELACION ENTRE COSTO Y EFECTIVIDAD DEL RIZATRIPTAN EN LA MIGRAÑA MODERADA A GRAVE

Toronto, Canadá

El rizatriptán es un fármaco muy efectivo para el tratamiento de la migraña moderada a grave, pero su empleo se asocia con costos de adquisición elevados.

**Pharmacoeconomics** 23(8):837-850, 2005

*Autores:*

Thomson M, Gawel M, Desjardins B y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Innovus Research Inc., Burlington; Sunnybrook & Women's College Health Sciences Centre, Toronto; Merck Frosst Canada, Montreal; Canadá

*Título original:*

[An Economic Evaluation of Rizatriptan in the Treatment of Migraine]

*Título en castellano:*

Análisis Económico del Rizatriptán en el Tratamiento de la Migraña

### Introducción

La migraña es una condición crónica muy frecuente que obedece a causas neurovasculares y suele presentarse con importantes cefaleas y alteraciones autonómicas, aunque a veces este cuadro puede observarse con ausencia de cefalea. Existen 2 tipos clínicos de presentación: sin aura, en donde se constatan náuseas, vómitos y, eventualmente, sensibilidad a la luz, los sonidos o los movimientos; y la migraña con aura, caracterizada por signos neurológicos transitorios, en general, visuales y que preceden a la cefalea y demás síntomas.

Según un estudio de Canadá, el 8% de los individuos mayores de 12 años recibieron diagnóstico de migraña. La prevalencia máxima entre los 25 y 54 años es del 15% en las mujeres y 5% en los varones. Casi el 5% de la población presenta migraña 18 días al año y con frecuencia no se la diagnostica, dado que no existen marcadores biológicos de la enfermedad, sus síntomas son similares a las de las cefaleas tensionales y el cuadro de presentación varía de un paciente a otro. En Canadá, las recomendaciones clínicas indican antiinflamatorios no esteroides, triptanos y mesilato de dihidroergotamina para los ataques de migraña moderados. Para aquellos pacientes que inicialmente no responden a este tratamiento se considera la asociación con otros analgésicos, ergotamina o antieméticos (metoclopramida, clorpromazina, ketorolac o dexametasona). La meperidina se limita a los casos muy graves en virtud de su potencial adictivo. Los triptanos son agonistas selectivos de los receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>1B/1D</sub>), entre los cuales se encuentran el sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán y rizatriptán. Numerosos estudios han mostrado las ventajas de eficacia y seguridad de este grupo de fármacos sobre los derivados del ergot y todos los metaanálisis realizados señalaron la eficacia absoluta sobre el placebo. El rizatriptán ha

mostrado eficacia superior respecto de los otros triptanos, dado que mayor proporción de pacientes se encontró libre de dolor a las 2 horas.

En la actualidad, parámetros como la eficacia no constituyen los únicos determinantes a la hora de seleccionar un fármaco, dado que los nuevos tratamientos deben demostrar beneficios económicos. Por ejemplo, si bien el rizatriptán ha demostrado ser más efectivo que las opciones terapéuticas tradicionales como las asociaciones de antiinflamatorios, opioides, derivados del ergot u opioides solos, sus costos de adquisición son muy elevados. Por lo tanto, el objetivo de este estudio consistió en analizar la costo-efectividad del tratamiento con rizatriptán comparado con los fármacos antes mencionados o con los demás triptanos en pacientes con migraña moderada a grave.

## Métodos

Se llevó a cabo un análisis de costo-efectividad y de costo-utilidad de 10 mg de rizatriptán administrados por vía oral comparado con el tratamiento usual, y 50 o 100 mg de sumatriptán, 2.5 mg de naratriptán y 2.5 mg de zolmitriptán, para lo cual se utilizó un metaanálisis basado en un estudio descriptivo de individuos que presentaron migraña.

El "tratamiento usual" se definió como el agregado de fármacos prescritos para tratar la migraña en la población canadiense, sopesado por la frecuencia relativa del uso de prescripciones en el período de 1 año. Se creó un modelo de análisis de decisiones para calcular los costos del tratamiento de la migraña durante 24 horas en pacientes diagnosticados con migraña moderada a grave. Las medidas de eficacia consistieron en un período de "2 horas libres de dolor" y un período de "2 a 24 horas libres de dolor sostenido".

Los resultados se muestran como el costo por ataque de migraña interrumpido (2 horas libres de dolor) y el costo por años de vida ajustados por la calidad (QALY [*quality adjusted life year*]). Se realizaron varios análisis de sensibilidad de una vía para evaluar la robustez del modelo. Todos los costos se expresaron en dólares canadienses (C\$).

## Resultados

En relación con la variable "2 horas libres de dolor", el rizatriptán mostró ser la terapia más efectiva y el "tratamiento usual" menos eficaz. La tasa de respuesta de este último fue del 9.3%, lo que coincide con los datos del metaanálisis de ensayos clínicos en los cuales las respuestas obtenidas con el placebo oscilaron entre 8.3% y 9.7%. En conjunto, la utilidad de salud para un paciente con un ataque de migraña, en relación con todos los comparadores, es baja (la utilidad máxima diaria es 1.0) y se observa que la más alta fue para el rizatriptán (0.275) y la más baja del tratamiento usual (0.099).

Al analizarse una cohorte de 1 000 pacientes y la utilización de recursos, se observó que las visitas médicas fueron el recurso más utilizado, seguido por la consulta a servicios de emergencia y las internaciones. Este empleo fue mayor para los pacientes que recibían tratamiento con fármacos convencionales, y menor en el caso del rizatriptán.

En relación con los costos totales (por paciente) de un único ataque de migraña, el tratamiento usual indicó el menor (C\$ 9.44) y el rizatriptán exhibió los costos más bajos de todos los triptanos. Los costos de los fármacos representaron la mayor proporción de los costos totales (70% a 75%) por paciente, en relación con los triptanos. Por el contrario, los costos de las internaciones, las visitas médicas y a los servicios de emergencia representaron el 99% de los costos en relación con los fármacos convencionales. Si se tienen en cuenta los gastos sociales, los costos por días de trabajo perdidos (pagos o no) alcanzaron los C\$ 93.94, y el más bajo fue para el rizatriptán (C\$ 89.86), en relación con todos los tratamientos posibles.

Respecto de los análisis primarios, se observó que el rizatriptán fue el más eficaz, con costo más alto que el tratamiento usual y se observó un costo incremental por ataque interrumpido de C\$ 49.82 y un costo incremental por QALY obtenido de C\$ 31 845. El rizatriptán dominó a todos los triptanos y éstos mostraron ser menos eficaces y con costos superiores.

La perspectiva social se definió como la utilización de todos los recursos más la pérdida de empleo pago, y se observó que el rizatriptán fue superior al tratamiento convencional, lo que permitió disminuir los costos. La costo-efectividad del rizatriptán –comparada con el empleo de los fármacos usuales– aumentó a medida que disminuyó la eficacia de estos últimos.

Si se asume una diferencia mayor entre la utilidad de los días con o sin migraña, el costo por QALY disminuye a C\$ 27 214. Respecto del rizatriptán comparado con el tratamiento usual, el costo por QALY aumentó a C\$ 38 384 cuando se compararon estos 2 períodos.

## Discusión

Los resultados de la costo-efectividad observados en este estudio son similares a los de otro estudio canadiense que analizó los costos-beneficios del sumatriptán administrado por vía oral en comparación con la ergotamina y cafeína.

Sin embargo, este estudio adolece de algunas limitaciones propias de los modelos de análisis de decisiones en los que se combinan los datos provenientes de muchas fuentes, requiere de asunciones *a priori* y puede estar sujeto a una variedad de sesgos metodológicos.

Los parámetros de eficacia empleados para los triptanos (2 horas libres de dolor) mostraron ser firmes, habiéndose obtenido de un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados. El modelo demostró ser sensible (> 15% de cambio en el costo por QALY) a los cambios en los parámetros de eficacia del tratamiento convencional y los cambios en los parámetros de utilidad.

### **Conclusiones**

El rizatriptán constituye una elección terapéutica efectiva para el tratamiento de la migraña moderada a grave pero con costos de adquisición elevados. Sin embargo, los resultados de este análisis económico mostraron que los beneficios de salud incrementales se obtienen a partir del empleo de esta droga y no de los fármacos convencionales; por otra parte, beneficios que se obtuvieron con costos incrementales aceptables a los terceros pagadores en Canadá. Cuando en la evaluación económica se tiene en cuenta la perspectiva social, el uso del rizatriptán se asoció con la reducción neta de los costos totales. Además, concluyen los autores, este fármaco sería más efectivo y menos costoso que otros de la misma familia.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**Los triptanos son fármacos eficaces en el tratamiento de la migraña; señale cuál es su mecanismo de acción:**

- A. La inhibición de la recaptación de serotonina.*
- B. Son agonistas de los receptores serotoninérgicos.*
- C. Inhiben la recaptación del GABA.*
- D. Son agonistas de los receptores opioides.*

### **Respuesta Correcta**