



Volumen 12, Número 4, Enero 2006

Resúmenes SIIC

● LOS ANTIINFLAMATORIOS SON TERAPIA DE PRIMERA LINEA EN LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Hamilton, Canadá

Los antiinflamatorios no esteroideos no selectivos y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 son útiles para aliviar el dolor en pacientes con espondilitis anquilosante. La artritis periférica puede responder a sulfasalazina. El empleo de otros fármacos requiere mayor investigación.

Drugs 65(15):2111-2127, 2005

Autores:

Boulos P, Dougados M, MacLeod SM y Hunsche E

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Medicine, McMaster University, Hamilton; Child and Family Research Institute, Department of Pediatrics, University of British Columbia, Vancouver, Canadá; René Descartes Université, Hôpital Cochin, París, Francia y otros centros colaboradores

Título original:

[Pharmacological Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review]

Título en castellano:

Tratamiento Farmacológico de la Espondilitis Anquilosante. Revisión Sistemática

Introducción

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica que compromete fundamentalmente la articulación sacroilíaca y la columna. En general, aparece antes de los 40 años con dolor lumbar bajo, de tipo inflamatorio y de comienzo insidioso. El paciente puede presentar artritis periférica asimétrica, entesopatía, enfermedad ocular inflamatoria y diversas enfermedades cutáneas.

Su frecuencia varía según la población analizada, desde 0.1% hasta 1.4% en EE.UU. y Europa. La prevalencia también varía según el sexo: es más frecuente en varones que en mujeres (relación 3.5:1) y según la presencia del antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. Los portadores de esta molécula tienen 20 veces más riesgo de presentar espondiloartropatía en comparación con los sujetos HLA- B27 negativos, por mecanismos que todavía no se comprenden.

Cuando la enfermedad no se trata se produce daño estructural progresivo con consecuencias clínicas y económicas sustanciales, de allí la importancia del diagnóstico precoz y del tratamiento agresivo. En el presente estudio se realiza una revisión de la bibliografía relacionada con la utilidad y seguridad de las distintas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad para pacientes con EA.

Revisión de la bibliografía

Se efectuó una búsqueda por MEDLINE desde 1966 hasta 2005. Además se revisaron manualmente los resúmenes de las reuniones del *American College of Rheumatology* de 2001 al

año 2004. Se identificaron estudios aleatorizados y controlados sobre tratamientos farmacológicos en la enfermedad; se excluyeron trabajos abiertos, comunicaciones de casos, artículos no publicados en inglés, francés o español y aquellos en los cuales la terapia no se limitara a EA. La calidad metodológica de los estudios se determinó con la escala Jadad, con un puntaje posible de 0 a 5. En la revisión actual sólo se incluyeron trabajos de por lo menos 3 puntos en esa escala. Se tuvieron en cuenta los parámetros de evaluación considerados con más frecuencia: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), *Assessment in Ankylosing Spondylitis* (ASAS) y puntajes de dolor. Las dos primeras escalas son instrumentos validados que consisten en puntajes combinados de síntomas clínicos asociados con la EA. Según los estudios se considera una diferencia clínicamente importante cuando se produce una mejoría de por lo menos 20% o 50%. Más recientemente, el grupo de trabajo del ASAS sugirió que la respuesta clínica debería considerar una mejoría relativa de por lo menos 20% y una mejoría absoluta de al menos 10 unidades (en una escala de 0 a 100) en por lo menos 3 de 4 dominios: 1) valoración global del paciente; 2) dolor; 3) función; e 4) inflamación. Asimismo, no debería producirse ningún deterioro (agravamiento del 20% o de 10 unidades o más) en el dominio restante. Además de la eficacia clínica se tuvo en cuenta la seguridad de los distintos agentes. Se identificaron 570 artículos y 157 resúmenes, de los cuales 84 (5 resúmenes) reunieron los criterios de inclusión. El análisis final se basó en 53 trabajos clínicos controlados.

Resultados según la clase terapéutica de los fármacos

Antiinflamatorios no esteroideos

Treinta y cuatro artículos evaluaron la eficacia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sólo en EA. Ocho artículos compararon AINE tradicionales no selectivos y placebo, y todos demostraron que los primeros fueron superiores en términos de alivio del dolor de columna, dolor global y mejoría de la actividad de la enfermedad. Un total de 29 trabajos clínicos controlados compararon diversos AINE y no encontraron diferencias sustanciales entre ellos, en términos de eficacia y seguridad. Los efectos adversos graves fueron poco frecuentes; los más comunes incluyeron los gastrointestinales (úlceras).

Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) también son eficaces en pacientes con EA. Un trabajo de 6 semanas, que comparó 100 mg de celecoxib 2 veces por día y ketoprofeno en igual dosis o placebo en 246 pacientes, mostró que los 2 tratamientos activos fueron más eficaces que el placebo en la mejoría del dolor y de la función, sin diferencias importantes entre ellos. Otra investigación comparó etoricoxib en dosis de 90 mg y 120 mg una vez por día con naproxeno en dosis de 500 mg 2 veces por día y placebo en 387 individuos con EA. Las 2 dosis de etoricoxib fueron superiores en eficacia al placebo en el alivio del dolor de columna, en la valoración global del paciente y en el puntaje de la escala BASFI después de 6 semanas de terapia. Asimismo, ambas dosis fueron más eficaces que naproxeno en estos parámetros luego de 46 semanas de tratamiento.

Existe poca información de que los AINE ejerzan un efecto positivo sobre la progresión de la enfermedad. No obstante, un trabajo reciente que comparó el tratamiento continuo e intermitente con AINE sugirió un retardo en la progresión radiográfica sólo en los pacientes que recibían terapia sostenida.

Corticoides

Se analizó un trabajo respecto del empleo de esteroides en EA; fue un estudio clínico controlado que comparó 1 g y 375 mg de metilprednisolona por vía intravenosa. No se detectaron diferencias sustanciales entre los grupos.

Sulfasalazina

Se identificaron 10 artículos al respecto, 7 de los cuales se incluyeron en el metaanálisis presente. No brindaron información concluyente en relación con la eficacia de sulfasalazina en EA. El estudio más amplio, de 264 sujetos, no detectó diferencias entre la droga y el placebo luego de 36 meses de terapia. Otros 4 estudios mostraron los mismos resultados en términos de dolor. Cuatro investigaciones refirieron mejoría en algunos de los puntos de evaluación pero, así como los

métodos estadísticos, difirieron de un trabajo a otro. En 1 de los 7 trabajos se refirió una reacción adversa grave: erupción purpúrica eritematosa asociada con náuseas, anorexia e insomnio.

Pamidronato

Los bisfosfonatos inducen apoptosis de osteoclastos; además han sido eficaces en modelos animales de artritis. Se identificaron 3 estudios con esta droga en pacientes con EA sintomática, sólo uno de los cuales se incluyó en la revisión actual. En el mismo, 84 pacientes con EA refractaria al tratamiento con AINE recibieron 60 mg o 10 mg de pamidronato por vía intravenosa. Luego de 6 meses se observaron reducciones sustanciales en los puntajes de las escalas BASDAI y BASFI en el grupo que recibió la dosis más alta de la droga. La frecuencia de efectos adversos graves – artralgiyas y mialgiyas transitorias luego de la primera infusión– fue semejante en ambos grupos.

Drogas antifactor alfa de necrosis tumoral Los pacientes con EA expresan grandes cantidades de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) en los sitios de inflamación y de allí la idea de utilizar estos agentes. Se identificaron 12 artículos con infliximab y etanercept, 6 de los cuales cumplieron los criterios de inclusión. El primero, un anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino anti-TNF-alfa, se evaluó en dosis de 5 mg/kg en comparación con placebo en 69 pacientes con EA durante 12 semanas. En ese momento, los pacientes del grupo activo mostraron regresión sustancial de la actividad de la enfermedad en comparación con los sujetos asignados a placebo, a juzgar por el porcentaje de sujetos con 50% o más de mejoría en la escala BASDAI. En otra investigación se compararon iguales dosis de la droga en un período de 24 semanas y se comprobó una eficacia superior de infliximab sobre placebo en la ASAS 20, BASDAI y BASFI. En el primer estudio, los efectos adversos graves asociados con la droga incluyeron tuberculosis sistémica, granulomatosis pulmonar alérgica y leucopenia leve. En el último trabajo, el 3.5% de los pacientes presentó manifestaciones importantes no deseadas: mareos, colecistitis, artritis, leucocitosis, neumonía, hernia hiatal, hemiparesia, dolor abdominal y lumbar, fiebre y ganglioneuroma. En 4 trabajos clínicos se determinó la eficacia de etanercept, un bloqueante soluble de los receptores del TNF-alfa. El tratamiento duró entre 6 a 24 semanas y en todos se comprobó superioridad del agente sobre el placebo. Los efectos adversos consistieron en linfadenopatías, celulitis estafilocócica luego de picadura de araña, infección de herida después de mordedura de gato, fractura ósea posterior a una caída, fiebre asociada con reacción en el sitio de inyección, exacerbación de colitis ulcerosa, obstrucción intestinal por adherencias e infarto agudo de miocardio.

Otras terapias

Se incluyeron 2 trabajos con metotrexato en dosis de 10 mg o 7.5 mg por semana en comparación con placebo durante 24 semanas. En el primer caso no se detectaron diferencias sustanciales en la escala BASDAI respecto del placebo; en cambio, en el segundo trabajo se constató una mejoría más importante en los pacientes del grupo activo. No se registraron efectos adversos en ninguna de las dos investigaciones.

En un trabajo se analizó la utilidad de amitriptilina más el fármaco de inicio. Los pacientes que recibieron amitriptilina presentaron una mejoría significativa en los puntajes BASDAI respecto de los que incorporaron placebo a la terapia original.

Sin embargo, no se produjeron modificaciones en la escala de dolor o en la BASFI. Un trabajo comparó penicilamina y placebo sin que se registrara mejoría en ningún paciente.

Discusión

La revisión confirma el efecto sintomático a corto plazo de los AINE en el tratamiento de la EA. Asimismo, sugiere que algunos agentes nuevos –como los anti-TNF-alfa– podrían ser útiles en pacientes que no responden a los AINE. De acuerdo con la información disponible a la fecha, los AINE representan la terapia de primera línea en sujetos con dolor articular central o periférico. Debido a que no parecen existir diferencias en relación con la eficacia entre un agente y otro, debe tenerse en cuenta el perfil de tolerancia, los factores de riesgo, el esquema de administración y el costo. Hasta la fecha sólo se evaluaron dos inhibidores selectivos de la COX-2 (celecoxib y etoricoxib). Ambos son eficaces en el alivio sintomático del dolor y en la mejoría de la función

física. El perfil de seguridad cardiovascular de estos agentes es un aspecto al que se presta gran atención actualmente pero se requieren estudios clínicos controlados a más largo plazo para disponer de información definitiva. Por el momento no existen datos convincentes en relación con el uso de corticoides orales o intravenosos en el tratamiento de la EA. La inyección local en la articulación sacroilíaca puede ser útil pero no se analizó formalmente en ningún estudio, señalan los autores. Existen algunos indicios de que sulfasalazina es útil en el tratamiento de la EA, en especial para los síntomas articulares periféricos. Sin embargo, el fármaco no modificaría la progresión de la enfermedad. Por su parte, pamidronato, metotrexato y amitriptilina pueden aliviar los síntomas en algunos pacientes.

Los trabajos con drogas anti-TNF-alfa mostraron que son eficaces en el alivio sintomático del dolor en pacientes con EA. Infliximab y etanercept se asocian con regresión o mejoría absoluta de las lesiones de entesopatía que se observan en la resonancia magnética nuclear pero se requieren estudios a largo plazo para determinar si estos fármacos modifican la historia natural de la enfermedad.

Aunque así fuera, todavía deben evaluarse varios puntos, por ejemplo, la dosis de mantenimiento, el momento óptimo para comenzar el tratamiento, la duración de la terapia, los factores de riesgo que predisponen a efectos adversos y la tolerancia a largo plazo.

Conclusiones

Los AINE no selectivos y los inhibidores selectivos de la COX-2 son útiles en el control sintomático del dolor en pacientes con EA y pueden utilizarse con seguridad a corto plazo. En pacientes que requieren terapia prolongada deben analizarse el beneficio y los riesgos y, en ocasiones, considerarse otras alternativas de terapia, concluyen los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué fármacos representan la terapia de primera línea en pacientes con espondilitis anquilosante?

- A. Metotrexato.**
- B. Agentes antifactor de necrosis tumoral alfa.**
- C. Sulfasalazina.**
- D. Antiinflamatorios no selectivos e inhibidores de la ciclooxigenasa-2.**

Respuesta Correcta

● IMPACTO DE MANTENER VALORES NORMALES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN PACIENTES DIABETICOS

Fishers, EE.UU.

El mantenimiento de niveles de hemoglobina glicosilada entre 7% y 6.5% en pacientes diabéticos podría determinar el ahorro de u\$s 50 000 millones a u\$s 72 000 millones en los próximos 10 años en los EE.UU.

Clinical Therapeutics 27(6):940-950, Jun 2005

Autores:

Minshall ME, Roze S, Palmer AJ y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Center for Outcomes Research, Fishers, EE.UU.; Center for Outcomes Research, Basilea, Suiza

Título original:

[Treating Diabetes to Accepted Standards of Care: A 10-Year Projection of the Estimated Economic and Health Impact in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in the United States]

Título en castellano:

Tratamiento de la Diabetes de Acuerdo con Normas Asistenciales Aceptadas: Proyección de 10 Años del Impacto Sanitario y Económico en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 y 2 en los EE.UU.

Introducción

Uno de los principales desafíos que enfrenta la profesión médica comprende la incidencia creciente de diabetes (DBT) mellitus en el mundo desarrollado. En los EE.UU., la DBT y sus complicaciones tienen un costo anual estimado en más de 130 000 millones de dólares (u\$s). La prevalencia de la DBT en los EE.UU. es de 18 millones de casos y llegará a 30 millones en 2030.

La DBT tipo 1 (DBT1), que representa 10% de todos los casos de esta enfermedad, se caracteriza por deficiencia de insulina por la destrucción inmune de las células beta pancreáticas y su tratamiento consiste en la administración de insulina exógena. En la DBT tipo 2 (DBT2), que representa 90% de los casos, se observa deterioro de la respuesta secretoria de insulina a la glucosa y resistencia a la insulina y su tratamiento incluye dieta, ejercicio, antidiabéticos orales e insulina.

El control de la glucemia retrasa o previene las complicaciones de la DBT, lo que fue observado en varios estudios. Por ejemplo, los resultados del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCC T) en DBT1 mostraron que un control estricto de la glucemia (hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] < 7.2%) se asocia con reducción del riesgo de retinopatía, microalbuminuria y neuropatía en 76%, 43% y 69%, respectivamente. La *American Diabetes Association* (ADA) ha establecido un nivel deseado de HbA_{1c} de 7% basado en datos epidemiológicos. Sin embargo, la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAC

E) recomienda un objetivo de HbA_{1c} de 6.5%, debido a pruebas de un umbral de glucemia menor para prevenir la microangiopatía diabética.

Los autores realizaron un estudio para determinar el impacto económico de mantener niveles de HbA_{1c} de 7% o 6.5% en los pacientes con DBT1 y DBT2 no controlada en los EE.UU. Para ello, compararon estos niveles de HbA_{1c} con los de los valores medios poblacionales de HbA_{1c} empleando el *Center for Outcomes Research Diabetes Model* (CDM), utilizado para realizar una proyección del impacto clínico y económico de un nivel típico de HbA_{1c} de 8.95% o niveles reducidos: 7% (estándar) y 6.5% (objetivo) en pacientes con DBT1 no controlada en un período de 10 años. El CDM fue empleado en forma similar para los pacientes con DBT2 para comparar el impacto de niveles de HbA_{1c} de 7.8% o reducidos (7% y 6.5%).

Métodos

El CDM fue diseñado para predecir la aparición y progresión de DBT1 y DBT2 en períodos de 5 años o más mediante el empleo de los mejores datos disponibles publicados. Este modelo es una aplicación de Internet programada en C++ asociada con un modelo de cálculo matemático. La estructura del modelo comprende 15 submodelos que simulan complicaciones relacionadas con la DBT (angor, cataratas, insuficiencia cardíaca congestiva, úlceras de pie y amputación, hipoglucemia, cetoacidosis, acidosis láctica, edema macular, infarto de miocardio, nefropatía, neuropatía, enfermedad vascular periférica, retinopatía e ictus) y mortalidad no específica. Durante una simulación, los submodelos corren en paralelo para incluir los pacientes con complicaciones concomitantes.

En 2002 se calculó que la prevalencia de DBT en los EE.UU. era de 4.6%, cifra utilizada en el presente análisis. La prevalencia de DBT1 calculada fue de 0.46% y de DBT2, 4.1%. La incidencia anual de DBT1 fue calculada en 0.1178 por 1 000 personas y la de DBT2, de 4.5 por 1 000 personas. El riesgo anual de eventos adversos, como hipoglucemia, se fijó en 3% en todos los análisis.

Los costos de los eventos comprenden los recursos médicos empleados en la fase aguda del tratamiento (0 a 3 meses) y hasta 1 año después. Los costos de estado comprenden los recursos médicos utilizados pasado un año para continuar el tratamiento. El costo del evento (0 a 1 año)

para el ictus fue estimado en u\$s 45 230 y el costo de estado, en u\$s 15 095, y para una amputación, de u\$s 34 144 y de u\$s 1 227, respectivamente.

En la simulación se asumió que 100% de los pacientes con DBT1 y 30% de los pacientes con DBT2 utilizaban insulina. El costo anual del tratamiento con insulina se fijó en u\$s 1 778 por paciente e incluyó elementos para el monitoreo de la glucosa, para la administración de insulina y el costo medio anual del uso.

El costo anual de los antidiabéticos orales (ADO) se fijó en u\$s 666 por paciente. Se asumió que 70% de los pacientes con DBT2 recibían ADO.

También se tuvo en cuenta la proporción de pacientes que tomaban otras drogas como estatinas, inhibidores de la convertasa, etcétera.

El empleo de insulina de los pacientes con DBT1 se consideró durante el período completo de simulación de 10 años, sin uso de ADO. Los costos del tratamiento, la proyección de complicaciones y otros costos fueron comparados entre cada grupo de HbA_{1c} (8.95%, 7% y 6.5%). En aquellos con DBT2 se consideró que 70% recibirían ADO y que 30% recibirían insulina durante los 10 años. Para simplificar los cálculos, el tratamiento simultáneo con insulina y ADO en DBT2 no fue considerado.

Los costos del tratamiento de la DBT2, las complicaciones proyectadas y otros costos fueron comparados entre los grupos con HbA_{1c} (7.8%, 7% y 6.5%). El estudio se centró en el ahorro calculado mediante diferencias absolutas en HbA_{1c}, al comparar poblaciones con niveles bajos o niveles promedio de HbA_{1c}.

Para calcular el costo total del impacto de la DBT1 y la DBT2 en EE.UU.

se utilizaron estimaciones de la ADA de 2002 sobre los costos indirectos como pérdida de la productividad, mortalidad prematura e invalidez. La ADA estimó los costos indirectos de DBT en u\$s 40 000 millones y los costos médicos directos en u\$s 92 000 millones. Por lo tanto, los costos indirectos representaron 43% de los costos médicos directos. Este porcentaje de costos indirectos fue multiplicado por la estimación de costos médicos directos del CDM. Luego se sumaron los costos directos e indirectos para determinar los costos totales de la DBT en EE.UU. Los costos y los efectos clínicos fueron descontados en 3% por año, según recomendaciones oficiales del *Public Health Service* de los EE.UU.

La simulación que utilizó CDM fue estructurada para proyectar la incidencia de las complicaciones relacionadas con la DBT y el costo ocasionado, los costos del tratamiento completo y el impacto sobre el presupuesto total de los EE.UU.

Resultados

Para los pacientes con DBT1 no controlada y niveles de HbA_{1c} de 8.95%, el mantenimiento de esos niveles en 7% y 6.5% ahorraría u\$s 2 900 millones y u\$s 3 600 millones, respectivamente, en costos médicos directos en 10 años. Cuando se incluyeron los costos indirectos, el ahorro proyectado para ese mismo período aumentó a u\$s 4 200 y u\$s 5 200 millones, respectivamente. La reducción de los niveles de HbA_{1c} media de 7.8% a 7% en pacientes con DBT2 no controlada ahorraría u\$s 31 500 millones en costos médicos directos en 10 años. Además, la reducción de 7.8% a 6.5% ahorraría u\$s 46 700 millones en costos médicos directos. Cuando se incluyeron los costos indirectos, el ahorro proyectado se incrementó a u\$s 45 100 millones y u\$s 66 800 millones, respectivamente.

El ahorro total puede calcularse sumando el ahorro para DBT1 y DBT2.

Como el ahorro de costos médicos directos para DBT1 fue u\$s 2 900 millones y u\$s 3 600 millones para los niveles estándar y deseados de HbA_{1c}, respectivamente, y para DBT2, u\$s 31 500 millones y u\$s 46 700 millones, el ahorro total sería de u\$s 34 400 millones (2 900 + 31 500 millones) a u\$s 50 300 millones (3 600 + 46 700 millones). Por lo tanto, mantener los niveles de HbA_{1c} en 7% (estándar) y 6.5% (objetivo) en pacientes con DBT1 y DBT2 no controlada puede determinar un ahorro total de costos médicos directos de aproximadamente u\$s 35 000 millones a u\$s 50 000 millones en 10 años.

Como los costos médicos indirectos para niveles estándar y deseados de HbA_{1c} fueron de u\$s 4 200 y u\$s 5 200 millones (DBT1) y u\$s 45 100 y u\$s 66 800 millones (DBT2), el ahorro total sería de u\$s 49 300 millones (u\$s 4 200 + 45 100 millones) y de u\$s 72 000 millones (u\$s 5 200 + u\$s 66 800 millones). Por lo tanto, cuando se incluyeron los costos indirectos, el ahorro total sería de

aproximadamente u\$s 50 000 millones y u\$s 72 000 millones para niveles de HbA_{1c} de 7% y 6.5%, respectivamente. Estos totales corresponden a 4% y 6% del total anual de los costos de atención de la salud de u\$s 1 300 millones de millones en EE.UU.

Con una mayor tasa de descuento y un período de tiempo más corto se observó reducción del ahorro, pero éste aumentó cuando el período de tiempo se prolongó. El ahorro debe compararse con el costo de alcanzar los niveles de HbA_{1c} deseados y la probabilidad de alcanzar los objetivos clínicos.

Discusión

El nivel promedio de HbA_{1c} en pacientes diabéticos estadounidenses es de 7.8% a 8.6% y un tercio de todos los pacientes con DBT tienen niveles > 9.5%. Los resultados de este estudio indican que en el futuro puede ahorrarse dinero en los costos de salud si se aconseja a los médicos que tengan como meta niveles de HbA_{1c} de 7% a 6.5%. Además, los resultados de otros estudios sugieren que estos niveles de HbA_{1c} parecen asociarse con mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

Conclusiones

El mantenimiento de niveles de HbA_{1c} de acuerdo con las guías de tratamiento de la DBT (ADA y AACE) puede conducir a un ahorro financiero entre u\$s 35 000 millones a u\$s 72 000 millones en EE.UU. en los próximos 10 años y, si se consideran los costos indirectos, entre u\$s 50 000 millones y u\$s 72 000 millones.

Autoevaluación de Lectura

El mantenimiento de niveles de hemoglobina glicosilada en el 7% para los pacientes diabéticos en EE.UU. puede determinar un ahorro financiero aproximado en los próximos 10 años de:

- A. u\$s 50 millones.
- B. u\$s 50 000.
- C. US 50 000 millones.
- D. u\$s 5 millones.

Respuesta Correcta

● LA DEMENCIA COMO ASOCIACION EN OTRAS PATOLOGIAS PSIQUIATRICAS

Newcastle upon Tyne, Reino Unido

Las enfermedades psiquiátricas –como esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar– se asocian con una variedad de déficit cognitivos y, en ocasiones, con deterioro cognitivo grave.

International Psychogeriatrics 17(Supl.1): 207-221, 2005

Autores:

O'Brien J

Institución/es participante/s en la investigación:

Institute for Ageing and Health, University of Newcastle upon Tyne, Reino Unido

Título original:

Introducción

El deterioro cognitivo es reconocido como característica clínica en diversas enfermedades psiquiátricas. De hecho, se han observado déficit persistentes y hasta progresivos en la esquizofrenia –denominada por Kraepelin *dementia praecox*–, en la depresión y en el trastorno bipolar.

Esquizofrenia

Varios estudios han descrito alteraciones en procesos cognitivos en sujetos con esquizofrenia; entre ellas, déficit de la memoria, atención, velocidad psicomotriz y de las habilidades visuoespaciales, y en tareas ejecutivas frontales –como planificación y cambio en la modalidad de la actividad–. Las conclusiones de un grupo de consenso reunido por el *National Institute of Mental Health* (NIM

H) señalaron que los 6 dominios cognitivos afectados con mayor frecuencia en la esquizofrenia son: memoria de trabajo, atención, aprendizaje verbal y memoria, aprendizaje visual y memoria, razonamiento y resolución de problemas, y velocidad de procesamiento. Los trastornos cognitivos se relacionan con evolución desfavorable, internación y síntomas negativos.

En comparación con la enfermedad de Alzheimer (EA), en la esquizofrenia parece haber una disfunción ejecutiva más marcada, o al menos más temprana, y deterioro de la memoria menos pronunciado. Una comparación con sujetos con depresión psicótica mostró un espectro de trastornos similares.

Un grupo de consenso internacional, el cual tuvo el objetivo de aclarar aspectos como la terminología y la edad de inicio de la enfermedad, definió a la esquizofrenia de inicio temprano como aquella que se presenta antes de los 40 años; a la de inicio tardío, a la que aparece entre los 40 y 60 años; y la de inicio muy tardío, después de los 60 años. Los pacientes de mayor edad con esquizofrenia no parecen tener un patrón de deterioro diferente de los más jóvenes. Los déficit pueden ser detectados en un estadio temprano de la enfermedad, aun en el primer episodio, cuando la alteración predominante es la de la función ejecutiva/frontal. Asimismo, los trastornos cognitivos pueden preceder al inicio de la enfermedad: estudios en personas en riesgo de psicosis –como los familiares de primer grado de pacientes– han mostrado déficit de la memoria y de la función ejecutiva. Los individuos que presentan progresión a psicosis padecen mayor deterioro inicial de la memoria visual y verbal y de la memoria de trabajo espacial. Las personas que manifestarán esquizofrenia en la edad adulta pueden mostrar sutiles problemas cognitivos y conductuales ya a los 7 años.

Se discute si hay progresión de los trastornos cognitivos durante el curso de la esquizofrenia y si esto conlleva un aspecto degenerativo y de desarrollo; algunos estudios mostraron deterioro cognitivo progresivo con el transcurso de los años, mientras que otros no lo han constatado.

También hay discusión sobre la progresión de alteraciones cerebrales estructurales; los datos parecen indicar que existe un cierto grado de progresión. Un estudio de resonancia magnética nuclear en pacientes en etapa prodrómica mostró reducción de la sustancia gris de los lóbulos temporales y frontales en pacientes que presentaron evolución a psicosis franca, con progresiva reducción de la corteza perhipocámpica, frontal, cingulada y cerebelosa. Las modificaciones observadas en los estudios por imágenes podrían reflejar el perfil neurocognitivo, con cambios frontales y temporales tempranos, que preceden a la enfermedad, y alteraciones más extendidas, que progresan durante el curso de ésta (aunque con mayor lentitud respecto de la demencia por EA).

Los hallazgos sobre la proporción de pacientes con esquizofrenia que presentan evolución a demencia franca son contradictorios. Una explicación para los estudios que muestran una elevada proporción de sujetos con progresión hacia demencia refiere que las muestras están sesgadas por la inclusión de pacientes que ya padecen demencia temprana de características psicóticas (las alucinaciones visuales aisladas pueden ser la primera manifestación de la demencia con cuerpos de Lewy).

En adultos mayores con esquizofrenia no se observó mayor frecuencia de enfermedades degenerativas (*tau*, amiloide y sinucleína) o vasculares; no obstante, se han demostrado cambios patológicos más sutiles, como pérdida neuronal en las regiones frontales y temporales, que concuerdan con el perfil cognitivo e imagenológico de la esquizofrenia y con la progresión más lenta de los déficit cognitivos en comparación con la demencia. Estos estudios sustentan que el deterioro cognitivo en la esquizofrenia podría ser diferente del observado en demencias de la edad avanzada como la EA.

Aún no se ha establecido el tratamiento óptimo para los trastornos cognitivos de la esquizofrenia. Los antipsicóticos atípicos han sido asociados con mejoría cognitiva. Se han observado cambios colinérgicos –incluida la pérdida de receptores nicotínicos y muscarínicos– en la esquizofrenia; y, dado que los inhibidores de la colinesterasa son efectivos para el déficit colinérgico en la EA, actualmente se los investiga para el tratamiento de pacientes esquizofrénicos.

Depresión

La depresión, particularmente en ancianos, suele acompañarse de trastornos cognitivos. Sin embargo, la relación entre la demencia asociada con la depresión y la demencia orgánica es compleja, dado que los sujetos con demencia frecuentemente padecen síndromes depresivos y los ancianos con depresión pueden presentar cambios orgánicos demostrables en estudios de imágenes e histopatológicos del cerebro. Además, la depresión constituye un factor de riesgo para la demencia orgánica. En la depresión, las alteraciones cognitivas incluyen déficit de atención, del procesamiento de la información, del aprendizaje, de la función ejecutiva y de la memoria. En casi la totalidad de los estudios realizados hasta la fecha no se ha demostrado una asociación sólida entre los déficit cognitivos durante la depresión y su gravedad, aunque los datos parecen indicar que los trastornos son más graves en individuos que padecen depresión delirante o psicótica y melancolía. Los trastornos cognitivos parecen persistir aun con la recuperación clínica de la depresión, lo cual tiene importancia, dado que esto puede anunciar el inicio de demencia orgánica y afectar la adhesión al tratamiento y predisponer a recaídas. Los resultados de estudios anteriores sugieren que los sujetos que manifiestan trastornos cognitivos más graves como resultado de la depresión presentan elevada frecuencia de demencia orgánica en el seguimiento. El ánimo deprimido puede asociarse indirectamente con alteración del desempeño cognitivo, debido a una menor motivación, impulso y concentración; y, directamente, por alteraciones en los neurotransmisores. Los neurotransmisores asociados con la depresión incluyen serotonina, noradrenalina y dopamina, los cuales también han sido involucrados en procesos cognitivos, especialmente la atención y el procesamiento de la información, la anomalía más importante en pacientes con depresión. En estudios con controles sanos, pacientes con demencia y con depresión, se han observado alteraciones cognitivas, de la memoria y ejecutivas tras la reducción de los niveles cerebrales de serotonina. Sin embargo, sea porque la reducción no es suficientemente importante o porque participan otros neurotransmisores o mecanismos, la depleción de serotonina en controles no se asemeja al síndrome completo de déficit cognitivo de la depresión.

Una de las alteraciones neurobiológicas asociadas con la depresión en todas las edades, aunque en particular en la edad avanzada, es la disfunción del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), con la subsiguiente hipercortisolemia. Los niveles persistentemente elevados de esteroides provocan efectos deletéreos: en modelos animales se ha observado deterioro del aprendizaje y de la memoria; además, la acción sobre los receptores hipocampales puede causar disfunción y muerte neuronal. La hipercortisolemia produce inicialmente déficit cognitivos reversibles, que luego se tornan irreversibles. Durante la depresión en seres humanos se ha observado asociación entre los niveles de cortisol y las alteraciones cognitivas. Además, la administración exógena de esteroides y el síndrome de Cushing se asocian con alteraciones del aprendizaje y la memoria; los pacientes con este síndrome presentan atrofia del hipocampo, la cual se revierte, junto con el deterioro cognitivo, luego del tratamiento. La depresión se asocia con niveles elevados de cortisol; en muchos estudios se ha hallado reducción del volumen del hipocampo. El estudio de O'Brien en sujetos con depresión demostró deterioro cognitivo, hipercortisolemia y reducción del volumen del hipocampo; sólo esta última se asoció con déficit cognitivo.

Además de haber sido relacionada con la alteración del hipocampo, la depresión también ha sido vinculada con atrofia frontal y del caudado y con lesiones de la sustancia blanca en ancianos; estos

trastornos podrían estar asociados con deterioro cognitivo. Los cambios estructurales, especialmente en el hipocampo, pueden predecir el deterioro cognitivo posterior y ser consecuencia de enfermedad vascular. Si bien varios factores pueden provocar el deterioro cognitivo en la depresión –como la alteración del estado de ánimo, de neurotransmisores, la hipercortisolemia y los cambios cerebrales estructurales– el papel predominante parece recaer en estos últimos.

Trastorno bipolar

Los pacientes con trastorno bipolar sintomáticos presentan, predominantemente, alteraciones cognitivas en la memoria verbal y la atención y, en cierta medida, en la función ejecutiva y memoria visual. Los estudios muestran déficit perdurables aun cuando se reviertan los cambios del estado de ánimo, probablemente debido a que se producen alteraciones cerebrales estructurales.

Autoevaluación de Lectura

Señale en qué patologías psiquiátricas puede observarse deterioro cognitivo:

- A. Esquizofrenia.
- B. Depresión.
- C. Trastorno bipolar.
- D. Todas son correctas.

Respuesta Correcta

● LAS MOLECULAS DE ADHESION CELULAR EN PREDICCIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA

Pittsburgh, EE.UU.

En pacientes con diabetes de tipo 1, la E-selectina es un predictor independiente de enfermedad coronaria, aún luego del ajuste para factores de riesgo tradicionales y marcadores de estrés oxidativo.

Journal of Diabetes and its Complications 19(4):183-193, Jul 2005

Autores:

Costacou T, Lopes-Virella MF, Zgibor JC y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Epidemiology, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh; Department of Medicine, Department of Microbiology, Medical University of South Carolina, Charleston y otros centros colaboradores; EE.UU.

Título original:

[Markers of Endothelial Dysfunction in the Prediction of Coronary Artery Disease in Type 1 Diabetes. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study]

Título en castellano:

Marcadores de Disfunción Endotelial en la Predicción de Enfermedad Arterial Coronaria en Diabetes Tipo 1. El Estudio *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications*

Introducción

La dislipidemia constituye un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular en los pacientes

con diabetes (DBT). Las lipoproteínas de baja densidad (LDL [*low-density lipoprotein*]) oxidadas constituyen un mecanismo clave en el proceso de aterosclerosis mediante su acumulación en la pared vascular, la activación de macrófagos y células endoteliales y la alteración de la acción fisiológica del óxido nítrico; estos mecanismos conducen a disfunción endotelial, adhesión de monocitos a la pared vascular y a la migración transendotelial, con la formación de células espumosas y citotoxicidad de las células vasculares. La adhesión de monocitos aparece por incremento de las moléculas de adhesión en el endotelio y los leucocitos. Las primeras incluyen las familias de inmunoglobulinas, integrinas, selectinas, caderinas y moléculas tipo mucina, como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión endotelio-leucocito 1 (E-selectina).

La adhesión de monocitos al endotelio se incrementaría en presencia de hiperglucemia. Por lo tanto, en la DBT, varios factores pueden asociarse con riesgo de enfermedad coronaria (EC), como aumento del estrés oxidativo, la modificación de las lipoproteínas y el incremento de la adhesión de monocitos al endotelio inducido por la hiperglucemia.

La oxidación de las LDL y la respuesta inmune que provoca, así como varios parámetros de partículas de lipoproteínas medidos por espectroscopia por resonancia magnética nuclear, pueden explicar parte del incremento del riesgo en la DBT tipo 1 (DBT1).

Los autores realizaron un estudio para evaluar si la determinación de moléculas de adhesión celular solubles –marcadoras de disfunción endotelial– mejora la predicción de EC más allá de los factores de riesgo tradicionales, que incluyen lípidos y subfracciones de lipoproteínas, o marcadores de la respuesta inmune a lipoproteínas modificadas en personas con DBT1.

Métodos

Los participantes fueron identificados de la cohorte del estudio *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications*, de diseño prospectivo y con seguimiento por 10 años de DBT1 de inicio en la niñez (< 17 años). Los pacientes fueron examinados por primera vez en 1986-1988 y fueron reevaluados cada 2 años. El diseño del estudio fue de casos y controles, anidado, y evaluó la asociación de nuevos marcadores de riesgo cardiovascular con la incidencia de complicaciones de la DBT durante los 10 años de seguimiento.

Los casos fueron definidos en base a aquellos que manifestaran EC determinada por angina o infarto de miocardio confirmado por ondas Q en el electrocardiograma o estenosis angiográfica > 50%, cirugía de puente arterial coronario, angioplastia o cambios isquémicos en el electrocardiograma durante el período de seguimiento.

En total, 108 casos fueron comparados con 108 controles sin EC respecto de la edad, el sexo y la duración de la DBT (\pm 3 años). De los 108 pares originalmente identificados, 60 casos y 72 controles (que incluyeron 43 parejas) contaban con muestras disponibles e información completa de todas las covariables examinadas y fueron incluidos en los análisis.

Las moléculas de adhesión celular ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina fueron medidas por enzimoimmunoensayo. Se determinaron los niveles séricos de anticuerpos contra LDL oxidadas y LDL modificadas por AGE (productos finales de glucosilación avanzada).

Los inmunocomplejos (IC) solubles fueron obtenidos por precipitación con polietilenglicol. El contenido de ApoB del IC (ApoB-IC) fue determinado por inmunoelectroforesis cuantitativa y el de colesterol de los IC (CT- IC), por cromatografía de gases. La concentración de IgA, IgG e IgM en los precipitados fue medida por inmunodifusión radial.

Las subclases de lipoproteínas fueron valoradas por espectroscopia por resonancia magnética nuclear protónica. Este último estudio emplea las señales emitidas por las subclases de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL [*very-low-density lipoprotein*]), de LDL y de alta densidad (HDL [*high-density lipoprotein*]) de diferente tamaño como base para su cuantificación. Los niveles de las subclases de LDL pequeñas (L1; 18.3 a 19.7 nm), HDL grandes (H45; 8.8 a 13 nm), HDL intermedias (H3; 8.2 a 8.8 nm) y HDL pequeñas (H12; 7.3 a 8.2 nm) fueron expresadas en unidades de concentración de masa lipídica (mg/dl colesterol).

La hipertensión fue definida como > 140 a 90 mm Hg o uso de antihipertensivos. También se determinaron los niveles de hemoglobina glucosilada, colesterol asociado a HDL (HDLc), colesterol total (CT), triglicéridos, recuento de glóbulos blancos (RB) y fibrinógeno. Se calculó el colesterol asociado a LDL (LDLc) mediante la ecuación de Friedewald. La tasa de remoción de la glucosa fue

estimada por una ecuación de regresión derivada de estudios de *clamp* hiperinsulinémico euglucémico en 24 participantes elegidos para representar el espectro completo de insulinoresistencia.

Resultados

No se observaron diferencias respecto de la edad, el índice de masa corporal, el sexo, la duración de la DBT o la presión arterial. Sin embargo, en comparación con los controles, los casos de EC presentaban una mayor relación cintura/cadera, hemoglobina glucosilada, niveles lipídicos, RB y fibrinógeno. A su vez, los controles mostraron mayores niveles de HDLc, HDLc/ApoA1 e insulinosensibilidad.

Las concentraciones de LDL oxidadas no difirieron significativamente entre los casos y los controles; la concentración de AGE-LDL se encontró elevada en los casos, así como en ICAM-1, E-selectina, CT-IC, CT/ApoB en IC e IgA-IC. En los casos se observaron mayores niveles de LDL pequeñas y densas y VLDL, y en los controles, mayores niveles de HDL grandes e intermedias. La comparación de los casos de EC con placa dura y blanda respecto de los factores de riesgo mostró niveles mayores de HDL/ApoA1 y tasa de remoción de la glucosa y niveles menores de CT-ApoB y creatinina sérica en los casos de placa blanda.

Los coeficientes de correlación de Pearson entre los marcadores de disfunción endotelial y otros factores de riesgo de EC no mostraron correlaciones significativas entre VCAM-1 y otros factores de riesgo o con los marcadores de disfunción endotelial restantes, con excepción de una asociación positiva con la creatinina sérica. Se observaron correlaciones significativas entre ICAM-1 y CT, colesterol no HDL, LDLc, triglicéridos, IgA-IC, ApoB-IC, CT-IC, H45 y número de partículas de VLDL. Estas covariables no presentaron asociaciones significativas con E-selectina, que sí mostró correlación significativa con HDL pequeñas e ICAM-1. Tanto E-selectina como ICAM-1 predijeron en forma significativa la incidencia de EC. Sin embargo, la segunda perdió significación luego del agregado de creatinina sérica. VCAM-1 no parece haber tenido efecto en la EC en sujetos con DBT1.

En los análisis multivariados, sólo E-selectina resultó predictor independiente de EC, aunque perdió significación cuando los marcadores de disfunción endotelial fueron incluidos en el modelo junto con los factores de riesgo tradicionales y marcadores del estrés oxidativo. Esta volvió a adquirir significación cuando fueron incluidas las subclases de lipoproteínas predictoras de EC.

Las moléculas de adhesión pueden encontrarse involucradas en la incidencia de EC con placa blanda. El mejor modelo multivariado para EC con placa blanda incluyó, además de la duración de la DBT y el sexo, E-selectina, IgA-IC, AGE-LDL y la concentración de partículas de VLDL. El mejor modelo final para EC con placa dura abarcó RB, colesterol no HDL, IgG-IC y AGE-LDL.

Discusión

Los resultados sugieren que las moléculas de adhesión celular pueden incrementar la predicción de EC más allá de los factores de riesgo tradicionales y marcadores de estrés oxidativo en pacientes con DBT1. En particular, E-selectina resultó un predictor independiente de EC total y con placa blanda en pacientes con DBT1, aun luego del ajuste para factores de riesgo tradicionales y marcadores de estrés oxidativo.

Se observó una relación inversa entre ICAM-1 y E-selectina con tasa de remoción de la glucosa, que sugiere que ambos marcadores aumentan en relación con la insulinoresistencia. Tanto ICAM-1 como E-selectina mostraron correlación directa con el RB y con CT-IC. Se observaron concentraciones elevadas de E-selectina e ICAM-1 en pacientes con EC. En análisis multivariados, E-selectina resultó predictor independiente de EC. ICAM-1 se correlacionó en forma significativa con E-selectina y no predijo EC en presencia de la misma. Otros predictores de EC incluyeron HDLc y colesterol no HDL, RB, hemoglobina glucosilada, creatinina y número de VLDL.

En DBT1, la E-selectina es un predictor independiente de EC de placa blanda pero no de placa dura. Parte del riesgo de EC asociado con E-selectina puede explicarse por AGE-LDL. De los factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular, sólo resultaron predictores de EC blanda el sexo, el HDLc y la creatinina.

Las selectinas parecen mediar la unión inicial de los leucocitos al endotelio y se expresan en forma selectiva en células endoteliales activadas, mientras que ICAM-1 y VCAM-1 median la adhesión

más firme de leucocitos al endotelio pero pueden expresarse en otras células y no especifican lesión endotelial. Esto puede explicar la mayor asociación de E-selectina en comparación con las otras moléculas de adhesión.

Los autores afirman que el aumento de la expresión de moléculas de adhesión puede ser responsable del riesgo elevado de enfermedad cardiovascular en estados de insulinoresistencia. En particular, E-selectina incrementaría la predicción de EC en DBT1, más allá de los factores de riesgo tradicionales, los marcadores de oxidación de LDL y las subclases de lipoproteínas.

Autoevaluación de Lectura

Indique cuáles de las siguientes son moléculas de adhesión celular:

- A. *Selectinas.*
- B. *Integrinas.*
- C. *Caderinas.*
- D. *Todas son correctas.*

Respuesta Correcta

● USO DE OPIOIDES A LARGO PLAZO EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Rochester, EE.UU.

Análisis de los efectos adversos de los opioides y su utilización como tratamiento a largo plazo del dolor crónico en la enfermedad de Crohn.

American Journal of Gastroenterology 100(10):2230-2232, Oct 2005

Autores:

Jones JL y Loftus EV

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, EE.UU.

Título original:

[Avoiding the Vicious Cycle of Prolonged Opioid Use in Crohn's Disease]

Título en castellano:

Evitación del Círculo Vicioso del Uso Prolongado de Opioides en la Enfermedad de Crohn

Introducción

La decisión de utilizar analgésicos opioides en el tratamiento del dolor crónico no secundario a una enfermedad maligna es compleja, ya que no sólo está influida por el mecanismo de este dolor sino por factores biológicos, psiquiátricos y sociales. Los datos acerca de los efectos de los opioides sobre la función cognitiva o el riesgo de adicción son discutibles. Si bien la mayoría de los estudios sugieren que un gran número de pacientes con dolor crónico tratados con dosis moderadas, sin escalonamiento, logra el control del dolor sin un efecto significativo sobre la función cognitiva o un riesgo aumentado de adicción, estas observaciones se basaron principalmente en estimaciones subjetivas y provinieron de ensayos no controlados. Menos se sabe aún sobre los efectos del uso a largo plazo de altas dosis de opioides. En esta reseña se analizaron los efectos adversos de los

opioides y su utilización como tratamiento a largo plazo del dolor crónico en la enfermedad de Crohn.

Efectos adversos de los opioides

Los opioides producen efectos adversos sobre el tracto gastrointestinal. Tanto la morfina como otros opiáceos provocan constipación al causar una disminución del tránsito y de la secreción intestinal. Los efectos inhibitorios sobre el tránsito gastroduodenal pueden producir dispepsia, anorexia, náuseas y vómitos. Los opioides también pueden suprimir la motilidad vesical e incrementar el tono del esfínter de Oddi, con el consiguiente dolor cólico biliar, y contribuir a una menor eliminación hepática de las drogas y otros xenobióticos. El síndrome intestinal por narcóticos en su forma completa puede provocar dolor abdominal crónico con dolor cólico superpuesto, que suele llevar al paciente a la ingesta de más opioides. Tales síntomas pueden ser difíciles de diferenciar de los correspondientes a la enfermedad de Crohn. El uso prolongado de opioides puede producir una serie de efectos adversos por fuera del tracto gastrointestinal. La utilización a largo plazo de opioides puede inducir hiperalgesia, que también suele llevar al incremento de las dosis para lograr el efecto analgésico deseado. Estudios realizados en animales sugirieron que el uso prolongado de opioides puede provocar inmunosupresión y alteraciones en el sistema endocrino tales como hipogonadismo y disminución de los niveles plasmáticos de cortisol. Otros efectos adversos comprenden: dificultad respiratoria, euforia, depresión y miosis. Las personas con depresión, ansiedad, trastornos de la personalidad o antecedentes de abuso de sustancias tienen un riesgo incrementado de adicción a los opioides cuando se utilizan para el alivio del dolor crónico.

Uso prolongado de opioides para el tratamiento del dolor crónico en la enfermedad de Crohn

La evaluación y el tratamiento del dolor crónico en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), especialmente enfermedad de Crohn, constituye un desafío para los gastroenterólogos. Diversos estudios demostraron la asociación entre trastornos psiquiátricos, alteraciones funcionales y dolor crónico en las personas con EII. En uno de estos ensayos se demostró que los pacientes con esta enfermedad con un diagnóstico psiquiátrico asociado tuvieron mayor número de síntomas gastrointestinales y otros inexplicables, a pesar de no presentar un aumento en la actividad de la EII. Un subgrupo de personas con EII puede presentar características psiquiátricas y psicológicas que se asocian con síntomas similares al los del síndrome de colon irritable (SCI) que influyen sobre su percepción de salud. La distinción entre síntomas gastrointestinales funcionales y síntomas inflamatorios puede ser dificultosa. Los efectos adversos de los opioides sobre el tracto gastrointestinal suelen complicar el tratamiento de estos pacientes. Estos efectos gastrointestinales pueden exacerbar la disfunción gastrointestinal subyacente en los individuos con EII, especialmente en aquellos con síntomas similares a los del SCI. No se ha aclarado si el uso de opioides constituye un marcador clínico de EII más grave o si el empleo de estas drogas coloca a los pacientes en un riesgo mayor de efectos adversos.

En un ensayo retrospectivo de tipo transversal se intentó identificar los factores que pudiesen predecir el uso crónico de opioides en 291 individuos con enfermedad de Crohn. En el análisis univariado se encontró que el aumento en la actividad de la enfermedad (evaluada por el índice de Harvey-Bradshaw, que mide diversos síntomas subjetivos como el grado de dolor abdominal y la sensación de bienestar), la discapacidad, la duración de la enfermedad de Crohn, el sexo femenino, la polifarmacia y el hábito de fumar se asociaron con el uso de opioides. Sin embargo, después del ajuste, sólo se relacionaron en forma independiente con la utilización crónica de opioides el incremento en la actividad de la enfermedad, la polifarmacia (especialmente drogas neuropsiquiátricas) y el hábito de fumar. La asociación entre hábito de fumar y uso de opioides puede ser secundaria al aumento en la actividad de la enfermedad o a un vínculo no comprendido entre el hábito de fumar y el uso de otras sustancias o a trastornos psicológicos. No obstante, este ensayo tiene limitaciones relacionadas con su diseño de tipo retrospectivo. En esta clase de estudios es difícil determinar la relación temporal entre la actividad de la enfermedad, el uso de opioides y los trastornos psiquiátricos concomitantes. Tampoco es fácil establecer la influencia de la actividad de la enfermedad, al no contarse con mediciones objetivas sobre la utilización de opioides. Por lo tanto, es necesario realizar más ensayos prospectivos que utilicen mediciones

objetivas de la actividad de la enfermedad para poder tratar a los pacientes en forma más efectiva.

Conclusión La prescripción de opioides para su utilización a largo plazo en pacientes con EII es dificultosa, debido a que puede llevar a la dependencia a estas drogas y a disfunción gastrointestinal. Los efectos adversos de los opioides pueden provocar confusión en relación a la actividad de la enfermedad, con el consiguiente sobretratamiento de los síntomas con terapia antiinflamatoria o inmunosupresora, mayor aumento de las dosis de opioides y, por ende, el establecimiento de un círculo vicioso con significativa discapacidad física y psicológica. Por esta razón, en los pacientes con enfermedad de Crohn, los opioides a altas dosis y por períodos prolongados deben emplearse con precaución.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué factores predijeron en forma independiente la utilización prolongada de opioides para el tratamiento del dolor crónico en la enfermedad de Crohn?

- A. El aumento en la actividad de la enfermedad, el sexo femenino, el hábito de fumar.
- B. La polifarmacia, el hábito de fumar, el aumento en la actividad de la enfermedad.
- C. La duración de la enfermedad, el aumento en la actividad de la enfermedad, la polifarmacia.
- D. El sexo femenino, el hábito de fumar, la polifarmacia.

Respuesta Correcta

● INDICACION DE ESTATINAS EN LA SEPSIS DEBIDO A SUS EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS

Mainz, Alemania

Si bien las estatinas parecen tener efectos antiinflamatorios y sobre la coagulación, es necesario realizar estudios clínicos aleatorizados para determinar si su indicación debe extenderse a los pacientes con sepsis.

Circulation 111(14):1735-1737, Abr 2005

Autores:

Warnholtz A, Genth-Zotz S y Münzel T

Institución/es participante/s en la investigación:

II Medizinische Klinik, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Alemania

Título original:

[Should Treatment of Sepsis Include Statins?]

Título en castellano:

¿El Tratamiento de la Sepsis debería Incluir Estatinas?

Durante la década pasada se observó mejoría en la supervivencia de aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular que recibieron inhibidores de la HMG-CoA reductasa o estatinas. Al principio, los efectos beneficiosos de las estatinas fueron atribuidos simplemente al descenso de los niveles lipídicos. Sin embargo, datos más recientes sugieren que otros efectos, incluidos la mejoría de la disfunción endotelial, el aumento de la biodisponibilidad de óxido nítrico, sumado a

propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, podrían estar involucrados en el mejor pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria. Muchos de estos efectos pleiotrópicos de las estatinas están mediados por su capacidad de inhibir la síntesis de importantes intermediarios isoprenoides, que han demostrado ser ligandos lipídicos para una variedad de moléculas de señalización intracelular. En particular, la inhibición de las proteínas pequeñas fijadoras de trifosfato de guanosina rho, ras y rac –cuya localización en la membrana depende de la isoprenilación– podría cumplir un papel importante en la mediación de los efectos directos de las estatinas sobre la pared vascular. Las características de esta clase de drogas podrían explicar los efectos sobre la progresión de la aterosclerosis y, por lo tanto, sobre la supervivencia en pacientes con enfermedad coronaria establecida.

La inflamación crónica y la activación del sistema de coagulación parecen contribuir en forma significativa a la progresión de la aterosclerosis y a la inducción de eventos cardiovasculares agudos.

Si bien ciertos marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, son predictores de la aterosclerosis clínica, aún no se comprende por completo el papel patogénico exacto de la inflamación en el proceso de la aterosclerosis. Un mecanismo proinflamatorio probable puede ser la exposición crónica a la endotoxina, también conocida como lipopolisacárido (LPS).

En un estudio epidemiológico prospectivo, Wiedermann y colaboradores demostraron una fuerte asociación de la endotoxemia con la aterosclerosis carotídea y la enfermedad cardiovascular.

La endotoxina es uno de los principales inductores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y de otros mediadores de la inflamación, como la proteína quimiotáctica de monocitos o MCP-1. Un importante receptor para el lipopolisacárido es el CD14, que existe como una proteína unida a glucosilfosfatidil-inositol en la superficie de monocitos y granulocitos, y en su forma soluble (CD14s) en el suero. La interacción entre el lipopolisacárido de bacterias gramnegativas y el receptor CD14 resulta en la transducción de señales mediante el receptor 4 tipo *toll*. Esto tiene como resultado la activación celular –vía el factor de transcripción nuclear kappaB (NF-kappaB)–, la producción de citoquinas inflamatorias (incluidos el TNF-alfa y la interleuquina 6) y quimioquinas, y la activación y el incremento de la expresión de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS).

Además, la endotoxina estimula la expresión de factor tisular en la superficie de monocitos y células endoteliales y, por consiguiente, activa la cascada de la coagulación.

Si la endotoxina desempeña un importante papel en la fisiopatología del proceso aterosclerótico y ya que las estatinas mejoran el pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria, podría plantearse la hipótesis de que la terapia con estos fármacos podría también ser útil en el contexto de la endotoxemia.

Además, el incremento de los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL [*low-density lipoprotein*]) se asocia con mayor mortalidad en animales expuestos a endotoxina. Esto sugiere que la reducción de los niveles de LDL podría ser beneficioso en los pacientes con endotoxemia. Por otro lado, las lipoproteínas séricas parecen cumplir un importante papel en la depuración de la endotoxina circulante. La endotoxina unida a lipoproteínas es desviada principalmente a los hepatocitos más que a los macrófagos hepáticos para su depuración y es excretada, en última instancia, en la bilis. Por lo tanto, a primera vista, parece perjudicial reducir los niveles de colesterol en el contexto de la endotoxemia. Sin embargo, las LDL son mucho menos efectivas que las lipoproteínas de alta densidad (HDL [*high-density lipoprotein*]) para depurar la endotoxina y la importancia relativa de las primeras en este sentido es probablemente superada por la contribución proaterogénica de sus lípidos oxidados y de otros de sus componentes.

Los resultados de varios estudios clínicos parecen apoyar el concepto del efecto beneficioso de la terapia con estatinas en pacientes con endotoxemia.

En un estudio observacional de cohorte, prospectivo, en pacientes con infecciones bacterianas agudas, el tratamiento previo con estatinas redujo en forma sustancial la frecuencia de sepsis grave y de internaciones en terapia intensiva. De los 361 pacientes incluidos en este estudio, 22.7% fueron tratados con estatinas al menos 4 semanas previas al ingreso en terapia intensiva. El 19% de los pacientes sin tratamiento con estatinas sufrió sepsis grave en comparación con el 2.4% en los sujetos con tratamiento previo con estatinas.

En un análisis retrospectivo, Liappis y colaboradores informaron reducción de la tasa de mortalidad

en pacientes con bacteriemia que recibieron estatinas en comparación con aquellos tratados con estas drogas.

El efecto inhibitorio sobre la expresión del factor tisular y la generación de trombina fue demostrado en numerosos estudios con diferentes modelos de cultivos celulares y tratamiento con estatinas *in vitro*, así como en ensayos *ex vivo* en monocitos luego de la terapia con estas drogas *in vivo*. Estos efectos *ex vivo* fueron independientes de la reducción del colesterol al menos en parte, lo que sugiere que podrían intervenir los efectos adicionales anticoagulantes de las estatinas.

Steiner y colaboradores observaron una influencia beneficiosa del tratamiento con estatinas sobre los procesos inflamatorios y procoagulantes en el contexto de la exposición aguda a LPS. En un estudio a doble ciego controlado con placebo, 20 hombres sanos fueron tratados con altas dosis de simvastatina (80 mg/d) por 4 días antes de la exposición por vía intravenosa al LPS (20 UI/kg *Escherichia coli*, equivalente a 2 ng/kg). Se tomaron muestras de sangre venosa a las 4 y 8 horas posteriores a la administración del LPS. Los autores analizaron los valores de proteína C reactiva, MCP-1, CD40s y el ligando CD40s, y el fragmento F1.2 de protrombina por ELISA. Mediante análisis de citometría de flujo se midió el factor tisular de monocitos y los agregados de monocitos y plaquetas. Como resultado, el tratamiento de voluntarios sanos con 80 mg de simvastatina en un esquema de 4 días redujo en forma significativa los niveles séricos de colesterol (4.4 ± 0.3 mmol/l en comparación con 3.6 ± 0.3 mmol/l). Cuatro horas posteriores a la exposición al LPS se duplicó el recuento de leucocitos y se redujo el número de monocitos en 82%. El LPS incrementó significativamente las células positivas para factor tisular luego de 4 y 8 horas, fenómeno que fue atemperado por el pretratamiento con simvastatina. Esto se acompañó de un incremento significativo del fragmento F1.2 de protrombina que también fue inhibido con simvastatina. La inhibición de la elevación de la proteína C reactiva sérica y MCP-1 inducida por LPS en el grupo con simvastatina también señala los efectos antiinflamatorios de las estatinas. En conjunto, estos datos demuestran una inhibición sustancial de las respuestas inflamatorias y procoagulantes inducidas por el LPS *in vivo*.

Los estudios *in vitro* han demostrado que las estatinas pueden reducir la activación del NF-kappaB mediante el aumento de la expresión de la proteína inhibitoria de este factor. Esto resulta en una reducción de la producción de citoquinas y, por lo tanto, una disminución de la expresión de iNOS y de la producción de óxido nítrico mediada por iNOS.

Estudios *in vitro* mostraron que bajos niveles de endotoxina pueden estimular la liberación de interleuquina 8 y MCP-1 del tejido vascular humano así como la adhesión al endotelio. El pretratamiento con simvastatina inhibe todo esto. Los estudios con células endoteliales en cultivo indican que estos mecanismos parecen relacionarse con la inhibición de la isoprenilación más que con la reducción del colesterol. Además, se ha demostrado que las estatinas actúan mediante la estimulación de la NOS endotelial (eNOS) por inhibición de la isoprenilación. Las propiedades antioxidantes de las estatinas por la inhibición de las enzimas productoras de superóxido como la NADPH oxidasa en el tejido vascular y en los neutrófilos también puede contribuir a los efectos protectores observados en respuesta a la exposición aguda al LPS como la reversión de la disfunción endotelial inducida por este último.

Sin embargo, cabe tener en cuenta que la dosis utilizada de simvastatina en el estudio fue elevada (80 mg/d) en comparación con la empleada en otros estudios (10 a 40 mg/d).

En el *Scandinavian simvastatin survival study*, la dosis de 20 a 40 mg/d utilizada produjo una mejoría significativa en la supervivencia de los pacientes con enfermedad coronaria.

Los autores agregan que el artículo de Steiner y colaboradores describe las propiedades de las estatinas sobre la coagulación e inflamación luego de la exposición al LPS. Sin embargo, aún resta determinar la dosis y el esquema de tratamiento con estos fármacos en relación con sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias. Por ello, son necesarios estudios clínicos aleatorizados de gran envergadura para determinar si la indicación de estatinas debe extenderse a los pacientes con bacteriemia y sepsis grave.

Autoevaluación de Lectura

Las estatinas tienen efectos:

- A. Antiinflamatorios.
- B. Antioxidantes.
- C. Hipolipemiantes.
- D. Todas son correctas

Respuesta Correcta

● LOSARTAN EN COMPARACION CON CAPTOPRIL PARA LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA

Boston, EE.UU.

No hubo diferencias entre el losartán y el captopril en los síntomas o en la morbimortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Hasta la actualidad, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina deben permanecer como el tratamiento de elección en esta enfermedad.

American Heart Journal 150(1):123-131, Jul 2005

Autores:

Konstam MA, Neaton JD, Poole-Wilson PA y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Cardiology, Tufts-New England Medical Center, Boston; University of Minnesota, Mineápolis, EE.UU.

Título original:

[Comparison of Losartan and Captopril on Heart Failure-Related Outcomes and Symptoms from the Losartán Heart Failure Survival Study (ELITE II)]

Título en castellano:

Comparación del Losartán y el Captopril sobre los Síntomas y la Morbimortalidad en Relación con la Insuficiencia Cardíaca en el Estudio de Supervivencia en la Insuficiencia Cardíaca con Losartán (ELITE II)

Introducción

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) mejoran la evolución en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y deterioro en la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI).

También reducen la mortalidad por todas las causas y el número de internaciones. Existe mayor interés en determinar si esos efectos se pueden reproducir o mejorar con la utilización de los bloqueantes de los receptores de angiotensina, solos o combinados con IECA.

El ELITE II es un estudio aleatorizado y a doble ciego que comparó los efectos del losartán con el captopril sobre la evolución clínica en ancianos con IC y FEVI del 40% o menor. El estudio demostró que el losartán no fue superior al captopril en términos de supervivencia pero fue mejor tolerado; la mortalidad en el grupo que recibió losartán fue del 17.7% contra 15.9% en el grupo tratado con captopril. La suspensión del tratamiento provocada por efectos adversos fue menos frecuente con losartán (9.7%) que con captopril (14.7%).

En el presente estudio, los autores compararon el efecto del losartán y el captopril sobre la mortalidad y los síntomas relacionados con la IC, al evaluar estos dos tratamientos respecto de un criterio terciario de valoración, incluidas la mortalidad por todas las causas y la relacionada con la IC, la necesidad de internación, la suspensión del tratamiento y los cambios en la clase funcional

de la *New York Heart Association* (NYHA) y en la calidad de vida (CV).

Material y métodos

Se incluyeron pacientes de 60 años o más (el 85% de los participantes tenía 65 años o más), con clase funcional II a IV de la NYHA y FEVI de 40% o menor. Los pacientes nunca habían sido tratados con IECA o los habían ingerido por no más de 7 días durante los 3 meses previos al ingreso. La dosis de losartán fue titulada desde 12.5 mg/día hasta 50 mg/día, y la de captopril, desde 12.5 mg 3 veces por día a 50 mg 3 veces por día.

Los criterios de valoración preestablecidos y los parámetros relacionados con la IC fueron: (1) el compuesto por mortalidad por todas las causas e internaciones por IC (diagnóstico primario o secundario); (2) internación por IC; (3) suspensión del tratamiento por deterioro en la IC; (4) clasificación de la NYHA y (5) CV relacionada a la salud.

Otros puntos de valoración preestablecidos incluyeron: (1) el compuesto por mortalidad por todas las causas y todas las causas de internación y (2) el número de pacientes internados por cualquier causa.

Para el registro de la calidad de vida se utilizó el EQ-5D *visual analogue scale* (VAS), que mide la CV en una escala de 0 a 100. En esta evaluación, el 0 es la peor CV percibida, mientras que el 100 representa la mejor CV.

Resultados

Se registraron 3 152 pacientes, de los cuales 1 578 fueron asignados a losartán y 1 574 a captopril. Durante el seguimiento se perdieron 2 pacientes. La duración promedio del estudio fue de 551 días para el losartán y 557 para el captopril. Al ingreso, los dos grupos de tratamiento presentaban características similares.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la frecuencia de eventos ni en el análisis del tiempo transcurrido hasta el evento para los criterios de valoración compuestos de todas las causas de mortalidad y todas las causas de internación, ni para todas las causas de mortalidad y la internación por IC.

Entre los pacientes que recibían beta bloqueantes, el grupo asignado a losartán presentó, en forma significativa, una mayor incidencia de eventos que el grupo asignado a captopril, respecto del criterio de valoración compuesto de mortalidad por todas las causas y todas las causas de internación por IC.

Los pacientes asignados a ambos grupos de tratamiento que recibían beta bloqueantes al ingreso o durante el estudio mostraron menor incidencia de eventos que los que no recibían beta bloqueantes.

El número de pacientes con al menos una internación por cualquier causa o relacionada con la IC no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento. Tampoco se observaron diferencias en el número de todas las causas de internaciones o las relacionadas con la IC por pacientes con vida por año. La suspensión del tratamiento por deterioro de la IC fue similar en ambos grupos.

No se observaron diferencias respecto del cambio en la clase funcional de la NYHA. En cada grupo, más del 30% de los pacientes mejoraron la clase funcional, mientras que entre el 9% y 22% sufrieron un deterioro funcional.

La CV no cambió significativamente desde el ingreso al año del estudio en ninguno de los grupos. La falta de cambio en la CV al año en ambos grupos se debió al gran efecto negativo en el puntaje de CV que tuvieron los pacientes que fallecieron (a los cuales se les asignó un puntaje de 0 al momento de su muerte). Sin embargo, al analizar únicamente los sobrevivientes al año, tanto la clase funcional de la NYHA como la CV mejoraron significativamente con ambos tratamientos.

Discusión

Si bien este estudio no pudo demostrar la superioridad del losartán sobre el captopril en el criterio principal de valoración, el primero fue significativamente mejor tolerado. Todos los criterios de valoración relacionados con la IC fueron similares entre los grupos.

No hubo diferencias entre los tratamientos en los criterios compuestos de valoración de mortalidad por todas las causas y todas las causas de internación, ni en el compuesto de mortalidad por todas

las causas y la internación por IC.

Entre los pacientes tratados con beta bloqueantes al ingreso se produjeron más eventos en el grupo que recibió losartán. Un hallazgo similar se informó en el estudio Val-HeFT entre valsartán y placebo, sin embargo esto no se confirmó en los estudios CHARM (candesartán contra placebo), OPTIMAAL, con losartán, ni VALIANT, con valsartán (ambos estudios incluyeron una población de pacientes en el período posinfarto).

Los pacientes que recibían beta bloqueantes tuvieron mejor evolución que los que no los recibían. No se observaron diferencias en el número de pacientes con al menos una internación por todas las causas y por IC. Tampoco se advirtieron diferencias entre los grupos en el cambio en la clase funcional de la NYHA. Con ambos tratamientos se observó una mejoría significativa en la distribución de las clases de la NYHA durante el estudio.

Los cambios en los puntajes de la CV tampoco fueron diferentes entre ambos tratamientos. Si bien la CV no cambió significativamente a lo largo del estudio en el análisis total, se observó una mejoría significativa entre los pacientes que sobrevivieron un año en ambos grupos de tratamiento. Las recomendaciones actuales en la utilización de los IECA en pacientes con IC han dificultado la investigación de los antagonistas de los receptores de angiotensina. Tales investigaciones se dirigen a: (1) comparación con un IECA; (2) investigación de efectos aditivos de los 2 grupos de fármacos; o (3) investigación en los pacientes con intolerancia a los IECA o en quienes estos fármacos se han mostrado carentes de beneficios.

Varios estudios apoyan la utilidad de los bloqueantes de los receptores de angiotensina en pacientes con IC. Sin embargo, ninguno de ellos se diseñó para comparar las ventajas de uno u otro grupo de drogas en los pacientes con IC crónica.

Conclusiones

En el presente estudio no se pudo encontrar ninguna diferencia entre el losartán y el captopril respecto de los síntomas o de la evolución de los pacientes con IC. Aunque estos resultados avalan el valor de los antagonistas de los receptores de angiotensina, no se pudo comprobar ninguna superioridad de estos agentes en comparación con los IECA.

Los IECA deben permanecer como el tratamiento de elección para los pacientes con IC. Sin embargo, los resultados de este estudio brindan información acerca de la importancia de los antagonistas de los receptores de angiotensina en la evolución y los síntomas de esta enfermedad.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué fármaco se evaluó en el estudio CHARM?

- A. Losartán.**
- B. Candesartán.**
- C. Valsartán.**
- D. Telmisartán.**

Respuesta Correcta