



Volumen 14, Número 1, Febrero 2007

Resúmenes SIIC

● REVISIÓN SOBRE CLASIFICACION Y TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS OVULATORIOS

Estambul, Turquía

El grupo I incluye a pacientes con bajos niveles de estrógenos y gonadotrofinas bajas o normales, el grupo II presenta alteración de la secreción de gonadotrofinas; el grupo III, bajos niveles de estrógenos y elevados niveles de gonadotrofinas y el grupo IV, hiperprolactinemia.

Journal of Reproductive Medicine 51(4):267-282, Abr 2006

Autores:

Urman B, Yakin K

Institución/es participante/s en la investigación:

Reproduction Unit, American Hospital of Istanbul

Título original:

Ovulatory Disorders and Infertility

Título en castellano:

Trastornos Ovulatorios e Infertilidad

Introducción

El 20% de las mujeres con infertilidad presentan trastornos de la ovulación, como oligoovulación o anovulación, y una de las causas más frecuentes de esta última es el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP). La clasificación de los trastornos ovulatorios propuesta a finales de la década del 70 fue modificada posteriormente por la Organización Mundial de la Salud y por la Sociedad para Reproducción Humana y Embriología. Esta clasificación considera la secreción de estrógenos endógena y divide a las pacientes en 4 grupos: el grupo I incluye a mujeres con bajos niveles de estrógenos y valores bajos o normales de gonadotrofinas, que no presentan sangrado luego de la provocación con progesterona. El origen del trastorno es a nivel del eje hipotálamo-hipofisario. La anovulación suele asociarse con ejercicio extenuante y pérdida de peso. Estas mujeres presentan mayor riesgo de reducción de la masa ósea en forma prematura, con sus complicaciones asociadas.

Las pacientes del grupo II presentan alteración de la secreción de gonadotrofinas, con secreción estrogénica endógena y que sangran luego de la provocación con progesterona. Además, pueden tener oligomenorrea o amenorrea y presentar SOP o no. Estas mujeres muestran riesgo de neoplasia endometrial y de mama, diabetes mellitus tipo 2 y aterosclerosis prematura.

Por su parte, las pacientes del grupo III muestran bajos niveles de estrógenos y concentraciones elevadas de gonadotrofinas, lo que sugiere un origen ovárico (falla ovárica prematura y ovario resistente). Además, las mujeres de los grupos I y III suelen tener amenorrea.

El cuarto grupo comprende trastornos ovulatorios asociados con hiperprolactinemia causada por tumores hipofisarios secretores de prolactina o el empleo de fármacos antipsicóticos.

Tratamiento del grupo I

El hipogonadismo hipogonadotrófico se caracteriza por la disminución de la actividad hipotalámica o hipofisaria con niveles séricos bajos de hormona folículo-estimulante (FSH) y luteinizante (LH) y escasa actividad estrogénica. La falta de estrógenos endógenos insensibiliza a estas pacientes a los efectos del citrato de clomifeno. La base del tratamiento comprende la administración de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) por bomba subcutánea o intravenosa o de gonadotropinas por vía subcutánea o intramuscular. Las complicaciones de la administración de gonadotropinas incluyen gestaciones múltiples y, con poca frecuencia, síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

La administración pulsátil de GnRH mantiene mecanismos de retroalimentación hipofiso ováricos normales: la elevación del estradiol inhibirá la secreción de FSH, con el desarrollo de un solo folículo dominante (menor frecuencia de gestaciones múltiples). En un estudio realizado por Martin y colaboradores, la tasa de embarazo por ciclo de medicación fue de 29%. En las pacientes con anovulación del grupo I, la tasa de concepción por 6 ciclos de tratamiento alcanza un 90%.

Tratamiento del grupo II

La mayoría de las pacientes de este grupo presentan SOP, que es uno de los trastornos endocrinos más frecuentes en mujeres en edad fértil y representa el 75% de los casos de infertilidad por anovulación. No obstante, el tratamiento es el mismo para las pacientes del grupo II que presentan SOP o no.

Stein y Leventhal fueron los primeros en describir el SOP en 7 mujeres adultas con amenorrea, 4 de las cuales eran obesas; 4 años más tarde, Stein se refirió a la realización de la resección en cuña bilateral de ovarios, con restauración de la menstruación en todas las pacientes tratadas.

El diagnóstico de SOP requiere la presencia de anovulación asociada con signos de hiperandrogenismo. Un consenso del año 2003 realizado por miembros de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva y de la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología, exige que deben cumplirse 2 de los 3 criterios siguientes: oligo/anovulación, signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos por ecografía. Deben excluirse otras etiologías como hiperplasia adrenal congénita (niveles séricos de 17-OH-progesterona > 3 ng/ml), tumores secretores de andrógenos, síndrome de Cushing, resistencia a la insulina (RI; síndrome acantosis *nigricans*) y dosis elevadas de andrógenos exógenos.

El indicador clínico más importante de hiperandrogenismo es el hirsutismo, además del acné, la seborrea y la alopecia androgénica. La medición de testosterona libre y del índice de andrógenos libres son los métodos más sensibles para evaluar el exceso bioquímico de andrógenos.

La definición de ovarios poliquísticos requiere la presencia, en cada ovario, de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro o un volumen ovárico > 10 ml. Estos criterios no se aplican a mujeres que toman anticonceptivos orales, dado que estos agentes pueden modificar la morfología ovárica. El cumplimiento de los criterios mencionados en un solo ovario es suficiente para realizar el diagnóstico. Las mujeres con ovarios poliquísticos sin anovulación o hiperandrogenismo no deben recibir diagnóstico de SOP.

La RI –disminución de la utilización de glucosa estimulada por insulina– es una característica frecuente del SOP, presente en la mitad de las pacientes, sean obesas o no.

Las mujeres con SOP suelen presentar elevación de LH circulante y de la relación LH/FSH. Los niveles elevados de esta hormona parecen ser perjudiciales para la maduración de los ovocitos y la fertilización, con menor tasa de embarazos.

El tratamiento de la infertilidad asociada con SOP comprende la pérdida de peso y las modificaciones en el estilo de vida, el citrato de clomifeno, los glucocorticoides, los agentes insulinosensibilizantes y las gonadotropinas.

La mayoría de las pacientes con SOP presentan sobrepeso y el 35% a 50% son obesas. Un índice de masa corporal > 27 se asocia con aumento del riesgo de infertilidad ovulatoria. La obesidad corporal superior se asocia con incremento de los niveles de andrógenos circulantes, disminución de los niveles de globulina ligadora de hormonas sexuales, aumento de los niveles plasmáticos iniciales de insulina y luego de una carga de glucosa y disminución de la sensibilidad insulina (SI). La reducción de peso en pacientes obesas con SOP se asocia con mejorías considerables de la función ovulatoria y el hiperandrogenismo, probablemente relacionado con el restablecimiento de la hiperinsulinemia asociada con la obesidad. Además, mejora la ovulación y, en mujeres infértiles, puede producirse embarazo con sólo una pérdida de peso relativamente menor (5%). La

disminución de peso mejora los resultados de todos los tratamientos para la infertilidad, incluso la fertilización *in vitro*.

El ejercicio –independientemente de la pérdida de peso– mejora la SI en pacientes con RI y La combinación de disminución de peso y ejercicio mejora la SI, reduce los niveles de andrógenos y mejora los resultados de los tratamientos en las mujeres con SOP.

En caso de que las modificaciones en el estilo de vida y la pérdida de peso no mejoren la ovulación en las pacientes obesas es necesario el empleo de fármacos para inducir la ovulación. El primer agente a utilizar debe ser el citrato de clomifeno, que tiene propiedades agonistas y antagonistas de estrógenos; se une a receptores estrogénicos nucleares del sistema reproductor y disminuye las concentraciones de receptores de estrógenos. La depleción de receptores estrogénicos hipotalámicos desencadena una secreción pulsátil normal de GnRH hipotalámica, lo que estimula la secreción hipofisaria de FSH y LH. En mujeres que ovulan, el clomifeno incrementa la frecuencia de pulsos de GnRH y, en aquellas que no lo hacen, aumenta la amplitud pero no la frecuencia de los pulsos. La dosis inicial debe ser de 50 mg/d, con la que se logra la ovulación del 50% de las pacientes y de un 25% adicional, con dosis de 100 mg/d por 5 días. Un metaanálisis mostró que el citrato de clomifeno aumenta las tasas de embarazo en mujeres con trastornos ovulatorios. El nivel de progesterona en la fase lútea puede confirmar la ovulación. El tratamiento con citrato de clomifeno debe limitarse a un total de 6 ciclos ovulatorios. Los factores que aumentan el riesgo de resistencia al tratamiento con clomifeno comprenden aumento del índice de andrógenos libres, del índice de masa corporal, mayor volumen ovárico y amenorrea.

En mujeres con SOP con concentración de dehidroepiandrosterona sulfato > 2 µg/ml o que no quedaron embarazadas con tratamiento con clomifeno puede considerarse la terapia combinada con clomifeno más dexametasona.

El agente insulinosensibilizante empleado con más frecuencia es la metformina, que reduce la glucemia, la insulina en ayunas, la presión arterial y los niveles de lipoproteínas de baja densidad, y puede indicarse a pacientes con SOP como inductor de la ovulación antes, durante o después de la administración de clomifeno (resistencia a este fármaco). La metformina se asocia con efectos colaterales gastrointestinales y está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, dado que puede producir acidosis láctica. Su empleo en mujeres con SOP en tratamiento con fertilización *in vitro* y su continuación durante el embarazo temprano reduce el riesgo de aborto. No obstante, debe tenerse precaución hasta que se haya evaluado la seguridad de la droga durante el primer trimestre.

Cuando en la paciente con SOP no se logra la ovulación con citrato de clomifeno o metformina, el paso siguiente consiste en la administración de gonadotrofinas. Este tratamiento es más costoso y se asocia con complicaciones como SHO o gestaciones múltiples. Las preparaciones de gonadotrofinas actualmente disponibles incluyen FSH recombinante, FSH urinaria y FSH/LH urinarias (hMG). Las 3 parecen ser igualmente efectivas para lograr el embarazo y la incidencia de complicaciones (desarrollo multifolicular, SHO y embarazo múltiple) también es similar con las diferentes preparaciones.

Los agonistas y antagonistas de GnRH se emplean para prevenir un incremento de LH prematuro y se asocian con supresión de los niveles de esta hormona durante la fase folicular del ciclo. Por su parte, la combinación de agonistas GnRH y gonadotrofinas en mujeres con SOP se asoció con mayor tasa de embarazos en 4 estudios aleatorizados. Sin embargo, esto es contrarrestado por la sobreestimulación y los riesgos asociados. Los ciclos de inducción de la ovulación con gonadotrofinas suelen cancelarse debido a sobreestimulación. Cuando se desarrollan 3 o más folículos preovulatorios, el ciclo puede ser cancelado debido al incremento del riesgo de embarazo múltiple. Las complicaciones asociadas con el tratamiento con gonadotrofinas incluyen estimulación inadecuada a pesar de la administración de dosis crecientes de hMG/FSH, sobreestimulación con SHO y riesgo de embarazo múltiple y reacciones alérgicas a productos urinarios de gonadotrofinas. Las mujeres que no responden a dosis de gonadotrofinas de hasta 225 UI/d, suelen ser obesas con RI, por lo que el tratamiento simultáneo con metformina puede ser beneficioso.

En 0.5% a 2% de las pacientes, el SHO puede comprometer la vida, por lo que las pacientes que lo presentan deben internarse para su tratamiento. El tratamiento con gonadotropinas es muy efectivo para inducir la ovulación en las pacientes con SOP resistentes al clomifeno.

La estrategia quirúrgica es laparoscópica y consiste en la perforación ovárica bilateral con electrocauterio. Este procedimiento de bajo riesgo se asocia con la reducción de los niveles de andrógenos y LH y con tasas de embarazo equivalentes al tratamiento con gonadotropinas, con

menor frecuencia de embarazos múltiples. Una proporción significativa de mujeres ovulan más de 10 años luego del procedimiento.

Tratamiento del grupo III

La anovulación hipergonadotrófica deriva de la depleción temprana de folículos primordiales en los ovarios, aunque muchas pacientes presentan ciclos menstruales regulares y dificultad para concebir. Para identificarlas, la determinación de un nivel elevado de FSH en el día 3 es muy sensible y específica. La mejor opción parece ser la derivación para fertilización *in vitro* con ovocitos donados.

Hiperprolactinemia

Afecta al 15% de las mujeres con amenorrea u oligomenorrea, al 75% de aquellas con oligomenorrea y galactorrea y 33% de las pacientes con infertilidad. En mujeres con SOP, la hiperprolactinemia parece ser consecuencia del incremento de la secreción de estrógenos. Los niveles elevados de prolactina inhiben la actividad GnRH por interacción con el sistema dopaminérgico y opiáceo hipotalámico con irregularidades menstruales o infertilidad debido a anovulación crónica o defectos en la fase lútea.

El tratamiento más utilizado es la bromocriptina, un agonista dopaminérgico. En pocos casos es necesaria la cirugía (adenomectomía hipofisaria o hipofisectomía).

Autoevaluación de Lectura

Señale cuál es el tratamiento médico de la infertilidad asociada con síndrome de ovarios poliquísticos:

- A. Citrato de clomifeno.
- B. Agentes insulinosensibilizantes
- C. Pérdida de peso y modificaciones en el estilo de vida.
- D. Todas ellas.

[Respuesta Correcta](#)

● BUENOS RESULTADOS CON EL USO DE CIPROFLOXACINA EN LA PROSTATITIS BACTERIANA CRONICA

Straubing, Alemania

El tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica sintomática con ciprofloxacina -en dosis de 500 mg cada 12 horas, por 28 días- produjo buenos resultados bacteriológicos y clínicos y fue bien tolerada.

International Journal of Antimicrobial Agents 14(2):143-149, Mar 2000

Autores:

Naber KG, Busch W, Focht J

Institución/es participante/s en la investigación:

Urologische Klinik, Klinikum St. Elisabeth

Título original:

Ciprofloxacin in the Treatment of Chronic Bacterial Prostatitis: A Prospective, Non-Comparative Multicentre Clinical Trial with Long-Term Follow-Up

Título en castellano:

Ciprofloxacina en el Tratamiento de la Prostatitis Bacteriana Crónica: Un Ensayo Clínico, Multicéntrico, Prospectivo, no Comparativo, con Seguimiento a Largo Plazo

Introducción

El síndrome clínico de prostatitis puede subdividirse en prostatitis bacteriana aguda, prostatitis bacteriana crónica (PBC), prostatitis no bacteriana y prostatodinia. La nueva clasificación estadounidense considera las dos primeras categorías, pero la prostatitis no bacteriana y la prostatodinia se clasifican como síndrome de dolor pelviano crónico no inflamatorio o inflamatorio. La PBC es difícil de tratar y representa la causa más frecuente de infección urinaria recurrente en el hombre, además de una enfermedad indolente con recaídas y ocasionales exacerbaciones agudas. Se define por las siguientes características: infección urinaria recurrente y persistencia de la bacteria patógena en el líquido prostático. La ausencia de una de estas características excluye el diagnóstico de PBC. Es producida predominantemente por *Escherichia coli* y en forma menos frecuente por otras bacterias gramnegativas o enterococos. Las bacterias persisten dentro de la próstata –en el líquido prostático, debido a la escasa penetración antibiótica desde el epitelio prostático– y pueden cultivarse a partir de las secreciones prostáticas. Como la infección bacteriana crónica de la próstata no se erradica completamente, muchos pacientes pueden presentar infecciones urinarias recurrentes; estas últimas y los cultivos positivos de secreciones prostáticas pueden reaparecer a intervalos de pocos días o varios meses y se produce la cura de la PBC si los cultivos urinarios y de secreciones prostáticas permanecen negativos por al menos 6 meses luego de completado el tratamiento. A diferencia de los antibióticos beta lactámicos, las concentraciones de quinolonas en el líquido y tejido prostático son altas. Debido a sus propiedades farmacocinéticas favorables, el amplio espectro antibacteriano y su gran actividad, en especial contra enterobacterias, las fluoroquinolonas parecen ser los antibióticos más adecuados para el tratamiento de la PBC. Estudios realizados con ciprofloxacina en dosis de 200 mg a 500 mg, con una duración del tratamiento entre 7 a 259 días y períodos de seguimiento entre 1 a 36 meses, mostraron una tasa de curación bacteriológica entre el 60% y 94%. En general, las tasas de curación fueron superiores a las logradas por trimetoprima/sulfametoxazol. En este ensayo los autores evaluaron la eficacia y seguridad de ciprofloxacina en dosis de 500 mg 2 veces por día, durante 4 semanas, en el tratamiento de la PBC.

Pacientes y métodos

En este estudio no comparativo ni a doble ciego participaron 65 hombres entre 18 y 83 años (47.3 ± 16.8 años), con PBC sintomática incorporados de 8 centros urológicos de Alemania. El diagnóstico clínico de PBC se confirmó por la presencia de > 10 glóbulos blancos/por campo de gran aumento en las secreciones prostáticas y el aislamiento del microorganismo (> 10³ unidades formadoras de colonias [UFC]/ml) en cultivos urinarios y de secreciones prostáticas obtenidos después de masaje prostático. Los recuentos de colonias en las secreciones prostáticas o en las muestras de orina debían ser al menos 10 veces más altos que los de los especímenes de orina de chorro medio obtenidos dentro de las 48 horas de ingreso al estudio. Los participantes recibieron ciprofloxacina en dosis de 500 mg cada 12 horas por vía oral. La duración total de la terapia planeada en este ensayo clínico fue de 28 días, pero en los casos de pruebas clínicas de resolución temprana (cultivo estéril, ausencia de signos y síntomas) el tratamiento se suspendió a los 21 días. Cualquier sujeto que hubiese recibido la terapia por menos de 21 días se excluyó del estudio, a menos que se presentasen pruebas clínicas de fracaso terapéutico. Todos los pacientes participaron de la evaluación de seguridad, cualquiera haya sido el período de duración del tratamiento. Los datos de los parámetros de eficacia y seguridad se recogieron antes, durante y después de la terapia, dentro de los 17 días antes de la incorporación al estudio, en la primera visita de seguimiento (días 12 a 18), en la segunda (4 a 9 días postratamiento), en la tercera visita de seguimiento (27 a 29 días postratamiento), en la cuarta (3 meses de seguimiento), en la quinta (6 meses de seguimiento) y en la sexta visita de seguimiento (9 meses de seguimiento). La respuesta bacteriológica al final del tratamiento se basó en los resultados de los cultivos obtenidos de manera adecuada antes, durante y después de la terapia. La erradicación fue definida como la ausencia del

patógeno causal ($< 10^3$ UFC/ml) al final del tratamiento (4 a 9 días postratamiento) y la persistencia, como la presencia del microorganismo causal ($> 10^3$ UFC/ml) en el mismo momento. Por su parte, la erradicación definitiva fue descrita como la ausencia del microorganismo causal al final de la terapia y durante el período de seguimiento (1, 3, 6 y 9 meses). La erradicación con recurrencia (recaída), como la ausencia del patógeno causal ($< 10^3$ UFC/ml) después de terminada la terapia, pero la recurrencia del mismo microorganismo ($> 10^3$ UFC/ml) durante el período de seguimiento. Por último, se definió erradicación con reinfección a la ausencia del patógeno causal ($< 10^3$ UFC/ml) después de la finalización del tratamiento, pero la aparición de otro microorganismo infectante ($> 10^3$ UFC/ml) durante el período de seguimiento. La respuesta clínica se basó en exámenes seriados del paciente para determinar el efecto de la terapia sobre los signos y síntomas de infección (dolor perineal, testicular o suprapúbico, lumbalgia, disuria, polaquiuria, hematuria). La respuesta clínica se clasificó como resolución o fracaso. Los participantes fueron controlados durante todo el estudio en búsqueda de pruebas clínicas y de laboratorio de efectos adversos.

Resultados

De los 65 pacientes incorporados en los 8 centros urológicos, 7 (11%) interrumpieron el tratamiento en forma prematura, 2 de ellos debido a efectos adversos. De los 65 participantes, 54 fueron incluidos en el análisis de eficacia y todos en la evaluación de seguridad. Las características demográficas y clínicas de los pacientes fueron similares en los participantes de ambos grupos. La *E. coli* fue el microorganismo aislado con más frecuencia (55.7%), seguido por *Enterococcus faecalis* (22.8%) y *Proteus mirabilis* (10%), otras 6 especies de bacterias gramnegativas representaron el 11.5% restante de los agentes causales. A los 4 a 9 días postratamiento, la respuesta bacteriológica fue la erradicación en 51 de 54 (94.4%) pacientes; mientras que los restantes 3 participantes (5.6%) presentaron infección persistente. En la primera visita de seguimiento, la respuesta bacteriológica fue la erradicación continua en 48 pacientes, mientras que un individuo presentó recurrencia del patógeno inicial (*Pseudomonas aeruginosa*) y 2 se encontraban infectados con un nuevo microorganismo (*E. coli* y *E. faecalis*). Cuando se combinaron los resultados bacteriológicos al día 4-9 y al mes luego del tratamiento, se produjo erradicación en 48 de 54 (89.9%) individuos, persistencia en 3 de 54 (5.6%), erradicación con recurrencia en 1 (1.9%) y erradicación con reinfección en 2 (3.7%). Durante el curso terapéutico se erradicaron todos los especímenes de *E. coli* (un sujeto presentó infección por los subtipos de *E. coli* 1 y 2), *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. penneri* y *Morganella morganii*. El único caso de erradicación con recurrencia fue con las infecciones por *P. aeruginosa*, mientras que se observó persistencia en 3 de 13 (23%) infecciones por *E. faecalis*. Hubo un caso de reinfección con *E. faecalis* luego del tratamiento exitoso de la infección por *E. coli*. La única infección por *E. aerogenes* fue erradicada y seguida por reinfección por *E. coli*. Todos los patógenos aislados fueron sensibles a ciprofloxacina, excepto *P. aeruginosa*. Un total de 33 pacientes participaron del período de seguimiento entre 3 y 9 meses. A los 3 meses, todos los cultivos de secreciones prostáticas y de orina permanecieron estériles; a los 6 meses se observó una recurrencia (*P. aeruginosa*) y a los 9 meses, 2 (*E. coli* y *E. coli* + *P. mirabilis*). En estos 33 pacientes no se documentaron reinfecciones. La tasa acumulativa de erradicación del patógeno causal fue del 82.1% a los 3 meses, 76.4% a los 6 meses y 59% a los 9 meses, después de la terapia. Desde el final del tratamiento y hasta la última consulta de seguimiento (9 meses) se registraron un total de 7 casos con persistencia o recurrencia y 2 pacientes con reinfección. En cuanto a la respuesta clínica en el primer mes luego del tratamiento, 53 de 54 pacientes (98.1%) mostraron resolución clínica y 1 (1.9%) fracaso clínico. Seis hombres con erradicación continua del microorganismo causal presentaron al menos un signo o síntoma, que en su mayoría se describió como leve, a los 4-9 días después de la terapia, y 4 los notaron al mes de seguimiento. A los 3 meses, 2 pacientes aún presentaban dolor prostático a la palpación. Se observaron 3 casos de recaídas durante el seguimiento, 1 de los cuales también mostró fracaso bacteriológico, mientras que en los otros 2 pacientes no pudo identificarse un patógeno.

Respecto de la correlación entre la respuesta clínica y bacteriológica, con un solo paciente con fracaso clínico, el tratamiento parece ser más exitoso en términos de respuesta clínica más que bacteriológica. Ningún participante falleció durante el período de estudio. Diecinueve de 65 individuos presentaron un total de 28 efectos adversos (tasa de incidencia: 29.2%); 22 reacciones adversas fueron informadas como leves, 4 moderadas y 2 graves (carcinoma y cirugía). Los

efectos adversos referidos con mayor frecuencia fueron gastrointestinales (boca seca, diarrea, anorexia, flatulencias, náuseas, alteraciones en las pruebas de función hepática; 10.8%) y relacionados con el sistema nervioso central (mareos, euforia, insomnio, temblor, vértigo; 6.2%). Ninguno de los 28 efectos adversos, inclusive los 2 graves, se consideraron relacionados con el tratamiento, lo cual resultó en 19 reacciones adversas en 11 pacientes (16.9% del total) quizá relacionadas con la droga estudiada.

Conclusión

Debido a los buenos resultados clínicos y bacteriológicos y a la tolerancia confirmados en este estudio, el régimen terapéutico con ciprofloxacina en dosis de 500 mg 2 veces por día, durante 4 semanas y por vía oral, puede considerarse el tratamiento de elección para los pacientes con PBC.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál fue la tasa de erradicación bacteriológica al mes del tratamiento con ciprofloxacina en dosis de 500 mg cada 12 horas, por vía oral, durante 28 días?

- A. Aproximadamente del 50%.**
- B. Aproximadamente del 70%.**
- C. Aproximadamente del 90%.**
- D. Aproximadamente del 100%.**

Respuesta Correcta

● UTILIDAD DE LA MEDICION DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA DEL RADIO EN CANCER DE PROSTATA

San Antonio, EE.UU.

La determinación de la densidad mineral ósea del radio en hombres con cáncer de próstata y terapia de supresión de andrógenos parece identificar más pacientes con osteoporosis que la medición de cadera y columna aisladas.

Urology 67(1):152-155, Ene 2006

Autores:

Bruder JM, Ma JZ, Basler JW, Welch MD

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, University of Texas Health Science Center at San Antonio

Título original:

Prevalence of Osteopenia and Osteoporosis by Central and Peripheral Bone Mineral Density in Men with Prostate Cancer during Androgen-Deprivation Therapy

Título en castellano:

Prevalencia de Osteopenia y Osteoporosis por Densidad Mineral Osea Central y Periférica en Hombres con Cáncer de Próstata Durante la Terapia de Supresión de Andrógenos

Introducción

En los hombres con cáncer de próstata que reciben terapia de supresión de andrógenos (TSA) prevalecen la baja densidad mineral ósea (DMO) y las fracturas.

Los resultados de estudios prospectivos recientes demostraron una pérdida significativa de la DMO en la columna y en la cadera en el primer año luego de la TSA. En un estudio se observó una pérdida más pronunciada de la DMO en el radio (5.3%) 12 meses luego del inicio de la TSA.

En mujeres posmenopáusicas se recomienda la medición de la DMO de la columna para evaluar la osteoporosis y para evaluar el tratamiento. Sin embargo, la artrosis vertebral y las calcificaciones aórticas pueden sobreestimar la DMO medida por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA). Esto puede dificultar el diagnóstico y el grado de pérdida ósea, especialmente en hombres mayores que presentan mayor incidencia de artrosis espinal y calcificaciones aórticas. El estudio de la columna vertebral para detectar osteoporosis en los hombres ha sido cuestionado. Por ello, los autores comenzaron a medir –de rutina– el radio como sitio adicional en hombres de edad avanzada con riesgo de osteoporosis. Realizaron un estudio para determinar la prevalencia de osteopenia y osteoporosis mediante medición central (columna y cadera) y periférica (radio) de la DMO en hombres con cáncer de próstata tratados con TSA.

Materiales y métodos

Participantes. Los autores examinaron los registros médicos de los pacientes que consultaron en el sector de urología del *South Texas Veterans Affaire Health Care System*. Se identificaron 125 hombres con cáncer de próstata que recibían TSA o que habían sido sometidos a orquiectomía. Los resultados de la DMO fueron hallados para 89 hombres. No se recolectaron datos respecto del tratamiento previo para el cáncer de próstata. Se recopilaron datos sobre la duración y tipo de TSA (terapia con hormona liberadora de gonadotropinas [GnRH] o agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante [LHRH] u orquiectomía). Ninguno de los participantes presentaba enfermedad ósea previa. En 6 pacientes se documentaron metástasis óseas por gammagrafía ósea con tecnecio.

Medición de la DMO. La DMO se midió con DXA a nivel L1-L4 de la columna lumbar, cadera total, cuello femoral y radio no dominante, que incluye el radio total y el tercio distal del radio. Este último está compuesto de 20% de hueso trabecular y de 80% de hueso cortical. El *software* de DXA lo determina en forma automática entre 83 y 103 mm del extremo distal del radio.

La clasificación de osteoporosis de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye una DMO > 2.5 DE por debajo del pico de masa ósea en adultos o puntaje T en la columna, cadera o cuello femoral o radio. Los pacientes fueron clasificados dentro de la categoría de osteopenia si su DMO se encontraba entre 1 y 2.5 DE por debajo del pico de masa ósea en adultos o puntaje T.

Mediciones de laboratorio. Algunos de los pacientes que cumplieron los criterios para osteopenia u osteoporosis de la columna o cadera fueron estudiados para determinar causas secundarias de pérdida ósea, además de la causa conocida de hipogonadismo inducido por TSA.

En 34 pacientes se midieron las concentraciones séricas de la hormona paratiroidea intacta (normal entre 15 y 65 pg/ml), de la 25-hidroxivitamina D (25-OH-D, valor normal entre 10 y 47 pg/ml), de calcio y de creatinina. También se determinaron los niveles de creatinina, calcio y telopéptido N en orina de 24 horas.

Resultados

Los autores examinaron los registros de 125 hombres con cáncer de próstata tratados con TSA cuyo diagnóstico de adenocarcinoma había sido realizado por biopsia prostática. Ninguno de los hombres había recibido quimioterapia previa.

Del total de hombres estudiados, 89 pacientes (71%) habían sido evaluados respecto de su DMO a nivel de la cadera y de la columna. Esto indica una elevada tasa de derivación por parte del urólogo para la evaluación de la DMO, independientemente de otras determinaciones de riesgo de osteoporosis.

La media de edad fue de 77 ± 7 años. Del total, 30.3% de los pacientes eran mexicanos, 58.4% de raza blanca, 9% afroamericanos y en 2.2% de los casos no hubo datos respecto de la raza.

El valor medio de base del puntaje T a nivel de columna fue de -0.50 ± 2.3 y, a nivel de cadera, de -0.95 ± 1.1 . En 53 pacientes también se realizaron mediciones del radio. Estos pacientes tenían

una media de edad de 76 ± 8 años (entre 56 y 96 años, mediana 78). De ellos, 24% eran mexicanos, 66% de raza blanca y 9%, afroamericanos. El tiempo medio de TSA fue de 2.7 ± 2.5 años (entre 6 meses y 9 años, mediana 2 años); 27 pacientes recibieron TSA por menos de 2 años; 13 pacientes, por 2 a 4 años y 13 pacientes, por más de 4 años. Ningún sujeto había recibido bifosfonatos, aunque 6 pacientes presentaban gammagrafías óseas positivas para metástasis óseas. No se registraron datos respecto del aporte de suplementos de calcio o de vitamina D.

En aquellos pacientes con medición de la DMO de la columna y de la cadera solamente, 77% presentaban osteopenia u osteoporosis. De los 89 pacientes, 26.9% mostraban osteoporosis de la cadera o de la columna definida por un puntaje T de -2.5 o menor, 50.6% presentaban osteopenia (puntaje T -1 a -2.5) y 22.5% fueron clasificados como normales (puntaje T -1 o más).

Del subgrupo de 53 pacientes en quienes se midió también la DMO del radio, 83% fueron diagnosticados con osteopenia u osteoporosis. El puntaje T medio basal del radio total fue -2.5 ± 1.7 y el puntaje T medio basal del tercio distal del radio, de -2.26 ± 1.9 (entre 1.3 a -7). En caso de evaluar sólo los resultados de la columna, 45% de los pacientes fueron considerados normales, 21% cumplieron los criterios de osteopenia y 11% con los de osteoporosis. La columna no pudo ser evaluada en 12 pacientes (antecedente de cirugía de columna, entre otras causas). En caso de considerar sólo la cadera (cadera total o cuello femoral), sólo 21% de los 53 pacientes fueron normales, 60% cumplieron los criterios de osteopenia y 19% cumplieron los criterios de osteoporosis. Cuando se tomó en cuenta sólo el radio total o el tercio distal del radio, 19% eran normales, 36% presentaban osteopenia y 45%, osteoporosis. Trece hombres cumplieron los criterios de osteoporosis mediante el empleo de la medición de la DMO central (columna o cadera) y 28 los de osteoporosis en caso de inclusión del radio. Esto significa que 15 hombres más fueron diagnosticados con osteoporosis y la prevalencia de osteoporosis se duplicó cuando se emplearon los resultados del radio. El *odds ratio* (OR) para que los pacientes fueran clasificados en la categoría de osteoporosis al estudiar la DMO del radio en comparación con la DMO de la columna o cadera combinadas fue de 3.75 (95% IC 1.19 a 15.5; $p = 0.019$). Por lo tanto, el diagnóstico de osteoporosis fue más probable al emplear la DMO del radio que la DMO de la columna y cadera combinadas. Los resultados de la DMO del radio modificaron la categoría de diagnóstico (de normal a osteopenia, o bien de osteopenia a osteoporosis) en 34% de los 53 pacientes en quienes se midió el radio.

El diagnóstico se modificó en 50% de los hombres > 80 años ($n = 22$) y en 23% de los hombres < 80 años ($n = 31$). El OR para la modificación del diagnóstico fue de 3.4 (95% IC 1.06 a 11.09, $p = 0.038$) para los hombres > 80 años en comparación con los hombres menores de 80 años. En consecuencia, la medición del radio presentó mayor probabilidad de modificar la categoría diagnóstica en los pacientes > 80 años que en los < 80 años. Esto sugiere que la inclusión de la medición del radio podría ser de utilidad en todos los grupos de edad, pero más significativa en los pacientes mayores.

Cuando se realizaron determinaciones del radio, el diagnóstico se modificó en 34% de los hombres de raza blanca ($n = 35$) y en 38% de los hombres mexicanos ($n = 13$), pero no se modificó en ningún hombre afroamericano ($n = 5$).

Un total de 34 pacientes con diagnóstico de osteoporosis u osteopenia fueron derivados a un especialista para determinación de las causas secundarias de osteoporosis, de los cuales 8.8% presentaron déficit de vitamina D (< 15 ng/ml de 25-OH-D); 31.4% mostraron > 50 pg/ml de hormona paratiroidea intacta y 73.3%, concentraciones urinarias elevadas de telopéptido N (marcador de resorción ósea). El incremento fue más prevalente y pronunciado en pacientes con osteoporosis (81.3%) en comparación con aquellos con osteopenia (64.3%).

Discusión

Este estudio confirma la elevada prevalencia de osteoporosis diagnosticada por medición de la DMO de la columna y de la cadera en hombres con cáncer de próstata tratados con TSA. El estudio de la DMO del radio como sitio adicional identificó mayor cantidad de hombres con osteoporosis, especialmente en > 80 años. También se identificó una elevada prevalencia de déficit de vitamina D o hiperparatiroidismo secundario en hombres con osteoporosis. Estos resultados sugieren que la DMO del radio debería medirse junto con la DMO de la columna en los hombres con cáncer de próstata que reciben TSA. Además, el déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario podrían ser factores de riesgo adicionales para osteoporosis en esta población.

La relación entre densidad ósea y riesgo de fractura es marcada en las mujeres y el sitio predictivo más importante es la cadera. En los hombres, el sitio predictor de fracturas más fuerte es el antebrazo. La pérdida ósea por déficit de estrógenos en las mujeres tiene lugar predominantemente en la columna. Los hombres de edad avanzada suelen presentar enfermedad degenerativa significativa en la columna que dificulta la interpretación de la DMO de columna por DXA. Esto puede provocar subdiagnóstico de osteoporosis en caso de medición central aislada (columna y cadera) por DXA.

Un estudio reciente mostró que la pérdida ósea secundaria a TSA fue más pronunciada en el radio. Los niveles bajos de testosterona se correlacionan fuertemente con la DMO del radio distal. La incidencia de déficit de vitamina D aumenta con la edad y sus consecuencias clínicas comprenden hiperparatiroidismo secundario e incremento del riesgo de osteopenia y fracturas óseas. En el presente estudio, aunque el tamaño de la muestra fue pequeño, más de un cuarto de los sujetos presentaron déficit o insuficiencia de vitamina D.

Conclusión

Los hombres con cáncer de próstata con TSA muestran una elevada prevalencia de osteopenia y osteoporosis determinadas por medición de la DMO periférica y central. La medición de la DMO periférica parece identificar más pacientes con osteoporosis, por lo que podría ser de utilidad en la evaluación de osteoporosis en hombres con cáncer de próstata que reciben TSA. Los autores señalan que el déficit de vitamina D debe considerarse en la evaluación y el tratamiento de la osteoporosis en hombres con cáncer de próstata.

Autoevaluación de Lectura

Señale la opción correcta respecto de la definición de osteoporosis y osteopenia de acuerdo con la medición de la densidad mineral ósea:

- A. Un puntaje T entre -1 y -2.5 indica osteoporosis.
- B. Un puntaje $T < -2.5$ indica osteoporosis.
- C. Un puntaje $T > 1$ indica osteopenia.
- D. Un puntaje T entre 0.5 y -1.5 indica osteoporosis.

[Respuesta Correcta](#)

DOSIS DE CEFTRIAXONA QUE REQUIEREN PACIENTES

DIALIZADOS CON INFECCIONES PULMONARES

Marsella, Francia

La dosis de antibióticos debe ser ajustada en los pacientes dializados. Los estudios farmacodinámicos recomiendan 2 g de ceftriaxona luego de cada sesión de diálisis, en especial en aquellos sujetos con infecciones graves o cuando el intervalo entre las dosis sea mayor de 48 horas.

Clinical Pharmacokinetics 45(5):493-501, 2006

Autores:

Sampol E, Dussol B, Simon N

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Pharmacology, CHU Timone Marseille, University of Méditerranée

Título original:

Population Pharmacokinetics of Ceftriaxone and Pharmacodynamic Considerations in Haemodialysed Patients

Título en castellano:

Farmacocinética Poblacional de la Ceftriaxona y Consideraciones Farmacodinámicas en Pacientes Dializados

Una de las cefalosporinas de tercera generación más comúnmente usadas en el tratamiento de infecciones por gérmenes grampositivos y gramnegativos es la ceftriaxona. Presenta buena actividad frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Neisseria* spp. Varios estudios e investigaciones han demostrado la actividad de este antibiótico en diferentes infecciones extrahospitalarias. Los sujetos en hemodiálisis por enfermedad renal terminal (ERT) tienen un elevado índice de mortalidad secundario a infecciones pulmonares y muchas veces reciben ceftriaxona como tratamiento antibiótico. La resistencia a este fármaco es común en estos pacientes.

Su volumen de distribución en individuos sanos varía entre 5.8 l y 13.5 l; del 95% a 98% de la droga se encuentra unida a proteínas, del 45% a 60% se elimina sin modificar por vía renal mientras que el resto es secretado en la bilis como metabolitos inactivos. La vida media aumenta en la insuficiencia renal y varía desde 6 a 9 horas en personas sanas hasta 50 horas en pacientes con insuficiencia renal grave.

La hemodiálisis puede depurar la droga y el grado de remoción dependerá del tipo de membrana utilizada (polisulfona, cuprofan, etc.); sin embargo, no hay concordancia en las investigaciones con respecto a la cantidad de antibiótico removido durante este proceso. En general se indica ceftriaxona posdiálisis para evitar posibles pérdidas del antibiótico. Los médicos enfrentan 2 problemas: utilizar bajas dosis de ceftriaxona con riesgo de que se desarrolle resistencia y fracase la terapia o emplear dosis similares a las utilizadas en pacientes con función renal normal con el mayor riesgo de que se produzcan efectos secundarios como seudolitiasis biliar.

El objetivo de este estudio fue determinar los parámetros farmacocinéticos de la ceftriaxona luego de la hemodiálisis y optimizar su utilización en pacientes con ERT sobre la base de los conocimientos farmacodinámicos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio abierto, prospectivo con pacientes ambulatorios hemodializados que padecían bronconeumonía. Los criterios de inclusión fueron: edad entre 18 y 80 años, peso de 40 a 90 kg, ERT (depuración de creatinina < 10 ml/min), diagnóstico de bronconeumonía tratada con ceftriaxona. Se administraron 1 o 2 g de la droga inmediatamente después de la diálisis.

Las sesiones de hemodiálisis fueron similares en todos los pacientes; tuvieron una duración de entre 4 y 6 horas, y se utilizaron membranas de diacetato de celulosa de bajo flujo con un coeficiente de filtración de 9.3 ml/h/mm Hg. Todos los pacientes recibieron hemodiálisis cada 48

horas durante la semana y cada 72 horas los fines de semana.

A los participantes se les extrajeron 5 muestras de sangre: una luego de administrar el antibiótico (transcurridos 5 a 15 minutos), otra antes de la siguiente dosis y el resto entre ambas. Las determinaciones plasmáticas de la droga fueron realizadas mediante cromatografía líquida de alta resolución. La velocidad de flujo fue de 1.2 ml/min y se cuantificó la ceftriaxona mediante detección ultravioleta. El límite inferior de cuantificación fue 2 (g/ml y las curvas de calibración fueron lineales entre éste y los 200 (g/ml).

Los datos fueron analizados con el programa NONMEM y las concentraciones plasmáticas de ceftriaxona fueron descritas con modelos farmacocinéticos unicompartimentales o bicompartimentales. Se estimaron las variabilidades de los parámetros farmacocinéticos entre individuos con un modelo de error proporcional. El rendimiento del modelo fue evaluado por métodos gráficos y estadísticos. Para los modelos diagnósticos gráficos se utilizaron las siguientes comparaciones: a) concentración observada *versus* predecible, b) residuo ponderado *versus* tiempo, c) residuo ponderado *versus* concentración predecible, d) concentración individual predecible *versus* observada.

Se utilizó el modelo final y la base de datos poblacional para realizar una simulación de Monte Carlo y, posteriormente, otra con muestras adicionales añadidas a las 48 y 72 horas para simular la concentración valle luego de la primera dosis.

Los autores calcularon el tiempo en que se producía exceso de la concentración plasmática libre por sobre la concentración inhibitoria mínima ($T > CIM$) y la concentración libre en el valle, para predecir actividad antibacteriana.

Resultados

Fueron incluidos 50 pacientes para el análisis farmacocinético; a 28 de ellos se les administró 1 g de ceftriaxona y el resto recibió 2 g, en ambos casos por vía intravenosa e inmediatamente después de la hemodiálisis. Se utilizaron 134 muestras plasmáticas para el modelo farmacocinético. La mejor descripción de los datos se obtuvo del modelo bicompartimental. Ninguna de las covariables evaluadas (edad, peso, altura, sexo, índice de masa corporal, albúmina) tuvo una disminución de la función objetiva y no fueron utilizadas en el modelo final. La vida media de la ceftriaxona fue de 27.5 horas.

Los $T > CIM$ promedios luego de la administración de 1 g de la droga fueron 60.3 horas y 2.5 horas para valores de corte de 1 mg/l y 8 mg/l, respectivamente. Tras administrar 2 g de ceftriaxona los valores correspondientes fueron 88.5 horas y 17.7 horas, en el mismo orden.

Las concentraciones libres simuladas (mediana, primer y tercer cuartil) a las 48 y 72 horas de recibir 1 g del antibiótico fueron 1.11, 0.63 y 1.89 mg/l, y 0.63, 0.28 y 1.18 mg/l, respectivamente. Para el caso de 2 g de ceftriaxona resultaron 2.50, 1.40 y 4.52 mg/l y 1.37, 0.60 y 2.70 mg/l, respectivamente.

Discusión

Las concentraciones plasmáticas de ceftriaxona se describen mejor a través del modelo bicompartimental. Ninguna de las covariables evaluadas influyó los parámetros farmacodinámicos. Los cambios en la depuración del antibiótico habían sido estudiados previamente en una población de edad variada; resultan menos marcados entre los adultos, desde un promedio de 17.3 ml/min (18 a 49 años) hasta 15.5 ml/min (50 a 74 años).

Patel y colaboradores dieron a conocer parámetros farmacocinéticos en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal y concluyeron que el área bajo la curva (ABC) de ceftriaxona aumentaba al disminuir la función renal. Sin embargo, este aumento fue moderado en comparación con la mayoría de las cefalosporinas de tercera generación debido a que la droga también se elimina por vía biliar pero sin circulación enterohepática. Recientemente se demostró que pacientes graves con insuficiencia renal tuvieron una menor depuración de ceftriaxona y un mayor volumen de distribución con el concomitante aumento de la vida media de eliminación. Según los autores, los pacientes dializados tuvieron empeoramiento de la depuración a 0.36 l/h y la vida media se prolongó a 27.5 horas; por lo tanto, la secreción biliar de ceftriaxona no alcanza a compensar la falta de eliminación renal, necesitándose ajustes de dosis específicos. Los pacientes

hemodializados deberían recibir dosis inferiores o iguales dosis de antibióticos a intervalos más prolongados aunque se deben tener en cuenta algunas consideraciones farmacodinámicas. En los últimos años se ha descrito la farmacodinamia de varios agentes antibacterianos. Las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos son antibióticos cuyo poder bactericida depende de la concentración, y el pico de concentración plasmática/CIM y los índices ABC/CIM son predictores importantes del resultado de la actividad de estos fármacos. La actividad bactericida de los beta lactámicos se relaciona mejor con la $T > CIM$ de un microorganismo y se clasifican como dependientes del tiempo. La ceftriaxona logra la máxima eficacia cuando las concentraciones plasmáticas libres exceden la CIM durante 80% a 100% del tiempo entre dosis. La CIM para *S. pneumoniae* es 1 mg/l mientras que para los estafilococos sensibles a la metilina se recomiendan CIM entre 2 y 8 mg/l.

Los autores demostraron que luego de administrar 1 o 2 g de ceftriaxona, el tiempo promedio para alcanzar concentraciones de 1 mg/l es de 60 y 88.5 horas, respectivamente. Por lo tanto, con la administración de 1 g algunos pacientes estarían por debajo del punto de corte de 1 mg/l antes de la siguiente dosis. A las 72 horas de administrar 1 g de ceftriaxona la concentración disminuyó a un promedio de 0.63 mg/l.

Independientemente de la dosis utilizada, ningún paciente tuvo concentración libre de antibiótico por encima de la CIM antes de la siguiente dosis cuando el punto de corte fue 8 mg/l. El tiempo para alcanzarlo fue siempre menor de 48 horas. Luego de suministrar 2 g de ceftriaxona, la concentración del antibiótico cayó por debajo de 8 mg/l a las 18 horas de la administración, que corresponde al 37.5% del intervalo (48 horas). Por consiguiente, los pacientes infectados por gérmenes con una CIM de 8 mg/l no resultarán tratados efectivamente con 1 o 2 g de ceftriaxona administrada luego de cada sesión de hemodiálisis y estarán en riesgo de presentar resistencia al antibiótico.

La ceftriaxona puede ser efectiva en la mayoría de los pacientes dializados cuando el punto de corte es de 1 mg/l; no obstante, debido a la variabilidad interindividual, algunos sujetos pueden tener en el valle concentraciones por debajo de la CIM cuando se administra 1 g del fármaco. Debido a la dificultad para identificarlos, los autores recomiendan administrar 2 g del antibiótico inmediatamente después de la diálisis, en especial si la próxima sesión será recién en 72 horas; de esta manera, también se evita la posibilidad de que se desarrolle resistencia a la droga.

En conclusión, los autores señalan que al administrar 1 g de ceftriaxona posdiálisis algunos pacientes con bronconeumonía alcanzan concentraciones subóptimas cuando el punto de corte para *S. pneumoniae* es 1 mg/l. Debido a que la droga es un antibiótico bactericida dependiente del tiempo, recomiendan utilizar 2 g de ceftriaxona intravenosa inmediatamente después de terminar la sesión de diálisis, en especial en aquellos pacientes con infecciones graves o cuando el intervalo entre diálisis sea mayor de 48 horas.

Autoevaluación de Lectura

Según estudios farmacodinámicos, ¿cuál es la dosis posdiálisis de ceftriaxona recomendada para el tratamiento de infecciones pulmonares?

- A. 1 g.
- B. 1.5 g.
- C. 2 g.
- D. 2.5 g

Respuesta Correcta

● UTILIDAD DEL PROGRAMA GIOP PARA PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN USUARIOS CRÓNICOS DE GLUCOCORTICOIDES

Danville, EE.UU.

El programa de atención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides (GIOP) para pacientes en tratamiento crónico con éstos resultó, al año, eficaz para prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis.

Osteoporosis International 17(9):1428-1434, Sep 2006

Autores:

Newman ED, Matzko CK, Olenginski TP

Institución/es participante/s en la investigación:

Geisinger Medical Center

Título original:

Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Program (GIOP): A Novel, Comprehensive, and Highly Successful Care Program with Improved Outcomes a 1 Year

Título en castellano:

Programa de Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides (GIOP): un Nuevo Programa de Atención Integral y Exitoso con Mejoría de Resultados a 1 año

Introducción

Entre el 0.2% y 0.5% de la población general emplea glucocorticoides (GC), cuyo uso crónico se asocia con efectos colaterales como osteoporosis y fracturas. Las causas más frecuentes de osteoporosis son la menopausia y, en segundo orden, el empleo de GC. Aproximadamente la mitad de los usuarios crónicos de GC presenta fracturas osteoporóticas, por lo que en estos pacientes se recomienda el empleo de suplementos de calcio y vitamina D, realización de absorciometría dual de rayos X (DEXA) y tratamiento con bifosfonatos en sujetos con mayor riesgo. No obstante, sólo una minoría de usuarios de GC reciben intervenciones efectivas de prevención, diagnóstico y tratamiento. Por ello, los autores organizaron un programa de atención para la osteoporosis inducida por GC (GIOP [Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Program]) en pacientes con riesgo elevado de fracturas por empleo crónico de GC.

Materiales y métodos

El GIOP se inició en 1998 con la evaluación de la magnitud de los trastornos óseos en usuarios crónicos de GC en Pensilvania, EE.UU. No obstante la educación y modificación de aspectos de la atención en pacientes que recibían GC, aún se observaba un significativo porcentaje de población en riesgo, señalan los expertos; por ello, la instauración formal del programa GIOP (2003) fue la única solución para mejorar el estado de salud ósea de los usuarios crónicos de GC.

Evaluación inicial. Los autores examinaron los registros médicos electrónicos para determinar si la prevención y tratamiento de la osteoporosis se habían evaluado en los usuarios de GC entre 1998 y 1999. El resultado fue que sólo el 15% de los usuarios de GC habían sido estudiados mediante DEXA y que sólo el 6% recibía bifosfonatos. Por ello, se elaboró una estrategia estandarizada de informe de DEXA. Sin embargo, sólo se produjo un 24% de mejoría en la prescripción de bifosfonatos en usuarios de GC de alto riesgo (T-score < -1) y un incremento del 4% en la indicación de DEXA. Por lo tanto, los autores decidieron realizar un programa formal para mejorar la atención de la osteoporosis en usuarios de GC.

Programa GIOP. Este programa fue diseñado e implementado por miembros del Departamento de Reumatología; sus objetivos incluyeron la identificación de pacientes en riesgo, la educación de los pacientes, la implementación de vías para mejorar el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis inducida por GC, el seguimiento de la osteoporosis inducida por GC y el empleo de tecnología para

facilitar las acciones adecuadas. Se adaptaron para el GIOP las recomendaciones del American College of Rheumatology para el tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por GC (actualización de 2001). Los puntos sobresalientes incluyeron el empleo de 1 500 mg/d de calcio y 800 UI/d de vitamina D, determinación de los niveles de 25-OH-vitamina D, DEXA y evaluación de las fracturas vertebrales. En pacientes con niveles de OH-vitamina D inferiores a 30 ng/ml, se indicaron 50 000 UI de vitamina D 2 veces por semana. Los niveles de 25-OH-vitamina D fueron controlados cada 3 meses, con ajuste de la dosis para alcanzar niveles > 30 ng/ml. En caso de T-score de columna o cadera < -1 o presencia de fractura vertebral no traumática (grupo de riesgo elevado), se recomendó tratamiento para la osteoporosis con bifosfonatos (alendronato o risedronato). En caso de intolerancia o contraindicación para el uso de bifosfonatos, podía emplearse teriparatida (hormona paratiroidea [PTH] humana recombinante).

El programa de educación para pacientes incluyó una presentación de diapositivas sobre GC y osteoporosis. El ingreso al programa fue por derivación del médico o por decisión personal. Los pacientes podían ingresar sólo para consulta –con indicaciones para su médico–, o para consulta y tratamiento, lo que incluyó educación, prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Las visitas de seguimiento fueron programadas para 6 meses y 1 año y comprendieron la evaluación y registro sobre lo enseñado, ejercicio, las dosis de GC, niveles de 25-OH-vitamina D, costos médicos y adherencia al tratamiento.

Ingreso al GIOP para pacientes y médicos. Para los pacientes, se colocaron anuncios en las salas de espera de los consultorios médicos con un resumen claro de los problemas relacionados con las fracturas por GC y un número de teléfono para recibir más información. Por su parte, los médicos podían acceder al estudio mediante el ingreso de la sigla GIOP en los registros electrónicos o por vía telefónica. El último paso comprendió la búsqueda de los usuarios de GC y la obtención de autorización de sus médicos para inscribir a los pacientes.

Resultados

Evaluación inicial

El número de participantes del GIOP fue de 200; la edad promedio, de 62.7 años; y el 68.5% eran mujeres. Además, un pequeño porcentaje de pacientes presentaba factores adicionales de riesgo para osteoporosis; entre ellos, antecedentes de fracturas en los padres, antecedentes personales de fracturas (de cadera, columna y muñeca), tabaquismo o bajo peso. La media de duración del empleo de GC fue de 5.9 años. La mayoría de los pacientes eran usuarios crónicos de GC; el 8.5% tomaba GC desde < 3 meses y el 17.5% desde < 6 meses. La distribución de la dosis promedio (equivalente a prednisona) fue la siguiente: < 1%, dosis muy baja (< 2.5 mg/d); 50%, dosis baja (2.5 a 7.5 mg/d); 33.5%, dosis media (7.5 a 15 mg/d) y 16%, dosis alta (> 15 mg/d). El motivo del empleo crónico de GC fueron las enfermedades reumatológicas en el 74.5% de los casos. El nivel promedio de 25-OH-vitamina D fue de 21.4 ng/ml. La mitad de los pacientes presentaban déficit de vitamina D (< 20 ng/ml). El T-score promedio en el sitio donde éste era menor fue -1.6 ± 1.1 al inicio. El estudio por DEXA mostró que el 67.5% de los pacientes presentaba riesgo elevado. Se detectaron fracturas vertebrales en el 15% de los pacientes.

Evaluación durante el seguimiento

Al momento del análisis de los datos, 140 pacientes habían completado su evaluación después de 6 meses y 83 después de 1 año. Sólo 16 pacientes abandonaron el programa; 5 de ellos fallecieron. Después de 1 año, los puntajes de los estudios de los pacientes mejoraron de 64 ± 21 al inicio hasta 85 ± 15 al año ($p = 0.001$), y un mayor porcentaje de pacientes refirió ejercitarse más de 3 veces por semana (91%) en comparación con el inicio (55%) ($p = 0.001$). Los niveles de vitamina D aumentaron significativamente, de 19.5 ± 10.6 ng/ml a 29.4 ± 18 ng/ml ($p = 0.001$). Se observó una significativa reducción de la dosis de GC entre el inicio y los 6 meses y entre el inicio y el año. La dosis de GC se redujo en el 37% de los pacientes y se elevó en el 4% de ellos; después de 1 año, los GC se suspendieron por completo en el 11% de los pacientes. En el mismo período, el 91% de los pacientes con alto riesgo de fracturas recibía bifosfonatos o teriparatida. Las causas de ausencia de tratamiento al año incluyeron costos (5%), enfermedades intercurrentes (2%) y causas desconocidas (2%). La adherencia global al tratamiento recomendado fue del 96% luego de 1 año. El costo de la medicación para la osteoporosis fue de \$ 37 por paciente por mes y representó el 29% del costo mensual total por medicación.

Los pacientes con al menos 1 año de empleo de bifosfonatos o teriparatida antes del segundo estudio por DEXA presentaron aumento significativo de la densidad ósea a nivel de columna

(1.66%) y cadera total (1.5%). En el estudio por DEXA de seguimiento, los pacientes con riesgo elevado de fracturas también presentaron aumento significativo de la densidad ósea de columna (1.49%) y cadera (1.44%). No se observaron cambios a nivel del cuello femoral. Después de 6 meses, el 6% de los pacientes sufrió una nueva fractura: 1% de columna, 1% de muñeca, 0% de cadera y 4% en otros sitios. Después de 1 año, sufrió una nueva fractura el 4% de los pacientes: 1% de columna, 0% de cadera y 3% en otros sitios. Los gastos del programa GIOP fueron de \$ 57 000, mientras que los ingresos generados por la atención de pacientes fueron de \$ 60 000 durante la duración del estudio.

Discusión

La causa más frecuente de osteoporosis secundaria es la inducida por GC. La mitad de los usuarios crónicos de GC sufrirán una fractura osteoporótica. Además, el empleo crónico de GC predomina en ancianos, que ya presentan un riesgo incrementado de fracturas. La dosis diaria de prednisolona asociada con incremento del riesgo de fracturas es de 2.5 a 7.5 mg, mientras que una dosis única de 2.5 mg de prednisona tiene efecto metabólico sobre los niveles séricos de osteocalcina.

La medida más eficaz para prevenir la pérdida de masa ósea asociada con GC es la reducción de la dosis de éstos. La mayoría de las revisiones respaldan el empleo de suplementos de calcio (1 200 a 1 500 mg/d) y vitamina D. El alendronato y risedronato son eficaces para reducir las fracturas vertebrales. El empleo de PTH se ha asociado con aumento significativo de la densidad ósea de columna lumbar y cadera en usuarios crónicos de GC. No obstante, sólo entre el 5% y 35% de los usuarios crónicos de GC en EE.UU., Canadá y Reino Unido reciben intervenciones preventivas o terapéuticas para reducir el riesgo de fracturas.

El GIOP es el primer programa de atención en alcanzar metas de prevención y tratamiento en usuarios crónicos de GC estadísticamente significativas y clínicamente relevantes. Se observó mejoría significativa en el conocimiento de los pacientes sobre el tema, en las modificaciones del estilo de vida, en el empleo de suplementos con calcio y vitamina D y en la densidad mineral ósea, junto con disminución de la dosis de prednisona. Al año, la adherencia al esquema terapéutico fue superior al 90%.

El programa GIOP de atención para pacientes en tratamiento crónico con GC mejoró significativamente la prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis asociada con GC después de un año; por lo tanto, los sistemas de salud podrían considerar a este programa como un modelo exitoso para la atención de pacientes en tratamiento crónico con GC.

Autoevaluación de Lectura

Señale la opción correcta respecto de la osteoporosis y del empleo de glucocorticoides:

- A. La causa más frecuente de osteoporosis secundaria es la osteoporosis inducida por glucocorticoides.**
- B. El 50% de los usuarios crónicos de glucocorticoides sufrirán una fractura osteoporótica.**
- C. Los ancianos son el grupo de edad con mayor empleo de glucocorticoides.**
- D. La causa más frecuente de osteoporosis es la asociada con menopausia, seguida del empleo de glucocorticoides.**

Respuesta Correcta

● LA RELACION ENTRE HIPERTENSION Y RESISTENCIA A LA INSULINA PROBABLEMENTE NO SEA UNIDIRECCIONAL

Boston, EE.UU.

La hipertensión y la resistencia a la insulina comparten factores de riesgo dietarios y del estilo de vida, además de vías fisiopatológicas similares como la inflamación y la disfunción endotelial.

Circulation 112(12):1678-1680, Sep 2005

Autores:

Hu FB, Stampfer MJ

Título original:

Insulin Resistance and Hypertension: The Chicken-Egg Question Revisited

Título en castellano:

Resistencia a la Insulina e Hipertensión. La Cuestión del Huevo y la Gallina

La resistencia a la insulina (RI) se asocia con reducción de la captación de glucosa mediada por insulina en tejidos insulinosensibles como el músculo esquelético y la respuesta compensadora para mantener los niveles normales de glucemia es la hiperinsulinemia.

En estudios epidemiológicos suele emplearse el nivel de insulina en ayunas como marcador de la RI. En personas con glucemia normal, la insulinemia en ayunas presenta buena correlación con la captación de glucosa determinada por el método de referencia, el clampeo hiperinsulinémico euglucémico. No obstante, la correlación es más baja en pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 (DBT2).

Si bien la insulina en ayunas es una medición razonable de la RI, la variabilidad de la secreción de insulina puede potencialmente ser un factor de confusión. Por lo tanto se han empleado otros índices derivados de la insulina y de la glucemia en ayunas para estudiar la RI en estudios clínicos y poblacionales. Estos índices incluyen el modelo matemático HOMA (*Homeostasis Model Assessment*), QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*) e ISI (*Insulin Sensitivity Index*).

El papel de la RI en la fisiopatología de la DBT2 ha sido ampliamente aceptado. Sin embargo, la relación entre RI y presión arterial es aún discutible.

Hace aproximadamente 40 años se observó que pacientes con hipertensión esencial no diabéticos presentaban concentraciones de insulina en plasma significativamente más elevadas que los sujetos normotensos. Esto ha sido confirmado en varios estudios longitudinales, aunque los resultados no son del todo homogéneos. En algunos estudios la asociación entre hiperinsulinemia e hipertensión de reciente aparición no persistió luego del ajuste para el índice de masa corporal (IMC). Esto sugiere que la asociación parece tener relación con la obesidad. Por tanto, aún se debate el papel causal de la RI e hiperinsulinemia compensadora en la aparición de hipertensión. En el *Framingham Offspring Study*, Ärnlov y colaboradores investigaron la relación entre insulinosensibilidad y la incidencia de hipertensión durante 4 años en 1 933 personas sin hipertensión, mediante ISI. Los resultados mostraron que los quintiles mayores de insulinosensibilidad se asociaron con menor incidencia progresiva de hipertensión luego del ajuste para el sexo y la edad. Esta asociación se vio algo atenuada –aunque persistió estadísticamente significativa– luego del ajuste para el IMC. No obstante, la asociación se tornó no significativa luego del ajuste para la presión arterial sistólica y diastólica. Los análisis estratificados por edad, IMC y presión arterial mostraron que en el modelo multivariado final el ISI se asoció significativamente con una menor incidencia de hipertensión o de progresión de la presión arterial en personas menores de 51 años con IMC < 25 kg/m² y presión arterial de base < 130/85 mm Hg. La insulinosensibilidad no presentó relación significativa con la hipertensión en pacientes de mayor edad o con sobrepeso o en aquellos con una presión arterial > 130/85 mm Hg.

Este estudio –a diferencia de los trabajos previos– tiene varios puntos a favor, como una

considerable muestra de personas normotensas, mediciones estandarizadas y repetidas de la presión arterial y empleo del índice validado ISI en lugar del nivel de insulina plasmática en ayunas. Aun así, este estudio no resuelve en forma clara la discusión respecto de la relación causal entre RI e hipertensión. Aunque los autores sugirieron que el estudio presentaba suficiente poder para detectar un efecto estadísticamente significativo en el subgrupo de participantes menores de 51 años con IMC normal y presión arterial < 130/85 mm Hg, los análisis incluyeron una interacción estadística de 3 vías: edad x IMC x presión arterial. No queda claro si esta interacción fue estadísticamente significativa y, aunque lo fuera, eso no conlleva interacción biológica. Aunque la asociación significativa en participantes más jóvenes de peso normal sugiere que es menos probable que los resultados presenten confusión con la edad y el IMC, la ausencia de relación dosis-respuesta entre ISI e incidencia de hipertensión y progresión de la presión arterial en el subgrupo va en contra de una interpretación causal.

Es poco probable que esta discusión pueda resolverse por completo con la realización de estudios clínicos debido a las complejas y potencialmente recíprocas relaciones entre RI e hipertensión. Tampoco es probable que sean concluyentes grandes estudios longitudinales adicionales con mediciones repetidas de insulinosensibilidad, presión arterial y otros componentes del síndrome metabólico (SM), ya que tanto la insulinosensibilidad y la presión arterial son variables continuas y no existen definiciones estándar ni puntos de corte para la RI.

Si bien la mayoría de los estudios han intentado averiguar si la RI predice la posterior aparición de hipertensión, también podría considerarse si una presión arterial más elevada predice hiperinsulinemia o aumento de la RI.

El estudio longitudinal *Atherosclerosis Risk in Communities* que incluyó 9 020 participantes no diabéticos identificó varios predictores de la aparición de hiperinsulinemia (insulina sérica en ayunas > 90º percentilo) durante 11 años de seguimiento, incluyendo relación cintura/cadera, niveles de ácido úrico y HDLc, así como inicio de tabaquismo o evolución a obesidad durante el estudio. Estos análisis sugieren que la relación entre hipertensión e hiperinsulinemia probablemente no sea unidireccional. Por tanto, podría no ser posible resolver por completo la cuestión del huevo y la gallina, aun con estudios prospectivos adecuadamente diseñados.

Existen varias razones biológicas por las que la RI y la hiperinsulinemia compensadora preceden la aparición de hipertensión. En un estudio, la infusión de insulina en seres humanos condujo a elevación de los niveles de norepinefrina y de la presión sistólica y de la presión de pulso independientemente de la glucemia. No obstante, otros estudios mostraron que la infusión aguda de insulina dentro del intervalo fisiológico produjo vasodilatación a nivel del antebrazo y no elevó la presión arterial.

Por otro lado, la insulina puede incrementar la retención de sodio en forma directa mediante el incremento de la reabsorción tubular renal y en forma indirecta mediante la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). El sodio desempeña un papel en la hipertensión esencial y se ha sugerido que la RI podría causar hipertensión en individuos sensibles a la sal. La ingesta aumentada de sodio puede conducir a RI y aumentar el riesgo de DBT2. Esto indica que la hipertensión y la RI pueden no ser una causa de otra sino compartir causas comunes. Los principales factores determinantes de hipertensión y RI comprenden obesidad, aumento de peso, dieta no saludable y sedentarismo. La proteína C reactiva (PCR) es un importante predictor de RI y DBT2 y se asocia con incremento del riesgo de hipertensión. Es decir, que la inflamación podría ser el mecanismo subyacente tanto de la RI como de la hipertensión.

La estrecha relación entre RI e hipertensión puede comprenderse mejor en el contexto del SM. Reaven describió el síndrome X compuesto por RI con hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensión esencial, obesidad e intolerancia a la glucosa o DBT2. En 1998 surgió la denominación de SM y en 2001 fue definido por la NCEP ATP III por la presencia de > 3 criterios de los siguientes: obesidad central, hipertrigliceridemia, HDLc disminuido, hipertensión y alteración de la glucemia en ayunas o DBT. La RI es considerada la característica central del SM ya que se asocia estrechamente con todos los demás componentes y con marcadores inflamatorios, factores trombotogénicos y disfunción endotelial. Todos estos factores parecen incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular. En varios estudios epidemiológicos el SM es un fuerte predictor de morbilidad y mortalidad cardiovascular. En contraste, la asociación entre hiperinsulinemia y riesgo de enfermedad coronaria es más débil. A nivel clínico, la evaluación del SM parece más práctica y útil que la determinación de los niveles de insulinemia en ayunas.

Debido a que la hipertensión y la RI comparten factores de riesgo dietarios y del estilo de vida y vías fisiopatológicas similares como inflamación y disfunción endotelial, las intervenciones farmacológicas y sobre el estilo de vida que mejoran la insulinosensibilidad podrían también disminuir el riesgo de hipertensión y de enfermedad cardiovascular.

En un estudio clínico aleatorizado donde se evaluó el efecto de la dieta mediterránea (mayor consumo de frutas, vegetales, granos enteros, nueces y aceite de oliva y menor consumo de carbohidratos refinados y grasas animales) sobre el SM y los factores de riesgo cardiovascular, los pacientes en el grupo de intervención presentaron mayor reducción de peso que el grupo control, así como disminución significativa de las concentraciones séricas de PCR y de la presión arterial y mejoría de la insulinosensibilidad y de la función endotelial y reducción significativa de la prevalencia de SM.

Por lo tanto, las modificaciones de la dieta y del estilo de vida pueden actuar sobre las causas fundamentales del SM, con mejoría de la insulinosensibilidad y disminución de múltiples factores de riesgo cardiovascular.

Respecto de la estrategia farmacológica, las tiazolidinedionas (TZD) son una clase de antidiabéticos con propiedades insulinosensibilizantes que también pueden reducir la presión arterial, los niveles de triglicéridos, los marcadores inflamatorios y aumentar los niveles de HDLc. Sus efectos metabólicos son complementarios a los efectos beneficiosos sobre los lípidos de las estatinas en el tratamiento de pacientes con DBT2 y SM. Los antihipertensivos como los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) y los bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) mejoran la insulinosensibilidad y previenen o retrasan el inicio de la DBT2. Las acciones de estas 2 drogas sobre la insulinosensibilidad y la DBT están en parte mediadas por el bloqueo del SRAA y por la mejoría de la función endotelial en tejidos periféricos como el músculo esquelético.

Varios datos clínicos y epidemiológicos demuestran la estrecha relación existente entre la RI y la hipertensión. Los autores señalan que a pesar de que nunca pueda resolverse la cuestión del huevo y la gallina respecto de la RI y la hipertensión, esto no debe impedir la implementación de intervenciones efectivas sobre el estilo de vida así como intervenciones farmacológicas para prevenir y tratar la RI, la hipertensión y el SM.

Autoevaluación de Lectura

Señale cuáles son los criterios diagnósticos del síndrome metabólico de acuerdo con el NCEP ATPIII:

- A. Obesidad central e hipertensión.*
- B. Hipertrigliceridemia y HDL bajo.*
- C. Alteración de la glucemia en ayunas o diabetes.*
- D. Todas son correctas.*

Respuesta Correcta

● EFECTOS TIROIDEOS SECUNDARIOS AL INTERFERON ALFA DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

Nueva York, EE.UU.

El tratamiento actual de la hepatitis C presenta diversos efectos adversos. Entre ellos, la tiroiditis inducida por interferón. Se debe evaluar multidisciplinariamente a todos los pacientes con hepatitis C para actuar con rapidez ante cualquier alteración tiroidea.

Hepatology 43(4):661-672, Abr 2006

Autores:

Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine

Título original:

The Clinical and Physiological Spectrum of Interferon-Alpha Induced Thyroiditis: Toward a New Classification

Título en castellano:

El Espectro Clínico y Fisiológico de la Tiroiditis Inducida por Interferón Alfa: Hacia una Nueva Clasificación

Desde el descubrimiento del interferón en la década de 1950, sus indicaciones médicas fueron creciendo debido a sus propiedades antivirales, inmunomoduladoras, antiangiogénicas, antiproliferativas y antitumorales.

El interferón alfa (IFN alfa) fue la primera citoquina elaborada por tecnología de ADN recombinante y se la utiliza en el tratamiento de varias enfermedades malignas y no malignas. Por ejemplo: melanoma, carcinoma renal, sarcoma de Kaposi y hepatitis B. Actualmente, se la utiliza predominantemente en el tratamiento de la hepatitis C. Sin embargo, el IFN alfa causa muchos efectos indeseables, como síndrome pseudogripal, alteraciones hematológicas, síntomas neuropsiquiátricos y trastornos tiroideos que llevan a disminuir la dosis en un 40% de los pacientes y a suspender el tratamiento en un 14%.

La asociación entre el IFN alfa y los trastornos tiroideos se reconoce desde 1985. Estudios prospectivos informan que hasta 15% de los pacientes que reciben IFN alfa pueden presentar enfermedad clínica tiroidea y hasta un 40% de ellos tendrán anticuerpos antitiroideos. Además, los síntomas del hipotiroidismo pueden ser atribuidos a la hepatitis C o al tratamiento con interferón y de esa forma retrasar su diagnóstico. Por lo tanto, la tiroiditis inducida por el interferón (TII) es un grave problema clínico que enfrentan los pacientes en tratamiento con esta citoquina.

Los autores resumen las principales características de la TII y proponen un algoritmo diagnóstico y de tratamiento.

Espectro clínico de la TII

Tiroiditis autoinmune inducida por interferón

Si bien se desconoce la etiología de las enfermedades tiroideas autoinmunes (ETA), se las considera enfermedades complejas producidas por la interacción de factores genéticos y no genéticos. Los factores ambientales involucrados en las ETA son la hepatitis C y el IFN alfa. Los anticuerpos antitiroideos (AAT) –antiperoxidasa y antitiroglobulina– son la expresión más frecuente de la ETA sin manifestación clínica. Los anticuerpos antitiroglobulina son en general una fase preclínica de las ETA.

Varios estudios señalan que el tratamiento de la hepatitis C con IFN alfa puede inducir la producción *de novo* de AAT o aumentar sus niveles en aquellos pacientes con anticuerpos basales antes del tratamiento. Si bien existen variaciones en la incidencia de aparición de estos anticuerpos en los pacientes tratados con IFN alfa, la mayoría de los ensayos señalan una incidencia del 5% al 10%. Además, los niveles de los AAT pueden aumentar en aquellos pacientes que tenían anticuerpos previamente. Por lo tanto, el IFN alfa puede desencadenar la autoinmunidad tiroidea *de novo* o exacerbar la existente. Sin embargo, se cree que existen factores genéticos

predisponentes para la ETA, como el sexo y la edad adulta. Algunos estudios indican la aparición de los autoanticuerpos luego de terminado el tratamiento con IFN alfa.

Por otra parte, la característica distintiva de la tiroiditis de Hashimoto (TH) es la presencia de autoanticuerpos tiroideos asociados a hipotiroidismo clínico. El uso de IFN alfa se asocia con la aparición de TH. Diversos estudios señalan que esta enfermedad puede manifestarse durante el tratamiento con IFN alfa en pacientes con AAT previos al tratamiento y que éstos pueden aumentar significativamente durante su curso. Roti y col. demostraron que la presencia de anticuerpos antiperoxidasa antes del tratamiento tiene un valor predictivo positivo del 67% para la aparición de disfunción tiroidea. Por lo cual el tamizaje de los AAT debiera realizarse siempre en todo paciente que comenzará tratamiento con IFN alfa para evaluar el riesgo de TH. En la mayoría de los casos la TH puede ser tratada con reemplazo hormonal.

La enfermedad de Graves (EG) se caracteriza por la presencia de hipertiroidismo clínico, anticuerpos antirreceptores para la hormona estimulante de tirotrófina (TSHR) y un aumento de la captación radiactiva en el centellograma tiroideo. Al compartir la etiología autoinmune con la TH, no es sorprendente que la EG pueda manifestarse también durante el tratamiento con IFN alfa. La mayoría de los trabajos describen no sólo la aparición de EG durante el tratamiento con IFN alfa sino también su persistencia una vez finalizado. Un 10% de los pacientes puede manifestar oftalmoplejía, expresada clínicamente como proptosis. Los casos más graves pueden conducir a la queratitis, compresión del nervio ocular y trastornos de la visión.

Tiroiditis no autoinmune inducida por interferón

Hasta un 50% de los pacientes tratados con IFN alfa con trastornos tiroideos no presentan AAT. Por lo tanto, los trastornos tiroideos también pueden ser a causa de un efecto directo del IFN alfa sobre las células tiroideas.

La tormenta tiroidea es un trastorno inflamatorio autolimitado de la glándula tiroidea caracterizado por hipertiroidismo (asociado o no a rigidez de nuca y fiebre), seguido de hipotiroidismo, con posterior normalización y resolución de la función tiroidea. Un 5% de estos pacientes presenta hipotiroidismo permanente. En la mayoría de los casos la disfunción tiroidea es subclínica. El diagnóstico se basa en la clínica de hipertiroidismo acompañado de una baja captación del yodo radiactivo en el centellograma y ausencia de anticuerpos anti-TSHR. La mayoría de los casos pueden pasar inadvertidos por la similitud del cuadro clínico con los efectos adversos del IFN alfa. Por otra parte, se han descrito varios casos de hipotiroidismo clínico y subclínico transitorio en pacientes tratados con IFN alfa sin presencia de AAT.

Predisposición a la TII

Hepatitis C

Diversos microorganismos tienen un papel importante en la patogénesis de las ETA. El virus de la hepatitis C (VHC) puede ser un desencadenante. Algunos estudios no encontraron una relación entre la hepatitis C y los AAT en pacientes que no usaron IFN alfa, mientras que otras investigaciones señalan una relación significativa entre la infección por VHC y los trastornos tiroideos. Además, informan que un 10% de los pacientes presentan AAT antes del tratamiento con IFN alfa. Estas discordancias pueden deberse a las diferentes sensibilidades de las pruebas utilizadas en la detección de anticuerpos.

A pesar de las diferencias halladas entre esos trabajos, hay ensayos actuales bien diseñados que apoyan la asociación entre la hepatitis C y las ETA.

Factores genéticos

Varios estudios poblacionales, familiares y en gemelos sostienen la relación entre los factores genéticos y las ETA. Algunas investigaciones informan mayor susceptibilidad (4.4 veces) de las mujeres a padecer TII respecto de los hombres, probablemente en relación con el cromosoma X. Sin embargo, el predominio de la TII entre las mujeres puede también deberse a factores no genéticos como los estrógenos. En los últimos años se identificaron varios genes asociados a la autoinmunidad tiroidea, como HLA-DR, CTLA-4 y PTPN22.

Factores no genéticos

Genotipo viral. Si bien el IFN alfa se utiliza para distintas enfermedades, la mayoría de las TII se observaron en pacientes con hepatitis C. El VHC tiene muchas cuasiespecies que actualmente se

clasifican en 6 genotipos principales y 70 subtipos. La mayoría de los estudios no encuentran correlación entre el genotipo del VHC y el desarrollo de AAT.

Régimen terapéutico. Diversos estudios señalan una relación directa entre la dosis y el tiempo de utilización de IFN alfa y el desarrollo de TII. Otros trabajos no encontraron dicha relación.

Desde hace pocos años se utiliza la ribavirina junto al IFN alfa en el tratamiento de la hepatitis C. Se conocen los efectos que la ribavirina posee sobre el sistema inmune al inducir la respuesta Th1 con la producción de interleuquina 2 (IL-2), IFN gamma y factor de necrosis tumoral, que podría influir la aparición de TII en pacientes tratados con ambas drogas. Un estudio reciente evaluó la aparición de autoinmunidad en pacientes que recibieron solo IFN alfa o IFN alfa más ribavirina. Si bien no se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos, hubo una mayor frecuencia de hipotiroidismo autoinmune en el grupo que recibió ambos medicamentos.

Presencia basal de AAT. La presencia basal de AAT es un factor de riesgo para la aparición de trastornos tiroideos secundarios al tratamiento con IFN alfa, especialmente la presencia de anticuerpos antiperoxidasa. El análisis de estudios agrupados mostró que el 46.1% de los pacientes con AAT antes del tratamiento desarrolló trastornos tiroideos, en comparación con el 5.4% sin anticuerpos previos. Además, el 84% de los pacientes con trastornos tiroideos durante el tratamiento con IFN alfa tenía niveles basales de AAT. Los autores recomiendan un control más estricto en pacientes con AAT basales que serán sometidos al tratamiento con IFN alfa.

Etiología

Si bien se desconocen los mecanismos por los cuales el IFN alfa puede inducir autoinmunidad, se sabe que tiene efectos sobre el sistema inmune, como mejorar la acción de los linfocitos, macrófagos y células *natural killer* (NK). También estimula la activación de neutrófilos y monocitos. Una hipótesis sobre el mecanismo de las ETA es que el IFN alfa varía la respuesta inmune a una modalidad Th1 que resulta en la producción de dos interleuquinas potentes: IFN gamma e IL-2. En los pacientes con ETA subclínicas es posible que el IFN alfa exacerbe o desencadene una enfermedad clínica evidente.

El IFN alfa puede tener un efecto directo sobre la tiroides en pacientes que no presentan AAT basales y evolucionan a TII. Un estudio sugirió una acción directa del IFN alfa sobre la estructura y organización tiroideas que no es debida a la aparición de autoinmunidad tiroidea.

Consideraciones terapéuticas

Los autores sugieren algunas pautas terapéuticas básicas para el manejo de las TII y subrayan la importancia del trabajo interdisciplinario entre el hepatólogo y el endocrinólogo.

Todos los pacientes que reciben IFN alfa deberían ser estudiados por posibles alteraciones tiroideas, independientemente de los síntomas que presenten, antes, durante y después del tratamiento. Los médicos deberían buscar rutinariamente aquellos signos compatibles con alteraciones tiroideas como taquicardia, bradicardia, sudoración, intolerancia al frío o al calor, pérdida de peso injustificable y fatiga extrema.

También es necesario establecer los niveles séricos de TSH y de AAT. Si todos los resultados fuesen normales, debería seguirse a los pacientes cada 3 meses con medición de TSH hasta el término del tratamiento. En caso de tener valores normales de TSH y presentar AAT, los pacientes tendrán mayor riesgo de alteraciones tiroideas. Por lo tanto, los autores recomiendan realizar controles bimestrales. Si el paciente evoluciona a hipotiroidismo o hipertiroidismo deberá ser tratado por el especialista.

Hipertiroidismo

Si los niveles de TSH son bajos, deberían investigarse los niveles de tiroxina libre (T₄) y triyodotironina libre (T₃), anticuerpos anti-TSHR y AAT. Si los resultados son compatibles con una tormenta tiroidea, el paciente sintomático debiera ser medicado con betabloqueantes y monitoreado de cerca por la aparición de hipotiroidismo. Los corticoides están contraindicados en pacientes con hepatitis C. En los casos de tirotoxicosis sintomática se debería suspender el IFN alfa.

Si los resultados fuesen compatibles con EG, se debería solicitar un centellograma con ¹³¹I para evaluar la captación tiroidea o realizar una cirugía. Los autores no recomiendan la utilización de drogas antitiroideas debido a su hepatotoxicidad.

Hipotiroidismo

Si la TSH está elevada, se deben medir los niveles de T_4 y T_3 . El tratamiento es el reemplazo hormonal y no es necesario suspender la administración de IFN alfa. La TSH debe ser monitoreada bimestralmente porque la enfermedad puede progresar y requerir mayor medicación hormonal. El hipotiroidismo puede ser reversible, especialmente en aquellos pacientes que no tuvieron AAT basales.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué porcentaje aproximado de pacientes presentará anticuerpos antitiroideos durante el tratamiento de la hepatitis C con interferón (IFN) alfa?

- A. 100%.
- B. 75%.
- C. 40%.
- D. 15%.

Respuesta Correcta

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