



Volumen 14, Número 4, Julio 2007

---

## Resúmenes SIIC

---

### ● NUEVAS ESTRATEGIAS HIPOLIPEMIANTES EN PACIENTES CON RESPUESTA PARCIAL A LAS ESTATINAS

En la actualidad se dispone de numerosas opciones farmacológicas que, en combinación con estatinas, permiten que un número mayor de pacientes con dislipidemia logre las cifras deseadas en las distintas fracciones de lípidos y, en consecuencia, se beneficie en términos de morbimortalidad cardiovascular.

*Autores:*

Bairey Merz CN

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

*Título original:*

The Treatment of Hypercholesterolemia beyond Statin Therapy

*Título en castellano:*

Tratamiento de la Hipercolesterolemia con Drogas Distintas a las Estatinas

#### El desafío

A pesar de la gran cantidad de trabajos que demuestran que el descenso del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc [*low-density lipoprotein cholesterol*]) se asocia con disminución sustancial de la frecuencia de enfermedad coronaria, los estudios en conjunto indican que el número de pacientes tratados por hiperlipemia y que los objetivos del tratamiento no son los esperables. Se estima que sólo la mitad de los pacientes con indicación de tratamiento recibe fármacos hipolipemiantes; el porcentaje es aún más bajo si se consideran pacientes con riesgo elevado. Las estimaciones son todavía más desfavorables cuando se analizan sujetos con enfermedad cardiovascular establecida: en este caso, sólo el 20% recibe el tratamiento según las recomendaciones vigentes. Estas observaciones tienen consecuencias aún más importantes si se considera que la terapia con estatinas contribuye sólo parcialmente a la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares. De hecho, numerosos estudios demostraron que el 70% de los episodios de esta índole (muerte e infarto de miocardio) no se evita con el tratamiento con estas drogas, una observación que motivó la creación de nuevos agentes para utilizar en combinación. Asimismo, esta motivación se acrecentó por el incremento notable en la frecuencia de obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2, que se caracterizan por dislipidemia y predominio de colesterol no LDL (colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad HDLc [*high-density lipoprotein cholesterol*] y triglicéridos).

## Los datos

Amplios estudios de población indicaron que el HDLc es un fuerte factor predictivo independiente asociado negativamente con enfermedad cardiovascular, también en pacientes con concentración normal de LDLc. De hecho, aproximadamente el 40% de los pacientes que presentan enfermedad cardiovascular prematura muestran niveles bajos de HDLc. En este contexto, las estatinas –muy eficaces para descender los niveles de LDLc– tienen poco efecto sobre el HDLc. Sin embargo, se ha observado que el incremento de este factor en un 1% se asocia con una disminución del riesgo cardiovascular en 2% a 3%.

Varias estrategias terapéuticas pueden optimizar el efecto ateroprotector del HDLc, pero el ácido nicotínico (niacina) es todavía el agente más útil, dado que reduce considerablemente la concentración de LDLc y triglicéridos y aumenta la de HDLc. Se considera que aproximadamente el 90% de los adultos puede recibir tratamiento con los preparados de acción prolongada; además, en combinación con estatinas, la niacina es una excelente opción para que los pacientes logren los objetivos en términos de LDLc, HDLc y triglicéridos. El tratamiento combinado con ácido nicotínico y niacina es razonable, dado que las 2 drogas actúan en forma complementaria. Los beneficios clínicos de la combinación se confirmaron en el *HDL Atherosclerosis Treatment Study (HATS)*, que mostró una reducción del 60% a 90% en la incidencia de eventos coronarios mayores cuando se utiliza el tratamiento combinado. Por su parte, en otra investigación se observó que en hombres de riesgo elevado, el tratamiento con niacina, colestipol y lovastatina induce una reducción considerable en la mortalidad y en la frecuencia de eventos cardiovasculares.

Ezetimibe es el primer agente de una clase de drogas que también pueden utilizarse en terapias combinadas para lograr un descenso más significativo del colesterol: este agente inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol, mientras que las estatinas suprimen su producción. En una revisión reciente se comparó el efecto del tratamiento combinado de ezetimibe más estatinas en pacientes sin antecedente de enfermedad cardiovascular. La información en conjunto reveló que la administración simultánea de ezetimibe y estatinas acompaña una reducción adicional del 13.7% en el riesgo cardiovascular estimado a los 5 años, respecto de la monoterapia con estatinas (lovastatina o atorvastatina). Por lo tanto, globalmente los resultados sugieren que la administración simultánea de ezetimibe con estatinas podría reducir de manera considerable la frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemia primaria.

Otra alternativa de terapia combinada incluye fenofibrato y ezetimibe en sujetos con hiperlipemia mixta. Se observó que el empleo simultáneo de estos fármacos ocasiona un descenso del 20.4% en los niveles del LDLc, del 30.4% en la concentración del colesterol no HDL y del 44% en los niveles de triglicéridos. Asimismo, la concentración de HDLc aumenta en un 19% y las partículas LDL se tornan menos aterogénicas, en términos de tamaño.

La infusión semanal de apoAI-Milano es una opción más reciente para elevar el HDLc; la misma se asocia con un descenso del 4.2% en el volumen de la placa en un lapso de 5 semanas, un efecto superior al que se logró luego de 18 meses de tratamiento intensivo con 80 mg de atorvastatina en el estudio *Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL)*. Por su parte, la observación reciente de incrementos de hasta el 60% en la concentración de HDLc mediante la inhibición de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol con torcetrapib en dosis de 120 mg abre nuevas perspectivas en el tratamiento de las hiperlipemias.

Todas las combinaciones mencionadas se asocian con un buen perfil de seguridad. Sin embargo, cualquiera sea la estrategia que se adopte no debe olvidarse el profundo efecto favorable que ejerce el cambio de la dieta, en especial en términos de una mayor incorporación de ácidos grasos omega-3.

Los triglicéridos, al igual que el LDLc y el HDLc, son factores independientes de riesgo de eventos cardiovasculares, especialmente en mujeres. En este sentido, el aporte de cápsulas de aceite de pescado podría ser de ayuda adicional. En pacientes con triglicéridos de más de 400 mg/dl se recomienda la ingesta de 2 g a 4 g por día de este preparado, mientras que en sujetos con enfermedad cardiovascular, la dosis adecuada es de 1 g por día. De hecho, el estudio *GISSI-Prevenzione* reveló que la incorporación de 1 g por día durante 3 meses reduce considerablemente la mortalidad total (riesgo relativo de 0.59).

## Interpretación

Un amplio porcentaje de pacientes tratados con estatinas responde favorablemente pero, aun así, no logra alcanzar las cifras esperadas de LDLc de menos de 70 mg/dl (valor que actualmente se recomienda para pacientes de alto riesgo). Por su parte, otro grupo de pacientes tiene una concentración baja de HDLc (por debajo de 50 mg/dl en mujeres e inferior a los 40 mg/dl en hombres). Cuando esto sucede deben adoptarse otras estrategias de terapia más intensivas, con la finalidad de reducir la morbimortalidad cardiovascular. Afortunadamente, hoy en día se dispone de un gran número de opciones en este sentido. En general, la opinión de los expertos es que en la actualidad no hay excusas para que los pacientes no alcancen las metas establecidas en lo que se refiere a tratamiento hipolipemiante.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Qué estrategia de terapia puede ser útil en pacientes que no logran las cifras deseadas de lípidos con la administración exclusiva de estatinas?

- A. *Terapia simultánea con ezetimibe y estatinas.*
- B. *Estatinas más ácido nicotínico.*
- C. *Fenofibrato más ezetimibe.*
- D. *Todas estas alternativas son útiles y seguras.*

### Respuesta Correcta

---

## ● ESTUDIO DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA PREPARACION PURGANTE QUE AFECTAN EL EXITO DE LA COLONOSCOPIA

Tel Aviv, Israel

En los pacientes que van a ser sometidos a colonoscopia, el empleo de fosfato de sodio para la preparación purgante y el cumplimiento adecuado de las instrucciones relacionadas con este procedimiento constituyen los factores más importantes para el éxito de la intervención endoscópica.

Digestive Diseases and Sciences 52(3):835-839, Mar 2007

*Autores:*

Chorev N, Chadad B, Niv Y

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

Tel Aviv University

*Título original:*

Preparation for Colonoscopy in Hospitalized Patients

*Título en castellano:*

Preparación para Colonoscopia en Pacientes Hospitalizados

## Introducción

En los pacientes que van a ser sometidos a colonoscopia debe realizarse una adecuada preparación purgante. En la institución de los autores de la presente investigación, este procedimiento se realiza, desde hace 6 años, a través de la administración de fosfato de sodio. A pesar de que este agente es costoefectivo y presenta una mejor tolerancia con respecto a la solución de polietilenglicol y electrolitos y al aceite de castor, su uso no se recomienda en los pacientes añosos con insuficiencia renal crónica, enfermedad cardíaca isquémica o cirrosis, debido a que su ingestión puede producir modificaciones en los niveles séricos de potasio y sodio.

Los resultados de un estudio previo demostraron la existencia de una asociación significativa entre la asistencia de los pacientes a un programa de educación referido al procedimiento endoscópico y el incremento de la tasa de intervenciones exitosas, la reducción de la frecuencia de cancelaciones producidas por preparación inadecuada y la disminución general de los costos asociados. En el presente trabajo, el objetivo de los autores fue analizar los factores que afectaban el resultado de la preparación de estos pacientes, especialmente en ciertas poblaciones específicas. Además, se evaluó la existencia de diferencias de calidad en la preparación de los pacientes manejados ambulatoriamente con respecto a la observada en los pacientes hospitalizados.

## Métodos

La investigación incluyó 407 pacientes referidos para la realización de colonoscopia entre los meses de enero y marzo de 2002, y 415 pacientes referidos para el mismo procedimiento durante los 3 primeros meses de 2003. Entre ambos períodos, en diciembre de 2002, los departamentos de Cirugía y Medicina Interna de la institución en estudio organizaron un programa dirigido a su personal médico y de enfermería, y referido a la preparación de los pacientes para colonoscopia. Los participantes respondieron un cuestionario sobre sus datos demográficos, la fuente de referencia, cierta información clínica (como el grado de movilidad y la presencia de enfermedades crónicas), el tipo de preparación del colon (con fosfato de sodio o con polietilenglicol), la indicación de colonoscopia, detalles del procedimiento, los resultados del estudio, la calidad de la preparación y el nivel de satisfacción del paciente (en una escala análoga de 1 a 10).

Las normas del establecimiento establecen que la preparación de los pacientes >75 años o con enfermedad cardíaca o renal moderada a grave debe ser llevada a cabo a través de la indicación del consumo de 3 litros de una solución de polietilenglicol y electrolitos la noche anterior al procedimiento. En el resto de los casos, la preparación consiste en la ingestión de 2 botellas de 45 mL cada una de fosfato de sodio. En cada caso, la preparación fue calificada como buena, aceptable o mala de acuerdo a la característica líquida, semisólida o sólida de las deposiciones observadas y a la dificultad asociada a su eliminación.

Se determinó el costo del procedimiento en los pacientes hospitalizados y en aquellos manejados ambulatoriamente sobre la base de datos oficiales del ministerio de salud nacional. Al respecto, el costo asociado al fracaso de la intervención fue calculado a partir del producto entre el costo del procedimiento y el número de intervenciones fallidas en cada grupo. Por su parte, se determinó la diferencia entre el costo económico de las intervenciones fallidas producidas en los pacientes manejados en forma ambulatoria y el correspondiente al grupo de pacientes hospitalizados. El costo fue expresado en dólares estadounidenses.

## Resultados

Entre los 407 pacientes intervenidos en el año 2002, 303 fueron manejados en forma ambulatoria y 104 se encontraban internados, mientras que entre los 415 pacientes tratados en 2003, las respectivas cantidades fueron de 310 y 105.

### *Comparación por grupo*

En general, los pacientes hospitalizados presentaban un mayor promedio de edad con respecto a aquellos manejados ambulatoriamente (68.5 y 62.3 años, respectivamente). Además, los primeros mostraban un menor nivel de actividad física con relación a los segundos. Las respectivas proporciones de individuos con movilidad independiente, movilidad limitada y postración en cama entre los pacientes hospitalizados fueron de 87.1%, 12.0% y 1.4%, mientras que en el grupo de pacientes manejados ambulatoriamente, estos porcentajes fueron de 97.4%, 2.4% y 0.2%, respectivamente. Los pacientes internados también mostraron una mayor prevalencia de enfermedades crónicas. En este grupo, las tasas de frecuencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad cardíaca isquémica fueron de 22.0%, 38.3% y 35.9%, respectivamente. Por su parte, entre los pacientes manejados en forma ambulatoria, las mencionadas enfermedades se observaron en el 15.8%, 27.2% y 19.7% de los casos, respectivamente.

Ambos grupos mostraron diferencias en términos de las indicaciones de colonoscopia. Al respecto, los pacientes hospitalizados fueron referidos con mayor frecuencia con relación al grupo restante debido a pérdida de peso (15.8% y 5.2%, respectivamente), hemorragia rectal (23.9% y 17.9%), anemia por deficiencia de hierro (31.1% y 11.1%), observación de una lesión sospechosa en el estudio con bario o en la tomografía computada (6.2% y 1.0%) y diarrea crónica (12.4% y 4.4%). A su vez, en los pacientes internados, la indicación de colonoscopia por pesquisa de cáncer colorrectal (2.9%), seguimiento posterior a polipectomía o cáncer colorrectal (3.3% y 4.3%, respectivamente), enfermedad inflamatoria intestinal (2.8%) o constipación crónica (5.3%) fue menos frecuente que entre los pacientes manejados en forma ambulatoria (19.6%, 11.4%, 10.4%, 6.0% y 9.3%, respectivamente).

Se observó con mayor frecuencia el uso de polietilenglicol entre los pacientes hospitalizados (53.1%) con respecto a los pacientes tratados ambulatoriamente (8.8%), quienes, a su vez, emplearon fosfato de sodio en el 91.2% de los casos. Con relación a los pacientes de manejo ambulatorio, en los individuos internados fueron más comunes los procedimientos repetidos (19.1% y 4.6%) y las preparaciones de mala calidad (31.1% y 8.5%).

El puntaje referido al grado de satisfacción de los pacientes fue mayor en el grupo manejado ambulatoriamente con relación al restante, con valores promedio de 8.28 y 7.91 puntos, respectivamente.

#### *Comparación por período de tiempo*

No se observaron diferencias significativas en la calidad de la preparación de los pacientes internados o manejados en forma ambulatoria entre el período anterior a la implementación del programa educativo y el período posterior a éste. Durante los meses analizados correspondientes al año 2002, las respectivas tasas de colonoscopia total y repetida y de preparación de mala calidad fueron de 80.9%, 19.0% y 31.1%. Por su parte, durante los primeros meses de 2003, estos porcentajes fueron de 80.7%, 19.2% y 31.1%, respectivamente.

#### *Análisis multivariado*

Se realizó un análisis multivariado para la identificación de los factores de predicción de la calidad de la preparación de la colonoscopia. Los resultados señalaron como factores predictores independientes de una preparación de alta calidad a la terminación exitosa del procedimiento de preparación por parte de cada paciente y de acuerdo a las instrucciones recibidas, la realización de colonoscopia para seguimiento posterior a polipectomía y el empleo de fosfato de sodio para la preparación.

#### *Costo de las intervenciones fallidas*

El análisis de los costos correspondientes a las intervenciones fallidas observadas en ambos grupos de pacientes mostró que la realización de 100 colonoscopias en los individuos internados se asoció

con un costo mayor en 3 459.20 dólares estadounidenses con relación a la misma cantidad de intervenciones en los pacientes de manejo ambulatorio. Las causas de esta diferencia comprendieron las preparaciones fallidas y las evaluaciones incompletas.

### **Discusión**

La inadecuada preparación intestinal representa el principal impedimento para la realización exitosa de colonoscopia. Al respecto, la preparación de mala calidad determina la necesidad de completar el estudio a través de colonoscopia virtual o de repetir el procedimiento, lo que se asocia con un sustancial incremento del costo económico.

Los hallazgos de la presente investigación muestran que los pacientes que son manejados ambulatoriamente presentan una mejor preparación previa a la colonoscopia con respecto a los individuos hospitalizados. Esto último se asocia con una menor frecuencia de repetición del procedimiento en el primer grupo y con la expresión de un mayor nivel de satisfacción.

Los pacientes hospitalizados y aquellos manejados en forma ambulatoria mostraron diferencias importantes en términos de edad, nivel de actividad física, prevalencia de enfermedades crónicas e indicaciones para la realización de colonoscopia. Sin embargo, el análisis multivariado mostró que la hospitalización no representó *per se* un factor independiente en la predicción del fracaso de la preparación. Al respecto, los factores predictores más importantes con relación al éxito de la preparación comprendieron el tipo de mecanismo empleado (fosfato de sodio) y la terminación del procedimiento de acuerdo a las instrucciones recibidas. Otro factor predictor del éxito de la preparación comprendió la indicación de la colonoscopia para el seguimiento posterior a una polipectomía. La mayoría de los pacientes que fueron sometidos a colonoscopia debido a esta indicación eran individuos manejados en forma ambulatoria y que emplearon fosfato de sodio para la preparación.

La implementación de un programa educativo dirigido al personal médico y de enfermería y referido a la preparación de los pacientes sometidos a colonoscopia no determinó una mejoría significativa en términos de la calidad de la preparación ni de la frecuencia de colonoscopias exitosas. Este hallazgo, en combinación con los resultados del análisis multivariado descriptos previamente, sugiere que el empleo de fosfato de sodio y la adhesión adecuada a las instrucciones recibidas con respecto al proceso de preparación representan los factores más importantes en el pronóstico del éxito de la colonoscopia.

Los autores destacan la necesidad de revisar los actuales métodos de preparación para colonoscopia en los pacientes hospitalizados. Además, debido a que se contraindica el uso de fosfato de sodio en pacientes añosos y en aquellos con enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca congestiva, actualmente se requiere de nuevos métodos para su implementación en esta población, que reúnan las condiciones necesarias de seguridad y calidad asociadas a un bajo costo.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál de los siguientes factores predice en forma independiente la realización exitosa del proceso de preparación purgante?**

- A. La implementación de un programa educativo para el personal hospitalario**
- B. El uso de una solución de polietilenglicol y electrolitos**
- C. La hospitalización previa del paciente**
- D. El uso de fosfato de sodio**

**[Respuesta Correcta](#)**

## EL PANTOPRAZOL MEJORA LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON REFLUJO GASTROESOFÁGICO SEGUN UN CUESTIONARIO DE PUNTUACION VALIDADO

São Paulo, Brasil

En una población de pacientes brasileños con enfermedad por reflujo gastroesofágico, la calidad de vida mejoró notablemente después de la administración de pantoprazol según un cuestionario específico traducido.

Diseases of the Esophagus 19(4):289-293, 0 2006

*Autores:*

de Souza Cury M, Ferrari AP, Moraes-Filho JPP

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

Federal University of São Paulo School of Medicine

*Título original:*

Evaluation of Health-Related Quality of Life in Gastroesophageal Reflux Disease Patients before and after Treatment with Pantoprazole

*Título en castellano:*

Evaluación de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud en Pacientes con Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, Antes y Después del Tratamiento con Pantoprazol

### Introducción

La repercusión real de cualquier terapia sobre el bienestar de los pacientes puede ser difícil de determinar en el curso de las enfermedades crónicas. En ese sentido, los cuestionarios acerca de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) son herramientas valiosas para apreciar la evolución clínica, las consecuencias de la enfermedad y la respuesta al tratamiento de los enfermos. De manera ideal, tales instrumentos deben ser prácticos, breves y fáciles de interpretar, deberían poder ser completados directamente por el paciente, poder repetirse y ser sensibles a los cambios en la gravedad de la enfermedad; además, es importante que sus propiedades psicométricas (validez, sensibilidad y reproducibilidad) hayan sido demostradas.

En el caso de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), se ha notificado la mejoría o la normalización de la calidad de vida, luego de diversos tratamientos médicos, quirúrgicos o endoscópicos. Debido a que la respuesta a los cuestionarios de CVRS depende de factores culturales y sociales, es difícil extrapolar sus resultados a diferentes poblaciones. En consecuencia, los autores de este trabajo se propusieron traducir al brasileño, y validar, un cuestionario de CVRS específico para la ERGE, y también aplicarlo en un grupo de individuos con esofagitis, antes y después de la terapia con pantoprazol.

### Pacientes y métodos

El estudio, de tipo prospectivo, se realizó en 2 hospitales vinculados con la enseñanza universitaria, en San Pablo, Brasil, entre enero de 2002 y diciembre de 2003.

Fueron incluidos 100 participantes mayores de 16 años, quienes debían tener buen estado general de salud, síntomas de ERGE (ardor retroesternal o regurgitación, al menos 2 veces por semana), esofagitis diagnosticada mediante evaluación endoscópica (categorías A a C, según la clasificación de *Los Angeles*) y no haber recibido tratamiento con fármacos inhibidores de la secreción ácida

gástrica durante los 30 días previos al estudio. Los criterios de exclusión fueron: la incapacidad para responder los cuestionarios, el antecedente de cirugía esofágica, la presencia de otras afecciones gástricas o esofágicas, así como de esofagitis no erosiva, al realizar la endoscopia, y la coexistencia de enfermedades que pudieran influir sobre las respuestas de los pacientes (trastornos mentales, cardiopatía, etc.).

Luego de un examen endoscópico inicial, los participantes recibieron tratamiento con 40 mg de pantoprazol, en dosis única matutina, durante 6 semanas. Al término de ese periodo se realizó una nueva endoscopia y aquellos sujetos con signos persistentes de esofagitis realizaron un segundo ciclo de tratamiento con el mismo fármaco, administrado en igual dosis, 2 veces por día, durante 8 semanas. Se indicó una endoscopia final luego del segundo curso de farmacoterapia.

Los investigadores evaluaron la calidad de vida de los enfermos inmediatamente antes de su inclusión en el estudio y al finalizar el tratamiento. Emplearon 2 tipos de cuestionario: uno genérico, el *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36), y otro específico para la enfermedad, la Puntuación de ERGE. Este último fue traducido al brasileño y se lo denominó Puntuación Brasileña de ERGE. La aplicación de este instrumento tuvo lugar en 2 oportunidades en el mismo día, antes del tratamiento, y en 1 ocasión después del mismo, con el fin de evaluar su sensibilidad, reproducibilidad (interobservador e intraobservador) y validez. El evaluador se mantuvo ciego a los resultados del otro cuestionario, pero no a la fase del ensayo en la que se encontraban los enfermos.

## Resultados

De los 100 pacientes incluidos en la investigación, 68 de ellos completaron el protocolo (43 mujeres y 25 varones). El 73% de los participantes eran de origen caucásico, el 24%, afro-brasileños, y el 3% eran asiáticos. La edad osciló entre los 16 años y los 70 años (promedio de 40 años).

Durante la evaluación endoscópica inicial, se constató la presencia de esofagitis clase A de *Los Angeles* en 50 pacientes, clase B en 20 sujetos y clase C en otros 8. No hubo ninguna correlación entre la gravedad de la afección esofágica y las variables demográficas.

### *Puntuación Brasileña de ERGE*

La Puntuación Brasileña de ERGE mostró adecuada reproducibilidad interobservador e intraobservador (0.74). Para comprobar la validez de este instrumento de medición, sus resultados fueron comparados con aquellos del SF-36 y de la endoscopia. Los investigadores no hallaron ninguna correlación entre la gravedad de la esofagitis, según el examen endoscópico, y la puntuación en el cuestionario traducido ( $p = 0.34$ ).

Por otra parte, los resultados según la Puntuación Brasileña de ERGE y la primera evaluación con el SF-36 mostraron correlación en las siguientes áreas: funcionalidad física, desempeño físico, dolor, salud general, vitalidad, estado emocional y salud mental; solamente hubo divergencia en la puntuación referente al funcionamiento social. Al realizar la evaluación final, hubo correlación entre ambas herramientas de medición de la calidad de vida, en todas las áreas ( $p$  entre 0.03 y  $< 0.01$ ). El promedio general de la Puntuación Brasileña de ERGE correspondió a 26 antes del tratamiento, y disminuyó a 4.5 después de éste ( $p < 0.001$ ), de modo que el instrumento mostró suficiente sensibilidad.

Al comparar las respuestas de los pacientes a los cuestionarios de CVRS, administrados antes y después del tratamiento, se constató mejoría de la puntuación en el SF-36, en todas las áreas ( $p < 0.01$ ), excepto el estado emocional ( $p = 0.8$ ), y también cambio favorable significativo en la Puntuación Brasileña de ERGE ( $p < 0.001$ ).

## Discusión y conclusión

A pesar de los avances en los conocimientos sobre la fisiopatología de la ERGE, no se dispone de ningún método ideal de diagnóstico y seguimiento. La endoscopia suele usarse para controlar el resultado del tratamiento en los casos de esofagitis, pero, desde el punto de vista de los enfermos, el alivio sintomático y la mejoría de la calidad de vida son los principales objetivos terapéuticos.



En el presente estudio, los investigadores utilizaron 2 instrumentos de medición diferentes de la calidad de vida, uno de ellos general (SF-36), y el otro específico para la ERGE (Puntuación de ERGE). El segundo de ellos fue traducido al brasileño y validado, mediante su comparación con los resultados obtenidos en el SF-36. Se halló fuerte correlación entre ambos cuestionarios de CVRS, de modo que se demostró la validez del instrumento traducido.

La Puntuación Brasileña de ERGE acompañó la evolución sintomática de los pacientes, pero no mostró relación con la gravedad de la esofagitis, acorde con la endoscopia. Otros trabajos también han notificado la falta de correlación entre los síntomas y el aspecto endoscópico de la lesión. La sensibilidad y la reproducibilidad interobservador e intraobservador de la Puntuación Brasileña de ERGE fueron adecuadas. Durante la validación original de la Puntuación de ERGE, la reproducibilidad intraobservador no fue evaluada, pero aquella interobservador correspondió a 0.92. Aunque la concordancia entre los instrumentos usados en el presente trabajo fue algo menor (0.74), es posible que la fluctuación en los síntomas de la enfermedad modificara la respuesta de los pacientes.

Este ensayo demostró la utilidad de la Puntuación Brasileña de ERGE como herramienta válida, confiable y reproducible, para valorar la repercusión de los síntomas de la esofagitis. Otros estudios futuros podrían examinar la aplicabilidad de la autoadministración del cuestionario, su capacidad para detectar el deterioro clínico o para evaluar los casos con esofagitis no erosiva. En concordancia con otras publicaciones, la calidad de vida de las personas con ERGE mostró deterioro general antes del tratamiento, y mejoró en casi todos los aspectos después de la administración de pantoprazol, hecho que indicó que los síntomas relacionados con la lesión esofágica eran los principales responsables de la alteración de la calidad de vida. En este estudio, así como en otros trabajos, el área en la cual no se constataron cambios favorables fue el estado anímico, pero es probable que este hallazgo se relacione con la naturaleza subjetiva de ese ítem. Puede concluirse que la Puntuación Brasileña de ERGE constituye un instrumento confiable para valorar la calidad de vida de los pacientes con esa enfermedad, en quienes se constató mejoría de su calificación, luego del tratamiento con pantoprazol.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuál fue es el hallazgo principal de la aplicación de un cuestionario de calidad vida traducido al portugués para Brasil sobre la enfermedad por reflujo gastroesofágico para evaluar la respuesta al pantoprazol?**

- A. La calidad de vida de los enfermos no difirió de aquella de la población general antes del tratamiento.**
- B. El uso de pantoprazol no modificó la valoración de la calidad de vida.**
- C. El cuestionario traducido y validado no mostró adecuadas propiedades psicométricas.**
- D. Los pacientes mostraron deterioro de la calidad de vida antes del tratamiento y mejoría significativa luego de recibir pantoprazol.**

**[Respuesta Correcta](#)**

## ● LA ANFOTERICINA B LIPOSOMAL EN COMPARACION CON OTROS PREPARADOS DEL MISMO TIPO EN UN MODELO DE ASPERGILOSIS PULMONAR

Pomona, EE.UU.

La anfotericina B liposomal tiene la misma eficacia que el complejo lipídico de anfotericina B, pero su menor toxicidad permite emplearla en dosis más elevadas.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 50(6):2122-2131, Jun 2006

*Autores:*

Olson JA, Adler-Moore JP, Proffitt RT

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

California State Polytechnic University

*Título original:*

Comparative Efficacies, Toxicities, and Tissue Concentrations of Amphotericin B Lipid Formulations in a Murine Pulmonary Aspergillosis Model

*Título en castellano:*

Comparación de la Eficacia, la Toxicidad y la Concentración Tisular de las Fórmulas Lípidas de Anfotericina B en un Modelo Murino de Aspergilosis Pulmonar

### Introducción

La aspergilosis invasiva (AI) es una enfermedad asociada con importante mortalidad en pacientes con compromiso inmunológico, en el contexto del trasplante alogénico de médula ósea o de quimioterapia. A pesar de la introducción de nuevos antimicóticos, la anfotericina B deoxicolato (ANB-D) sigue siendo la droga de elección para el tratamiento de los casos graves de AI. Sin embargo, la toxicidad -particularmente renal- limita el uso de la ANB-D. Por este motivo se crearon preparados lipídicos, tales como, anfotericina B liposomal (ANB-L) y el complejo lipídico de anfotericina B (CLAB)

Varios estudios preclínicos indicaron que la ANB-L y el CLAB en dosis de 5 a 15 mg/kg se asocian con mayor eficacia clínica en distintos modelos animales de infección micótica invasiva. Asimismo, las investigaciones preclínicas sugirieron que el aumento de la eficacia podría estar relacionado con la mayor concentración del fármaco en los tejidos. Por ejemplo, en un estudio se observó que en ratones tratados con una dosis profiláctica de ANB-L (1, 5, 10 o 20 mg/kg) 7 a 9 días antes de la infección por *Candida albicans* o por *Histoplasma capsulatum* hay una mayor eficacia en relación con la dosis y con la concentración de la droga en riñón y bazo. En un modelo murino de leishmaniasis visceral se encontró que la eficacia de la ANB-L también se asociaba con el nivel del fármaco en tejidos aunque no así con la concentración plasmática de la droga.

En conjunto, los estudios mencionados sugieren una correlación entre la concentración tisular de la anfotericina B y la mayor eficacia en algunos modelos animales. Sin embargo, este incremento de la concentración en tejidos también podría ser responsable del aumento de la toxicidad.

Diversos trabajos en animales y en seres humanos mostraron que la ANB-L es sustancialmente menos tóxica para el riñón en comparación con el CLAB y con la ANB-D. En esta oportunidad, los autores emplean un modelo murino de aspergilosis pulmonar para determinar los efectos de la concentración tisular de los distintos preparados de anfotericina B sobre la eficacia y la nefrotoxicidad.

## Materiales y métodos

Se utilizaron ratas hembra DBA/2 de 4 semanas de vida, infectadas con *Aspergillus fumigatus* ATCC 13073. Tres días antes de la infección, los animales fueron inmunosuprimidos con 75 mg/kg de ciclofosfamida; luego, los animales recibieron por vía intranasal entre  $6 \times 10^4$  a  $1.7 \times 10^5$  conidias viables en 20  $\mu$ l de PBS.

Con la finalidad de determinar la concentración de la droga en los tejidos, las ratas recibieron por vía intravenosa 1, 4, 8 o 12 mg/kg de ANB-L o de CLAB o 1 mg/kg de ANB-D el día 0 y cada 24 horas durante otros 3 días. La concentración de la droga en los pulmones de los animales inmunosuprimidos sin infección se determinó 24 horas después del primer y del cuarto tratamiento. También se determinó la concentración pulmonar en animales con inmunosupresión e infectados con  $8.6 \times 10^4$  conidias de *Aspergillus fumigatus* y tratados luego por vía intravenosa con 15 mg/kg de ANB-L o CLAB, a las 2 horas de la infección y cada 24 horas durante otros 2 días. Mediante cromatografía líquida de alta resolución se conoció la concentración plasmática y tisular de los distintos preparados de anfotericina B.

Se realizaron tres tipos de experimentos destinados a conocer la eficacia del tratamiento. En el primero, los animales se infectaron con  $6 \times 10^4$  conidias de *A. fumigatus* y se trataron con 12 mg/kg de ANB-L, CLAB o dextrosa al 5% (D5). La morbilidad se evaluó hasta 9 días después de la infección. En el segundo experimento, los animales recibieron  $8 \times 10^4$  conidias de *A. fumigatus* y 15 mg/kg de ANB-L o de CLAB o 1 mg/kg de ANB-D o de D5. En el tercer experimento, las ratas fueron infectadas con  $1.6 \times 10^5$  conidias de *A. fumigatus* y se trataron con 15 o 20 mg/kg de ANB-L o CLAB o con 1 mg/kg de ANB-D o D5. Diez animales de cada grupo de tratamiento fueron sacrificados 24 horas después del tercer día de terapia; se extirparon los pulmones y en ellos se determinaron las UFC/g de tejido. En los animales restantes se evaluó la morbilidad hasta 9 días después de la infección.

En ratas inmunocomprometidas no infectadas e infectadas con *A. fumigatus* se administraron por vía intravenosa 15 o 20 mg/kg de ANB-L o de CLAB para conocer la nefrotoxicidad (concentración plasmática de urea y evaluación histológica de los riñones)

## Resultados

En un primer paso se evaluó la concentración de la droga en animales no infectados que recibieron dosis crecientes de los diferentes preparados de anfotericina B. La concentración pulmonar de la droga, 24 horas después de la administración de 1, 4, 8 o 12 mg/kg aumentó en relación directa con la dosis; después del cuarto tratamiento, los niveles de droga en pulmón fueron significativamente más altos en los animales que recibieron CLAB en comparación con los que fueron tratados con ANB-L.

Una vez confirmada la relación entre la dosis y la concentración tisular se evaluó la eficacia de 12 mg/kg de los distintos preparados lipídicos de anfotericina B en un modelo murino de aspergilosis pulmonar. Los animales fueron infectados por vía intranasal con conidias de *A. fumigatus*; desde 2 horas después de la infección, los animales recibieron diariamente durante 4 días consecutivos D5 o 12 mg/kg de ANB-L o CLAB. El índice de supervivencia en los dos grupos con tratamiento activo fue del 57%; por el contrario ningún animal que recibió D5 sobrevivió. Así, se demostró que ambos preparados de anfotericina B se asocian con una eficacia comparable a pesar de que los animales tratados con CLAB tuvieron una mayor concentración pulmonar del fármaco.

La nefrotoxicidad se evaluó mediante la administración de dosis más altas de ANB-L y de CLAB. Los animales inmunosuprimidos y sin infección recibieron 15 o 20 mg/kg de ANB-L o de CLAB por día, durante 3 días. Los controles fueron tratados con 1 mg/kg de ANB-D o de D5. Sólo se observó un incremento de la concentración plasmática de urea en los animales tratados con CLAB. La morfología de los riñones de los animales que recibieron D5 o ANB-L fue normal; por el contrario, los riñones de los animales tratados con 20 mg/kg de CLAB mostraron nefrosis con regeneración y daño tubular.

En los experimentos destinados a comprobar si la administración de más de 12 mg/kg de anfotericina se acompaña de una mayor eficacia se constató que el 86% de los animales tratados

con 15 mg/kg de ANB-L sobrevivió al menos hasta el noveno día. En cambio, el tratamiento con CLAB en dosis de 15 mg/kg y con 1 mg/kg de ANB-D se asoció con una supervivencia de sólo un 29%, significativamente inferior a la asociada con 15 mg/kg de ANB-L ( $p= 0.039$  y  $p= 0.025$ , respectivamente). En otra serie de experimentos, la administración de 1 mg/kg de ANB-D y de 15 o 20 mg/kg de ANB-L tendió a asociarse con una supervivencia mayor (80% al 90%) aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Por el contrario, la terapia con 15 o 20 mg/kg de CLAB no se acompañó de un mayor efecto protector.

En términos de nefrotoxicidad, la concentración de urea aumentó sustancialmente en los animales que recibieron CLAB respecto de los animales tratados con D5 o con ANB-L. Histológicamente, los riñones de los ratones que recibieron D5 o ANB-L no mostraron cambios morfológicos mientras que los riñones de los animales en los que se administró CLAB mostraron nefrosis y daño tubular. Con el objetivo de establecer si la mayor toxicidad del CLAB depende de una mayor concentración renal de la droga se analizó la concentración en otros tejidos, en animales infectados y 24 horas después de la tercera dosis de 15 mg/kg de ANB-L o de 15 mg/kg de CLAB. Este último tratamiento se acompañó de un depósito pulmonar y esplénico sustancialmente mayor en comparación con el tratamiento con ANB-L; en cambio, la administración de ANB-L se asoció con mayor concentración de la droga en riñones y en suero. Los dos tratamientos se acompañaron de un depósito hepático similar. Aunque el preparado de CLAB liberó alrededor de 2.5 veces más droga en los pulmones infectados en comparación con la ANB-L, el CLAB fue sustancialmente menos eficaz en términos de supervivencia. Curiosamente, agregan los autores, la concentración de CLAB en los riñones fue sustancialmente inferior a la que se observó en los animales que recibieron ANB-L, un fenómeno que indica que la mayor nefrotoxicidad asociada con el uso de CLAB no obedece a la mayor concentración renal de la droga.

Para determinar la actividad antifúngica del CLAB y de la ANB-L en animales infectados con *A. fumigatus*, se evaluaron las UFC/g de pulmón en los diversos grupos de tratamiento. Tanto la administración de CLAB, de ANB-L y de ANB-D redujo considerablemente la carga micótica, en comparación con los animales del grupo control. El tratamiento con 15 y con 20 mg/kg de CLAB y de ANB-L también se acompañó de mayor reducción de la carga infectiva pulmonar en comparación con el tratamiento con 1 mg/kg de ANB-D. La cantidad de UFC/g de tejido fue sustancialmente más baja en animales que recibieron 20 mg/kg de CLAB en comparación con el grupo que recibió 15 mg/kg o 20 mg/kg de ANB-L.

En animales no infectados, la morfología pulmonar fue normal, independientemente del tratamiento; por el contrario todos los animales infectados presentaron neumonía. En los ratones asignados a 5D se observó congestión vascular marcada, edema perivascular y exudación de fibrina, hemorragia y necrosis, hallazgos compatibles con neumonía aguda necrotizante. Todos los tratamientos redujeron considerablemente la lesión pulmonar en comparación con la administración de 5D. Por su parte, los pulmones de animales infectados y tratados con ANB-L y con CLAB presentaron inflamación piogranulomatosa multifocal, sugestiva de bronconeumonía piogranulomatosa (NPG). En los animales que recibieron 5D se observaron hifas alargadas e invasivas con una mínima respuesta de neutrófilos mientras que los pulmones de los animales que recibieron CLAB o ANB-L mostraron hifas degenerativas con una gran cantidad de neutrófilos.

## Discusión

Diversos estudios experimentales sugirieron la necesidad de elevar la dosis de ANB-L o de CLAB a 13 mg/kg para que se produzca protección contra la aspergilosis pulmonar invasiva. En el estudio actual, los autores demuestran que la administración de múltiples dosis de 12 mg/kg de ANB-L o de CLAB se asocia con protección de los animales inmunocomprometidos, infectados con *A. fumigatus* (57% de supervivencia) Si bien se comprobó que los animales no infectados y tratados con CLAB tuvieron casi 2.5 veces más droga en pulmones en comparación con los animales tratados con ANB-L, la eficacia de los dos fármacos fue comparable, una situación que indica que la supervivencia puede mejorarse con un amplio espectro de nivel de droga en pulmones.

Cuando la dosis se elevó a 15 o 20 mg/kg, los animales que recibieron CLAB dejaron de estar protegidos mientras que los tratados con 15 o 20 mg/kg de ANB-L presentaron mayor protección,

con un índice de supervivencia del 80% al 90%, en comparación con el 57% observado en los animales tratados con 12 mg/kg. La diferencia en la supervivencia de los animales tratados con CLAB y con ANB-L probablemente no obedeció a la concentración de la droga en los pulmones ya que la reducción en la cantidad de UFC/g fue similar en los dos grupos. En cambio, agregan los autores, es más probable que el efecto esté relacionado con la nefrotoxicidad de las dosis altas; de hecho, tanto en los animales infectados como en los no infectados tratados con CLAB (a diferencia de los que recibieron ANB-L), la concentración de urea se elevó considerablemente. Por su parte, la observación histológica de los riñones de los animales no infectados que recibieron CLAB mostró regeneración con daño tubular mínimo mientras que en los animales infectados hubo necrosis tubular aguda. Coincidentemente, estudios previos sugirieron que la ANB-L es menos tóxica que la ANB-D y que el CLAB a nivel celular; también sería menos tóxica que la ANB-D y que la dispersión coloidal de anfotericina B.

La mayor nefrotoxicidad del CLAB en dosis altas no parece relacionada con la concentración más alta de la droga en riñones; los niveles renales de ANB-L fueron más altos que los de CLAB que se concentró particularmente en bazo y pulmón. La concentración hepática fue semejante con los dos preparados. En opinión de los autores, estas diferencias serían atribuibles a las características farmacocinéticas propias de cada uno de los preparados. Con el aumento de la dosis, la ANB-L tiene una farmacocinética no lineal con redistribución en riñón y pulmón. La ANB-L circula en concentración elevada durante más tiempo que el CLAB, con lo cual se permite una mayor penetración tisular. Por el contrario, se ha visto que el CLAB se elimina rápidamente de la circulación esencialmente al ser captado por hígado y bazo; una parte se localiza en pulmones. Con la administración de 15 y de 20 mg/kg de CLAB y de ANB-L, la carga fúngica (UFC/g) en pulmones se redujo sustancialmente en comparación con el placebo. Por lo tanto, es probable que la ausencia de nefrotoxicidad en asociación con la ANB-L en oposición a los cambios renales graves observados en animales que recibieron CLAB sea el factor responsable en la menor mortalidad en animales tratados con ANB-L. Por su parte, el tratamiento con CLAB se acompaña de desequilibrios importantes en el pH como consecuencia de la acidosis respiratoria, ocasionada por la neumonía grave y la acidosis tubular renal, un efecto bien conocido de la nefrotoxicidad por anfotericina B. En conclusión, afirman los autores, los resultados del trabajo actual indican que la ANB-L o el CLAB en dosis de 12 mg/kg se asocian con prolongación sustancial de la supervivencia en ratones con aspergilosis pulmonar aguda. Sin embargo, la menor toxicidad de la ANB-L eleva el índice terapéutico en comparación con el CLAB, un fenómeno que permite utilizar dosis de 15 o de 20 mg/kg con la finalidad de aumentar la eficacia en esta infección de difícil tratamiento.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál de los siguientes preparados de anfotericina B puede ser utilizado en dosis elevadas?

- A. Anfotericina B deoxicolato
- B. Complejo lipídico de anfotericina B
- C. Anfotericina B liposomal
- D. Cualquiera de ellos

## EL MELOXICAM ES SEGURO EN PACIENTES CON INTOLERANCIA A LA ASPIRINA Y OTROS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

Ankara, Turquía

La administración de 7.5 mg de meloxicam es segura en la mayoría de los pacientes con asma o con poliposis nasal que no toleran la aspirina u otros antiinflamatorios no esteroides.

International Archives of Allergy and Immunology 142(1):64-69, 0 2007

*Autores:*

Bavbek S, Dursun AB, Misirligil Z

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

Ankara University School of Medicine

*Título original:*

Safety of Meloxicam in Aspirin-Hypersensitive Patients with Asthma and/or Nasal Polyps

*Título en castellano:*

Seguridad del Meloxicam en Pacientes con Asma o Pólipos Nasales con Hipersensibilidad a la Aspirina

### Introducción

Los fármacos con capacidad analgésica y antiinflamatoria que más se utilizan incluyen el ácido acetilsalicílico (AAS) y otros antiinflamatorios no esteroides (AINE). Sin embargo, todos se asocian con gran variedad de efectos adversos, por mecanismos que todavía no se comprenden con exactitud. Aun así, se considera que la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa (COX) es importante tanto en las propiedades beneficiosas como en la aparición de los efectos adversos. Existen 2 isoformas de COX: la COX-1 se expresa constitutivamente en la mayoría de los tejidos y en las plaquetas y participa en la producción de prostaglandinas, mientras que la COX-2 sólo se expresa en respuesta a estímulos proinflamatorios liberados por células epiteliales, fibroblastos, eosinófilos, monocitos y macrófagos. Es probable que las acciones antiinflamatorias tengan que ver con la inhibición de la COX-2 y que los efectos adversos (irritación gástrica, episodios de asma) obedezcan a la inhibición de la COX-1 que trae aparejada la liberación de grandes cantidades de leucotrienos. La identificación de estas 2 isoformas de COX permitió la creación de inhibidores específicos de la COX-2 como el rofecoxib, celecoxib y valdecoxib. Varios estudios demostraron la seguridad de estos fármacos en pacientes con hipersensibilidad al AAS o a los AINE; no obstante, después de la comercialización de estos agentes se manifestó la posibilidad de efectos adversos, entre ellos, manifestaciones cutáneas y reacciones sistémicas. Más recientemente, algunos trabajos clínicos controlados revelaron mayor riesgo de eventos cardiovasculares en asociación con los nuevos inhibidores específicos de la COX-2. La asociación encontrada entre el rofecoxib y el riesgo cardiovascular (en el *Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx Trial*, el riesgo de eventos cardiovasculares mayores se duplicó en los sujetos con adenomas colorrectales tratados con este fármaco) motivó su eliminación del mercado. Desde ese momento, en muchos centros, el uso de inhibidores selectivos de la COX-2 se limita al meloxicam y a la nimesulida.

Sólo 2 trabajos analizaron la seguridad del meloxicam en pacientes con historia confiable de hipersensibilidad a AAS/AINE; en ese sentido, cabe mencionar que la única forma de establecer categóricamente el diagnóstico de esta situación es mediante la realización de una provocación por vía oral con el fármaco en cuestión. En este trabajo, los autores determinaron la tolerancia del inhibidor selectivo de la COX-2, meloxicam, en pacientes con asma o con poliposis nasal (PN) con

intolerancia a AAS/AINE. En todos ellos, la intolerancia se confirmó con la prueba de provocación por vía oral con AAS descrita por Nizankowska y colaboradores.

### Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo en un centro asistencial de Ankara, Turquía. Los pacientes referían antecedentes de síntomas nasales u oculares, espasmo bronquial leve a grave o reacciones anafilactoideas en las 2 horas siguientes a la ingesta de AAS, AINE, paracetamol o metamizol, respuesta positiva al desafío con AAS por vía oral, sin historia de hipersensibilidad a la droga. El asma se diagnosticó en presencia de episodios recurrentes de sibilancias, dificultad para respirar o tos y mediante la demostración de signos objetivos de obstrucción bronquial reversible según las guías de la *American Thoracic Society*. El diagnóstico de PN se basó en 2 criterios: visualización de pólipos bilaterales en las cavidades nasales en la valoración endoscópica y tomografía computarizada de senos paranasales con PN. No se incluyeron en el estudio los pacientes que habían recibido antihistamínicos sistémicos, corticoides por vía sistémica, cromonas, simpaticomiméticos por vía oral o beta bloqueantes en la semana anterior al estudio. Los pacientes con asma debían tener controlada la enfermedad en las 2 semanas previas y presentar un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) de más del 70% del valor esperado. Ningún participante con asma había presentado infecciones respiratorias en las últimas 6 semanas. Se permitió la continuidad del tratamiento con corticoides inhalatorios y con salbutamol a demanda, pero este último debió suspenderse 6 horas antes de la prueba. La aminofilina y los beta agonistas de acción prolongada se interrumpieron 48 horas antes del desafío.

La prueba de provocación por vía oral con aspirina se realizó a simple ciego. El primer día se administró placebo cada 2 horas; se excluyeron los individuos que presentaron aumento del VEF<sub>1</sub> de más de 15% en esta fase. En el segundo día se efectuó la provocación con AAS por vía oral con la administración de dosis consecutivas de 10 mg, 17 mg, 44 mg, 117 mg y 312 mg a intervalos de 90 minutos; la dosis acumulada fue de 500 mg. La provocación se consideró positiva cuando se produjo descenso del VEF<sub>1</sub> de por lo menos 20% en comparación con los valores de inicio (se calculó la dosis de AAS que causó esta caída del VEF<sub>1</sub>, PD<sub>20</sub>) o cuando el paciente presentó manifestaciones extrabronquiales graves; estas últimas incluyeron fundamentalmente modificaciones en la voz, rinorrea, congestión nasal, eritema facial o conjuntival, edema periorbitario, náuseas, vómitos, dolor epigástrico e hipotensión. Los síntomas extrabronquiales se cuantificaron en una escala de 0 (ausencia) a 4 puntos (manifestaciones de intensidad máxima). En los pacientes con provocación positiva a AAS luego se realizó el desafío con meloxicam, también a simple ciego y controlado con placebo. La droga se administró en dosis crecientes después del placebo, en 2 días consecutivos. La dosis total del meloxicam fue de 7.5 mg. Durante el procedimiento se evaluó el VEF<sub>1</sub> y la presión arterial y se registró la aparición de otras manifestaciones (las mismas que se evaluaron en el desafío con AAS). Los participantes fueron controlados hasta 24 horas después de la provocación para detectar reacciones tardías. En ausencia de cualquier reacción se consideró que el paciente toleraba el meloxicam. En todos los participantes se evaluó la presencia de atopía: prueba cutánea positiva frente al menos un aeroalergeno (*Dermatophagoides pteronyssinus*; *Dermatophagoides farinae*, cucaracha, polen, gato, perro, *Alternaria* y *Cladosporium*).

### Resultados

Fueron evaluados 21 sujetos (11 mujeres y 10 hombres) de 38.4 años en promedio; con excepción de 1 participante, el resto presentaba PN; 6 sólo tenían PN, 12 tenían PN y asma, 2 presentaban PN y rinitis alérgica y 1 individuo sólo tenía asma. El VEF<sub>1</sub> basal promedio fue de 3.05 l en todo el grupo. El 33.3% de los participantes fue atópico (un porcentaje semejante al de la población general de Turquía, 25%).

Las reacciones referidas por los pacientes se habían asociado con el AAS en 14 casos; con AINE en 11 participantes, con metamizol en 8 y con paracetamol en 2 sujetos. Según los antecedentes, 2 pacientes sólo reaccionaron al AAS y otros 2 presentaron reacción únicamente con AINE. Los pacientes restantes tenían antecedente de intolerancia a la combinación de AAS/AINE o

paracetamol o metamizol. Ningún sujeto reaccionó sólo al metamizol o al paracetamol. La intolerancia a los fármacos llevaba en promedio 7.19 años. Tres pacientes con PN no tenían antecedente de intolerancia a los analgésicos.

El desafío con aspirina por vía oral sólo indujo síntomas respiratorios de las vías aéreas superiores (rinorrea y congestión nasal) en 3 pacientes y manifestaciones respiratorias de las vías aéreas superiores e inferiores en 13 casos. La PD<sub>20</sub> de aspirina fue de 163.4 mg (27 mg a 500 mg). En 4 pacientes se observaron signos extrabronquiales (congestión ocular, voz ronca, edema de lengua, náuseas, vómitos, dolores abdominales e hipotensión). Sólo 1 paciente mostró edema periorbitario después de la provocación con AAS. Dos de los 3 sujetos sin historia de intolerancia a AAS/AINE manifestaron síntomas de rinitis y 1 participante presentó rinitis y obstrucción bronquial con PD<sub>20</sub> de AAS de 185 mg. Cinco pacientes con historia de hipersensibilidad a AAS/AINE y con PN mostraron otros signos además de la rinitis. Ningún participante debió recibir adrenalina ni requirió internación. Todos fueron tratados con corticoides sistémicos, antihistamínicos y salbutamol según las manifestaciones clínicas.

No se produjeron reacciones con el placebo y sólo 1 mujer (4.8%) reaccionó al meloxicam con obstrucción bronquial grave y eritema generalizado en el transcurso de los 20 minutos que siguieron al desafío, con una dosis acumulada de 7.5 mg. El VEF<sub>1</sub> descendió en 33%; la paciente fue tratada con salbutamol por vía inhalatoria, y con antihistamínicos y corticoides por vía sistémica. Esta paciente tenía antecedentes de asma y PN de 7 años de duración y presentó episodios de asma luego de la ingesta de AAS y de metamizol. En el desafío con AAS, la PD<sub>20</sub> fue de 130 mg. Sin embargo, había tolerado una dosis acumulada de 25 mg de rofecoxib en un desafío anterior.

## **Discusión**

En este estudio a simple ciego y controlado con placebo sólo 1 paciente con asma o PN e hipersensibilidad a la aspirina reaccionó al meloxicam. El resto toleró sin problemas 7.5 mg del fármaco. Este agente es un derivado del ácido enólico creado para el tratamiento de la artritis reumatoidea y de la artrosis. La inhibición selectiva de la COX-2 se demostró en ensayos con microsomas; sin embargo, por ahora sólo se lo evaluó en unos pocos casos de hipersensibilidad a la aspirina. Quarantino y colaboradores refirieron buena tolerancia al meloxicam en 177 pacientes con hipersensibilidad al AAS/AINE (83.1% refería reacciones cutáneas a uno o más AINE). Sólo se observó una reacción positiva en el 1.1% de los casos después de recibir una dosis acumulada de 7.5 mg de meloxicam. En otra investigación (Kosnik y colaboradores), 4 de 5 pacientes con intolerancia a la aspirina toleraron bien el meloxicam; el sujeto restante, con asma inducida por AAS, reaccionó al meloxicam. Por el contrario, recientemente Senna y colaboradores demostraron que todos los pacientes con reacciones respiratorias previas a AINE toleraron el meloxicam. En un trabajo anterior realizado por los mismos autores del presente estudio se halló que el 8.1% de los 61 sujetos evaluados reaccionó frente a la droga. En esta oportunidad, 1 paciente (4.8%) reaccionó con el meloxicam; sin embargo, tenía asma y PN, con lo cual se estima un riesgo del 12% de reacción en pacientes con estas características.

La estrategia en pacientes con reacciones de hipersensibilidad a drogas es compleja; por lo general, se indica un agente con estructura molecular diferente a la de la droga que ocasionó la reacción, sin realizar antes una prueba de provocación. Se considera que la frecuencia de hipersensibilidad a drogas está subestimada; por ejemplo, un estudio reciente reveló que el 15% de los individuos con asma no sabía que no toleraba la aspirina antes de la provocación con el fármaco. Cuando se considera la historia del paciente, la incidencia de hipersensibilidad a la aspirina en pacientes con asma es del 3% a 5%; sin embargo, el porcentaje se eleva sustancialmente cuando se efectúa el desafío. Por lo tanto, la prueba de provocación oral, nasal o bronquial controlada es la única herramienta para confirmar hipersensibilidad a AAS/AINE. En ese contexto, agregan los expertos, la mayoría de los estudios en los que se evaluó la tolerancia al meloxicam no incluyó un desafío previo con aspirina para confirmar la hipersensibilidad. En su opinión, este es el primer trabajo que evalúa la tolerancia al meloxicam en pacientes con asma o PN e hipersensibilidad confirmada al AAS/AINE. Contrariamente a lo que se considera en general,



los estudios más recientes demostraron mayor prevalencia de atopia en los pacientes con intolerancia a AAS/AINE. Si bien en el presente trabajo, la frecuencia de atopia en los pacientes no fue distinta a la de la población general de Turquía, en la investigación anterior, los expertos encontraron que las pruebas cutáneas positivas fueron mucho más comunes en los pacientes con intolerancia a AAS/AINE en comparación con la población general. Por su parte, Pastorello y colaboradores revelaron que el antecedente de reacciones alérgicas a los antibióticos eleva la probabilidad de intolerancia a algunas drogas alternativas, como nimesulida o acetaminofeno en sujetos con hipersensibilidad a AAS/AINE. En el presente estudio, la única paciente que reaccionó al meloxicam tenía antecedente de reacción asmática y de respuesta nasal con la ingesta de AAS y de metamizol; la mujer no era atópica. En resumen, afirman los expertos, el meloxicam representa una alternativa segura en la mayoría de los pacientes con hipersensibilidad a AAS/AINE, asma o PN. Sin embargo, la droga no debería prescribirse sin antes realizar un desafío controlado.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuál es la dosis de meloxicam tolerada por la mayoría de los pacientes con asma o poliposis nasal e hipersensibilidad a la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides?**

- A. 7.5 mg**
- B. 15 mg**
- C. 22.5 mg**
- D. El meloxicam rara vez es tolerado por estos pacientes.**

**[Respuesta Correcta](#)**

## ● CUESTIONAN LA UTILIDAD DE LOS BETABLOQUEANTES PARA TRATAR LA HIPERTENSION ARTERIAL

Nueva York, EE.UU.

Varios ensayos clínicos y metanálisis demostraron que los betabloqueantes tradicionales no son eficaces para la prevención primaria de eventos cardiovasculares, ni para reducir el riesgo de mortalidad en los pacientes con hipertensión arterial sin complicaciones.

Progress in Cardiovascular Diseases 49(2):76-87, Set 2006

*Autores:*

Panjrath GS, Messerli FH

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

*Título original:*

Beta-Blockers for Primary Prevention in Hypertension: Era Bygone?

*Título en castellano:*

Los Betabloqueantes para la Prevención Primaria en la Hipertensión: ¿Una Etapa Superada?

### Introducción

De acuerdo con su definición, los agentes antihipertensivos tienen por finalidad disminuir la presión arterial; sin embargo, el objetivo del tratamiento no es sólo controlar ese parámetro fisiológico, sino también reducir la morbilidad y la mortalidad relacionados con la hipertensión arterial, incluidos el accidente cerebrovascular (ACV), la cardiopatía isquémica (CI), el infarto agudo de miocardio (IAM), la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y la insuficiencia renal terminal (IRT). Entre las diversas clases de fármacos antihipertensivos disponibles, los bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta (BRA- $\beta$ ) se utilizan ampliamente en la práctica clínica, en todo el mundo. La mayor parte de los agentes terapéuticos de este tipo son eficaces para reducir la presión arterial, pero, debido a diferencias en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, pueden poseer diferente efectividad en distintas situaciones clínicas. Además, recientemente, ha surgido debate acerca de la utilidad de los BRA- $\beta$  para la prevención primaria de eventos cardiovasculares, en las personas hipertensas.

Los autores de la presente revisión discuten las propiedades generales de los BRA- $\beta$  y las pruebas aportadas por los numerosos ensayos clínicos publicados, que avalan o refutan su uso en diversos contextos clínicos.

### Antecedentes de la utilización de los BRA- $\beta$

Los BRA- $\beta$  fueron descritos en 1964, con la finalidad de tratar la angina de pecho y ciertas arritmias, pero sus indicaciones se ampliaron poco tiempo después a otras afecciones cardiacas y no cardiacas, entre ellas, la hipertensión arterial (HTA). En la actualidad, algunos lineamientos terapéuticos, como el *VI Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*, recomiendan los BRA- $\beta$  como fármacos de primera elección, o combinados con otros agentes, para el tratamiento de la HTA no complicada, y su prescripción forma parte de la práctica clínica habitual. Sin embargo, las pruebas que sustentan tal estrategia son escasas.

### **Efecto antihipertensivo**

Se han propuesto varios mecanismos a través de los cuales los BRA- $\beta$  lograrían el descenso de la presión arterial: la reducción del gasto cardiaco, la inhibición de la secreción de renina, efectos a nivel del sistema nervioso central, la disminución de la liberación de noradrenalina (debido a inhibición competitiva de la acción de la adrenalina sobre los receptores presinápticos  $\beta_2$ ), el reajuste de los baroreceptores y la disminución del volumen plasmático y del tono vasomotor (relacionados en parte con la actividad simpaticomimética intrínseca).

El efecto de esta clase de fármacos sobre los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  o  $\beta_2$  depende de la selectividad y de la concentración de cada agente; el incremento de la dosis reduce su selectividad. Además, existen BRA- $\beta$  no selectivos y otros que también actúan sobre los receptores adrenérgicos alfa, como el labetalol y el carvedilol. Este último posee además propiedades antioxidativas y antiproliferativas.

Respecto de las características farmacocinéticas de los BRA- $\beta$ , los niveles plasmáticos de los agentes liposolubles son algo impredecibles en los ancianos o en quienes sufren ICC o cirrosis, mientras que la vida media de los fármacos hidrosolubles puede prolongarse en presencia de insuficiencia renal.

### **Aplicaciones clínicas**

#### *Prevención primaria de las complicaciones de la HTA*

A pesar que los BRA- $\beta$  son recomendados, ya sea solos o en combinación con otros agentes antihertensivos, como opción inicial de tratamiento para los pacientes con HTA sin complicaciones, ningún estudio ha documentado claramente que esa estrategia terapéutica reduzca la morbilidad o la mortalidad de los enfermos, en comparación con la administración de un placebo.

Los metaanálisis iniciales, basados en las publicaciones de diferentes grupos de investigadores, quienes compararon los efectos de varios BRA- $\beta$  entre sí, con otros medicamentos antihipertensivos o con placebo, han señalado que: 1) si bien los BRA- $\beta$  son eficaces para reducir la presión arterial, no son efectivos para la prevención primaria del IAM o la muerte de causa cardiovascular, en comparación con un placebo, 2) la reducción del riesgo relativo de ACV es menor que la esperada, en relación con el uso de un placebo o la falta de tratamiento y, 3) el uso de BRA- $\beta$ , en lugar de otros fármacos antihipertensivos, incrementa el riesgo relativo de ACV en 16%, y la mortalidad por cualquier causa, en 3%.

De acuerdo con un metaanálisis realizado por los autores de este artículo, referente a 10 ensayos clínicos controlados con un placebo (n = 16 000, personas mayores de 60 años), los BRA- $\beta$  resultaron inefectivos para prevenir la CI, la muerte de etiología cardiovascular y aquella debida a todas las causas.

Con el fin de analizar la repercusión de la edad sobre el efecto de los BRA- $\beta$ , otros autores dividieron los ensayos clínicos según incluyeran pacientes mayores o menores de 60 años. Se determinó que, en la población de enfermos más añosos, los resultados del tratamiento con tales agentes concordaron con aquellos publicados previamente, mientras que en las personas más jóvenes fueron más favorables, al comparar los BRA- $\beta$  con algún placebo. La falta de eficacia de esos fármacos en los individuos de mayor edad puede deberse a efectos perjudiciales sobre los vasos sanguíneos y los parámetros hemodinámicos (acentuación del descenso del gasto cardiaco y del aumento de la resistencia vascular periférica, ya presentes en los ancianos), así como a alteraciones metabólicas desfavorables (hiperglicemia, hipertrigliceridemia y descenso del colesterol-HDL). Además, los agentes lipofílicos pueden atravesar la barrera hematoencefálica y causar efectos adversos centrales, tales como sedación y depresión, en esa población más vulnerable.

Por lo tanto, los BRA- $\beta$  no son aconsejables como farmacoterapia de primera elección para las personas de edad más avanzada con HTA, excepto en presencia de ICC. Debe aún determinarse el papel de los agentes más nuevos en el manejo de la HTA sin complicaciones, en las personas más jóvenes, que recibirán tratamiento prolongado.

### *Hipertrofia del ventrículo izquierdo*

Múltiples estudios, así como un metaanálisis, que examinó 80 ensayos aleatorizados y controlados, han demostrado que los BRA- $\beta$  son la clase de agente antihipertensivo menos eficaz para reducir la masa ventricular, en los individuos con hipertrofia del ventrículo izquierdo, a pesar que la disminución de la presión arterial es similar con cualquiera de los fármacos empleados.

### *Disfunción ventricular izquierda y secundaria a IAM*

La utilidad de los BRA- $\beta$  para prevenir arritmias ventriculares y, en consecuencia, la muerte súbita, en los pacientes que han sufrido un IAM, ha sido demostrada por varios ensayos clínicos importantes. Diferentes investigadores han notificado reducción del 23% de la mortalidad general, del 25% de las muertes de causa cardiovascular y de hasta el 41% de los eventos coronarios recurrentes, no fatales, en supervivientes de IAM tratados con propranolol, timolol o carvedilol, a largo plazo (seguimiento promedio máximo de 33 meses).

Se requieren estudios adicionales que evalúen la utilidad de los BRA- $\beta$  para aquellos pacientes con antecedente de IAM y función ventricular normal o levemente alterada, con infarto subendocárdico o con enfermedad pulmonar crónica.

### *Síndromes coronarios agudos*

Algunos trabajos previos han examinado el papel de los BRA- $\beta$  en los síndromes coronarios agudos, y han concluido que tales agentes farmacológicos no son eficaces para limitar el tamaño del infarto ni para prevenir eventos recurrentes o el paro cardiaco. Un ensayo clínico más reciente, de gran tamaño ( $n = 45\ 852$ ), en el cual los pacientes con IAM recibieron tratamiento temprano con clopidogrel y metoprolol, por vía intravenosa, concluyó que la reducción de los riesgos de fibrilación ventricular y de nuevo infarto no fue suficiente para compensar la probabilidad aumentada de shock cardiogénico; en consecuencia, los autores de dicho estudio recomiendan evitar la administración de BRA- $\beta$  por vía intravenosa, y utilizarlos por vía oral, sólo cuando los enfermos se encuentren hemodinámicamente estables.

### *Diabetes mellitus*

Los BRA- $\beta$  tradicionales se asocian con aumento de la resistencia a la insulina, vasoconstricción periférica y episodios más graves de hipoglicemia, por lo cual han sido contraindicados en los pacientes diabéticos; además, tales agentes elevan notablemente el riesgo de aparición de diabetes mellitus (hasta 4 veces), en los pacientes hipertensos sin dicho antecedente.

No obstante, los compuestos con selectividad por los receptores  $\beta_1$  o  $\alpha_1$ , o con actividad simpaticomimética intrínseca, pueden mejorar el control de la glicemia o inducir la vasodilatación de las arteriolas de resistencia.

En tal sentido, algunos ensayos clínicos comparativos de los efectos del metoprolol y del carvedilol, hallaron disminución de la incidencia de diabetes entre los individuos con insuficiencia cardiaca y, por otra parte, aumento de la sensibilidad a la insulina y valores más bajos de HbA<sub>1c</sub> y de microalbuminuria, en los sujetos diabéticos e hipertensos tratados con carvedilol.

### **Interacciones medicamentosas**

La biodisponibilidad de los BRA- $\beta$  lipofílicos puede incrementarse o disminuir por acción de fármacos que inhiben o inducen su biotransformación a nivel hepático, respectivamente. El uso concomitante de antiarrítmicos o de antagonistas del calcio no derivados de la dihidropiridina puede causar alteraciones a nivel del nodo sinusal o de la conducción. Los antiinflamatorios no esteroides pueden antagonizar el efecto antihipertensivo de los BRA- $\beta$ .

### **Eventos Adversos**

Además de la falta de eficacia en la prevención primaria de las complicaciones de la HTA, otra razón para desaconsejar la indicación de los BRA- $\beta$  es la extensa lista de eventos adversos (EA) asociados con ellos. Además, dichos EA suelen ser responsables de escaso cumplimiento terapéutico y discontinuación del tratamiento por parte de los enfermos, hecho que resulta en

control inadecuado de la presión arterial.

Los EA relacionados con los BRA- $\beta$  se manifiestan fundamentalmente a nivel:

- " cardiovascular
- " metabólico
- " pulmonar
- " sexual
- " central

### **Nuevos agentes bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta**

Los BRA- $\beta$  creados más recientemente pueden constituir una alternativa más apropiada para el tratamiento de la HTA, que los compuestos tradicionales, debido a su efecto vasodilatador. Se ha demostrado que el carvedilol y el nebivolol, 2 de tales agentes novedosos, no disminuyen el gasto cardiaco, afectan en menor grado la frecuencia cardiaca y reducen la resistencia vascular periférica. El carvedilol mejora el flujo plasmático renal, por lo que resulta más beneficioso para los ancianos. Además, ambos agentes mencionados poseen menos efectos adversos metabólicos, hecho de importancia en el caso de los enfermos jóvenes, que estarán expuestos al tratamiento durante largo tiempo. Finalmente, algunos estudios recientes han indicado que los nuevos BRA- $\beta$  son más eficaces para controlar la presión arterial aórtica, un factor de predicción independiente de eventos cardiovasculares, en los individuos hipertensos.

### **Conclusiones**

A pesar de su difundido uso en la práctica clínica, las pruebas disponibles no apoyan la indicación de los BRA- $\beta$  para el tratamiento de la HTA sin complicaciones. En concordancia con tal conclusión, varias normativas terapéuticas internacionales han sido revisadas y se ha excluido la recomendación de dichos agentes como alternativa de primera elección para los pacientes hipertensos. Sin embargo, se requiere investigación adicional para determinar el papel de los nuevos compuestos de esa clase, en la prevención primaria de los eventos cardiovasculares y la mortalidad, asociadas con la HTA sin complicaciones.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

De acuerdo con las pruebas disponibles, ¿en cuál de las siguientes situaciones clínicas se encuentra justificada la indicación de betabloqueantes?

- A. Hipertensión arterial sin complicaciones.**
- B. Infarto agudo de miocardio.**
- C. Hipertrofia ventricular izquierda.**
- D. Disfunción ventricular secundaria a infarto de miocardio.**

**[Respuesta Correcta](#)**

---

## ● EL CONTROL OPTIMO DE LA PRESION ARTERIAL SE ASOCIA CON GRANDES BENEFICIOS EN TODOS LOS PACIENTES

Malmö, Suecia

Existen múltiples opciones de tratamiento antihipertensivo; sin embargo, algunas de ellas como monoterapia o en combinación, representan las alternativas de elección para determinados grupos de pacientes con riesgo alto de eventos cardiovasculares.

American Journal of Cardiovascular Drugs 6(5):287-295, 0 2006

*Autores:*

Nilsson PM

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

*Título original:*

Optimizing the Pharmacologic Treatment of Hypertension

*Título en castellano:*

Mejora del Tratamiento Farmacológico de la Hipertensión. Control de la Presión Arterial y Protección de Organos Blanco

### Introducción

La hipertensión es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. A diferencia de unos 60 años, cuando no se disponía de tratamientos eficaces, hoy en día existen numerosos fármacos antihipertensivos eficaces y seguros, al alcance de cualquier paciente. Todas las guías vigentes en relación con el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión destacan la necesidad de lograr un buen control de la presión arterial (PA), en especial en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, en esta población es necesario corregir los elementos restantes que elevan la probabilidad de presentar enfermedad cardiovascular. En este sentido, la evaluación total del riesgo (tabaquismo, hiperlipidemia y diabetes, entre otros) y no sólo de la PA debe efectuarse en todos los casos. Todos los pacientes con hipertensión deben ser aconsejados a modificar su estilo de vida; por ejemplo, dejar de fumar, bajar de peso y aumentar la actividad física. Se ha observado que la dieta del *Dietary Approaches to Stop Hypertension* se asocia con mejor control de la PA a largo plazo.

### Elección del fármaco a utilizar en primera instancia

Todavía existe considerable controversia en este punto. En el Reino Unido, el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) en combinación con la *British Hypertension Society* establecen un algoritmo de terapia, en función de la edad del paciente. Así, en sujetos de menos de 55 años se recomienda el uso de un bloqueante del sistema renina-angiotensina (SRA), por ejemplo, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores tipo 1 de angiotensina II (ARA). En cambio, en pacientes de 55 años o más, los diuréticos del grupo tiazida y los antagonistas de los canales de calcio serían los agentes más apropiados para emplear en primera instancia. Estas recomendaciones se basan fundamentalmente en los resultados de las 2 investigaciones más amplias al respecto: el *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), que abarcó más de 40 000 pacientes, y del *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*, que incluyó a casi 20 000 sujetos. Sin embargo, muchos profesionales consideran que este algoritmo no es del todo útil en la práctica, porque en la mayoría

de los casos será necesaria la combinación de drogas para lograr las cifras deseadas de PA. Este valor se relaciona con el riesgo cardiovascular global del paciente; de hecho, en la mayoría de los casos es aceptable la PA igual o inferior a los 140/90 mm Hg, mientras que en sujetos que presentan diabetes o nefropatía, las cifras son más bajas: 130/80 mm Hg o inferiores. No obstante, el objetivo no se logra en todos los individuos porque presentan hipotensión ortostática o porque tienen efectos adversos relacionados con la medicación. Este hecho es particularmente prevalente entre sujetos de edad avanzada, que suelen tener otras comorbilidades. Aunque es difícil determinar la mejor estrategia en estos casos, según el autor los diuréticos en dosis bajas y los antagonistas de los canales de calcio (del grupo dihidropiridina) suelen ser drogas eficaces y con buen perfil de seguridad. Por el contrario, en situaciones especiales se sugiere el uso de un IECA (por ejemplo, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva) o de un beta bloqueante (BB, por ejemplo en sujetos con hipertensión secundaria, arritmias o insuficiencia cardíaca congestiva). Un metaanálisis realizado en 2003 concluyó que el tratamiento con cualquiera de los agentes más comunes (diuréticos, BB, IECA, ARA o antagonistas de los canales de calcio) reduce el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Una revisión todavía más reciente que incluyó 27 trabajos aleatorizados y 158 709 pacientes (33 395 de ellos con diabetes) reveló que el número de eventos cardiovasculares mayores desciende de manera considerable en pacientes diabéticos mediante el uso de IECA, bloqueantes de los canales de calcio, ARA, diuréticos o BB. Los autores del estudio concluyeron que, a corto y mediano plazo, el beneficio obtenible en términos de eventos cardiovasculares es semejante en individuos con diabetes o sin esta enfermedad.

### **Control de la hipertensión en personas muy ancianas**

Todavía no se han establecido con precisión los riesgos y beneficios del tratamiento de la hipertensión en individuos de más de 80 años. De hecho, muchos profesionales dudan en indicar tratamiento en esta situación por la posibilidad de efectos adversos y por la probabilidad de hipoperfusión cerebral. El estudio en marcha *Hypertension in the Very Elderly Trial* se efectúa en 10 países europeos y abarca 1 283 sujetos de más de 80 años con PA sostenida de 160-219/90-109 mm Hg. Los participantes fueron asignados en forma aleatoria a 3 grupos: diuréticos, IECA o sin tratamiento. El objetivo de la terapia es reducir la PA a menos de 150/80 mm Hg al cabo de 13 meses de seguimiento. En los 2 grupos activos combinados, el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) se redujo considerablemente (*hazard ratio* [HR]: 0.47), mientras que el HR de mortalidad por ACV fue de 0.57. Sin embargo, al evaluar los fallecimientos de cualquier etiología se observó un incremento del riesgo de mortalidad en los pacientes de los grupos activos (HR: 1.23). Por ende, es posible que aunque el tratamiento antihipertensivo en 1 000 pacientes durante un año se asocie con 19 casos menos de ACV y, al mismo tiempo, se relacione con 20 muertes más por otra etiología.

### **Tabaquismo e hipertensión**

El tabaquismo es un importante factor de riesgo cardiovascular y puede encubrir los beneficios de la terapia antihipertensiva, tal como sugirieron los resultados del estudio del *Medical Research Council* (MRC) y el *Hypertension Optimal Treatment* (HOT).

Los pacientes hipertensos tratados que fuman tienen microalbuminuria con mayor frecuencia respecto de los individuos no fumadores (26.2% y 20.5%, respectivamente;  $p < 0.05$ ). Además, es frecuente que en el primer grupo, el control de la PA no sea óptimo. Por su parte, los hombres fumadores tienen mayor prevalencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo (25.7% respecto de 20% en sujetos que no fuman). Los hallazgos podrían obedecer a una menor adhesión a la terapia en pacientes fumadores o a que el tabaquismo afecta de manera adversa la acción de los fármacos antihipertensivos.

### **Efectos clínicos de los ARA en trabajos clínicos**

Actualmente se discute el papel de los ARA en el tratamiento de la hipertensión arterial. Su utilidad se evaluó en 3 estudios que abarcaron pacientes con hipertensión pero sin nefropatía: el *Losartan Intervention for Endpoint Reduction* (LIFE), el *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*

(SCOPE) y el *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE). En el primero de ellos, el tratamiento con losartán fue más eficaz que el atenolol en la prevención del ACV en pacientes hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo; el efecto fue particularmente notorio en el subgrupo de individuos con hipertensión sistólica. La frecuencia de ACV fatal y no fatal descendió más sustancialmente en el grupo asignado a losartán (10.6 en comparación con 18.9 eventos por 1 000 pacientes/años, riesgo relativo: 0.60;  $p = 0.02$ ). Aunque, en parte, el tratamiento con BB quedó desestimado por los hallazgos de este trabajo, el autor señala que no debe olvidarse la utilidad de estos fármacos en casos particulares, por ejemplo, en la prevención secundaria, en migraña y en pacientes con arritmias.

En el estudio SCOPE se analizó si el tratamiento con candesartán en pacientes ancianos con hipertensión leve a moderada reduce la frecuencia de eventos cardiovasculares y la aparición de declinación cognitiva o de demencia. Fueron incluidos en forma prospectiva 4 964 pacientes de 70 a 89 años con hipertensión sistólica (160 a 179 mm Hg) o diastólica (90 a 99 mm Hg). Si bien en el inicio se planificó un diseño controlado con placebo, hacia el final de la investigación sólo el 16% de los participantes permanecía sin tratamiento, de manera tal que en el trabajo se comparó esencialmente el efecto del candesartán con el tratamiento antihipertensivo tradicional (en especial, diuréticos y BB). Se produjeron eventos cardiovasculares mayores en 242 pacientes tratados con candesartán y en 268 del grupo control, con una reducción del riesgo con el ARA de 10.9%. El candesartán descendió la frecuencia de ACV no fatal en un 27.8% y de ACV de cualquier tipo en 23.6% ( $p = 0.056$ ). La funcionalidad cognitiva disminuyó en los 2 grupos por igual y la proporción de pacientes con deterioro cognitivo sustancial o con demencia fue similar en los 2 grupos. La calidad de vida no estuvo comprometida en ningún grupo.

El VALUE evaluó la teoría de que para un mismo nivel de control de la PA, el valsartán se asociaría con menor morbilidad y mortalidad cardíaca en comparación con amlodipina. El estudio abarcó 15 245 pacientes de 50 años o más con riesgo cardiovascular elevado. A lo largo de los 4.2 años de seguimiento en promedio, la PA se redujo con ambas terapias pero el efecto de la amlodipina fue más marcado, en especial al inicio del estudio. El criterio combinado de análisis se produjo en 810 pacientes (10.6%) de los asignados a valsartán y en 789 (10.4%) de los del grupo de amlodipina (HR: 1.04;  $p = 0.49$ ), sin diferencias sustanciales entre ambos grupos. Sin embargo, entre los pacientes tratados con valsartán se comprobó una reducción del 23% en el riesgo de diabetes ( $p < 0.0001$ ). En resumen, la información disponible a la fecha en relación con el uso de ARA es heterogénea y se requieren más investigaciones para definir con precisión el papel de estos fármacos en el tratamiento de la hipertensión.

### **Qué droga es más eficaz en la hipertensión: ¿un IECA o un ARA?**

Todavía se discute si los ARA son igualmente eficaces, superiores o de menor efectividad en comparación con los IECA en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con hipertensión. En los últimos años, el incremento en el uso de ARA se acompañó de elevación considerable del gasto sanitario y algunos grupos sostienen que todavía no hay indicios firmes de que esta clase de drogas sea superior a los antihipertensivos clásicos, con la excepción del losartán respecto del atenolol (según los resultados del estudio LIFE). Aunque durante algún tiempo se consideró que los ARA podrían incrementar el riesgo de infarto de miocardio, éste no parece existir. De hecho, un metaanálisis de 19 trabajos controlados que abarcaron 31 569 pacientes confirmó que el uso de ARA no se asocia con mayor riesgo de infarto de miocardio respecto de placebo (*odds ratio* [OR]: 0.94) o con IECA (OR: 1.01). No obstante, aún se requieren más estudios comparativos de ARA e IECA. El *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* es una investigación actualmente en marcha cuya finalidad reside en comparar los efectos de 80 mg del ARA y 10 mg del IECA, solos o en combinación sobre la incidencia de eventos adversos en pacientes con riesgo cardiovascular alto. Debido a que es uno de los estudios más amplios al respecto, los resultados seguramente serán de gran valor. Por ejemplo, se podrá saber si la combinación de ambos agentes es superior al uso de cada uno por separado. En el *Diabetic Exposed to Telmisartan And enalapril* (DETAIL), el ARA se asoció con la misma eficacia que el enalapril en términos de protección renal a largo plazo en pacientes con



diabetes tipo 2. Sin embargo, los resultados no son aplicables a sujetos con daño renal más avanzado.

### **Aún hoy los diuréticos son una de las mejores opciones terapéuticas para descender la PA**

A pesar de las múltiples drogas nuevas disponibles en la actualidad, el uso de diuréticos del grupo tiazida todavía representa una excelente alternativa de tratamiento antihipertensivo para prevenir eventos cardiovasculares en diversos grupos de pacientes. Además, serían particularmente útiles en sujetos de edad avanzada, sobre todo en mujeres y en pacientes de origen afroamericano, tal como lo sugieren los resultados del *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) y el ALLHAT. En pacientes de 60 años o más con hipertensión sistólica aislada, el tratamiento con dosis bajas de clortalidona se asoció con una reducción del 36% en la incidencia de ACV y con disminución de eventos cardiovasculares mayores. Por su parte, en un subanálisis del SHEP, este tipo de tratamiento antihipertensivo disminuyó la frecuencia de ACV hemorrágico e isquémico. Cabe mencionar, añade el autor, que la administración de diuréticos en dosis bajas es especialmente útil en combinación con drogas que inhiben el SRA; en cambio, no deben utilizarse junto con BB porque se asocian con mayor riesgo de aparición de intolerancia a la glucosa y de diabetes, tal como lo establecen las guías británicas NICE.

### **Aspectos económicos del tratamiento antihipertensivo**

Aunque los diuréticos del grupo tiazida representan la opción más económica de terapia antihipertensiva, la introducción de genéricos redujo considerablemente el costo asociado con el uso de IECA y de antagonistas de los canales de calcio. Estas 2 clases de fármacos también pueden combinarse con los diuréticos. Otra droga económica y eficaz para la prevención de eventos cardiovasculares es la simvastatina. Algunas de las combinaciones más útiles incluyen IECA o ARA con dosis bajas de diuréticos. IECA o ARA más un antagonista de los canales de calcio; un IECA más un ARA; un antagonista de los canales de calcio más un BB y un diurético en dosis bajas más un BB.

### **Tendencias en el control de la PA**

El control adecuado de la PA en pacientes con riesgo elevado es importante para evitar eventos cardiovasculares. Aun así, no debe olvidarse que las modificaciones en el estilo de vida también son muy relevantes en este sentido. Aún hoy los diuréticos son una excelente opción de tratamiento pero algunas drogas más nuevas también son muy útiles en términos de costo y eficacia, en especial en situaciones particulares. En pacientes con diabetes, el control de la PA es incluso más importante que en individuos no diabéticos; en los primeros, la PA debe descender a menos de 130/80 mm Hg. Por su parte, la terapia en pacientes de edad muy avanzada debe contemplar aspectos particulares relacionados con la fisiopatología del trastorno y con las características del caso.

### **Conclusiones**

En la actualidad se dispone de numerosas drogas para ser utilizadas solas o en combinación en pacientes con hipertensión; algunas son especialmente útiles en ciertos casos. Sin embargo, por diversos motivos, el objetivo muchas veces no se cumple. Todavía queda mucho camino por recorrer para mejorar la situación actual, concluye el experto.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

¿Cuál de las siguientes opciones farmacológicas es más útil en el tratamiento de la

## hipertensión?

- A. *Diuréticos del grupo tiazida.*
- B. *Beta bloqueantes.*
- C. *Antagonistas de los canales de calcio.*
- D. *Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.*

### Respuesta Correcta

---

## ● EL *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AISLADO EN ORINA DE PACIENTES CRONICOS: ¿CONTAMINANTE O CAUSANTE?

Pensilvania, EE.UU.

El *Staphylococcus aureus* se aísla frecuentemente en orina de pacientes con enfermedades crónicas y puede ser causa de bacteriemia.

Clinical Infectious Diseases 42(1): 46-50, Ene 2006

#### *Autores:*

Muder RR, Brennen C, Rihs JD

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

Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System

#### *Título original:*

Isolation of *Staphylococcus aureus* from the Urinary Tract: Association of Isolation with Symptomatic Urinary Tract Infection and Subsequent Staphylococcal Bacteremia

#### *Título en castellano:*

Aislamiento de *Staphylococcus aureus* del Tracto Urinario: Asociación entre Aislamiento e Infección Sintomática del Tracto Urinario y Bacteriemia Estafilocócica Subsiguiente

Las infecciones urinarias por *Staphylococcus aureus* son poco habituales en la población general y con frecuencia son secundarias a bacteriemias originadas en focos distantes (como la endocarditis). No obstante, los pacientes con sondas permanentes pueden presentar infecciones ascendentes del tracto urinario por *S. aureus*.

La mayoría de los episodios de bacteriuria por *S. aureus* no se asocian con síntomas del tracto urinario inferior. Los pacientes con catéteres permanentes tienen elevado riesgo de bacteriuria y se desconoce la importancia clínica del aislamiento en la orina de *S. aureus* en este grupo. Además, en los ancianos se dificulta la diferenciación clínica de infecciones urinarias sintomáticas y asintomáticas. Se desconoce el porcentaje de bacteriemias en pacientes con bacteriuria crónica por *S. aureus*.

Los autores realizaron un estudio longitudinal en pacientes que tuvieron bacteriuria por *S. aureus* durante un programa de vigilancia de control de infecciones. Determinaron el significado clínico de estas bacteriurias, la asociación entre bacteriuria y bacteriemia y la evolución a largo plazo de la colonización urinaria por *S. aureus*. Postularon que la infección urinaria por *S. aureus* es una enfermedad clínica verdadera y que la colonización del tracto urinario por este patógeno puede conducir a bacteriemia estafilocócica.

## Materiales y métodos

Los pacientes fueron seleccionados a partir del programa de vigilancia rutinaria de control de infecciones realizada por los médicos correspondientes. Los pacientes con urocultivo positivo para *S. aureus* fueron incluidos en el estudio prospectivo y observacional. Las cepas resistentes a meticilina fueron identificadas con las placas de Mueller-Hinton. Los autores también realizaron hisopados de las narinas para ser cultivados en agar manitol. La información inicial incluyó las características demográficas de los pacientes, lugar de diagnóstico (centro de cuidados crónicos, agudos o domicilio), enfermedades subyacentes y colocación de catéteres urinarios. El diagnóstico de infección urinaria sintomática se basó en el aislamiento de  $10^5$  bacterias/ml en pacientes sin sonda y de  $10^4$  bacterias/ml en pacientes cateterizados, ausencia de signos de infección extraurinaria y por lo menos 2 de los siguientes síntomas: fiebre mayor de  $38.5^{\circ}$  C, alteraciones del estado mental, hematuria franca, molestias suprapúbicas, disuria o dolor en flancos.

Los autores repitieron los cultivos de los hisopados de las narinas y de la orina cada 2 meses hasta su negativización o la pérdida del paciente durante el seguimiento. También evaluaron la aparición de bacteriemia durante el seguimiento. Se consideró infección estafilocócica tardía a la aparecida luego de 7 o más días después del cultivo. El tratamiento antiestafilocócico consistió en vancomicina para las cepas resistentes a la meticilina y con vancomicina o beta lactámicos en cepas sensibles la meticilina. Los autores realizaron estudios de genotipificación en la sangre y orina de algunos pacientes.

Los datos estadísticos fueron analizados con la prueba de chi cuadrado de 2 colas o la exacta de Fisher.

## Resultados

Se incluyeron 102 pacientes masculinos consecutivos con al menos un cultivo urinario positivo para *S. aureus*. La edad promedio fue 72.8 años. El 75% de los pacientes provino de centros de cuidados crónicos, el 82% estaba con catéteres urinarios y el 7% tuvo antecedentes de maniobras invasivas urinarias. Solamente el 11% de los pacientes no tuvo ningún elemento invasivo. El 86% de los aislamientos fueron *Staphylococcus aureus* meticilinorresistentes (SAMR). Treinta y tres por ciento de los pacientes presentaron síntomas urinarios, mientras que en el 48% el médico diagnosticó infección urinaria mediante el urocultivo. Los síntomas urinarios encontrados fueron hematuria, disuria, dolor suprapúbico o en los flancos. El 79% de los pacientes sintomáticos presentó piuria.

Trece pacientes tuvieron bacteriemia por *S. aureus* relacionada con la positividad del urocultivo. Los hemocultivos fueron positivos antes, durante y luego de obtener el resultado del urocultivo. Sólo 2 pacientes recibieron tratamiento específico por hasta 14 días luego del inicio de la bacteriemia. Setenta y siete por ciento de los pacientes con bacteriemia habían tenido un catéter urinario al inicio de la bacteriemia. No hubo diferencias significativas entre las bacteriemias por SAMR y *S. aureus* sensible a la meticilina. El 75% de las narinas (de 57 pacientes) estaban colonizadas por *S. aureus* al inicio de la investigación.

Dieciséis pacientes presentaron infección estafilocócica tardía (entre 7 días y 12 meses). Ocho pacientes tuvieron bacteriemia tardía por *S. aureus*. En 5 pacientes el foco principal de bacteriemia fue el tracto urinario. Trece pacientes murieron dentro de los 30 días del urocultivo inicial.

La duración promedio de colonización con *S. aureus* fue de 4.3 meses. Los pacientes con colonización persistente por *S. aureus* fueron más susceptibles a las infecciones sucesivas en comparación con los pacientes no colonizados.

Los autores realizaron estudios de genotipificación en 7 de los 8 pacientes con bacteriemia tardía. En 5 pacientes la cepa urinaria concordaba con la sanguínea. Tres pacientes tuvieron diferentes aislamientos en orina y sangre.

## Discusión

Según un estudio multicéntrico de la comunidad realizado en Gran Bretaña, solamente el 0.5% de las muestras urinarias presentaron *S. aureus*. Un estudio similar realizado en Francia publicó que

*S. aureus* raramente es causante de bacteriuria (1.3%). Estudios anteriores comunicaron que el aislamiento de *S. aureus* en la orina puede ser secundario a bacteriemia. Por lo tanto, se suele considerar como colonización la obtención de *S. aureus* en la orina de pacientes sin bacteriemia. No obstante, *S. aureus* puede ser un importante patógeno en pacientes que se someten a procedimientos urológicos quirúrgicos. La bacteriuria por SAMR se asocia con pacientes con enfermedades crónicas, que están cateterizados y utilizan antibióticos. En éstos no es fácil diferenciar entre colonización e infección por *S. aureus*.

En la población anciana, *S. aureus* es un patógeno urinario importante. Según los criterios para infección nosocomial del tracto urinario establecidos por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de los EE.UU., los autores encontraron que pacientes en cuidados crónicos tienen un 4% de bacteriemia secundaria a una infección urinaria.

En este trabajo se utilizaron criterios muy estrictos de infección para poder diferenciar bacteriuria asintomática de infección. A pesar de ello, un tercio de los pacientes con bacteriuria por *S. aureus* tuvo manifestaciones clínicas de infección urinaria primaria y, de éstos, un tercio debutó con bacteriemia inicial. El 34% de los pacientes con bacteriuria persistente tuvieron infecciones estafilocócicas sucesivas.

Los estudios de genotipificación realizados en 7 pacientes demostraron que 5 tuvieron cepas iniciales idénticas o muy similares. Por lo tanto, el tracto urinario colonizado persistentemente por *S. aureus* puede ser foco de posibles infecciones posteriores en pacientes con cuidados crónicos. El riesgo de infección parece ser mayor que la simple colonización de las narinas por *S. aureus*.

La cateterización urinaria es el principal factor de riesgo para la bacteriuria por *S. aureus*. Por lo tanto, se necesita reducir la prevalencia de pacientes cateterizados mediante la aplicación de medidas efectivas de control de infecciones y la limitación de antibióticos en los hospitales que atienden pacientes crónicos.

Está en discusión si la eliminación de la colonización por SAMR en la orina sería beneficiosa para disminuir el riesgo de infecciones sucesivas. No hay trabajos que demuestren una disminución en el riesgo de infección por SAMR mediante el uso de mupirocina nasal ni mediante la utilización sistémica de antibióticos.

Las posibles limitaciones del estudio fueron, primero, la necesidad de la orden médica para diagnosticar bacteriuria estafilocócica –la búsqueda sistemática de *S. aureus* en orina hubiera identificado una población diferente– y, luego, el hecho de que no se realizaron hemocultivos en todos los pacientes, lo cual puede subestimar la importancia de la infección urinaria como fuente de bacteriemia por *S. aureus*.

Los autores concluyen que *S. aureus* y fundamentalmente SAMR es un patógeno urinario importante en los pacientes en cuidados crónicos. Un tercio de los pacientes con bacteriuria por SAMR presentan síntomas urinarios al inicio y, de éstos, un tercio tiene bacteriemia concomitante. La colonización urinaria persistente por *S. aureus* incrementa el riesgo de infecciones eventuales y bacteriemia. El estudio demuestra que tomar la orina como reservorio potencial de infección puede ser una estrategia efectiva de prevención.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Qué porcentaje de pacientes sin catéter vesical tuvieron aislamiento de *S. aureus* en la orina?

- A. El 80%.
- B. El 60%.
- C. El 30%.
- D. El 10%.

---

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