



## Resúmenes SIIC

### ● LAS ESTATINAS NO PARECEN REDUCIR EL RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL

Boston, EE.UU.

La información en conjunto sugiere que las estatinas (independientemente de la dosis y de la duración del tratamiento) no disminuyen el riesgo de cáncer colorrectal. La posible reducción del riesgo de cánceres en estadio avanzado todavía debe ser confirmada.

Journal of the National Cancer Institute 99(1):32-40, Ene 2007

*Autores:*

Coogan PF

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

*Título original:*

Statin Use and Risk of Colorectal Cancer

*Título en castellano:*

Utilización de Estatinas y Riesgo de Cáncer Colorrectal

#### Introducción

Las estatinas inhiben la síntesis de colesterol al bloquear la enzima que convierte la 3-hidroxi-3 metil glutaril coenzima A en ácido mevalónico. El ácido mevalónico es un precursor del colesterol y de derivados isoprenoides, importantes en varias funciones celulares, entre ellas, proliferación, diferenciación y supervivencia. Las estatinas interrumpen la progresión del ciclo celular, inducen apoptosis y modifican la adhesión y la migración de las células tumorales. Este último efecto fue demostrado *in vitro*, en células de cáncer de colon. Sin embargo, hay poca información epidemiológica en relación con el efecto del tratamiento con estatinas en la prevención del cáncer colorrectal; un estudio de casos y controles reveló que el uso de estatinas durante al menos 5 años se acompaña de reducción del 50% en el riesgo de esta neoplasia. Sin embargo, estos resultados no se confirmaron en otras investigaciones. En este trabajo de casos y controles, las autoras definen con mayor precisión la relación entre este tratamiento y el riesgo de cáncer colorrectal. Se prestó atención especial al tipo de medicación, la dosis y la duración del tratamiento; también se determinó la influencia de la terapia simultánea con antiinflamatorios no esteroides (AINE).

#### Pacientes y métodos

Los pacientes con cáncer de colon o de recto fueron identificados a partir del *Massachusetts Cancer Registry*, entre 2001 y 2004. Los participantes debían tener entre 50 y 74 años y encontrarse en buen estado mental en el momento de la entrevista telefónica. Los sujetos completaron un cuestionario sobre las características de la dieta. La muestra de análisis estuvo integrada por 1 809 pacientes, entrevistados exitosamente. Por cada paciente se evaluó un control similar en sexo y edad. Por teléfono se obtuvo información relacionada con factores demográficos, antecedentes clínicos, historia reproductiva, consumo de alcohol, tabaquismo, actividad física recreativa y

ocupacional y antecedentes familiares de cáncer. Los participantes también fueron interrogados acerca del tratamiento con estatinas y AINE y, en mujeres, sobre suplementos hormonales. El tiempo promedio que transcurrió entre la fecha índice (momento en el que se efectuó el diagnóstico) y la entrevista fue de 6 meses.

Sólo se consideró el uso regular de estatinas y de AINE (definido como la ingesta de al menos 3 veces por semana durante 3 meses). Se recogió información relacionada con las características del tratamiento y se creó un esquema estandarizado de dosis equivalentes para los diferentes tipos de estatinas. Las estatinas que se asociaron con la reducción del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc [*low-density lipoprotein cholesterol*]) del 31% a 35% (equivalentes a la terapia con 10 mg de atorvastatina) recibieron un puntaje de 2; las que indujeron una disminución menor del LDLc se catalogaron con 1 punto, mientras que las que disminuyeron de manera más notoria este parámetro, recibieron 3 puntos. Se calculó la ingesta diaria de nutrientes con un cuestionario específico de 70 secciones.

## Resultados

El 97% de la población era de raza blanca, el 55% de sexo masculino y aproximadamente el 50% tenía 65 años o más. Con mayor frecuencia, los casos refirieron historia familiar de cáncer colorrectal; el tabaquismo también fue más frecuente en este grupo que en los controles, en tanto que la colonoscopia de rastreo y el uso de anticonceptivos orales, hormonas femeninas, estatinas, AINE y multivitaminas fueron más comunes entre los controles.

En el modelo sin ajuste, el consumo regular de estatinas se asoció con reducción del riesgo de cáncer colorrectal (*odds ratio* [OR]: 0.82). Sin embargo, cuando al modelo se incorporó la ingesta de AINE y al menos 1 colonoscopia de rastreo por lo menos 1 año antes de la fecha del diagnóstico, la asociación dejó de ser significativa (OR: 0.92). En el modelo final, el riesgo de cáncer colorrectal no se asoció con el consumo de estatinas ni con el patrón de tratamiento. El riesgo tampoco se modificó según las categorías por duración de la terapia (10 años o más de uso, OR: 0.86).

En el modelo con ajuste, el riesgo de cáncer colorrectal no se redujo en pacientes que habían recibido cualquiera de las 3 estatinas más utilizadas (atorvastatina, simvastatina y pravastatina); sin embargo, el uso de estos agentes durante 5 años o más se asoció con disminución no significativa del riesgo de la neoplasia. El tratamiento con lovastatina se acompañó de mayor riesgo (OR: 1.73), en tanto que con las otras estatinas se observó el patrón contrario (fundamentalmente con fluvastatina, OR: 0.67).

En un paso posterior se comparó el riesgo entre los individuos que sólo habían recibido estatinas, aquellos que sólo consumieron AINE, los que fueron tratados con ambas drogas y los que no recibieron tratamiento con ninguna de ellas. En el modelo ajustado, el uso de estatinas no se asoció con reducción del riesgo (OR: 0.84), un efecto que se observó entre los consumidores de AINE solamente (OR: 0.79). En el análisis de subgrupos, la disminución del riesgo de cáncer asociada con las estatinas sólo se comprobó en sujetos que recibieron simultáneamente AINE (OR: 0.67). El riesgo aumentó de manera sustancial en los sujetos que interrumpieron la terapia con AINE antes del año de la fecha índice.

El uso simultáneo de estatinas y de AINE se relacionó con disminución del riesgo de cáncer colorrectal (OR: 0.71); sin embargo, de nuevo se constató que la reducción del riesgo se produjo entre los sujetos que recibieron AINE en el transcurso del año de la fecha índice (OR: 0.55). No se detectaron indicios de interacción entre las estatinas y los AINE o entre el uso de estatinas e inhibidores de la ciclooxigenasa 2 en particular.

En otro modelo ajustado se determinó el efecto del consumo de estatinas y de suplementos hormonales femeninos. El riesgo de cáncer colorrectal no se asoció con el uso de estatinas (OR: 1.03); sin embargo, se observó una disminución estadísticamente significativa del riesgo con el uso de hormonas femeninas solas (OR: 0.75). El riesgo en pacientes que recibieron ambos tratamientos fue semejante al registrado en mujeres tratadas sólo con suplementos hormonales. El riesgo de cáncer colorrectal no se asoció con el uso de estatinas en pacientes de ningún sexo, en aquellos de menos o más de 65 años o en sujetos con cáncer del colon derecho o izquierdo. Sin embargo, la terapia con estatinas redujo el riesgo de cáncer de recto (OR: 0.70) y de neoplasias en estadio IV (OR: 0.49). No obstante, en el análisis por subgrupos, la disminución del riesgo estuvo estadísticamente asociada con el tratamiento con estatinas durante menos de 5 años (OR: 0.63) pero no con la terapia por 5 años o más (OR: 1.09), un fenómeno que –en opinión de las autoras–

puede atribuirse al azar. Para cánceres en estadio IV se observó el patrón inverso: el riesgo no se redujo en pacientes que utilizaron estatinas menos de 5 años (OR: 0.64); en cambio, el riesgo fue sustancialmente inferior en los pacientes que consumieron estatinas durante 5 años o más (OR: 0.18). El uso de estos agentes redujo el riesgo de cáncer de colon (OR: 0.51) y de recto (OR: 0.33), ambos en estadio IV. El riesgo de cáncer colorrectal no estuvo asociado con el tratamiento con otras drogas hipolipemiantes (gemfibrozil o colestiramina, OR: 1.33).

### **Discusión**

Este amplio estudio de casos y controles indicó que no existe asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de cáncer colorrectal. No se registró un descenso estadísticamente significativo en el riesgo en relación con el tratamiento prolongado o con dosis altas de estatinas. En cambio, se observó un aumento sustancial del riesgo (73%) en relación con la lovastatina. Sin embargo, señalan las expertas, otros trabajos no han encontrado esta relación, de manera que los hallazgos no pueden considerarse definitivos.

No se registró una interacción importante entre las estatinas y el tratamiento con AINE o entre las estatinas y la terapia de reemplazo hormonal. Sin embargo, se detectó una reducción del riesgo de detección de cánceres avanzados en relación con el uso de estos fármacos. Por ende, es posible que las estatinas ejerzan una inhibición sobre la progresión del tumor y no sobre su aparición. Algunos estudios sugirieron una relación inversa entre el nivel de colesterol y el riesgo de cáncer de colon. La disminución del riesgo de cáncer en estadio IV también podría atribuirse a este fenómeno.

Los resultados de esta investigación son opuestos a los de otros trabajos. Por ejemplo, un estudio realizado en Israel reveló una reducción del riesgo de cáncer colorrectal en relación con el uso de estatinas durante más de 5 años (OR: 0.50). El análisis se ajustó según el consumo de AINE, la actividad física, la hipercolesterolemia, el grupo étnico, el consumo de vegetales y el antecedente familiar. El motivo de la discrepancia de los resultados todavía no se conoce. En el presente trabajo, la atorvastatina fue la droga más utilizada, mientras que en la investigación de Israel se emplearon con mayor frecuencia simvastatina y pravastatina.

En el *Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort*, el uso de fármacos hipocolesterolémicos durante 5 años o más no se asoció con la incidencia de cáncer colorrectal (riesgo relativo: 1.09). Asimismo, un metaanálisis reciente no reveló una asociación entre el uso de estatinas y la incidencia de cualquier cáncer o de cáncer colorrectal. En cambio, en la *Women's Health Initiative* se observó menor riesgo de cáncer de mama en asociación con el uso de simvastatina, lovastatina o fluvastatina (estatinas hidrofóbicas).

En conclusión, la presente investigación no comprobó que el tratamiento con estatinas se asocie con reducción del riesgo de cáncer colorrectal. Por su parte, el menor riesgo de detección de cánceres avanzados requiere confirmación en otros estudios. De hecho, los trabajos *in vitro* y en modelos animales confirmaron la actividad antitumoral de las estatinas, afirman las autoras.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Qué efecto tiene el tratamiento con estatinas sobre el riesgo del cáncer colorrectal?**

- A. El tratamiento durante 10 años o más se asocia con reducción significativa del riesgo.
- B. El uso prolongado reduce considerablemente el riesgo de cáncer de colon derecho.
- C. La terapia con estatinas no parece reducir el riesgo de cáncer colorrectal, sólo disminuiría el riesgo de cáncer en estadio avanzado.
- D. El efecto es considerablemente distinto según la estatina.

### Respuesta Correcta

---

## ● COMPARAN LOS BENEFICIOS SOBRE EL PERFIL LIPIDICO DE EZETIMIBE EN COMBINACION CON SIMVASTATINA FRENTE A ATORVASTATINA EN LA DIABETES TIPO 2

Miami, EE.UU.

El tratamiento con ezetimibe y simvastatina en pacientes con diabetes tipo 2 demostró mayores beneficios sobre el perfil lipídico que la atorvastatina; ambas terapias fueron bien toleradas.

Mayo Clinic Proceedings 81(12):1579-1588, Dic 2006

*Autores:*

Goldberg RB, Guyton JR, Tershakovec AM

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

*Título original:*

Ezetimibe/Simvastatin vs Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypercholesterolemia: The VYTAL Study

*Título en castellano:*

Ezetimibe y Simvastatina frente a Atorvastatina en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 e Hipercolesterolemia: Estudio VYTAL

Se realizó un estudio con el fin de comparar la eficacia y seguridad del ezetimibe en combinación con simvastatina frente a atorvastatina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipercolesterolemia. Se utilizaron las dosis habituales y máximas de comienzo para cada fármaco.

### **Métodos**

La evaluación consistió en un estudio multicéntrico, a doble ciego, desde el 22 de junio hasta el 7 de diciembre de 2005. Participaron pacientes adultos (n = 1229), que fueron aleatorizados a recibir ezetimibe en combinación con simvastatina o atorvastatina, en la dosis de comienzo habitual (10 mg/día de ezetimibe, 20 mg/día de simvastatina y 10 mg/día o 20 mg/día de atorvastatina) o en dosis máximas (10 mg/día de ezetimibe, 40 mg/día de simvastatina y 40 mg/día de atorvastatina). El punto final de evaluación fue el porcentaje de reducción de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc [*low-density lipoprotein cholesterol*]) mientras que el secundario estimó la proporción de pacientes que finalizaron el estudio con niveles de LDLc inferiores a 70 mg/dl.

## Resultados

Los pacientes que recibieron 10 mg/día de ezetimibe y 20 mg/día de simvastatina mostraron una reducción en los niveles de LDLc (-53.6%; intervalo de confianza del 95% [IC]: -55.4% a -51.8%) significativamente mayor que aquellos tratados con 10 mg/día (-38.3%; IC: -40.1% a -36.5%; p ( 0.001) o 20 mg/día de atorvastatina (-44.6%; IC: -46.4% a -42.8%). La disminución también fue superior con las dosis máximas en el grupo que recibió la terapia combinada (-57.6%; IC: 59.4-55.8%) en comparación con aquel tratado con monoterapia (-50.9%; IC: -52.7% a -49.1%; p ( 0.001). Además, el ezetimibe más simvastatina mostró mayor efectividad que atorvastatina para alcanzar valores de LDLc menores de 70 mg/dl (p ( 0.001 para la comparación de todas las dosis probadas). Al comparar con otras variables se observó que ezetimibe en combinación con simvastatina brindó mejores resultados que atorvastatina (p ( 0.001) respecto del colesterol total y el colesterol asociado y no asociado a lipoproteínas de alta densidad. El esquema de 10 mg/día de ezetimibe junto con 20 mg/día de simvastatina redujo los niveles de la proteína C reactiva de alta sensibilidad y la concentración de triglicéridos en una proporción significativamente mayor que 10 mg/día de atorvastatina (p = 0.02). Estos últimos parámetros también disminuyeron en mayor proporción en el grupo tratado con la combinación de drogas en dosis máximas en comparación con los pacientes que recibieron 40 mg/día de atorvastatina. La incidencia de efectos adversos fue similar para ambos fármacos e incluyeron alteraciones del tracto gastrointestinal y vesícula, hepatitis y reacciones exantemáticas; según los análisis de laboratorio, se observaron aumentos de las transaminasas y de los niveles de creatinquinasa.

## Conclusión

La combinación de ezetimibe y simvastatina demostró mayores beneficios en el perfil lipídico en comparación con la monoterapia con atorvastatina para pacientes con diabetes tipo 2; esto se verificó tanto con dosis de comienzo habituales como con dosis máximas. En general, concluyen los autores, ambos tratamientos fueron bien tolerados.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuál de las siguientes aseveraciones sobre la comparación entre ezetimibe/simvastatina y atorvastatina es correcta?**

- A. La terapia combinada mejoró el perfil lipídico pero mostró mayor frecuencia de efectos adversos.**
- B. Ezetimibe junto con simvastatina redujo los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad en forma más significativa.**
- C. Las altas dosis de atorvastatina son terapéuticamente equivalentes a los otros fármacos en dosis máxima.**
- D. No se observaron diferencias en los efectos sobre el perfil lipídico.**

**Respuesta Correcta**

---

## ● ACTUALIZACION SOBRE EL SINDROME DE REYE Y LA ASPIRINA

Belfast, Reino Unido

El análisis objetivo del material publicado en los últimos 20 años permite concluir que existe un vínculo estrecho entre el síndrome de Reyé y la ingestión de aspirina durante el pródromo febril.

Drug Safety 29(12):1111-1121, 0 2006

*Autores:*

Glasgow JFT

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

*Título original:*

Reye's Syndrome: The Case for a Causal Link with Aspirin

*Título en castellano:*

Síndrome de Reyé. Análisis del vínculo causal con la aspirina

### **Introducción**

El síndrome de Reye (SR) es una encefalopatía aguda y grave asociada con disfunción hepática selectiva que afecta a los niños, adolescentes y, algunas veces, a los adultos, que se asoció con el uso de aspirina (ácido acetilsalicílico) en menores de 18 años. La lesión principal reside en la mitocondria, con alteraciones ultraestructurales, histoquímicas y fisiopatológicas. La presentación clínica del SR comienza como cualquier otra infección viral intercurrente con síntomas de tipo gripales, respiratorios de las vías aéreas superiores o gastrointestinales. En los EE.UU. se asoció más específicamente con la gripe (en especial, el virus de la gripe tipo B) y la varicela. Pocos días después se produce un deterioro abrupto, con vómitos profusos y repetidos que parecen marcar el inicio de la encefalopatía; también se encuentran grados variados de alteración de la conciencia. El objetivo de este artículo fue utilizar las pruebas epidemiológicas y experimentales para probar la existencia de un vínculo sólido entre el SR y el uso de aspirina (ácido acetilsalicílico) durante el pródromo febril.

### **SR y aspirina. Pruebas para la existencia de una relación causal. Investigación experimental**

Si bien se requieren diversos factores para la aparición del SR en pacientes susceptibles, la aspirina es ampliamente reconocida como un cofactor esencial que, junto con la infección viral prodrómica/respuesta a las citoquinas, provoca una reacción catabólica masiva. El papel de la aspirina deriva de estudios epidemiológicos y, más recientemente, de investigaciones *in vitro*. Respecto de los primeros, los ensayos descriptivos y analíticos dilucidaron los riesgos principales debidos a la aspirina. Los estudios iniciales al respecto correspondieron a investigaciones sobre series de casos y controles realizadas en los EE.UU. entre 1978 y 1987. Los 6 ensayos efectuados demostraron mayor riesgo significativo entre el empleo de salicilatos (específicamente aspirina en 4 estudios) durante la enfermedad prodrómica y brindaron las pruebas iniciales de los peligros de la terapia con aspirina en una enfermedad febril.

En 20 años de vigilancia en el Reino Unido e Irlanda (1981-2001) se informaron 632 casos de SR, de los cuales 450 fueron confirmados; además, se produjeron 239 (53%) muertes. Los criterios diagnósticos utilizados para los estudios de vigilancia en el Reino Unido e Irlanda (datos obtenidos de pacientes < 16 años) fueron muy inespecíficos y consistieron en encefalopatía no inflamatoria e inexplicada, asociada con niveles elevados 3 veces del límite superior normal de aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa séricas, amonio plasmático o infiltración grasa

hepática microvesicular y panlobular. En un porcentaje de los pacientes con diagnóstico inicial de SR (12%) luego se demostró que presentaban un trastorno metabólico hereditario como defectos enzimáticos únicos en la beta-oxidación o el ciclo de la urea.

Si bien algunos de los datos epidemiológicos indicaron una asociación entre el SR y la aspirina, las pruebas actuales sugieren una causalidad real congruente y específica, sólida y temporal. Los 6 estudios de casos y controles y el *British Risk Factor Study* demostraron una asociación significativa entre el SR y la ingesta de aspirina durante los síntomas prodrómicos (congruencia). Sin embargo, otros 2 ensayos (uno australiano y el otro japonés) no mostraron esta asociación, aunque han recibido críticas respecto de determinados aspectos metodológicos. Otra prueba final proviene del hallazgo de mayor riesgo de SR entre los niños con tratamiento a largo plazo con salicilatos para las enfermedades del tejido conectivo. Todos los ensayos epidemiológicos y analíticos mostraron asociaciones altamente significativas entre la exposición a la aspirina y el SR (relación sólida). Otros agentes exógenos se correlacionaron con enfermedades tipo Reye como el ácido valproico, la aflatoxina en Tailandia, *bongkrekate* en Indonesia, aceite de margosa en el sudeste asiático, fruto *ackee* en Jamaica, *hopentanate* en Japón e insecticidas en Canadá. No obstante, estos agentes no demostraron una asociación significativa con el SR en un estudio de casos y controles.

En cuanto a la asociación específica de la aspirina con el SR, de los resultados de diversos estudios analíticos se desprende que un porcentaje de los pacientes con este síndrome presentaron la enfermedad sin haber recibido aspirina. Sin embargo, es posible que el porcentaje de individuos sin exposición a la aspirina no haya tenido SR sino alguno de los trastornos metabólicos hereditarios u otra enfermedad semejante. Es probable que el SR comprenda trastornos heterogéneos que pueden dividirse en 2 grupos: uno denominado SR idiopático (el tipo estadounidense clásico de los casos de niños de mayor edad con pródromo respiratorio o varicela, vómitos profusos y encefalopatía) y el segundo, una combinación de enfermedades que comprende trastornos metabólicos hereditarios que semejan el SR en niños de menor edad en los que es poco probable que la aspirina cumpla un papel desencadenante de los episodios encefalopáticos.

En cuanto a la relación dosis-respuesta, hay pruebas que indican que la gravedad de la enfermedad se relaciona con la dosis de aspirina, aunque parece observarse mayor riesgo significativo de SR aun con bajas dosis (< 45 mg/kg). Si bien se verificó un efecto dosis-respuesta en presencia de una infección viral, ninguna dosis de aspirina puede considerarse segura. La ausencia de una relación dosis-respuesta congruente no es incompatible con el concepto de que la aspirina es el factor causal en el SR si su papel es idiosincrásico, adyuvante o un cofactor para la susceptibilidad innata. Los estudios de casos y controles estadounidenses evaluaron con detenimiento la asociación temporal para demostrar en cada caso que la aspirina fue administrada antes del inicio de la encefalopatía (definida como el comienzo de los vómitos o ciertos síntomas neurológicos). Si bien este concepto es epidemiológicamente riguroso, puede no ser necesario, dado que es posible que la aspirina cumpla un papel exacerbatorio, más que promotor, en la etiología. Además, la aspirina parece actuar como un cofactor en individuos susceptibles. No hay ningún trabajo publicado que haya contradicho estas conclusiones, ampliamente aceptadas. Desde que los gobiernos incluyeron advertencias en los envases de las formulaciones que contienen aspirina se produjo una disminución notable en los casos de SR en todo el mundo. Diversos ensayos en los EE.UU. demostraron que la prescripción de aspirina, su compra y el uso como antipirético en la población pediátrica disminuyó considerablemente desde 1981 y, al mismo tiempo, la incidencia anual de SR también se redujo. Esta disminución fue paralela al incremento considerable de publicaciones médicas y legales que mencionaron la relación con la aspirina desde 1980.

El autor concluye, de acuerdo con los datos analizados y publicados en los últimos 20 años, que existe un vínculo altamente sugerente entre el uso de aspirina en el período prodrómico y el SR que es congruente, sólido y específico; desde la introducción de las advertencias sobre el uso de aspirina en los envases, señala, sólo se produjeron casos ocasionales, a pesar de la evaluación continua.

Las investigaciones experimentales muestran que es posible la existencia de una plausibilidad biológica para el vínculo entre el SR y la aspirina. Estos experimentos están relacionados con los estudios sobre la beta-oxidación (cetogénesis) con palmitato tritriado en los fibroblastos cutáneos recuperados de pacientes con SR y controles sanos. El salicilato, metabolito principal de la aspirina, se metaboliza en la mitocondria a hidroxipurato y gentisato. El salicilato inhibe la beta-oxidación de

los ácidos grasos de cadena larga y media en las mitocondrias hepáticas de los roedores y disminuye la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga en los hepatocitos de la rata y en los modelos *in vivo* con ratones. El efecto de la beta-oxidación inhibe la gluconeogénesis controlada por lactato. Además, los metabolitos de la aspirina tienen similitudes estructurales con las porciones aciladas del sustrato y los productos de la actividad de la 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de la vía de la beta-oxidación. Algunos ensayos recientes realizados *in vitro* precisaron el sitio de acción de la droga sobre la enzima hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (HADCL) y, aun en concentraciones terapéuticas, la oxidación se encuentra alterada en los fibroblastos cultivados de pacientes recuperados del SR, algo bastante improbable en las células de los controles sanos. La concentración de salicilatos menor de 5 mmol/l es un inhibidor más efectivo en las células de pacientes con SR que en las de los controles, aunque en estos últimos, el hidroxipurato y el gentisato fueron más inhibitorios que el salicilato. El objetivo de la inhibición es la HADCL, parte de la enzima trifuncional mitocondrial (ETM) del sistema de beta-oxidación. Las células de los pacientes con SR fueron significativamente más sensibles a la inhibición de la beta-oxidación por parte del salicilato a concentraciones plasmáticas dentro del rango terapéutico que las del grupo control. En las células de los controles (a 1 mmol/l de salicilato) se observó estimulación significativa de la oxidación del palmitato, un efecto opuesto al encontrado en las células de los pacientes con SR. Los salicilatos desacoplan la beta-oxidación de la fosforilación y sus efectos estimulatorios sobre las células del grupo control pueden deberse a la presencia de una proteína desacopladora. Por el contrario, en las células de los pacientes con SR, es posible que el salicilato no desacople la fosforilación oxidativa debido a la ausencia del blanco proteico específico. Esta sensibilidad innata se expresa ampliamente en los tejidos corporales y puede explicar la acción de la aspirina sobre el sistema enzimático ETM-HADLC que, en presencia de una infección viral, puede precipitar la encefalopatía.

### **Conclusión**

Hay pruebas sustanciales acerca de la existencia de un vínculo sólido entre el uso de aspirina durante el pródromo febril y el SR clásico que va más allá de una mera asociación epidemiológica. En células humanas intactas se ha demostrado una plausibilidad biológica para el papel de la aspirina y sus metabolitos como inhibidores significativos de la HADCL en la función mitocondrial, aun con bajas concentraciones. Esta inhibición quizá contribuya a la insuficiencia de la organela, la disfunción bioquímica clave en el SR. Esto se produce en pacientes con una diferencia innata, pero demostrable, en el metabolismo intermedio para los efectos de la droga a niveles terapéuticos que, durante el ataque viral, actúan como cofactor en la precipitación del síndrome clásico. Es esencial mantener la vigilancia pública y profesional, en especial debido a que los riesgos de epidemias de gripe se incrementaron recientemente. El objetivo, concluye el autor, es asegurar que el SR no vuelva a ser una causa importante de mortalidad y morbilidad.



## Autoevaluación de Lectura

---

**En las investigaciones realizadas in vitro ¿qué efectos tuvo el salicilato sobre la beta oxidación en las células de los pacientes con síndrome de Reyé comparado con las de un grupo control?**

- A. Inhibición no significativa.
- B. Inhibición significativa.
- C. Estimulación significativa.
- D. Estimulación no significativa.

**Respuesta Correcta**

---

## ● LOS UROLOGOS QUE INTERPRETAN LA DENSITOMETRIA OSEA CONTROLAN MEJOR LOS TRATAMIENTOS HORMONALES

Barcelona, España

Los pacientes con cánceres prostáticos tratados con supresión estrogénica pueden adquirir trastornos derivados de la descalcificación de los huesos. La densitometría ósea es el procedimiento adecuado para predecir el riesgo de fracturas por osteoporosis.

Archivos Españoles de Urología 59(10):1031-1040, Dic 2006

*Autores:*

Planas J, Morote J

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

*Título original:*

La Densitometría Osea: un Nuevo Método Diagnóstico para el Urólogo

*Título en castellano:*

La Densitometría Osea: un Nuevo Método Diagnóstico para el Urólogo

### **Introducción**

Según los autores, el tratamiento estándar del cáncer de próstata (CP) diseminado consiste en la castración, quirúrgica o farmacológica, y la consecuencia inmediata es la supresión androgénica (SA). Reconocen que actualmente la misma indicación se ha extendido a los tumores localmente avanzados y a aquellos que experimentaron una recaída bioquímica. Sin embargo, alertan sobre los riesgos de este tratamiento, en especial los efectos secundarios del hipogonadismo, entre los que se cuentan la reabsorción ósea y la consiguiente osteoporosis (OP), cuya principal consecuencia es la propensión a las fracturas y, en caso de que éstas se produzcan, una disminución de la supervivencia. Debe destacarse que muchos de los pacientes que pueden recibir este tratamiento, ya presentan valores bajos de densidad mineral ósea (DMO), y que los pacientes portadores de CP presentan OP en proporciones que varían entre 5% y 40% y, por lo tanto, el hipogonadismo tendrá mayor repercusión.

Los urólogos deberían emplear recursos diagnósticos para medir la DMO antes de prescribir

tratamientos que pudieran afectarla. Sobre la base de los conocimientos y recursos disponibles en la actualidad al alcance de los médicos, los autores desarrollaron los contenidos de este artículo científico.

### **Osteoporosis**

Se define como OP a la alteración esquelética en la cual la resistencia del hueso está disminuida (vale decir reducción de la DMO y de la calidad del hueso) en grado tal que el portador muestra propensión a sufrir fracturas.

El hueso está formado por mineral, particularmente hidroxapatita de calcio, que se combina con colágeno tipo 1 y diversas proteínas que, en conjunto, conforman la matriz.

El esqueleto está constituido por el hueso trabecular de la pelvis y los cuerpos vertebrales (20% de la masa ósea y de metabolismo más activo) y el cortical ubicado en los huesos largos.

El calcio óseo absorbe la energía radiante de los rayos X, y la magnitud de esta absorción condiciona la radiopacidad de un hueso. La DMO se calcula mediante la división entre el contenido mineral óseo y el área o el volumen de un hueso, y es directamente proporcional a la fuerza que es necesario aplicar a un hueso para producir su ruptura.

La calidad ósea es la resultante de la suma de los siguientes factores: arquitectura, recambio del hueso, daño óseo acumulado en forma de microfracturas y mineralización. Como la masa de hueso de un organismo no se puede medir, se emplea la DMO como indicador de la resistencia ósea y como estimación inversamente proporcional al riesgo de fracturas.

La DMO es la concentración de mineral del hueso por determinada área. La densitometría es el procedimiento de medida que cuantifica la atenuación que sufren los rayos X o los fotones de rayos gamma al atravesar los tejidos. El resultado se expresa en valores comparativos con los que se consideran normales. El tejido analizado no es solamente el de los huesos sino el de las estructuras circundantes y la médula, por lo cual existe un sesgo, sólo corregible si se excluyeran de las mediciones los tejidos que no fueran óseos.

La terminología que se emplea en las mediciones de la densidad del hueso incluyen el puntaje T, que es el número de desviaciones estándar (DE) por encima o por debajo de la DMO media, y el puntaje Z, que es el número de DE por encima o por debajo de la media en sujetos de la misma edad. Como la DMO desciende con la edad, los puntajes T suelen ser inferiores a los Z a los 40 años y aumentan a medida que avanza la edad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la OP es la disminución de la DMO por debajo de -2.5 DE. Esta definición puede ser válida para las mujeres, pero de dudosa aplicabilidad para varones, por lo cual se les tiende a aplicar la definición en relación con la edad y el tipo de puntaje. Por ejemplo se considera que un varón está afectado por OP si tiene un puntaje T menor de 2.5 en pacientes mayores de 65 años, un puntaje T menor de 2.5 en personas entre 50 y 64 años y menor de 2 en aquellos de menos de 50 años.

La DMO sirve para identificar pacientes con bajo contenido mineral óseo y para el seguimiento de la OP confirmada que se encuentra en curso de tratamiento. Los procedimientos para medir la DMO deben ser precisos y brindar el valor exacto en el momento de la determinación para que, al ser comparada con mediciones posteriores, se pueda establecer verdaderamente la progresión o regresión de la enfermedad mientras se suministra el tratamiento.

El 80% del peso esquelético corresponde al hueso cortical o compacto y el 20% restante al trabecular o poroso, cuya actividad metabólica es 3 a 10 veces superior al del primer tipo y, en consecuencia, las mediciones en el trabecular son más útiles a los efectos de evaluar una terapéutica o los cambios del contenido mineral de un mismo hueso. Si bien la parte distal del radio contiene 80% de hueso trabecular, al tener forma irregular las mediciones son dificultosas. En consecuencia, se prefiere tomar la medida del tercio distal del radio que también contiene una proporción significativa de hueso trabecular (25%).

Para medir la DMO se emplean la absorciometría fotónica simple, la absorciometría fotónica dual, la absorciometría radiográfica, la absorciometría radiológica simple, la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), la tomografía computarizada cuantitativa y la densitometría por ultrasonido.

La absorciometría fotónica simple fue la primera técnica empleada. Un fotón proveniente del isótopo 125 del Iodo radiactivo atraviesa el hueso periférico, pero es imposible separar la atenuación que producen los tejidos blandos y, en consecuencia, se puede utilizar para examinar huesos en los que esos tejidos tienen escasa participación relativa en el campo investigado, por ejemplo el calcáneo o el radio.

La absorciometría fotónica dual emplea 2 fotones provenientes del radioisótopo Gd153. Si bien es más precisa que la anterior, ha caído en desuso debido al perfeccionamiento de técnicas que brindan resultados más exactos.

La DEXA emplea la emisión de 2 haces provenientes de fuentes de rayos X, cuyo principal atributo favorable es la posibilidad de corregir la atenuación producida por los tejidos blandos. Permite la exploración de la cadera, la columna, el antebrazo y la totalidad del esqueleto. Las medidas de la cadera y del cuello femoral son buenos predictores no solamente del riesgo de fractura de cadera sino de fracturas en otras partes del esqueleto. Los aparatos con brazos rotatorios en C permiten medir la densidad en varias proyecciones del espacio. Se afirma que en incidencia lateral, los resultados son más precisos que en la posteroanterior. El equipamiento que se emplea en la actualidad tiene alta precisión y repetibilidad, pero es de gran volumen y elevado costo, a la vez que requiere personal muy especializado para su manejo adecuado. Los aparatos para densitometría periférica son más pequeños, emiten menos radiación y pueden ser manejados por personal con menos preparación técnica. Con éstos se mide la densidad en el calcáneo y la parte distal del radio. Sin embargo, la capacidad para predecir fracturas de cadera es menor que la DEXA.

La tomografía computarizada cuantitativa mide la DMO a nivel axial y periférico en el antebrazo. Es la única que ofrece una medida tridimensional volumétrica y con capacidad para diferenciar el hueso cortical del trabecular. Es muy útil para predecir fracturas de la columna vertebral. Los inconvenientes principales del método son el costo elevado y la gran emisión de radiaciones.

La ultrasonografía se emplea para mediciones a nivel del hueso calcáneo. Se determina la atenuación de los ultrasonidos en banda ancha (densitometría por ultrasonido) a través del hueso y, de este modo, indirectamente su densidad. Con los mismos instrumentos también se puede medir la velocidad del sonido y si se combinan ambas determinaciones se obtiene el índice ecográfico cuantitativo, que aporta información sobre elasticidad, estructura y geometría de los huesos examinados. Al no emplearse radiaciones ionizantes, la ultrasonografía es una técnica ventajosa por los menores efectos deletéreos sobre el organismo.

### **Discusión**

La utilidad principal que presta la medición de la DMO es la predicción del riesgo de fracturas. Las que se deben a OP se suelen localizar en la parte distal del antebrazo, en las vértebras, las costillas y la cadera. El riesgo aumenta a medida que disminuye la DMO, en 1.5 a 3 veces por cada DE. Este tipo de evaluación es genérica, pero no es capaz de predecir si un paciente en particular necesariamente presentará una fractura o si se librará de tenerla. Es que, además, intervienen otros factores como los hereditarios, hormonales, el sedentarismo, bajo peso corporal, la pérdida de peso, el tabaquismo y las deficiencias vitamínicas.

La elección del tipo de densitómetro a emplear con preferencia en cada caso depende de cuál es la región que se debe evaluar. Los densitómetros periféricos son más pequeños, menos onerosos, más rápidos y pueden manejarlos personas con menor especialización. Son fiables y tienen verdadera capacidad predictiva de fracturas. En cambio, cuando se trata de explorar la cadera o la columna lumbar, la correlación de los resultados con la verdadera medida de la DMO no es muy alta. Por estas razones, se prefiere indicar el empleo de densitómetros periféricos para pesquisas y extraer, de la población estudiada, los pacientes con resultados patológicos que deben ser examinados con aparatos de densitometría axial.

La DEXA de cadera y columna tiene la ventaja de permitir el estudio y la obtención de valores precisos de las áreas con mayor incidencia de fracturas, que son las que se quieren evitar.

En los pacientes con cáncer de próstata sometidos a SA se encontró que la pérdida ósea secundaria al tratamiento hormonal era más importante a nivel del radio.

### **Conclusiones**

La medida de la DMO a nivel de la cadera es el mejor predictor de fractura de los huesos de esa región. La determinación puede ser de utilidad en personas mayores de 65 años, porque a partir de esa edad aumenta el riesgo.

La medida de la DMO en columna es más sensible a los cambios debidos a los corticoides, por lo que es un recurso de especial utilidad para controlar tratamientos de este tipo, que influyen en el metabolismo del hueso trabecular.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuál de los siguientes tratamientos para el cáncer de próstata puede dar lugar a fracturas patológicas de cadera o columna?**

- A. La braquiterapia intersticial.
- B. La prostatectomía radical.
- C. La hormonoterapia (supresión androgénica).
- D. La radioterapia tridimensional conformada.

### Respuesta Correcta

---

## ● UTILIDAD DE LA TERAPIA COMBINADA CON DELAPRIL E INDAPAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION

Parma, Italia

La terapia combinada antihipertensiva es recomendable debido a que la monoterapia inicial no es útil en la mayoría de los casos. La combinación fija de delapril e indapamida es una opción eficaz y bien tolerada.

Clinical Drug Investigation 27(6):367-380, 0 2007

*Autores:*

Cavaliere L, Cremonesi G

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

Promedica Srl

*Título original:*

Delapril plus Indapamide: A Review of the Combination in the Treatment of Hypertension

*Título en castellano:*

Combinación entre Delapril e Indapamida. Revisión de su Uso para el Tratamiento de la Hipertensión

### **Introducción y objetivos**

A pesar de los progresos en su diagnóstico y tratamiento, la hipertensión arterial aún es una de las principales causas de morbilidad cardiovascular. Además, una cantidad significativa de pacientes hipertensos no reciben tratamiento adecuado. De acuerdo con lo observado en los últimos años, en el 50% de los casos la monoterapia no es apropiada para controlar esta alteración; por lo tanto, es importante combinar 2 o más fármacos de diferentes clases. Además, se considera que los valores deseados de tensión arterial deben ser más bajos que los que se recomendaban para disminuir la morbilidad. En los pacientes hipertensos con riesgo bajo a intermedio, la tensión arterial sistólica y diastólica debería ser inferior a 140 y 90 mm Hg, respectivamente. En los casos más complicados, los valores recomendados deben ser inferiores a 130 y 80 mm Hg. En general, en los sujetos mayores de 55 años, cuando se alcanzan los valores

deseados de tensión arterial sistólica también se alcanzan los de tensión arterial diastólica. Se prefieren los tratamientos antihipertensivos que permiten llegar a esos objetivos con la menor dosis posible.

Existen diferentes combinaciones fijas para el tratamiento de la hipertensión arterial. Sus ventajas consisten en la comodidad del paciente y el aumento de la adhesión al tratamiento. Esto es importante, dado que muchos pacientes presentan comorbilidades y requieren múltiples fármacos. Además, la administración de dosis bajas de ambos fármacos permite disminuir los efectos adversos. En general, las combinaciones incluyen un diurético. La combinación entre un diurético y un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) es muy eficaz, ya que tienen mecanismos de acción diferente, lo cual determina un efecto aditivo. La combinación fija entre el delapril y la indapamida fue evaluada en forma exhaustiva y tendría tolerabilidad y eficacia adecuadas. El objetivo del presente artículo fue evaluar la farmacología, la eficacia clínica y la seguridad de esa combinación para el tratamiento de la hipertensión arterial.

### **Tratamiento combinado de la hipertensión**

De acuerdo con las recomendaciones internacionales actuales, en la mayoría de los casos son necesarios 2 o más agentes antihipertensivos para alcanzar los valores deseados de tensión arterial. Si bien el inicio del tratamiento con más de un fármaco puede exponer al paciente a un agente innecesario, esta estrategia aumenta la probabilidad de obtener resultados favorables debido a la presencia de mecanismos antihipertensivos diferentes. Además, la combinación fija de 2 agentes con diferentes mecanismos de acción permite disminuir la incidencia y la magnitud de los efectos adversos. En general, se incluye un diurético combinado con un IECA, un antagonista del receptor de la angiotensina II tipo 1, un antagonista beta-adrenérgico, un agente de acción central u otro diurético. Otra combinación posible incluye un IECA y un antagonista de los canales del calcio.

#### *Combinación entre un IECA y un diurético*

La combinación entre un IECA y un diurético se considera eficaz y racional para el tratamiento de la hipertensión arterial, con índices de respuesta superiores al 80%. Esto se debería al efecto farmacodinámico aditivo de 2 fármacos con mecanismos de acción diferentes. No obstante, también se sugirió que los diuréticos potenciarían el efecto antihipertensivo de los IECA. El mecanismo involucrado en la potenciación sería la estimulación del sistema renina-angiotensina por la hiponatremia resultante de la acción de los diuréticos. Asimismo, los IECA inhibirían la activación de ese sistema provocada por los diuréticos y aumentarían el efecto antihipertensivo de estos últimos. De acuerdo con los resultados de un estudio clínico, la combinación de ambos tipos de fármacos provoca un efecto antihipertensivo superior en comparación con lo observado con cada agente por separado. Otro aspecto importante de la combinación reside en que los IECA bloquean la síntesis de angiotensina II, con lo cual disminuye el efecto antihipertensivo de los diuréticos. Esto permite que el IECA provoque un efecto antihipertensivo máximo. Por último, debido a que la dosis de cada fármaco necesaria para disminuir la tensión arterial es menor que la empleada en la monoterapia, la tolerabilidad de la combinación es adecuada.

### **Farmacología de la indapamida y del delapril**

#### *Indapamida*

La indapamida es un diurético con un efecto proporcional a la dosis que actúa mediante la inhibición del cotransporte de sodio y cloro en el túbulo contorneado distal. Asimismo, tiene efectos vasculares directos, ya que modifica la reactividad vascular y es antagonista cálcico. Se sugirió que tendría un efecto protector sobre el sistema cardiovascular mediado por la estimulación de la actividad vasodilatadora y antitrombótica de las prostaglandinas. Además, neutralizaría los radicales libres y disminuiría la reactividad vasoconstrictora dependiente del endotelio.

La actividad diurética significativa y constante se advierte con la administración de 2.5 mg/día. El efecto antihipertensivo se observaría al administrar 1 a 2.5 mg/día del fármaco y el aumento de la dosis no brindaría un beneficio adicional. Es decir, el efecto antihipertensivo es independiente, se observa a dosis menores que el efecto diurético y resulta de la acción vascular directa del fármaco. Esto permite disminuir la probabilidad de efectos adversos cardíacos y renales relacionados con el efecto diurético, lo cual representa una ventaja en comparación con las tiazidas. La indapamida también tiene efectos natriuréticos y, en dosis mayores, caluréticos, lo cual permite aumentar la

excreción de sodio sin provocar hipopotasemia; también tiene efectos protectores cardíacos y renales. Esto incluye la reversión de la hipertrofia ventricular y de la microalbuminuria. De acuerdo con lo observado en animales de laboratorio y en estudios *in vitro*, la indapamida disminuye la incidencia de accidente cerebrovascular, previene la esclerosis renal y tiene efectos antiateroscleróticos.

Al administrar dosis subdiuréticas necesarias para disminuir la tensión arterial, la incidencia de efectos adversos metabólicos es menor en comparación con los asociados con la administración de tiazidas. La disminución de los niveles de potasio es pequeña, en tanto que la afectación del metabolismo glucídico no es significativa. La probabilidad de dislipidemia o hiperuricemia es baja al administrar dosis antihipertensivas. Este fármaco sería de utilidad para tratar a los pacientes hipertensos que además presentan diabetes, gota o hiperlipidemia. Otras acciones beneficiosas de la indapamida abarcan el control de la calciuria en pacientes con nefrolitiasis recurrente e hipercalciuria y la osteoprotección.

#### *Delapril*

El delapril es un IECA más lipofílico que el enalapril y el captopril, lo cual aumentaría el efecto inhibitorio sobre la enzima convertidora de la angiotensina en los diferentes tejidos. Además, sería más potente que otros IECA. La administración de 30 mg/día logra una disminución leve de la tensión arterial durante 24 horas.

### **Farmacocinética de la indapamida y del delapril**

#### *Indapamida*

Se absorbe con rapidez por vía oral y su biodisponibilidad no es afectada por los alimentos. Al administrar la combinación fija de 30 mg de delapril y 2.5 mg de indapamida, la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) se obtiene dentro de las 2 horas de la toma. El fármaco se une a las proteínas plasmáticas un 76%. Además, se une a los eritrocitos, pero su distribución se encuentra determinada por la unión a las proteínas. La eliminación es bifásica y la vida media de eliminación llega a las 16 horas al administrar el fármaco solo y a las 14 horas al administrar la combinación fija con delapril. Su metabolismo es amplio y el 70% de los metabolitos se excretan por vía urinaria. La combinación con delapril no afecta la farmacocinética de este último de un modo relevante. Asimismo, la coadministración reiterada no afecta la farmacocinética de la indapamida.

#### *Delapril*

Se absorbe con rapidez luego de su administración oral y es metabolizado ampliamente. Su absorción no se afecta por los alimentos. Los metabolitos del delapril son el delaprilato, el M-2 y el M-3. Luego de la administración de dosis únicas de 30 mg, la  $C_{m\acute{a}x}$  del delaprilato y del M-3 se alcanza a las 1.2 y 1.6 horas, respectivamente. Las vidas medias de estos metabolitos son cortas y varían entre 1.3 y 1.4 horas. El 56% de la dosis se excreta por vía urinaria. Este agente tiene efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la indapamida.

### **Interacciones farmacológicas: indapamida y delapril**

La mayoría de las interacciones son las que aparecerían con cada fármaco por separado.

#### *Indapamida*

Los diuréticos pueden provocar disminución de los niveles de potasio y magnesio. Esto puede exacerbarse al combinar el tratamiento con corticoides, corticotrofina, anfotericina B o carbenoxolona. Las alteraciones electrolíticas pueden predisponer a la aparición de arritmias inducidas por digoxina o digitoxina. En esos casos será necesario el control y la corrección de los niveles plasmáticos de potasio y magnesio. La combinación de indapamida y delapril en pacientes que consumen barbitúricos, opioides o alcohol puede provocar hipotensión ortostática.

#### *Delapril*

Los antiácidos pueden disminuir la absorción del delapril. Los IECA pueden aumentar la concentración de litio y provocar neurotoxicidad. En consecuencia, se recomienda el control cuidadoso de la litemia. Los IECA también pueden aumentar la concentración de hipoglucemiantes y provocar hipoglucemia, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento o en pacientes con insuficiencia renal. Los anestésicos pueden tener un efecto hipotensor aditivo al de los IECA,

en tanto que los salicilatos pueden disminuir el efecto hipotensor. En estos casos será necesaria una vigilancia cercana.

### **Eficacia clínica de la terapia combinada con indapamida y delapril**

#### *Efecto antihipertensivo*

De acuerdo con los resultados de los estudios clínicos efectuados en pacientes con hipertensión leve a moderada, la combinación es más eficaz que el placebo y que la administración de cada fármaco por separado. Además, el efecto se sostiene durante 24 horas y el perfil de tensión arterial circadiano no se altera. El efecto hipotensor máximo se observa dentro de las primeras 2 a 4 semanas de tratamiento y se mantiene a largo plazo. En general, la disminución de la tensión arterial luego de las 2 a 4 semanas de tratamiento no es significativa. La mayor eficacia se observó al administrar 30 mg de delapril y 2.5 mg de indapamida. La combinación de delapril e indapamida sería significativamente superior a la combinación de captopril e hidroclorotiazida en cuanto a la respuesta al tratamiento.

#### *Protección de órgano blanco*

Ambos fármacos tienen efectos renoprotectores. La indapamida disminuye la tensión arterial y aumenta la depuración de creatinina en pacientes con insuficiencia renal e hipertensión moderada. En cambio, la hidroclorotiazida disminuye la depuración de creatinina. Es decir, a diferencia de otros diuréticos, la indapamida sería eficaz para el tratamiento de los pacientes hipertensos. La combinación de delapril e indapamida también aumenta el índice de filtración glomerular, lo cual mejora la función renal. Esto hace que la combinación sea adecuada para tratar a los pacientes con insuficiencia renal, incluso a los ancianos.

Los IECA son recomendados para los pacientes con nefropatía o enfermedades cardíacas. La combinación de delapril e indapamida tiene propiedades cardioprotectoras, como el aumento de la fracción de eyección, la disminución del grosor ventricular y del estrés de fin de sístole, entre otros efectos. La combinación de IECA y diuréticos también es recomendada para tratar la hipertensión en pacientes con enfermedad cerebrovascular. Se informó una disminución del riesgo de accidente cerebrovascular. Aún debe evaluarse la acción específica del delapril y la indapamida. En un estudio efectuado en un modelo animal se concluyó que la combinación de dosis bajas de un IECA y un diurético puede proteger ante la aparición de proteinuria. Asimismo, se informó que la combinación de delapril e indapamida puede limitar la fibrosis aórtica, hallazgo indicador de remodelamiento vascular asociado con la hipertensión.

### **Tolerabilidad**

Los efectos adversos de la combinación de delapril e indapamida son los correspondientes a cada agente por separado. No obstante, el delapril induce hiperpotasemia y la indapamida, hipopotasemia, con lo cual los efectos se anulan entre sí. El tratamiento combinado sería mejor tolerado que la monoterapia con las dosis recomendadas de uno de los fármacos porque el efecto aditivo permite administrar dosis bajas. El delapril es mejor tolerado en comparación con el resto de los IECA respecto de la respuesta a las pruebas de estimulación de la tos. Esto se debería a que produce una potenciación débil de la bradicinina; es decir, causa tos con menor frecuencia que el resto de los IECA. No se observaron efectos adversos significativos cardíacos ni alteraciones de los parámetros de laboratorio.

### **Posología y administración**

La combinación de 30 mg de delapril y 2.5 mg de indapamida es eficaz y bien tolerada. Se recomienda la interrupción de la toma de diuréticos al menos un día antes del inicio del tratamiento. Para la mayoría de los pacientes con hipertensión arterial moderada, la tensión arterial se normaliza al administrar un comprimido, de preferencia por la mañana. En cuanto a los pacientes con valores de tensión arterial diastólica de 90 a 95 mm Hg, se aconseja administrar un comprimido y medio. Se contraindica su administración en caso de hipersensibilidad conocida a alguno de los fármacos, insuficiencia renal grave, estenosis renal grave, insuficiencia hepática grave, embarazo o lactancia y anuria, entre otros. Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal o hepática leve a moderada y en los ancianos con insuficiencia renal. La combinación no está indicada para su uso en pediatría.

## Conclusión

La terapia combinada para los pacientes hipertensos es recomendable debido a que la monoterapia inicial no es útil en la mayoría de los casos. La combinación fija entre el delapril y la indapamida es una opción eficaz y bien tolerada que mejora la adhesión al tratamiento. El delapril tiene una liposolubilidad elevada que lo hace más potente que otros IECA. Además, la indapamida tiene ventajas en los pacientes con afecciones renales en comparación con otros diuréticos. La administración combinada tiene un efecto renoprotector. Los mecanismos de acción de la indapamida y el delapril son diferentes. Esto determina un efecto antihipertensivo aditivo que puede lograrse con dosis relativamente bajas, lo cual favorece la tolerabilidad y permite la administración en pacientes con diabetes, hiperlipidemia o gota. El tratamiento disminuye en forma adecuada la tensión arterial y es al menos tan eficaz como otras combinaciones. Además, puede ayudar a prevenir el accidente cerebrovascular, lo cual lo convierte en una opción interesante para los pacientes con factores de riesgo cerebrovascular.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuál de las siguientes opciones es correcta respecto del tratamiento combinado con indapamida y delapril para los pacientes con hipertensión?**

- A. Los mecanismos de acción de la indapamida y el delapril son similares.*
- B. Estos 2 fármacos tienen un efecto aditivo.*
- C. Deben administrarse dosis relativamente elevadas.*
- D. No se recomienda su uso en pacientes diabéticos.*

### Respuesta Correcta

---

## ● IMPORTANCIA DEL EXAMEN OCULAR EN PACIENTES HIPERTENSOS

Melbourne, Australia

En todo paciente con hipertensión debería realizarse examen oftalmológico con el objetivo de detectar retinopatía hipertensiva u otras complicaciones vasculares. El reconocimiento de estos efectos puede ayudar a adoptar una estrategia abarcadora de esta enfermedad y su daño a órganos blanco.

Lancet 369(9559):425-435, Feb 2007

*Autores:*

Wong T, Mitchell P

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

University of Melbourne

*Título original:*

The Eye in Hypertension

*Título en castellano:*

El Ojo en la Hipertensión



## **Introducción**

En este artículo, los autores resumen la relación entre la hipertensión (HTA) y las alteraciones oculares relacionadas.

## **Efectos oculares directos de la HTA**

La retinopatía hipertensiva abarca los signos retinianos microvasculares relacionados con el incremento de la presión arterial (PA). La fisiopatología de esos signos se puede dividir en etapas: la primera es el vasoespasmo y el incremento del tono vasomotor observado como estrechamiento arteriolar retiniano generalizado; luego, se originan cambios ateroscleróticos crónicos que se manifiestan como áreas de estrechamiento arteriolar, difusas y focales, opacidad de las paredes arteriales (descrita como en alambre de plata o de cobre) y compresión de las vénulas por las arteriolas, en su localización adventicial común (denominada cruces arteriovenosos [AV] patológicos). Si la PA continúa en ascenso, se rompe la barrera hemato-retiniana, lo que se acompaña de la aparición de exudados hemáticos (hemorragias), lipídicos (exudados duros) e isquemia subsiguiente de la capa neuro-fibrosa (conocidos como exudados algodinosos). En los pacientes con HTA grave, el aumento de la presión intercraneal y la isquemia concomitante del nervio óptico puede llevar al edema de la papila (papiledema), en ocasiones denominado HTA grave o maligna o neuropatía óptica hipertensiva.

Los signos clínicos de la retinopatía hipertensiva se clasifican en grados. La retinopatía leve se identifica por signos retinianos-arteriulares como estrechamiento arteriolar generalizado y focal, opacidad de las paredes arteriulares y cruces AV patológicos. En el grado moderado, además de los signos mencionados, se reconocen hemorragias en forma de llama, manchas algodinosas, exudados duros, microaneurismas o su combinación. La retinopatía grave muestra algunos o todos esos signos y también edema de papila.

Los estrechamientos generalizados retinianos-arteriulares y los cruces AV patológicos se relacionan no sólo con los niveles actuales de PA sino también con los medidos en el pasado, lo que sugiere que esos signos son marcadores persistentes de daño hipertensivo crónico. Por el contrario, los estrechamientos arteriulares focales, las hemorragias retinianas, los microaneurismas y las manchas algodinosas se han asociado sólo con el nivel actual de PA, lo que podría representar cambios transitorios de este parámetro. Los estrechamientos retinianos-arteriulares también pueden utilizarse para predecir la evolución futura de HTA en individuos inicialmente clasificados como normotensos.

La retinopatía hipertensiva es considerada una enfermedad marcadora de compromiso vascular sistémico. La hipótesis de su vínculo con el accidente cerebrovascular (ACV) se comunicó en varios estudios anatómicos, fisiológicos e histopatológicos. También se relacionó la retinopatía hipertensiva con el daño cognitivo, las lesiones en la sustancia blanca cerebral identificadas por resonancia, los infartos lacunares, la atrofia cerebral y la mortalidad por ACV.

Si bien la relación entre los estudios que evaluaron la retinopatía hipertensiva y los signos de enfermedad cardíaca fue variable, varios síntomas de retinopatía se han asociado con cardiopatía isquémica y con incidencia de eventos, en hombres y mujeres. Algunos investigadores sugirieron que se puede utilizar la retinopatía hipertensiva moderada para predecir insuficiencia cardíaca congestiva, aun en pacientes sin antecedentes de infarto de miocardio. También se la asoció con otras lesiones de órgano blanco, como microalbuminuria, deterioro renal e hipertrofia ventricular izquierda.

Se ha sugerido que el tratamiento de la HTA puede revertir los cambios observados en la retinopatía; sin embargo, permanece incierto si la regresión de la retinopatía se acompaña de la reducción del riesgo cardiovascular.

## **HTA como factor de riesgo en la enfermedad ocular**

### *Oclusión de la vena central de la retina*

La HTA predispone a la oclusión de la vena central de la retina, una alteración vascular frecuente que compromete la visión. Clínicamente, se caracteriza por venas retinianas dilatadas y tortuosas y

por la presencia de hemorragias, manchas algodinosas y edema de la mácula o de la papila. Estos hallazgos pueden observarse en los 4 cuadrantes (oclusión de la vena central) o sólo en 1 (oclusión de una de las ramas de la vena central de la retina). La oclusión de la vena central de la retina tiene una forma isquémica y otra no isquémica. Los pacientes con oclusión isquémica en general presentan disminución de la agudeza visual y defecto relativo papilar aferente; el pronóstico visual es malo.

Casi todos los estudios importantes han registrado un vínculo estrecho y concordante entre la HTA y el riesgo de oclusión de la vena retiniana. Se comunicó que los pacientes con HTA tienen 5 veces más probabilidades de presentar oclusión de una rama de la vena central de la retina que aquellos sin HTA. La oclusión de la vena central de la retina también se asocia con otros factores oculares de riesgo como diabetes, tabaquismo, arteriopatía carotídea y diversas alteraciones hematológicas. También se la relacionó con ACV, cardiopatía isquémica y mortalidad cardiovascular. Las 2 complicaciones principales abarcan la neovascularización y el edema de la mácula. El esquema de profilaxis con láser no necesariamente evita la neovascularización en la oclusión venosa isquémica y se puede evitar a menos que el paciente presente neovascularización ocular franca. Sin embargo, el tratamiento focal con láser puede ayudar en la prevención de la pérdida de la vista en algunos pacientes con edema macular por oclusión de una rama, pero no parece beneficiar al edema macular asociado con la oclusión de la vena central.

#### *Embolia de la retina*

Son heterogéneas y pueden estar compuestas por cristales de colesterol o fibrina, plaquetas, calcio u otros materiales. Pueden ser únicas o múltiples y observarse en uno o en ambos ojos. Es una afección relativamente frecuente en adultos de 40 años o más. En general, la embolia asintomática es transitoria. Klein y colaboradores señalaron que el 90% de las embolias detectadas en las fotografías iniciales no estaban presentes 5 años después. Los principales factores de riesgo incluyen HTA, diabetes y tabaquismo.

Este proceso tiene 2 consecuencias clínicas importantes: primero, la porción distal de la arteriola ocluida puede estar isquémica y, de este modo, resultar en una oclusión arterial retinal franca; segundo, el paciente con este cuadro muestra mayor riesgo de ACV tomboembólico y enfermedad cardiovascular.

#### *Oclusión de la arteria central de la retina*

Es un evento frecuente en pacientes con HTA, se presenta con pérdida súbita de la visión, indolora y, en general, como una mancha roja. Por el contrario, la oclusión de una rama puede presentarse con defecto en el campo visual y la pérdida de la visión central puede ser leve. Se ha estimado que la incidencia anual de oclusión de la arteria central de la retina es de aproximadamente 1 en 10 000 y, en general, se produce en individuos de 60 a 65 años, si bien otros estudios comunicaron una incidencia menor. Esta enfermedad se asocia con HTA y otros factores de riesgo cardiovasculares, con alteraciones hematológicas y ACV clínico o subclínico. Este trastorno se ha relacionado con incremento del riesgo de enfermedad y mortalidad cardiovascular. En un estudio prospectivo efectuado en 99 pacientes, el riesgo absoluto de muerte se estimó en 8% por año, los eventos coronarios provocaron el 60% de las muertes y el ACV sólo el 3%. En estos pacientes se requiere la realización de estudios cardiovasculares y cerebrovasculares con imágenes carotídeas y cardíacas.

La oclusión arterial se considera una emergencia ocular. Los intentos para restablecer la circulación y preservar la visión incluyen la rápida disolución del émbolo por masaje digital del globo ocular, paracentesis para remover el líquido de la cámara anterior y bajar la presión intraocular y respiración dentro de una bolsa para inducir vasodilatación relacionada con el dióxido de carbono. Todavía no se ha evaluado la efectividad de otras estrategias más intensivas, como fibrinólisis selectiva de la arteria oftálmica.

#### *Macroaneurisma retinal*

Es una afección infrecuente que casi siempre se observa en pacientes con HTA. En el 20% de los casos son bilaterales y en el 10%, múltiples. En general, se detecta por casualidad en pacientes asintomáticos, pero se puede presentar en forma aguda con pérdida de la visión secundaria, hemorragias o exudados. Se ha comunicado la presencia de HTA en hasta el 75% de los pacientes con macroaneurismas. La vista se recupera en forma espontánea con la trombosis del

macroaneurisma y la resolución de la hemorragia y los exudados. Sin embargo, el daño retinal residual del edema macular crónico y los exudados pueden llevar a una reducción persistente de la visión.

#### *Neuropatía óptica isquémica*

Es la neuropatía óptica aguda más frecuente en pacientes de más de 50 años y puede afectar tanto el segmento anterior como el posterior. La neuropatía anterior se detecta en el 90% de los casos y se presenta en forma característica con pérdida súbita de la visión y edema de la papila, que en general está ausente si la neuropatía es posterior. A la vez, la neuropatía anterior se divide en 2 tipos: arterítico y no arterítico. El primero se caracteriza por arteritis temporal de células gigantes y no se asocia con HTA; por el contrario, la forma no arterítica está estrechamente ligada a la HTA y a otros factores de riesgo cardiovascular.

Es poco frecuente la asociación entre neuropatía óptica isquémica anterior y enfermedad carotídea ipsilateral, por lo que la ecografía de rutina no es necesaria. La neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica no tiene tratamiento efectivo conocido.

#### *Retinopatía diabética*

Es la complicación microvascular de la diabetes más específica y una de las principales causas de deterioro visual, en especial en personas laboralmente activas. El aumento de la PA es un factor de riesgo independiente para la aparición inicial de retinopatía y su progresión posterior. El deterioro en la autorregulación vascular de la retina en respuesta al aumento de la PA cumple un papel importante en esta asociación, dado que los pacientes diabéticos con HTA parecen ser menos capaces de regular el flujo circulatorio retinal que aquellos no diabéticos.

Si bien los estudios epidemiológicos que relacionaron la diabetes, la HTA y la retinopatía arrojaron resultados discordantes, posteriormente los estudios clínicos probaron una influencia clara y consistente de la HTA en el inicio y la progresión de la retinopatía diabética. Se ha demostrado que el control de la PA brinda beneficios independientemente de la glucemia. En general, los datos provenientes de estudios epidemiológicos y clínicos apoyan las recomendaciones clínicas que el control de la PA en pacientes con diabetes tipo 2 debería ayudar a evitar la retinopatía y otras complicaciones microvasculares.

#### **Enfermedades oculares en donde la HTA es un factor de riesgo potencial**

Se ha sugerido que la HTA puede incrementar el riesgo potencial de la degeneración macular relacionada con la edad, que es la causa más habitual de deterioro de la visión en pacientes de 65 años o más en los países desarrollados.

Se estima que la HTA sistémica incrementa el riesgo de aparición y progresión del glaucoma, aunque no se sabe si el tratamiento con antihipertensivos puede evitar su progresión, si bien la mejoría en el control de la PA en individuos susceptibles puede ayudar a estabilizarlo.

#### **Conclusiones**

Los autores sostienen que en todo paciente con HTA se debe realizar examen oftalmológico con el objetivo de detectar retinopatía hipertensiva u otras complicaciones vasculares retinianas. Los individuos con retinopatía hipertensiva moderada tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, independientemente de los factores de riesgo estándares.

Si bien determinados estudios sugirieron que la fotografía retiniana sería más precisa que la oftalmoscopia clínica para la detección de signos de retinopatía leve, ningún trabajo comparó las diferentes técnicas de la evaluación retiniana. En ausencia de nueva información se debería continuar con la práctica del fondo de ojo en pacientes hipertensos y se los debe derivar al especialista cuando los hallazgos generan dudas. No existe información que respalde una recomendación que señale que todos los pacientes con HTA deben ser enviados a una consulta oftalmológica de rutina.

De acuerdo con la importante variación en la prevalencia y las consecuencias de la HTA, se necesita la comprensión de los efectos oculares de la PA en diferentes grupos raciales y étnicos. Por último, debe evaluarse si el control intensivo de la PA en pacientes con HTA y enfermedad ocular hipertensiva puede reducir el riesgo de morbilidad visual y sistémica. Por último, concluyen

los autores, el reconocimiento de los efectos oculares de la HTA puede ayudar a los médicos a adoptar una estrategia abarcadora de la HTA y del daño a los órganos blanco.

## Autoevaluación de Lectura

---

**El estrechamiento arteriolar focal es un signo de la retinopatía hipertensiva:**

- A. Leve.
- B. Moderada.
- C. De moderada a grave.
- D. Grave.

**Respuesta Correcta**

---

## **● UN ESTUDIO DE FASE II CON PACLITAXEL Y GEMCITABINA DEMOSTRO EFECTIVIDAD EN PACIENTES CON TUMORES DE CELULAS GERMINALES TRATADOS PREVIAMENTE CON ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA Y TRASPLANTE**

Indianápolis, EE.UU.

En los pacientes con tumores de células germinales que recibieron quimioterapia en altas dosis y un trasplante, pero que presentaron progresión de la neoplasia, la supervivencia libre de enfermedad es posible con un esquema de rescate que incluya paclitaxel y gemcitabina.

Journal of Clinical Oncology 25(5):513-516, Feb 2007

*Autores:*

Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B, Williams SD

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

Indiana University School of Medicine

*Título original:*

Phase II Study of Paclitaxel Plus Gemcitabine Salvage Chemotherapy for Germ Cell Tumors after Progression Following High-Dose Chemotherapy with Tandem Transplant

*Título en castellano:*

Estudio de Fase II de Quimioterapia de Rescate con Paclitaxel más Gemcitabina en la Progresión de Tumores de Células Germinales Tratados con Quimioterapia en Altas Dosis Seguida de Trasplante

### **Introducción**

Usualmente los tumores de células germinales tenían un pronóstico reservado, pero con la inclusión de la quimioterapia combinada con cisplatino, la historia de la enfermedad ha cambiado. Actualmente, hasta el 70% de los pacientes pueden lograr la curación con esta terapia. En aquellos casos en que la enfermedad progresó se han intentado otros esquemas de segunda

línea, entre ellos la quimioterapia con altas dosis seguida de trasplante (QADT) de médula ósea o de células pluripotenciales de sangre periférica, sobre todo en pacientes que presentaron progresión dentro de las 4 semanas de finalizado el esquema con cisplatino. En aquellos sujetos que a pesar de la QADT mostraban progresión de la enfermedad el panorama era desalentador. El paclitaxel y la gemcitabina se evaluaron como tratamientos de única droga en los pacientes con fracaso terapéutico y el porcentaje de respuestas con el primero fue del 11% al 26%; porcentajes similares se encontraron con la gemcitabina, del orden del 19% al 20%. Sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad no fue satisfactoria.

Por lo tanto, se llevó a cabo un estudio de fase I con la combinación de ambas drogas administradas semanalmente durante 3 semanas seguidas de un período de 4 semanas sin tratamiento, en pacientes con tumores sólidos. A partir de este trabajo se definieron las dosis a utilizar en un estudio de fase II, el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), en pacientes con tumores de células germinales. Las dosis establecidas fueron de 100 mg/m<sup>2</sup> para el paclitaxel y de 1 000 mg/m<sup>2</sup> para la gemcitabina. Si bien en dicho trabajo sólo 6 pacientes de 28 lograron una respuesta, 3 de ellos mostraron una respuesta completa y en 2 se observó un período libre de enfermedad prolongado. En esta revisión retrospectiva los autores detallan su experiencia con el esquema combinado de paclitaxel y gemcitabina en pacientes que fracasaron con QADT.

### **Pacientes y métodos**

En la Universidad de Indiana, donde se llevó a cabo el estudio, 184 pacientes recibieron QADT entre febrero de 1996 y diciembre de 2004. En 65 sujetos se observó progresión de la enfermedad y 32 fueron incluidos en el protocolo de fase II de paclitaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) y gemcitabina (1 000 mg/m<sup>2</sup>). Las drogas se administraron por vía intravenosa durante 30 minutos en los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas con un máximo de 6 ciclos. Se utilizó dexametasona, difenhidramina y cimetidina o ranitidina en dosis estándares como premedicación. El recuento de neutrófilos mínimo establecido para el inicio de la quimioterapia fue de 1 500/mm<sup>3</sup> y el de plaquetas de 75 000/mm<sup>3</sup>. De otra forma las dosis sufrían una reducción en los días 8 y 15. La respuesta completa se definió como la desaparición de toda evidencia clínica y radiológica de enfermedad así como la normalización de los niveles séricos de gonadotropina sérica humana y alfa-fetoproteína por un mínimo de 4 semanas. La supervivencia se calculó contando desde el inicio del tratamiento hasta el último control o la muerte del paciente.

### **Resultados**

Se reclutaron 32 pacientes, de los cuales 25 recibieron el esquema combinado de paclitaxel más gemcitabina como tratamiento de tercera línea, 6 como tratamiento de cuarta línea y 1 como quinta línea. Todos presentaban progresión de la enfermedad luego del esquema de QADT. Las toxicidades observadas fueron las previamente descritas, en especial, mielosupresión y neuropatía periférica. Sin embargo, ningún paciente tuvo que interrumpir la terapia debido a la toxicidad ni se registró mortalidad relacionada con el tratamiento. Los autores informan que 6 pacientes obtuvieron una respuesta completa y, de ellos, 4 continuaban libres de enfermedad a los 20, 40, 44 y 57 meses de comenzado el tratamiento, sin que hubieran sido necesarias cirugías de resección. Un quinto paciente continuaba libre de enfermedad a los 63 meses, pero había requerido dos cirugías de resección en dicho lapso. Se observó una remisión parcial de corta duración -2 a 6 meses- en 4 sujetos. Entre los pacientes había una mujer con cáncer de ovario y el resto eran hombres con cáncer testicular.

La supervivencia del grupo completo fue de 8 meses (con un intervalo de confianza de 95%, de 5 a 12 meses, y un rango de 2 a > 63 meses). Los análisis de supervivencia se realizaron con las curvas de Kaplan Meier.

### **Discusión**

Los tumores de células germinales son quimiosensibles y curables en comparación con otros tumores sólidos. La QADT ha sido utilizada en varios centros para el tratamiento del cáncer testicular, tanto como terapia de segunda o de tercera línea. A pesar de los logros de la QADT en los casos de recidivas los tratamientos eran paliativos. Se comenzaron a emplear el paclitaxel y la gemcitabina como drogas únicas y se informaron períodos libres de enfermedad a corto plazo solamente. Entonces en un estudio de fase II se utilizó la combinación de gemcitabina y paclitaxel. Los autores comentan que el esquema combinado de paclitaxel y gemcitabina, no debería generar

esperanzas de un período mayor de remisión que aquellos que se han logrado con paclitaxel, ifosfamida y cisplatino.

Los autores sugieren que el esquema combinado debe ser evaluado también como terapia de primera línea. Y comentan que si bien las dosis deben ser optimizadas, las utilizadas en este estudio han demostrado ser efectivas. A pesar de que la muestra de pacientes fue pequeña y los datos provienen de una institución únicamente, el hecho de observarse períodos libres de enfermedad prolongados debe alentar la realización de nuevos trabajos utilizando este esquema en aquellos casos en que la QADT no resultó suficiente.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Qué dosis de paclitaxel y gemcitabina se utilizan para tratar tumores sólidos?**

- A. 100 mg/m<sup>2</sup> para el paclitaxel y de 1 000 mg/m<sup>2</sup> para gemcitabina.
- B. 100 mg/m<sup>2</sup> para el paclitaxel y de 250 mg/m<sup>2</sup> para gemcitabina.
- C. 1 000 mg/m<sup>2</sup> para gemcitabina y paclitaxel.
- D. Ninguna es correcta.

**Respuesta Correcta**

---

## ● IMPORTANCIA DE LA DETECCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA PLACA Y EL PACIENTE VULNERABLES

Burlington, EE.UU.

Descripción de un método para la detección y el tratamiento de la vulnerabilidad de la placa aterosclerótica que evitaría eventos cardíacos mayores. Si bien los esfuerzos requeridos son considerables, se justifican al tener en cuenta los beneficios que podrían alcanzarse.

Circulation 114(22):2390-2411, Nov 2006

*Autores:*

Waxman S, Ishibashi F, Muller JE

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

*Título original:*

Detection and Treatment of Vulnerable Plaques and Vulnerable Patients

*Título en castellano:*

Detección y Tratamiento de las Placas Vulnerables y los Pacientes Vulnerables

### **Placa vulnerable y paciente vulnerable**

El término placa vulnerable se utiliza para designar una placa con alto riesgo de ruptura que conduce a trombosis. Algunos estudios retrospectivos de autopsia sugirieron que existen varios

tipos histológicos de placa vulnerable. El más común está constituido por un fibroateroma de capa fina (FACF), inflamada, que sería responsable del 60% a 70% de los eventos coronarios; en tanto que el 30% a 40% adicional, en particular en mujeres jóvenes, se produciría en sitios de erosión, ricos en proteoglicanos.

El término paciente vulnerable se introdujo para indicar la probabilidad elevada de presentar un evento coronario. Es probable que este paciente tenga características hematológicas que lo predispongan a la trombosis, miocardio con disposición a generar arritmias y una o más placas vulnerables.

Si predominan las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, los esfuerzos para detectar y tratar las placas vulnerables no producirían un beneficio significativo. La presencia de placas en muchos lechos vasculares, la inflamación difusa observada en el árbol coronario y la aparición de más de una placa con ruptura en muchos pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) confirman la naturaleza sistémica de la enfermedad. Muchos autores opinan que la aterosclerosis es una enfermedad sistémica con manifestaciones locales.

Por otro lado, si los FACF se consideran precursores de las lesiones vulnerables, entonces el riesgo podría ser focal, debido a que los FACF son estructuras locales. En general, los FACF son únicos y cuando existe más de uno es habitual que sean "oligofocales". También se ha observado que el riesgo se concentra en las porciones proximales de las arterias coronarias, en las que las áreas focales con reducido *shear stress* pueden predisponer a la formación de placas vulnerables. Por lo tanto, existe suficiente información que apoya el origen focal del riesgo y sustenta la hipótesis de que el diagnóstico local y el tratamiento de la placa vulnerable pueden ser de utilidad clínica. Son prueba de ello los millones de angioplastias coronarias (AC) o cirugías de revascularización (CR) que se realizan cada año.

El colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc [*low-density lipoprotein cholesterol*]) es fundamental en la génesis de la enfermedad. Por otro lado, la inflamación desempeña un papel importante en la iniciación de la lesión y quizá sea responsable de la activación de la enfermedad en más de una placa o arteria. Los FACF resultan de la relación entre la acumulación de las LDL oxidadas en la pared arterial y la acción de los macrófagos, que están fuertemente influenciados por los linfocitos T.

Los medición de los marcadores plasmáticos de riesgo mejoraría la exactitud provista por la determinación del colesterol y ayudaría en la prevención primaria en la población general al identificar individuos que necesitan más pruebas diagnósticas; también mejorarían la prevención secundaria al guiar el tratamiento de sujetos con cardiopatía isquémica (CI) conocida.

El aumento de la proteína C reactiva (PCR) identifica mayor riesgo de un evento agudo de manera independiente al nivel de LDLc. Otro marcador plasmático asociado con la inflamación, la fosfolipasa A2, es un predictor independiente de eventos cardíacos. Por su parte, el factor nuclear  $\beta$  se encuentra elevado en pacientes con angina inestable. Existe una mutación genética que codifica una proteasa que afecta el nivel plasmático de LDLc y posee efectos marcadamente beneficiosos. Este hallazgo apoya la hipótesis de que los marcadores plasmáticos genéticos mejorarán la identificación de individuos vulnerables o protegidos dentro de la población general.

## Diagnóstico

Existen 4 métodos no invasivos en estudio para identificar la placa carotídea vulnerable: la ecografía, la resonancia magnética (RM), las imágenes nucleares y la tomografía computarizada *multidetector* (TCMD). El método más utilizado es la ecografía carotídea. Si bien muchas decisiones clínicas se basan sólo en los síntomas y en el grado de estenosis, se ha comunicado que las placas hipoecoicas o que muestran signos de ruptura mostrarían un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular.

La RM puede identificar tejido rico en lípidos y se la ha utilizado para reconocer placas carotídeas potencialmente vulnerables. Si bien este método es promisorio, las imágenes nucleares tienen mayor capacidad para detectar procesos metabólicos, como aquellos asociados con la inflamación. Se ha empleado tomografía computarizada de emisión de positrones (PET) para evaluar la captación de fluorodeoxiglucosa como un índice de actividad macrofágica en pacientes que serán sometidos a endarterectomía carotídea. Los equipos nuevos de PET/TC son útiles para brindar orientación anatómica de la señal de PET, que tiene reducida resolución espacial.

Con respecto a la evaluación no invasiva en las arterias coronarias, la TCMD, con sus rápidos tiempos de adquisición y su relativamente alta resolución espacial, se ha utilizado con eficacia.

Estos métodos pueden registrar el grado de calcificación coronaria; sin embargo, la detección de la calcificación difiere de la de las placas vulnerables, que pueden no estar calcificadas. Es probable que en el futuro la TCMD identifique la placa con sospecha de vulnerabilidad. La RM cuenta con resolución insuficiente para la correcta caracterización de la placa. Se puede aumentar su efectividad con la utilización de agentes para aumentar el contraste para detectar la presencia de macrófagos.

Los métodos invasivos en las arterias coronarias pueden brindar información más detallada acerca de la composición, morfología y extensión de la placa que la que se consigue con las técnicas no invasivas.

El ultrasonido intravascular (USIV) obtiene la imagen de la pared y brinda información útil sobre el volumen de la placa y el remodelamiento del vaso. También puede caracterizar la rigidez de la placa y detectar la presencia de centros necróticos o tejido fibroso y graso.

La angioscopia es el mejor método para detectar trombos intracoronarios y evaluar la placa amarilla. Se encuentran en investigación los métodos ópticos, que pueden penetrar más allá de la superficie de la placa y brindar información sobre el grosor, la microarquitectura y la infiltración de macrófagos. Lo mismo sucede con los sistemas de RM basados en catéteres, que pueden identificar el tejido rico en lípidos y medir el gradiente térmico asociado con la inflamación en las arterias coronarias. Por último, los agentes para imágenes moleculares pueden mejorar la identificación de los procesos moleculares específicos dentro de las placas.

Si bien es posible que los hallazgos angioscópicos puedan predecir eventos coronarios, los estudios que comunican el poder predictivo de estas técnicas nuevas recién han comenzado.

La angiografía coronaria, además de identificar la estenosis, en particular en pacientes con SCA, puede revelar la interfase compleja, irregular entre la superficie luminal de la placa y el material de contraste inyectado. Los estudios angioscópicos y de necropsia informaron que esas lesiones complejas las causa la ruptura de la placa, la hemorragia dentro de ésta y la trombosis intraluminal. Las lesiones complejas muestran un aumento moderado en la probabilidad (22% a 40%) de provocar progresión de la estenosis dentro del año de su hallazgo, presumiblemente debido a la organización del trombo inicial seguido por la repetición de la ruptura. Estas lesiones se han relacionado con la elevación en los marcadores séricos de inflamación y eventos subsiguientes. El hallazgo de múltiples lesiones complejas puede ser un signo que señale que el paciente es vulnerable debido a un activo proceso inflamatorio y sistémico que producirá numerosas placas vulnerables en el futuro.

El USIV se encuentra en investigación para la identificación de las placas vulnerables. Su utilidad de rutina consiste en cuantificar el grado de estenosis en lesiones limítrofes y asistir en el implante del *stent*. También es una herramienta útil para registrar los cambios en el volumen de la placa en respuesta a tratamientos antitrombóticos nuevos. Es una herramienta excelente para determinar el contenido de calcio, que produce una reflexión ultrasónica brillante; sin embargo, la asociación de calcio con vulnerabilidad es compleja. Si bien la calcificación se asocia con aterosclerosis, las placas que producen SCA tienen menos calcio que aquellas que causan angina estable. Se investiga la utilización del USIV para identificar otros componentes de la placa. Diversos estudios en muestras de autopsia han demostrado que las áreas hipoecoicas representan placas con aumento del contenido lipídico, en tanto que los ecos de baja intensidad o blandos muestran lesiones fibromusculares, y las áreas moderadamente hipoecoicas se asocian con placas fibrosas. Un estudio prospectivo efectuado en un pequeño número de pacientes comprobó el incremento del riesgo de ruptura y de SCA causado por placas ecoluscentes (presumiblemente, ricas en lípidos). A pesar de estos datos, la subjetividad de la interpretación y las cuestiones acerca de la limitada sensibilidad y especificidad *in vivo* de las imágenes en escalas de grises han llevado a intentos para mejorar el procesamiento de la señal primaria para acrecentar el análisis en la composición de la placa. Estos esfuerzos se han centrado en un método nuevo para analizar la señal de radiofrecuencia, para la mejor caracterización de la placa. Se encuentra en marcha el estudio *Prospec Trial*, que ha incluido aproximadamente 700 pacientes para determinar si la señal del USIV puede identificar en forma prospectiva placas o pacientes vulnerables. Con frecuencia, este método puede identificar la ruptura de la placa debido a su anatomía distintiva. En general, este hallazgo se observa más en pacientes con infarto que en aquellos con angina estable y se asocia con elevación de la PCR altamente sensible.

Si bien la placa con ruptura, por definición, es vulnerable antes de la ruptura, se estima que permanece en ese estado en episodios subsecuentes de ruptura y trombosis. No se ha aclarado si



la detección con USIV de una placa con ruptura podría considerarse como detección de cierto tipo de placas vulnerables. Al contrario de lo estimado, se ha sugerido que el remodelamiento expansivo, en lugar de ser beneficioso debido a que no reduciría la luz, podría asociarse con una predisposición peligrosa a la ruptura de la placa.

La elastografía, mediante USIV, es una técnica que consiste en registrar la deformación de la placa durante el cambio en la presión intracoronaria que se produce durante el ciclo cardíaco. Se la ha utilizado para caracterizar la blandura de la placa, que podría ser un signo de vulnerabilidad.

Diversos estudios realizados en pacientes con infarto mostraron la disminución de la facilidad de deformación de las placas, presumiblemente como resultado del tratamiento hipolipemiente.

El USIV se puede utilizar para la medición del *shear stress*; la técnica utiliza imágenes en 3D del vaso y dinámica de los fluidos mediante computadoras para calcular la fuerza dirigida a lo largo de la superficie endotelial, que produce una fricción asociada con el flujo circulatorio. Así, se identifican los sitios predispuestos a la disfunción y a la inflamación, lugares en los que monocitos y lípidos penetran más fácilmente en la pared del vaso y conducen a la formación de FACF, remodelamiento expansivo, progresión de la estenosis y vulnerabilidad.

Actualmente, la angiografía coronaria es el método clínico más preciso para identificar la presencia de trombos, la ruptura de la placa y las variaciones en el color de la pared arterial. Durante el examen, la ruptura aparece como un área irregular y el trombo se observa rojo, rosa o blanquecino. Las placas sin ruptura pueden ser blancas e indican una composición fibrótica o amarilla como resultado de los lípidos, ricos en pigmentos carotenoides. La intensidad del amarillo se correlaciona de manera inversa con el grosor de la capa: el amarillo brillante indica presencia de FACF. A pesar de estas ventajas, es un método escasamente utilizado en la práctica clínica debido a que requiere un campo libre de sangre. La técnica es importante para la investigación y se la utiliza más es en Japón.

Otros métodos que se encuentran en investigación son la tomografía de coherencia óptica intravascular, la espectroscopia intracoronaria NIR (*near-infrared*), la termografía y la RM intravascular.

### **Tratamiento potencial de las placas vulnerables**

Es probable que muchos agentes que evitan eventos coronarios alcancen su efecto mediante la reducción de la vulnerabilidad de la placa. El mejor tratamiento a largo plazo son los cambios en el estilo de vida junto con el tratamiento sistémico efectivo. Además, para algunos pacientes, puede ser útil complementar el tratamiento sistémico con terapia local efectiva para las lesiones más avanzadas. Una variedad de nuevos enfoques farmacológicos sistémicos para la prevención coronaria se relacionan con la vulnerabilidad de la placa.

El tratamiento con estatinas y la disminución rigurosa del LDLc puede evitar las complicaciones de la placa vulnerable. En un estudio con USIV se ha demostrado que la rosuvastatina redujo de manera sustancial el LDLc y se asoció con 11,1% de disminución del volumen de la placa. El efecto del tratamiento sobre la calcificación es complejo. Algunos estudios no invasivos comunicaron que la calcificación de la placa puede aumentar durante el tratamiento con estatinas. También se ha informado que estos agentes produjeron regresión de la aterosclerosis en pacientes con lesiones carotídeas y aórticas.

Es probable que el tratamiento dirigido al aumento del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc [*high-density lipoprotein cholesterol*]) incremente la estabilidad de la placa, debido a que estos cambios aceleran el transporte reverso del colesterol, disminuyen el nivel de oxidación y la inflamación. Diversos estudios clínicos han comunicado la prevención de eventos coronarios con el aumento del HDLc mediante el tratamiento con niacina y gemfibrozil.

Los inhibidores de la proteína transportadora de los ésteres de colesterol han emergido como agentes promisorios para el incremento del nivel de HDLc, como torcetrapib y JTT-705, que pueden producir incrementos superiores al 50%. Los efectos protectores de la apoA-I Milano recibieron atención considerable por sus efectos sobre el HDLc. Este y otros métodos se encuentran en investigación, al igual que el tratamiento antiinflamatorio para prevenir eventos coronarios. Al respecto, la eficacia de las estatinas se debe, en parte, a sus efectos antiinflamatorios. Se encuentra en estudio un inhibidor de la lipoproteína asociada con la fosfolipasa A2, que incrementa el proceso inflamatorio local en la pared vascular.

Si bien en la actualidad se prefiere el tratamiento sistémico, éste no proporciona protección adecuada, en particular en pacientes de alto riesgo con actividad de la enfermedad que condujo a

la necesidad de AC. Esta situación lleva al interrogante si en la actualidad existe un papel para el tratamiento preventivo local, como suplemento del tratamiento sistémico. La importancia del tratamiento local de la placa vulnerable reside en la existencia y detección prospectiva de áreas locales del vaso que muestren mayor riesgo de producción de un evento coronario. En el contexto de la incertidumbre acerca de la existencia, la detección y el tiempo de la vulnerabilidad de la placa, no es posible recomendar la utilización rutinaria del tratamiento local. Esta terapia sólo puede recomendarse con la utilización de un detector de vulnerabilidad y la existencia de datos provenientes de estudios aleatorizados sobre tratamiento local que sostengan que los beneficios son mayores que las complicaciones asociadas con la intervención. La evaluación de los tratamientos locales promisorios para la placa vulnerable (*stent*, terapia fotodinámica y otras opciones) se demora por la ausencia de métodos validados para el diagnóstico. Para la hipótesis de la placa vulnerable, la detección del riesgo parece ser un obstáculo más importante que la disponibilidad de los tratamientos posibles. Una de estas opciones consiste en los *stents* liberadores de drogas. Una decisión importante se refiere al vaso a tratar, además de la lesión culpable, debido a que muchos pacientes pueden tener una segunda o tercera estenosis que no produce isquemia, pero que ocasiona dudas acerca de la sospecha de su vulnerabilidad. Una lesión puede provocar la reducción del 50% a 60% pero tiene apariencia angiográfica compleja y se encuentra en una localización precaria, como el segmento proximal de la descendente anterior. En ausencia de información acerca de la probabilidad de la placa respecto de la ruptura, las normas actuales recomiendan el tratamiento clínico. Sin embargo, si se supiera que la lesión es vulnerable, la mejor opción sería el *stent*, de acuerdo con el balance entre riesgo y beneficio. El conocimiento de la vulnerabilidad de la arteria sería útil como guía para la elección del tratamiento a utilizar para la revascularización. En pacientes diabéticos con lesión de 3 vasos, la mejor opción es la CR. Esta estrategia parece puentear placas vulnerables no estenóticas que serían responsables de eventos futuros. El *stent* en lesiones limitantes del flujo no brindaría estos beneficios; sin embargo, si fuera posible determinar si la arteria contiene placas no estenóticas vulnerables, mejoraría la elección del método de revascularización. Los pacientes con estenosis y sin datos de placas vulnerables no estenóticas deberían ser tratados con AC, mientras que aquellos con signos extensos de vulnerabilidad podrían ser sometidos a CR.

### Conclusiones

La extensa actividad descrita en este trabajo promete mejorar la detección y el tratamiento de la vulnerabilidad de la placa aterosclerótica y, de este modo, prevenir eventos cardíacos. El resultado neto de la estratificación del riesgo mejorará con el registro de la relación riesgo/beneficio para los novedosos tratamientos necesarios. Este balance requerirá el aumento de la atención, debido a que los tratamientos nuevos quizá sean costosos y produzcan efectos adversos no anticipados. Si bien los esfuerzos requeridos para probar la hipótesis de la vulnerabilidad son considerables, están justificados por los beneficios que podrían alcanzarse. El tratamiento y la pesquisa efectiva en la población general disminuiría la muerte súbita y el infarto de miocardio, y la eficacia en el cateterismo reduciría el alto riesgo de recurrencia que persiste actualmente con la AC. Debido a que disminuiría el gasto del tratamiento de la insuficiencia cardíaca y las arritmias, el análisis económico indica que la terapia de la vulnerabilidad produciría menos gastos en salud al reducir la morbilidad y mortalidad que resultan de la CI.

## Autoevaluación de Lectura

---

**Respecto de la calcificación de las arterias coronarias, señale la opción correcta:**

**A. No se asocia con aterosclerosis.**

**B. Las placas que producen síndrome coronario agudo tienen más calcio que aquellas que generan**

*angina estable.*

*C. Las placas que producen síndrome coronario agudo tienen menos calcio que aquellas que causan angina estable.*

*D. No se ha evaluado la relación respecto de la gravedad del cuadro.*

### Respuesta Correcta

---

## ● ACTUALIZAN LAS ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS PARA LA NEUROPATIA PERIFERICA DIABETICA DOLOROSA

Gillingham, Reino Unido

La neuropatía periférica dolorosa es una complicación habitual e incapacitante de la diabetes mellitus, cuyo tratamiento conlleva el control adecuado de la glucemia y el uso de fármacos para atenuar los síntomas, que deberán seleccionarse acorde con su perfil de seguridad y las necesidades de cada paciente.

Drugs 67(4):569-585, 0 2007

*Autores:*

Chong MS, Hester J

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

Medway Hospital NHS Trust

*Título original:*

Diabetic Painful Neuropathy: Current and Future Treatment Options

*Título en castellano:*

Neuropatía Diabética Dolorosa: Opciones Terapéuticas Actuales y Futuras

### **Introducción**

La neuropatía periférica es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus y sus manifestaciones pueden incluir el dolor crónico. Algunos estudios han notificado que la prevalencia de la neuropatía periférica diabética dolorosa (NDD) en la población general es de 16% y se espera que se incremente debido a la mayor incidencia de obesidad en todo el mundo.

La fisiopatología de la NDD es compleja. Además de los cambios metabólicos y de la insuficiencia vascular relacionados con la enfermedad, también podría deberse a alteraciones del factor de crecimiento y de los canales iónicos en la membrana de los nervios periféricos.

Los objetivos de este artículo fueron revisar la bibliografía acerca de la NDD y proporcionar guías terapéuticas, basadas en las pruebas de calidad más adecuada, actualmente disponibles.

### **Diagnóstico del dolor neuropático**

Es aquel debido a una lesión primaria o a disfunción del sistema nervioso periférico o central. Su diagnóstico se basa en el antecedente de dolor (espontáneo, continuo o intermitente), de carácter urente, punzante, con sensación de hormigueo, calor o adormecimiento, y distribución coincidente con 1 o más dermatomas. En el examen físico es posible hallar alteraciones de la sensibilidad táctil o termoalgésica y pueden observarse alodinia o hiperpatía.

Se han creado algunas escalas para cuantificar los síntomas, pero su empleo aún no ha tenido aceptación amplia en la práctica clínica. Los estudios neurofisiológicos suelen confirmar el diagnóstico de neuropatía periférica, pero pueden no revelar alteraciones de la conducción nerviosa debido a que las fibras afectadas corresponden preferentemente a aquellas no mielinizadas y mielinizadas de menor calibre, que no son examinadas adecuadamente con estos estudios. La determinación de los umbrales de la sensibilidad térmica pueden ser más apropiados para

confirmar la afección de las fibras mencionadas, pero su disponibilidad es limitada. A su vez, la biopsia de piel o de nervio periférico suele indicarse sólo cuando la etiología del cuadro clínico es incierta. En consecuencia, el diagnóstico de la NDD es fundamentalmente clínico y deben excluirse otras causas responsables de neuropatía crónica dolorosa, como el etilismo, la infección por VIH, la gammapatía monoclonal, la amiloidosis, las deficiencias de vitaminas y otras.

### **Tratamiento de la NDD**

El tratamiento de los pacientes con NDD incluye estrategias dirigidas a controlar los procesos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad y el alivio sintomático.

### **Control de la diabetes mellitus**

En general se acepta que, en los pacientes diabéticos, la reducción del riesgo de presentar neuropatía periférica disminuye también la probabilidad de tener NDD, a pesar de que la relación entre el control de la glucemia, la aparición y la gravedad de la última afección aún es motivo de debate, debido a contradicciones en los resultados de estudios importantes. Dado que se ha demostrado relación entre los valores plasmáticos de la hemoglobina glicosilada y las complicaciones a nivel de la microcirculación, se recomienda a todos los pacientes el control riguroso de la glucemia.

En relación con los fármacos con acción sobre el metabolismo de la glucosa, algunos ensayos clínicos terapéuticos han demostrado la utilidad de fidarestat y epalrestat, 2 agentes inhibidores de la aldosa reductasa, para atenuar el dolor y retardar la progresión de la NDD.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, en conjunto, parecen prevenir las complicaciones de la microcirculación y la lesión de diversos órganos relacionados con la diabetes. Además, el tandolapril, uno de estos agentes, mejoró los síntomas de la neuropatía diabética, en comparación con placebo. También se ha planteado la posibilidad de que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) ejerzan un efecto protector de los nervios periféricos, dado que la hipertrigliceridemia es otro factor de riesgo para la neuropatía diabética.

Numerosos estudios han demostrado que el ácido alfa-lipoico (ácido tióctico), un potente antioxidante, mejora los signos y los síntomas asociados con la NDD.

Por último, el trasplante de páncreas es la única medida terapéutica capaz de restablecer la secreción endógena de insulina, con respuesta a los mecanismos de retroalimentación, en los pacientes diabéticos. En una serie de 26 individuos, en quienes se realizó trasplante renal y pancreático, los estudios neurofisiológicos indicaron aumento de la velocidad de conducción y de la amplitud de los potenciales de acción nerviosos, 1 año después de los procedimientos. Sin embargo, esta opción puede resultar inadecuada para algunos casos debido a las complicaciones de la intervención y de la inmunosupresión requerida.

### **Tratamiento sintomático no farmacológico**

Un estudio reciente, aleatorizado y a doble ciego (Forst y colaboradores) demostró que la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea disminuye significativamente el dolor y la disestesia presentes.

Algunos estudios abiertos demostraron el beneficio de la acupuntura para tratar la NDD, mientras que las pruebas acerca de la utilidad de la estimulación de la médula espinal o de la estimulación magnética transcraneana tampoco son concluyentes.

### **Farmacoterapia sintomática**

Entre los fármacos empleados para el alivio sintomático de los pacientes con NDD se distinguen 2 categorías: los agentes analgésicos tradicionales y los fármacos complementarios, como los antidepresivos y los anticonvulsivantes.

#### *Analgésicos opioides*

Existen pruebas, proporcionadas por ensayos de adecuada calidad metodológica y controlados con placebo, que permiten recomendar el uso de tramadol o de oxicodona como tratamiento sintomático para la NDD. Sin embargo, la duración de estos estudios fue breve y debe considerarse la posibilidad de aparición de eventos adversos relacionados con los agonistas de los receptores opioides, en particular de tolerancia, cuando se emplean por tiempo más prolongado. Por lo tanto, los analgésicos opioides no deben indicarse en pacientes con antecedente de adicción al alcohol o a

drogas y tampoco deben considerarse como alternativa terapéutica de primera elección. A pesar de su utilización difundida, no se dispone de pruebas para avalar la prescripción de codeína o de la combinación de codeína y paracetamol, en pacientes con NDD.

#### *Fármacos antidepresivos tricíclicos*

Sindrup y Jensen, en su metaanálisis basado en diversos ensayos clínicos en los que se comparó el efecto de la imipramina (en dosis entre 150 mg/día y 200 mg/día) o de la amitriptilina (90 mg/día) con placebo, hallaron que los agentes lograron mayor alivio sintomático que el placebo. También se ha evaluado la eficacia de la clomipramina y de la desipramina. La limitación principal de los estudios mencionados fue la escasa cantidad de participantes.

En conjunto, el número necesario de pacientes a tratar (NNT [*number needed to treat*]) para lograr la reducción del dolor > 50% es 3.4.

#### *Agentes inhibidores de la recaptación de serotonina o de serotonina y noradrenalina*

Algunos estudios con muestras pequeñas han señalado que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, fluoxetina, paroxetina y citalopram son superiores al placebo para mejorar los síntomas de la NDD.

También se dispone de pruebas que señalan la eficacia del inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, venlafaxina, en dosis entre 150 mg/día y 225 mg/día, para tratar la neuropatía diabética. Sin embargo, este fármaco puede causar arritmias cardíacas y un especialista debe controlar los pacientes que la utilizan. Con otro agente farmacológico de igual clase, la duloxetina, se han obtenido resultados muy favorables y se ha logrado reducción del 50% del dolor en el 53% de los sujetos tratados con dosis de 120 mg/día.

#### *Fármacos antiepilépticos*

La eficacia de la carbamazepina para atenuar los síntomas relacionados con la NDD se investigó en la década de 1960; en la actualidad, su indicación es infrecuente debido a la posibilidad de eventos adversos asociados con su uso y la creación de nuevos agentes antiepilépticos. Por las mismas razones, la prescripción de ácido valproico es poco habitual.

El uso de gabapentina y pregabalina está sustentado por las pruebas más concluyentes disponibles hasta la fecha, aportadas por ensayos clínicos de gran tamaño, controlados con placebo.

El NNT para lograr la reducción > 50% en la intensidad del dolor neuropático con gabapentina (en dosis = 3.6 g/día) es 3.7, mientras que con pregabalina (300 mg/día a 600 mg/día) se encuentra entre 3.3 y 4.1. Actualmente no existe información que recomiende alguno de estos fármacos sobre el otro, pero las diferencias en el costo, la disponibilidad y la experiencia clínica inclinan la elección a favor de la gabapentina.

La lamotrigina (administrada en dosis mayores de 200 mg/día), la oxcarbazepina (1 800 mg/día) y el topiramato (400 mg/día) han resultado eficaces para disminuir la intensidad del dolor en sujetos con neuropatía diabética, en comparación con placebo, aunque no es posible recomendarlos aún para la práctica clínica.

#### *Medicación de uso tópico*

Para pacientes de edad más avanzada o que reciben múltiples fármacos, en quienes la posibilidad de inducir eventos adversos es mayor, los medicamentos de uso tópico pueden ser la opción más adecuada.

La aplicación local de capsaicina, varias veces por día y durante 6 semanas como mínimo, produce alivio del dolor de magnitud similar a la amitriptilina, administrada por vía oral. Sin embargo, algunos pacientes no logran tolerar la sensación urente al inicio del tratamiento. Los parches de lidocaína al 5% y el aerosol de dinitrato de isosorbide también pueden resultar en cierto beneficio terapéutico para los pacientes.

#### **Perspectivas terapéuticas futuras**

Entre los diversos fármacos con acción sobre los receptores glutamatérgicos NMDA, la lacosamida, un nuevo agente antiepiléptico, ha mostrado resultados promisorios en ensayos clínicos controlados con placebo. También se encuentran en investigación algunos análogos de la capsaicina. La combinación de 2 agentes terapéuticos, en bajas dosis, es otra posibilidad que debería ser investigada adicionalmente.

## Discusión

Si bien todos los medicamentos mencionados son eficaces para el alivio sintomático de la NDD, no está claro cuál de ellos debería considerarse como primera elección. Se han realizado muy pocas comparaciones directas entre las alternativas disponibles y sus resultados han sido contradictorios. Por ejemplo, un trabajo que comparó los efectos de la gabapentina con los de la amitriptilina concluyó que no había ninguna diferencia significativa entre ambos, mientras que otro estudio halló que el primer agente era más efectivo y mejor tolerado que el segundo.

Los eventos adversos asociados con cada clase de fármacos pueden guiar la elección del tratamiento. La amitriptilina posee efecto anticolinérgico, por lo que debe usarse con cautela en pacientes con glaucoma, cardiopatía o síntomas prostáticos, y puede causar hipotensión postural y sedación. La gabapentina y la pregabalina, en menor grado, producen alteraciones cognitivas. A su vez, el tramadol y la oxicodona deberían emplearse durante períodos breves, junto con algún otro fármaco con acción más lenta, como la duloxetina, para evitar la aparición de dependencia física y tolerancia.

Por lo tanto, si se considera que la eficacia de todos los agentes terapéuticos es similar, la elección de cualquiera de ellos deberá basarse en las características de cada caso individual.

## Conclusiones

La gran cantidad de fármacos disponibles para tratar la NDD sugiere que ninguno es completamente efectivo para modificar la etiología o controlar los síntomas de esta afección. Mientras continúa la investigación para determinar la opción más efectiva y mejor tolerada, señalan los autores, la prevención y el diagnóstico temprano desempeñan un papel importante para prevenir las complicaciones de la diabetes.

## Autoevaluación de Lectura

---

**De acuerdo con estudios de adecuada calidad metodológica, ¿cuáles de las siguientes alternativas terapéuticas ha resultado eficaz como tratamiento sintomático de la neuropatía periférica diabética dolorosa?**

- A. Los fármacos antiepilépticos más nuevos, en especial, la gabapentina y la pregabalina.**
- B. Los agentes antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina y la imipramina.**
- C. Los analgésicos opioides, como el tramadol y la oxicodona.**
- D. Todas las anteriores.**

### Respuesta Correcta