

Troponinas cardíacas na avaliação prognóstica da insuficiência cardíaca



Sandra Zeiser Richardson, «Esperando», cerámica, 59 x 32 x 19 cm, 2001.

«A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica, caracterizada por alta morbidade, mortalidade e diminuição da qualidade de vida. Os pacientes com IC apresentam hospitalizações prolongadas e frequentes, gerando altos custos no sistema de saúde. A utilização de biomarcadores de lesão miocárdica altamente sensíveis e específicos (troponinas cardíacas) tem demonstrado utilidade na avaliação prognóstica destes pacientes.»

Carlos H. Del Carlo, San Pablo, Brasil

Expertos invitados

Originales

Troponinas cardíacas na avaliação prognóstica da insuficiência cardíaca

Carlos H. Del Carlo, San Pablo, Brasil, Pág. 4

Evaluación de la bioequivalencia entre dos formulaciones de gimepirida 4 mg

Andrés Fabián Spatz, Buenos Aires, Argentina, Pág. 8

Entrevista

Pertuzumab más trastuzumab más docetaxel para el cáncer de mama metastásico

Javier Cortés, Barcelona, España, Pág. 12

Novedades seleccionadas

Nova estratégia para prevenção do ganho de peso causado pela olanzapina

Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. Pág. 14

Correlacionan el inadecuado cumplimiento de la terapia con estatinas con la necesidad de intensificar la dosis

American Journal of Cardiology. Pág. 15

Benefícios de la venlafaxina en mujeres menopáusicas con trastornos psiquiátricos

Gynecological Endocrinology. Pág. 16

O ibandronato oral mensal é eficaz no tratamento da osteoporose na pós-menopausa

Clinical Therapeutics. Pág. 17

Estudian el papel del cumplimiento terapéutico en el logro de las metas de control de la presión arterial

American Journal of Cardiovascular Drugs. Pág. 19

Utilidad de la olanzapina en pacientes con trastorno bipolar

Neuropsychiatric Disease and Treatment. Pág. 20

Comparação da eficácia e da tolerância de dois esquemas de tratamento por via oral da osteoporose

Clinical Therapeutics. Pág. 22

Fatores associados à aderência terapêutica à olanzapina e a outros antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia

Comprehensive Psychiatry. Pág. 24

Describen las características farmacológicas del febuxostat

Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. Pág. 25

Comprueban la eficacia del tratamiento adyuvante con aripiprazol en pacientes con trastorno depresivo mayor

International Clinical Psychopharmacology. Pág. 26

Más novedades págs. 28-33

Eventos recomendados. Pág. 34

Claves de Farmacología Clínica

Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

Volumen 1, Número 4 - mayo 2013

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



**Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**

Farmacología Clínica
Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

indizada por

Embase, Scopus, Elsevier Bibliographic Databases, Science Citation Index Expanded (SciSearch),
Journal Citation Reports/Science Edition (Thomson Scientific), LILACS, Latindex, Catálogo Latindex,
Ulrich's Periodical Directory, SIIC *Data Bases* y otras.

Las obras de arte han sido seleccionadas de SIIC *Art Data Bases*:

Pág. 14 - Arturo Morin, «La manzana de la discordia», técnica mixta sobre tela, 2011; pág. 16 - Juan Moreno Chamizo, «Azul», acrílico sobre tela, 2010;
pág. 19 - Jacinto González Gasque, «Conductos», técnica mixta sobre tela, 2011; pág. 20 - Ricardo Cruz Fuentes, «Bipolar», óleo sobre madera, 2012;
pág. 24 - Teba Robles Cañavate, «Esquizofrenia paranoide», relieve, arcilla; pág. 28 - Claudio Chanquet Rodrigo, «Danza», esmalte sobre cartón;
pág. 31 - Ana Teresa Fernández, «Telaraña», detalle, óleo sobre tela.

Troponinas cardíacas na avaliação prognóstica da insuficiência cardíaca

Cardiac troponins in the prognostic evaluation and risk stratification of heart failure

Carlos H. Del Carlo

Doutor em Cardiologia, Medico Assistente, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, San Pablo, Brasil

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 15/8/2012 - Aprobación: 22/10/2012
Primera edición, www.siicsalud.com: 13/12/2012
Segunda edición, ampliada y corregida: 30/1/2013

Enviar correspondencia a: Carlos Henrique Del Carlo, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, CEP 02020, San Pablo, Brasil
dcarlo@cardiol.br



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Introduction: Cardiac troponins (T and I) were detected in heart failure (HF), both in advanced chronic form, as in those of decompensated, ischemic and nonischemic etiology, and are associated with poor prognosis. The objective of this study was to analyze the prevalence of troponins, release mechanisms and their value in prognosis and risk stratification of patients with HF. Results: The prevalence of troponins in HF has varied widely, from 6.2% to 83.9% (average: 40%), depending on the sensitivity of the test and the population studied. The mechanisms involved in the release of cardiac troponins in HF remain speculative, but seem to be related to the mechanisms of progression of HF. The presence of subclinical myocardial damage detected by troponins is a marker of poor prognosis in HF. Different strategies for the detection of troponins in HF: sole determination, the degree of elevation range, serial measurements and association with other biomarkers, are simple and reliable ways to assess prognostic and risk stratification of these patients. Conclusion: The detection of troponins is a marker of poor prognosis in HF. The therapeutic approach to reducing levels of troponins in HF opens new perspectives for the development of strategies for prevention of cellular injury in heart failure.

Key words: biomarkers, prognosis, heart failure, cardiac troponin T, cardiac troponins

Resumo

Introdução: As troponinas cardíacas (T e I) foram detectadas na insuficiência cardíaca (IC), tanto na forma crônica avançada, quanto na descompensada, de etiologia isquêmica e não-isquêmica, estando associadas com mau prognóstico. O objetivo deste estudo foi analisar a prevalência das troponinas, mecanismos de liberação e seu valor prognóstico e na estratificação de risco dos pacientes com IC. **Resultados:** A prevalência das troponinas na IC tem variado amplamente, desde 6.2% até 83.9% (média: 40%), dependendo da sensibilidade do teste e da população estudada. Os mecanismos envolvidos na liberação das troponinas cardíacas na IC permanecem especulativos, mas parecem estar relacionados com os mecanismos de progressão da IC. A presença de lesão miocárdica subclínica, detectada pelas troponinas, é um marcador de mau prognóstico na IC. Diferentes estratégias de detecção das troponinas na IC: determinação única, grau de elevação pela faixa de valores, medida seriada e associação com outros biomarcadores, são formas simples e confiável para avaliação prognóstica e estratificação de risco desses pacientes. **Conclusão:** A detecção das troponinas é um marcador de mau prognóstico na IC. A abordagem terapêutica para redução dos níveis de troponinas na IC abre novas perspectivas para o desenvolvimento de estratégias para prevenção da lesão celular na IC.

Palabras chave: biomarcadores, troponina cardíaca T, troponina cardíaca I, insuficiência cardíaca, prognóstico

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) representa um importante problema de saúde pública no Brasil e em toda a América Latina, devido as suas altas taxas de incidência e prevalência, baixa sobrevida e altos custos sócio-econômicos desta síndrome progressiva e debilitante. Os estudos epidemiológicos sobre IC no Brasil e na América Latina são escassos, sendo que a maior parte do conhecimento sobre IC provém de estudos Americanos e Europeus. A principal fonte de dados epidemiológicos sobre IC no Brasil são derivados do DATASUS do Ministério da Saúde. No Brasil, as doenças cardiovasculares representaram, em 2007, a terceira causa de hospitalização, sendo que a IC foi a principal causa de internação neste grupo de doenças, com um custo aproximado de 233 milhões de reais,¹ representando cerca de 40% das hospitalizações por doença cardiovascular, com 70% dos pacientes apresentando mais de 60 anos.²

Pelo seu impacto social, o estudo da IC é uma prioridade para entendermos melhor o seu mecanismo fisiopatológico, desenvolver novas estratégias terapêuticas e identificar mar-

cadore prognósticos que auxiliem os clínicos na tomada de decisões. Nesse último aspecto, o estudo dos biomarcadores na IC tem apresentado interesse crescente, tanto no diagnóstico, prognóstico quanto na utilização desses marcadores como guia terapêutico na IC. O termo biomarcadores foi definido como: "característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador de um processo biológico normal, processo patológico, ou reposta farmacológica a uma intervenção terapêutica".³ Neste artigo, estaremos nos referindo aos biomarcadores séricos na IC. Dentre os biomarcadores na IC, os estudos demonstrando a liberação das troponinas cardíacas (T e I) na IC têm recebido interesse crescente. As troponinas cardíacas são marcadores altamente sensíveis e específicos de lesão miocárdica. Além das síndromes coronarianas agudas, as troponinas cardíacas têm sido detectadas em outras condições clínicas, inclusive na IC, tanto na forma avançada, quanto na descompensada, estando associadas com piora do prognóstico. Neste artigo abordaremos o papel das troponinas cardíacas na avaliação prognóstica e estratificação de risco na IC.

Troponinas cardíacas na detecção de lesão miocárdica

As troponinas consistem de 3 subunidades proteicas: troponina I (cTnI), troponina T (cTnT) e troponina C. Estas proteínas estão localizadas nas miofibrilas do tecido muscular esquelético e cardíaco em intervalos regulares ao longo dos filamentos de actina. As troponinas são expressas por diferentes genes e tem um papel fundamental na regulação da contração muscular mediada pelo cálcio. As isoformas muscular esquelética e cardíaca da cTnT e cTnI são codificadas por diferentes genes e diferem na sua estrutura. Assim, as isoformas esqueléticas não são detectadas pelos ensaios atualmente disponíveis baseados em anticorpos monoclonais. Como resultado da seqüência única de aminoácidos, alta concentração intracelular, e liberação contínua pelo miocárdio lesado,⁴ os imunoensaios desenvolvidos para a detecção das proteínas cardíacas miofibrilares (cTnT e cTnI) constituem nos marcadores séricos mais sensíveis e específicos para detecção de lesão miocárdica tendo papel fundamental no diagnóstico e conduta nas síndromes coronarianas agudas.⁵ A troponina C não é utilizada clinicamente, pois tanto o músculo cardíaco como o músculo liso compartilha isoformas da troponina C.

Elevações das troponinas foram relatadas em outras condições clínicas além das síndromes coronarianas agudas (Tabela 1).

A detecção das troponinas também foi estudada na população geral. Na revisão de amostras de plasma de 3 557 participantes do *Dallas Heart Study*, foram avaliados a prevalência da elevação da cTnT na população geral.⁶ A elevação da cTnT (> 0.01 ng/ml) foi observada em 0.7% da população e ocorreu primariamente nos indivíduos com insuficiência cardíaca, hipertrofia ventricular, doença renal crônica, ou diabetes mellitus, sendo que cada uma dessas condições clínicas foi independentemente associada com a elevação da cTnT. Os dados deste estudo confirmam que pequenas elevações das troponinas podem ser conseqüentes à doença cardíaca estrutural na ausência de um processo agudo.

Detecção das troponinas cardíacas na IC

O primeiro estudo demonstrando a associação entre troponinas cardíacas e IC foi descrita por Missov et al.⁷ com relação a cTnI. Nesse estudo, a cTnI (ELISA) estava acima do limite normal (0.1 ng/ml) em 2/11 pacientes (18.2%) do grupo com IC em fase final e dentro da normalidade em todos os indivíduos do grupo controle (n = 11). Os autores concluíram que alguns pacientes com IC na sua fase final, poderiam ter níveis elevados de cTnI, sendo que esse marcador refletiria a destruição miocárdica crônica e poderia fornecer informações úteis com relação ao momento do transplante cardíaco. Posteriormente o mesmo grupo de pesquisadores,⁸ utilizando um imunoensaio altamente específico para detecção da cTnI (valor de corte: 10 pg/ml e limite de detecção: 3 pg/ml), forneceu a primeira evidência da presença de níveis séricos elevados dessa troponina em pacientes com IC na fase avançada. A cTnI foi detectada em 10/11 pacientes (90.9%) com insuficiência cardíaca e esteve abaixo do limite de detecção em todos os controles (n = 11). Além disso, observou-se correlação negativa entre os níveis de cTnI e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (R = -0.70; p = 0.01). Em 1997 foi publicado o relato final fornecendo a primeira evidência relacionando a degradação das proteínas miofibrilares cardíacas com os níveis séricos da cTnI na IC.⁹ Nesse estudo utilizou-se o ensaio altamente sensível para detecção da cTnI em 35 pacientes com IC em fase final comparado com 55 indivíduos normais e 25 pacientes hospitalizados sem doença cardíaca conhecida. Foi observado que a cTnI apresentava a concentração média significativamente maior nos pacientes com IC (72.1 ± 15.8 pg/ml) quando

Tabela 1. Causas de elevação das troponinas na ausência de doença cardíaca isquêmica.

Contusão cardíaca ou outro trauma incluindo cirurgia, ablação, marcapasso, etc.
Cardiomiopatia de Takotsubo
Cardiomiopatia hipertrófica
Dissecção aórtica
Doenças inflamatórias (miocardite ou extensão miocárdica da endo/pericardite, doença de Kawasaki)
Doença valvar aórtica
Doenças infiltrativas (amiloiose, hemocromatose, sarcoidose e esclerodermia)
Doenças neurológicas aguda, incluindo AVC ou hemorragia subaracnóidea
Embolia pulmonar, hipertensão pulmonar grave
Exercícios extremos
Insuficiência cardíaca – aguda e crônica
Insuficiência renal
Pacientes críticos, especialmente com insuficiência respiratória ou sepsis
Queimaduras, especialmente afetando > 25% da área de superfície corpórea
Rabdomiólise com lesão cardíaca
Taquiarritmias/bradiarritmias
Toxicidade a drogas ou toxinas (adriamicina, 5-fluoruracil, herceptin, veneno de serpente)

Modificado de Thygesen K et al.⁴⁰

comparado com os indivíduos normais (20.4 ± 3.2 pg/ml) e os pacientes hospitalizados (36.5 ± 5.5 pg/ml).

Prevalência da elevação das troponinas cardíacas na IC

Vários estudos têm analisado a prevalência das troponinas na IC, sendo que a mesma tem variado dependendo da sensibilidade do teste utilizado e do tipo de população estudada. Para a cTnT existe apenas um teste disponível para detecção (Roche Diagnostics), com limite de detecção de 0.01 ng/ml, sendo que o ponto de corte estabelecido para o diagnóstico de infarto do miocárdio é de ≥ 0.1 ng/ml. Entretanto, para a cTnI existem vários testes disponíveis comercialmente, com diferentes pontos de corte e sensibilidade. A detecção das troponinas na IC tem sido estudada principalmente nos pacientes com IC descompensada e naqueles com a doença em fase avançada. Em uma revisão recente¹⁰ foi observado que nos pacientes com IC descompensada ou avançada, a cTnT foi detectada em média em 35% dos pacientes, enquanto que a cTnI em 40% dos pacientes. Observamos níveis elevados da cTnT em 83.9% dos pacientes com IC descompensada em estágio avançado de etiologia isquêmica e não-isquêmica, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) média de 29.5%, incluindo pacientes com Doença de Chagas.¹¹

Mecanismos envolvidos na liberação das troponinas cardíacas na IC

O fato de que as troponinas cardíacas foram detectadas no plasma de pacientes com IC isquêmica e não-isquêmica sugere que outros mecanismos fisiopatológicos, além da isquemia miocárdica, estejam envolvidos na liberação das troponinas na IC. Várias teorias têm sido sugeridas, entretanto, os mecanismos envolvidos na liberação das troponinas cardíacas nos pacientes com IC permanecem especulativos, mas parecem estar relacionados com os mecanismos de progressão da IC.¹²

Remodelação miocárdica

A remodelação miocárdica é considerada como o aspecto central no desenvolvimento e progressão da insuficiência

cardíaca.¹³ Modelos experimentais têm auxiliado no entendimento do processo de remodelação miocárdica e sua relação com a liberação das troponinas cardíacas. Ricchiuti *et al.*¹⁴ comparou as alterações na cTnT e cTnI tecidual em um modelo experimental de IC pós-infarto em porcos (ventrículo esquerdo remodelado) e porcos saudáveis, tendo observado diminuição significativa na massa proteica e nas concentrações das cTnT e cTnI nos corações com remodelação ventricular esquerda. Concluiu-se que a diminuição na troponina cardíaca tecidual poderia estar relacionada com a diminuição na síntese destas proteínas através do RNA mensageiro, perda crônica das troponinas cardíacas associadas com a disfunção ventricular esquerda, diminuição no fluxo coronário, e anormalidades bioenergéticas. Entretanto, neste estudo as troponinas cardíacas não foram quantificadas na circulação dos porcos com remodelação ventricular esquerda para correlacionar seus níveis séricos com a perda destas proteínas observadas no miocárdio remodelado.

Apoptose na IC

Apesar das evidências comprovando a presença da apoptose no remodelamento miocárdico patológico e na IC avançada,^{15,16} a importância fisiopatológica da apoptose na progressão da IC para o seu estágio final é desconhecido, mas existem fortes evidências de que a apoptose contribua para a progressão da IC.¹⁷ Foi observado que aproximadamente 0.2% das células miocárdicas, em pacientes com IC em fase final, são apoptóticas. Apesar de essa proporção ser pequena, a perda de 0.2% de células por dia durante 1 ano resultaria na perda de mais de 50% da massa de cardiomiócitos.¹⁸

Doença arterial coronária

A doença arterial coronária é a principal etiologia da IC.¹⁹ Pacientes com cardiomiopatia isquêmica podem apresentar processo isquêmico recorrente com necrose miocárdica não identificada clinicamente e resultando na liberação das troponinas cardíacas, episódios de descompensação da IC e progressão desta síndrome para a sua fase avançada. Achados de autópsia em pacientes com IC do estudo ATLAS,²⁰ mostrou prevalência de 33% para eventos coronarianos recentes observados na autópsia, demonstrando que estes eventos não são frequentemente reconhecidos em pacientes com IC moderada e avançada.

Disfunção endotelial e alterações na microcirculação coronária

A IC parece exercer um papel causal na disfunção endotelial, pois as alterações associadas com a IC (aumento na atividade da enzima de conversão da angiotensina, ativação das citocinas, aumento no estresse oxidativo, e diminuição no fluxo sanguíneo periférico) podem diminuir a função endotelial pela redução na síntese e liberação de óxido nítrico ou pelo aumento na degradação do óxido nítrico e aumento na produção de endotelina-1. Por outro lado, a disfunção endotelial parece promover a progressão da IC pelo aumento na pós-carga, piora da isquemia miocárdica e depressão direta da função ventricular.²¹ Em um modelo experimental de cardiomiopatia em hamsters sírio foram observadas alterações na microcirculação coronária com a presença de miocitólise causada por espasmo microvascular.²² Desta forma, a doença microvascular miocárdica tem sido implicada como um fator contribuinte na necrose miocárdica focal e disfunção ventricular na progressão da IC.^{23,24} Observou-se redução no fluxo sanguíneo miocárdico regional em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática apoiando o papel da isquemia miocárdica regional na gênese da disfunção ventricular.²⁵ Na hipertrofia ventricular também se observa redução na reserva vasodilatadora coronária devido a alterações na microcirculação coronária.²⁶ Dentre os mecanismos responsáveis pela

diminuição da reserva coronária, encontra-se a compressão extravascular dos vasos coronários com elevação da sua resistência e o espessamento da parede das arteríolas coronárias. Desta forma, as evidências sugerem que a disfunção endotelial e as alterações na microcirculação coronária na IC, podem levar a isquemia miocárdica com destruição do cardiomiócito e conseqüente liberação das troponinas cardíacas em algumas formas de IC.

Aumento nas pressões de enchimento do ventrículo esquerdo e degradação da troponina cardíaca I

Evidências de estudos clínicos e experimentais sugerem que o aumento da pré-carga, uma condição comumente observada em pacientes com IC, possa levar a degradação de cTnI. O aumento nas pressões de enchimento do ventrículo esquerdo com o estiramento dos miócitos poderia induzir a isquemia da porção externa da parede do miocárdio com liberação da cTnI.²⁷ Em um estudo experimental foi observada a degradação da cTnI com a elevação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo na ausência de isquemia sendo que neste mesmo experimento a degradação da cTnI foi bloqueada com inibidores de proteases endógenas.²⁸ Com base nestes achados sugeriu-se que o aumento da pré-carga pudesse induzir a degradação da troponina I através da ativação de proteases endógenas.

Lesão celular miocárdica na Doença de Chagas

As troponinas cardíacas foram detectadas em pacientes com cardiomiopatia da Doença de Chagas, tanto na forma crônica, quanto na forma descompensada.²⁹⁻³¹ A patogênese da miocardiopatia chagásica não está completamente compreendida, entretanto, 4 mecanismos patogênicos principais foram propostos para explicar o desenvolvimento da cardiomiopatia da Doença de Chagas: distúrbios do sistema nervoso autônomo, alterações microvasculares, agressão miocárdica dependente do parasita, lesão miocárdica imuno-mediada.³² Em um estudo avaliando os padrões da microcirculação e da matrix intersticial do miocárdio de pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática e com cardiopatia da Doença de Chagas foram observados numerosos focos de fibrose na Doença de Chagas com algumas áreas remanescentes de focos de infarto do miocárdio, dilatação arteriolar difusa associada com tortuosidade da microcirculação e hipertrofia ventricular importante.³³ As alterações observadas na microcirculação podem comprometer a perfusão tecidual levando a múltiplos focos de infarto, com destruição lenta do miocárdio e dilatação ventricular na Doença de Chagas e conseqüentemente na liberação de troponinas cardíacas.

Troponinas cardíacas na avaliação prognóstica e estratificação de risco na IC

O valor prognóstico das troponinas cardíacas na IC tem recebido interesse crescente. O primeiro estudo avaliando a relação das troponinas com o prognóstico da IC foi publicado por La Vecchia e cols. em 1997.³⁴ Os autores estudaram 26 pacientes com IC não isquêmica, tendo observado que o grupo com cTnI detectada, apresentavam pior classe funcional da NYHA, maior Escore de IC de Boston, menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), necessitaram de dose média maior de furosemida e tiveram pior evolução clínica. Nos pacientes com aumento dos níveis de cTnI que sobreviveram durante a hospitalização, todos tiveram normalização dos níveis séricos deste marcador.

Vários estudos têm analisado a relação entre a liberação das troponinas cardíacas na IC com o prognóstico desta síndrome. Apesar das diferentes populações com IC analisadas: isquêmica e não-isquêmica, aguda e crônica, pacientes hospitalizados e ambulatoriais, e com diferentes tamanhos de amostras; os resultados desses estudos têm consistentemente demonstrado a associação das troponinas cardíacas com

piores prognósticos nesta síndrome clínica. Tem-se observado que pequenas elevações das troponinas estão associadas com eventos clínicos adversos na IC. Estudamos 70 pacientes hospitalizados com IC descompensada, FEVE média de 31.3%, com relação ao valor prognóstico da troponina T. Níveis de cTnT > 0.02 ng/ml foram associados com maior risco de morte ou hospitalizações em 1 ano de seguimento (89.4% vs. 61.9%, $p = 0.016$). O maior estudo correlacionando o valor prognóstico das troponinas cardíacas na IC foi o estudo ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*).³⁵ Neste estudo foram analisados 67 924 pacientes hospitalizados por IC descompensada com creatinina < 2.0 mg/dl e que tiveram dosagem de troponina (cTnT ou cTnl) nas primeiras 24 horas da admissão. Observou-se que 6.2% dos pacientes tiveram troponina positiva (cTnT ou cTnl: ≥ 0.1 ng/ml). Os pacientes com troponina positiva apresentaram maior taxa de mortalidade hospitalar em relação aos pacientes com troponina negativa (8.0% vs. 2.7%, $p < 0.001$). O estudo EFFECT³⁶ analisou 2 025 pacientes hospitalizados por IC descompensada com relação ao valor prognóstico da cTnl nas primeiras 48 horas da admissão com relação à mortalidade por todas as causas em até 1 ano de seguimento. A elevação da cTnl > 0.5 ng/ml foi preditor independente de mortalidade neste grupo de pacientes (*hazard ratio* [HR] = 1.49; $p < 0.001$).

O valor prognóstico das troponinas na IC crônica estável foi definido em um subestudo do estudo Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure trial*).³⁷ A cTnT (limite de detecção ≤ 0.01 ng/ml) foi detectada em 10.4% dos 4 053 pacientes com IC crônica estável, FEVE < 40%. A elevação dos níveis da cTnT foi preditor independente para morte (HR = 2.08; $p < 0.0001$) e primeira hospitalização por IC (HR = 1.55; $p < 0.0001$). Durante o seguimento médio de 2 anos, a taxa de mortalidade para os pacientes com cTnT detectada vs não-detectada foi de 43.3% vs. 16.5% ($p < 0.0001$).

Além do valor prognóstico da dosagem isolada cTnT e cTnl na IC, também se observou que a faixa de valores com relação à elevação deste biomarcador apresenta relação incremental com o risco de eventos clínicos adversos, auxiliando na estratificação de risco desses pacientes. Tanto nos estudos ADHERE, EFFECT, quanto no Val-HeFT analisou-se a relação dose-resposta dos níveis de troponina, divididos em quartis com relação às taxas de mortalidade, tendo-se observado que níveis mais elevados das troponinas foram significativamente associados com maiores taxas de mortalidade. Para avaliar a relação entre as faixas de elevação da cTnT

e o prognóstico na IC descompensada, dividimos os pacientes com relação aos níveis cTnT em 3 subgrupos: baixo (cTnT ≤ 0.020 ng/ml, $n = 22$), intermediário (cTnT > 0.020 e < 0.100 ng/ml, $n = 36$) e alto (cTnT ≥ 0.100 ng/ml, $n = 12$). Observamos relação inversa entre a probabilidade de sobrevida (54.2%, 31.5%, 16.7%, $p = 0.020$) e sobrevida livre de eventos (36.4%, 11.5%, 8.3%, $p = 0.005$) em relação ao aumento da cTnT nestes subgrupos.

A análise da medida evolutiva das troponinas na IC também tem sido uma estratégia útil na estratificação de risco destes pacientes. Em um coorte de 62 pacientes com IC descompensada nos quais a cTnT apresentou elevação ou manteve-se persistentemente elevada (≥ 0.02 ng/ml nos primeiros 4 dias da admissão e 7 dias após), apresentaram menor sobrevida livre de eventos (45.0% vs. 9.5%; $p = 0.005$), em relação aos pacientes com redução dos níveis de cTnT. Miller e cols.³⁸ analisaram o valor prognóstico da medida seriada da cTnT em 172 pacientes com IC crônica estável (classe funcional III-IV da NYHA). Os pacientes foram divididos em 3 grupos com relação a cTnT: sem elevação da cTnT (< 0.01 ng/ml), 1 ou mais cTnT elevada mas não todas (≥ 0.01 ng/ml) e cTnT persistentemente elevada. Os autores observaram que a cTnT persistentemente elevada foi associada com maior risco de morte ou transplante cardíaco.

A associação dos níveis de troponinas com outros biomarcadores na IC (BNP/NT-ProBNP) também tem auxiliado na estratificação de risco dos pacientes em subgrupos com base na positividade desses marcadores. Ishii e cols.³⁹ observaram que a combinação da cTnT (> 0.033 $\mu\text{g/l}$) e o BNP (> 440 pg/ml) na admissão de pacientes com IC descompensada estratificou esses pacientes em subgrupos de risco (baixo, intermediário e alto) para eventos cardíacos, baseados na combinação da positividade desses marcadores.

Conclusão

A presença de lesão miocárdica subclínica na IC é um marcador de mau prognóstico nestes pacientes, podendo estar relacionada com os mecanismos de progressão da IC. A detecção das troponinas cardíacas por determinação única, pelo seu grau de elevação conforme a faixa de valores, pela medida seriada e a associação com outros biomarcadores, são estratégias simples e confiáveis na avaliação prognóstica e estratificação de risco desses pacientes. A abordagem terapêutica para redução dos níveis das troponinas na IC descompensada e avançada abre novas perspectivas para o desenvolvimento de estratégias para prevenção da lesão celular na IC.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siic.salud.com

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Bibliografía

1. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, e col. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 93(1 supl. 1):1-71, 2009.
2. Bocchi EA, Guimarães G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart* 95(3):181-9, 2009.
3. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69(3):89-95, 2001.
4. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kübler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol* 21(12):1349-53, 1989.
5. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, e col. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report

- of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 54(23):2205-41, 2009.
6. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, e col. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 113(16):1958-65, 2006.
7. Missov E, Calzolari C. Elevated cardiac troponin I in some patients with severe congestive heart failure [abstract]. *J Mol Cell Cardiol* 27:A-405, 1995.
8. Missov E, Calzolari, Pau B. High circulating levels of cardiac troponin I in human congestive heart failure [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 27(Suppl A):338A, 1996.
9. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 96(9):2953-8, 1997.
10. Kociol RD, Pang OS, Gheorgiade M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 56(14):1071-8, 2010.
11. Del Carlo CH, Pereira-Barretto AC, Cassaro-Strunz CM, Latorre MRDO, Ramire JAF. Serial measure of cardiac troponin T levels for prediction of clinical events in decompensated heart failure. *J Card Fail* 10(1):43-8, 2004.
12. Del Carlo CH, O'Connor CM. Cardiac troponins

- in congestive heart failure. *Am Heart J* 138(4 Pt 1):646-53, 1999.
13. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 341(8):577-85, 1999.
14. Ricchiuti V, Zhang J, Apple FS. Cardiac troponin I and T alterations in hearts with severe left ventricular remodeling. *Clin Chem* 43(6 Pt 1):990-5, 1997.
15. Narula J, Haider N, Virmani R, e col. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 335(16):1182-9, 1996.
16. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, e col. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 336(16):1131-41, 1997.
17. Narula J, Haider N, Arbustini E, Chandrashekar Y. Mechanisms of disease: apoptosis in heart failure—seeing hope in death. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3(12):681-8, 1996.
18. Colucci WS. Apoptosis in the heart. *N Engl J Med* 335(16):1224-6, 1996.
19. He J, Ogdén LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 161(7):996-1002, 2001.

Evaluación de la bioequivalencia entre dos formulaciones de glimepirida 4 mg

Bioequivalence evaluation between two glimepiride formulations

Andrés Fabián Spatz

Médico, Unidad Farmacocinética, Sanatorio de la Providencia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

S. S. Giarcovich, Gerencia de Desarrollo, Diffucap-Eurand SACIFI, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

M. Viggiano, Gerencia de Desarrollo, Diffucap-Eurand SACIFI, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

L. Rizzo, Dirección Médica, Química Montpellier SA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

H. A. Serra, Dirección Médica, Química Montpellier SA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 14/7/2011 - Aprobación: 30/8/2011
Primera edición, www.siicsalud.com: 8/2/2012
Segunda edición, ampliada y corregida:
27/8/2012

Enviar correspondencia a: Andrés Fabián Spatz, Unidad Farmacocinética Sanatorio de la Providencia, 1120, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores

Abstract

This phase IV open-label, two-way, randomly cross-over study was conceived to demonstrate bioequivalence between two formulations containing glimepiride 4 mg (Glemaz® from Química Montpellier SA [Test, T] or Amaryl® from Aventis Pharma [Reference, R]). Eighteen male volunteers have participated in this trial. The obtained TIR rates (CI90) from $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , and C_{max} were 0.977 (0.905-1.054); 0.934 (0.854-1.022), and 0.940 (0.852-1.037) respectively. All of them were lying inside 0.80-1.25 bioequivalence interval. Thus, bioequivalence between two formulations can be claimed.

Key words: glimepiride, anti-diabetics, phase IV clinical trial, bioequivalence

Resumen

Mediante un ensayo prospectivo, abierto, de fase IV, cruzado 2 x 2, con asignación aleatoria, se estudió la farmacocinética de una dosis única de glimepirida 4 mg en 18 voluntarios sanos, con el objetivo de demostrar la bioequivalencia de dos formulaciones que la contienen, Glemaz® de Química Montpellier SA (Test, T) y Amaryl® de Aventis Pharma (Referencia, R). Los cocientes de las X geométricas T/R para $ABC_{0-\infty}$, ABC_{0-t} y C_{max} y sus IC90 fueron respectivamente: 0.977 (0.905-1.054), 0.934 (0.854-1.022) y 0.940 (0.852-1.037) los cuales se hallan comprendidos dentro del intervalo de bioequivalencia 0.80-1.25 propuesto por las distintas agencias reguladoras. Por consiguiente, ambas formulaciones son bioequivalentes e intercambiables.

Palabras clave: glimepirida, anti-diabéticos, ensayo clínico de fase IV, bioequivalencia

Introducción

En la Argentina, la diabetes mellitus (DBT) afecta al 6% de la población, en concordancia con la tendencia mundial.¹ Durante por lo menos cuatro décadas, las sulfonilureas fueron el tratamiento de elección para la DBT tipo 2, más aún después de los resultados aportados por el ensayo UKPDS.^{2,3}

De acuerdo con su mecanismo de acción, las sulfonilureas actúan como secretagogos pancreáticos; esto es, inducen la secreción de insulina al actuar sobre los canales de potasio Sur Kir,^{4,5} para lo cual es necesaria una cierta masa funcional de células beta. Nuevos datos han puesto de manifiesto que las sulfonilureas tendrían un papel perjudicial sobre la supervivencia de las células beta,⁶ por lo que ante la contundencia terapéutica de la metformina, las sulfonilureas han sido relegadas a una segunda línea en los nuevos algoritmos de decisión terapéutica.⁷ No obstante, en nuestro país el consumo de sulfonilureas es alto; de acuerdo con estimaciones propias, unos 250 000 pacientes/año las ingieren, correspondiéndole a la glimepirida el 26% de dicho consumo.

La glimepirida, 1-[[p-[2-(3-etil-4-metil-2-oxo-3-pirrolin-1-carboxamido)etil]sulfonil]-3-(trans-4-metilciclohexil)urea, es una sulfonilurea de segunda generación⁸⁻¹⁰ que surgió como alter-

nativa a la glibenclamida, pues suele ser considerada menos cardiotoxica,¹¹ aun cuando no muestra mayor selectividad que la segunda por los canales Sur Kir del páncreas.¹²

En la Argentina existen unas catorce especialidades medicinales o formulaciones de glimepirida en comprimidos disponibles en el mercado,¹³ de las cuales se venden unas nueve en las dosis de 2 o 4 mg. El producto innovador o de referencia es la marca comercial Amaryl® de Sanofi-Aventis, disponible desde 1996. Química Montpellier SA elabora desde el año 2000 un producto de calidad similar, Glemaz® comprimidos ranurados flexidosos. Debido a que compete con el innovador debe considerarse un medicamento genérico y, por consiguiente, debe demostrar bioequivalencia. Aunque existen varios informes sobre la farmacocinética y la bioequivalencia de la droga sola o asociada con metformina en voluntarios sanos y en pacientes diabéticos,¹⁴⁻¹⁹ hasta la fecha ninguna de las formulaciones supuestamente genéricas presentes en el mercado argentino ha demostrado y publicado datos sobre su bioequivalencia.

Así, el objetivo de este ensayo fue demostrar la bioequivalencia entre las dos formulaciones mencionadas disponibles en comprimidos de 4 mg. El ensayo se hizo en la temporada

2004-2005; sin embargo, se informa recién ahora puesto que se ha procedido a la desclasificación de la información confidencial usada para registro.

Voluntarios y métodos

Voluntarios

Este estudio de fase IV se llevó a cabo en el Servicio de Clínica Médica del Sanatorio de la Providencia, Buenos Aires, Argentina, de acuerdo con los estándares de ética emanados de la Declaración de Helsinki y sus enmiendas posteriores.²⁰ El cálculo de *n* se hizo según Marzo y Balant;²¹ para un coeficiente de variación de los parámetros farmacocinéticos de la droga del 20% al 25% (referencias 9 y 10), el *n* necesario fue de 16 a 24 voluntarios. Por ello, se efectuó una selección de la que participaron 28 hombres de entre 21 y 65 años. A todos se los sometió a un examen físico completo con electrocardiograma y radiografía de tórax, y una rutina de laboratorio consistente en hemograma completo, eritrosedimentación, glucemia, creatininemia, hepatograma, ionograma, orina completa y anticuerpos anti-hepatitis B, anti-hepatitis C y anti-VIH. Los criterios de exclusión fueron: tabaquismo, antecedente de adicción, consumo sistemático de alcohol, hipersensibilidad a los principios activos, participación en un estudio similar en los tres meses anteriores, aparición de alguna anomalía clínica o de laboratorio tras el rastreo mencionado, e incapacidad para comprender el alcance del estudio, los derechos y obligaciones de participación o el consentimiento informado escrito. Todos los voluntarios fueron informados de los alcances, riesgos y beneficios del estudio, que debían abstenerse de tomar alcohol, usar cualquier medicación de venta libre 2 semanas antes del inicio del ensayo y durante su transcurso, o ambas situaciones, y que eran libres de abandonar el ensayo en cualquiera de sus etapas. De los 28 voluntarios, fueron finalmente seleccionados 18, quienes dieron su consentimiento informado escrito para participar en el estudio.

Diseño, marcha del estudio y medicación dispensada

Se trató de un estudio de bioequivalencia de dosis única, prospectivo, abierto, cruzado 2 x 2, cuya secuencia de administración fue aleatorizada. El protocolo fue aprobado por el Comité Independiente de Ética de la Fundación de Estudio de los Fármacos y de los Medicamentos (FEFyM) y por el comité de Docencia e Investigación del Sanatorio de la Providencia. La autoridad sanitaria de Argentina, ANMAT, fue informada de su realización. Cada voluntario recibió durante el ensayo dos únicas dosis de 4 mg de glimepirida, sea Glemaz® (en adelante T; lote 03093 vencimiento 9/2005, elaborada por Química Montpellier SA, Argentina) o Amaryl® (en adelante R; lote 7680531 300973, vencimiento 12/2005, elaborado por Aventis Pharma, Francia), según la secuencia aleatoria de asignación, separadas por una semana entre sí (período de reposo farmacológico). El procedimiento de rutina al que fue sometido cada voluntario en cada ciclo fue el siguiente: tras 12 h de ayuno, fue admitido a las 6.30 h y asignado a una habitación donde pasaría las siguientes 14 h. Tras la colocación de una vía venosa en su antebrazo izquierdo, se procedió a la extracción de la muestra basal (a las 7.30 h aproximadamente). Finalizado esto, el voluntario ingirió el comprimido de glimepirida T o R con 240 ml de solución glucosada al 20%. Se estableció como tiempo 0 el momento de la ingesta del comprimido y se programaron las extracciones de sangre posteriores a: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 h. Durante las 4 h siguientes, el voluntario continuó ingiriendo 60 ml cada 15 minutos de la misma solución glucosada para minimizar una posible hipoglucemia; después de la hora 4 recibió un almuerzo estandarizado (8 kcal/kg). Durante el ensayo sólo se permitió beber agua mineral. Luego de la extracción de la hora 12 se le dio el alta y se lo citó para la extracción final a las 7.00 h del día siguiente.

Procedimientos de seguridad

El centro médico cuenta con todas las facilidades para atender emergencias. No obstante, todo el procedimiento de rutina relatado estuvo bajo la supervisión médica del investigador principal y su plantel. La tolerancia a la medicación fue consignada mediante el registro de los signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca) una vez por hora durante la permanencia en el centro; la glucemia también fue registrada una vez por hora, durante las primeras 4 h, y del registro de cualquier evento adverso aparecido durante toda la marcha del ensayo, independientemente de su imputabilidad y del tiempo de aparición. A las 48 h de finalizado el estudio se procedió a efectuar el examen físico de egreso con un electrocardiograma y una rutina de laboratorio, consistente en hemograma, hepatograma, ionograma, glucemia y creatininemia.

Manejo de las muestras y procedimientos analíticos

En cada uno de los tiempos mencionados se procedió a la extracción de una muestra para la determinación de los niveles plasmáticos de glimepirida. Los volúmenes de extracción por vez no superaron los 10 ml. La sangre se recogió en tubos descartables con 0.2 ml de EDTA como anticoagulante. El plasma se separó por centrifugación a 5 000 rpm dentro de los 30 minutos de la extracción de sangre y se transfirió a tubos de polietileno rotulados para generar durante el análisis un procedimiento ciego. Los tubos con las muestras de plasma se congelaron a -20°C, se transportaron al finalizar cada período al Laboratorio de Cuantificación en recipientes acondicionados con hielo seco y se almacenaron a -20°C hasta el momento de las determinaciones. La determinación de los niveles plasmáticos de glimepirida se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés) con detección UV siguiendo un método validado.²² Para el análisis, las alícuotas se descongelaron a temperatura ambiente, se agitaron en un vórtex y se preparó el sobrenadante mediante desproteinización (200 µl de plasma más 60 µl de ácido tricloroacético al 12%), y extracción de droga al vacío (centrifugado inicial a 3 000 rpm por 5 minutos; separación del nuevo sobrenadante y adición de diclorometano en dietiléter 30:70 v/v; nuevo centrifugado a 5 000 rpm por 25 minutos; congelado a -70°C y recalentado posterior a baño maría a 40°C; colocación en el sistema de vacío por 20 minutos a la misma temperatura; el polvo resultante se redisolvió en la fase móvil). El equipo HPLC (Shimadzu HPLC10VP), provisto de dos bombas y un inyector automático con enfriador de muestras controlado por software (Class-VP ver 6.0), inyecta la fase móvil (acetronitrilo en agua 45:55 v/v con pH ajustado a 3 mediante ácido acético glacial) y las alícuotas de 150 µl en una columna C18 (Phenomenx) 3 µm, 50 mm x 3 mm, con una presión de 420 psi a un flujo de 1.5 m/min a temperatura ambiente para lograr una elución isocrática (tiempo de corrida 7 minutos, tiempo de retención de glimepirida ~5.4 minutos). Al final, un detector UV de onda variable (trabajando a 231 nm) genera la señal de cuantificación de droga. El método es lineal en el rango de concentraciones de 1 a 1 000 ng/ml, con una variación intraensayo e interensayo de no más del 15%. El estándar interno de calibración usado fue glibenclamida. La estabilidad de las muestras se comprobó antes de la determinación general sometiendo a algunas de ellas, elegidas al azar, a tres ciclos de congelado-descongelado de 24 h cada uno (-20°C - temperatura ambiente) después de por lo menos 4 semanas de almacenamiento.

Análisis farmacocinético y estadístico

El análisis farmacocinético se basa en un modelo no compartimental;²³ para ello, con los datos de cada voluntario se construyó la curva concentración-tiempo correspondiente. La concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el tiempo para alcanzarla ($t_{m\acute{a}x}$)

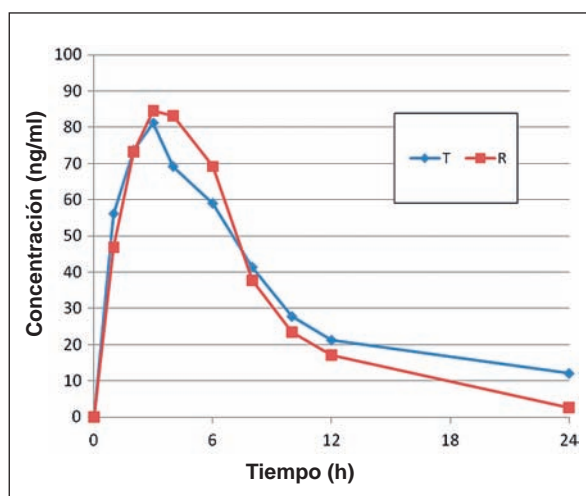


Figura 1. Curvas concentración-tiempo promedio de cada formulación (n = 18). T, Glemaz®, Química Montpellier SA, Buenos Aires, Argentina. R, Amaryl®, Aventis Pharma, Francia.

se obtuvieron directamente de dicha curva. La fase final o caída (λ_{dz}) se calculó a partir de la pendiente surgida de los últimos 5 valores de concentración log-transformados correspondiente a los tiempos 6, 8, 10, 12 y 24 h, cuando correspondiese. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) se calculó como $\ln 0.5/\lambda_{dz}$. El área bajo la curva al tiempo final (ABC_t) se calculó mediante la regla trapezoidal usando los valores de concentración no transformados y el ABC a tiempo infinito (ABC_{inf}) como $ABC_t + última\ concentración\ (C_t)/\lambda_{dz}$, sólo en aquellos casos en que ésta fuese diferente de 0 (cero). Cuando C_t es 0 se verifica que $ABC_t = ABC_{inf}$. En todos los casos debe cumplirse que ABC_t no sea inferior al 80% de ABC_{inf} . Se informan los parámetros farmacocinéticos calculables, volumen aparente de distribución (Vd/F) y depuración total (Dept/F). Para el resumen de estos datos se utilizó la estadística descriptiva basada en la media (desviación estándar). La bioequivalencia se basa en el análisis del cociente de medias geométricas T/R de los parámetros significativos ABC_t , ABC_{inf} , C_{max} y t_{max} y su intervalo de confianza 90 (IC90) que no debe ser mayor que el intervalo 0.80-1.25 (excepto t_{max} que puede aceptarse 0.70-1.33, por su mayor variabilidad) definido por distintas agencias reguladoras.²⁴⁻²⁶ Para ello, se hizo una transformación logarítmica de los datos y se sometieron al análisis ANOVA de Grizzle²⁷ cuya varianza residual sirvió para construir los IC90. Para la estadística inferencial de bioequivalencia se usó la prueba de Schuirmann²⁸ para un nivel de 0.05 (un valor de $p \leq 0.05$ indica bioequivalencia entre T y R). El cálculo de n y el análisis estadístico de los datos se realizó en una hoja de cálculo MS Excel 2007 para Windows, programada *ad hoc*.

Resultados

Los 18 voluntarios sanos de sexo masculino enrolados finalizaron el estudio. Sus datos poblacionales se muestran en la Tabla 1. Se utilizaron voluntarios masculinos simplemente por comodidad, ya que la información previa dispo-

Tabla 1. Datos demográficos de los 18 voluntarios participantes en el estudio.

	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (m)	IMC (kg/m ²)
X	32.50	73.11	1.71	25.15
DE	6.32	5.95	0.07	1.93
Rango	21-45	65-85	1.6-1.85	21.91-28.72

X: media aritmética; DE: desviación estándar.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de ambas formulaciones. Datos expresados como media aritmética (DE).

Parámetro	T*	R**
ABC_t (ng/ml/h)	817.27 (233.77)	724.87 (269.43)
ABC_{inf} (ng/ml/h)	915.75 (272.01)	753.22 (294.47)
C_{max} (ng/ml)	121.16 (61.62)	116.58 (29.38)
T_{max} (h)	3.50 (1.58)	3.89 (1.57)
λ_z (h ⁻¹)	0.15 (0.07)	0.17 (0.08)
$t_{1/2}$ (h)	5.60 (2.67)	5.01 (2.19)
Vd/F (l/kg)	0.51 (0.24)	0.58 (0.28)
Dept/F (ml/min)	79.40 (24.28)	100.05 (34.70)

* Glemaz®, Química Montpellier SA, Buenos Aires, Argentina.

** Amaryl®, Aventis Pharma, Francia.

nible demuestra que la farmacocinética de la glimepirida no es diferente según el sexo.⁹ Cada concentración individual se promedió con el fin de construir la curva concentración-tiempo resumen de ambas formulaciones T y R (Figura 1). La Tabla 2 muestra los parámetros farmacocinéticos obtenidos con cada formulación y la Tabla 3 muestra los datos resumen de bioequivalencia entre ambas formulaciones para los parámetros considerados, ABC_t , ABC_{inf} y C_{max} , con sus correspondientes IC90. Todos ellos se hallan comprendidos en el intervalo de bioequivalencia 0.80-1.25 previamente fijado.²⁴⁻²⁶ El análisis ANOVA de Grizzle probó que hubo diferencias significativas entre los voluntarios, pero no entre la secuencia de administración, los períodos en los que se llevó a cabo el ensayo o las formulaciones utilizadas. De esa forma pudo descartarse cualquier efecto residual (*carry over*) de los tratamientos impartidos. La prueba de Schuirmann confirmó la bioequivalencia entre ambas formulaciones al demostrar estadísticamente que los extremos de los IC90 quedaban dentro del intervalo de bioequivalencia (Tabla 3). El análisis de t_{max} indicó que éste quedaba incluido en el intervalo laxo 0.70-1.33, pues su cociente de medias geométricas (IC90) fue 0.891 (0.768-1.033).

Respecto de los eventos adversos informados, sólo un voluntario (5.6%) sufrió un evento en la segunda hora durante la segunda vuelta (en ese momento estaba recibiendo la formulación R). Dicho evento, que obligó al control estricto electrocardiográfico durante las horas que pasó internado, consistió en nerviosismo y dolor de pecho, el cual cedió a los 20 minutos sin evidencias de daño cardíaco durante el estudio o en el electrocardiograma final. El investigador consideró al evento como leve y posiblemente relacionado con la medicación.

Discusión

Este estudio fue realizado con el propósito de examinar las propiedades farmacocinéticas y la bioequivalencia del producto Glemaz® comprimidos ranurados flexidosis, que

Tabla 3. Parámetros de bioequivalencia entre ambas formulaciones. Datos expresados como media geométrica, su cociente T/R y sus IC90 inferior y superior.

	Tratamiento		Variabilidad		Bioequivalencia		Schuirmann	
	T*	R**	CV% (T - R)	CV% (intraindividuo)	T/R	IC90	P inferior	p superior
ABC_t	724.05	741.35	29-37	20.7	0.977	0.905-1.054	0.004	0.001
ABC_{inf}	761.08	814.58	30-39	24.2	0.934	0.854-1.022	0.025	0.001
C_{max}	109.13	116.07	51-25	26.6	0.940	0.852-1.037	0.031	0.002

* Glemaz®, Química Montpellier SA, Buenos Aires, Argentina.

** Amaryl®, Aventis Pharma, Francia.

contienen 4 mg de glimepirida, con respecto al producto innovador Amaryl®, en hombres sanos caucásicos.

Los datos farmacocinéticos de este estudio difieren de lo previamente publicado^{9,10,14-19} en lo que a valores de concentración de droga compete, no así en cuanto a la forma general de las curvas concentración-tiempo promedio obtenidas; también existen discrepancias en cuanto al t_{\max} promedio. Al respecto, debe notarse que los primeros ensayos y los datos publicados en el folleto interior de envase^{9,14} muestran una variabilidad de los parámetros farmacocinéticos (hecho que fue usado para el cálculo de n de este ensayo); sin embargo, estudios posteriores y este mismo ensayo registraron variaciones que siempre rondan el 25% (aunque en algunos casos llegan a 50%). La variabilidad puede explicarse por las diferentes poblaciones de voluntarios participantes en los estudios, ya que la formulación de prueba utilizada, aun cuando su proveedor de materia prima no siempre es el mismo, sigue un mismo proceso de fabricación acorde con farmacopeas y siempre resultan bioequivalentes al innovador (Amaryl®). Lo mismo puede decirse de la dosis o la administración simultánea con metformina o glitazonas, ya que se pueden ajustar por kg de peso con fines comparativos. Esta variación interindividual podría afectar la absorción, la distribución y la eliminación de la droga. Por los perfiles concentración-tiempo obtenidos, es más probable que la variabilidad resida en la absorción y la eliminación. Aun cuando los voluntarios guardasen estricto ayuno y recomendaciones, el tipo de comida y flora intestinal de cada lugar podría afectar el tránsito y la capacidad de absorción, los cuales se vieron reflejados en los valores de C_{\max} y t_{\max} observados; esto es de especial interés respecto de nuestro estudio y el trabajo de Borges y colaboradores,¹⁸ donde se ven diferencias de hasta el doble en la C_{\max} pero se supone que la alimentación y las costumbres son más parecidas entre Brasil y Argentina

que entre estos países y los asiáticos. En cuanto a los valores de ABC registrados, los de este trabajo son mayores que los de origen asiático, aun ajustando la dosis recibida.^{16,17,19,29} Al respecto, Niemi y colaboradores³⁰ han demostrado que el polimorfismo 3 del sistema enzimático citocromo P450 (CYP) 2C9 demora la eliminación de glimepirida incrementando su ABC un 270% respecto de la variante normal o 1. Debido a que este polimorfismo se observa hasta en un 15% de la población caucásica³¹, es posible que sea responsable de las diferencias verificadas entre los diferentes trabajos.

Los datos de bioequivalencia indican que ambas formulaciones son similares, con lo cual se cumple el objetivo del ensayo. Es importante destacar que, de acuerdo con la nueva disposición de la Agencia Regulatoria Europea (EMA) sobre bioequivalencia,²⁵ ésta es alcanzada con sólo demostrar que el cociente de las X geométricas y sus IC90 de ABC_t y C_{\max} quedan dentro del intervalo 0.80-1.25. Este trabajo también lo demuestra para el ABC_{inf} con lo cual excede las recomendaciones regulatorias actuales. Es interesante destacar también que los cálculos farmacocinéticos, de bioequivalencia y estadísticos se hicieron con una única planilla MS Excel siguiendo las directivas, ecuaciones y métodos de los trabajos precedentemente citados.^{23,27,28}

El rendimiento obtenido es similar al de los costosos programas SAS® o WinNonLin® utilizados por la industria (esto fue evaluado en forma independiente y cegada por un grupo de colegas que trabaja normalmente con dichos programas).

En suma, si bien como todo ensayo clínico este estudio presenta limitaciones y, más aun, al ser realizado sólo con hombres no permite una generalización clínico-terapéutica, la demostración de bioequivalencia alcanzada sirve para indicar que Glemaz® puede ser intercambiado con Amaryl® sin merma terapéutica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.sicisalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. Prevalence estimates of diabetes mellitus (DM), 2010 - SACA; IDF Diabetes Atlas (4th ed) on line. En www.diabetesatlas.org/es/content/saca con acceso en enero 2011.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil AW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577-1589, 2008.
3. Genuth S. The UKPDS and its global impact. *Diabet Med* 25 Suppl 2:57-62, 2008.
4. Yokoshiki H, Sunagawa M, Seki T, Sperelakis N. ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic, cardiac, and vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 274:C25-C37, 1998.
5. Bryan J, Vila-Carriles WH, Zhao G, Babenko AP, Aguilar-Bryan L. Toward linking structure with function in ATP-sensitive K⁺ channels. *Diabetes* 53 Suppl 3:S104-S112, 2004.
6. Massi-Benedetti M, Orsini-Federici M. Treatment of type 2 diabetes with combined therapy: What are the pros and cons? *Diabetes Care* 31 Suppl 2:S131-S135, 2008.
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 31:193-203, 2009.
8. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 55:563-584, 1998.
9. Inset leaflet of product Amaryl (glimepiride tablets), Aventis Pharma, France; rev. 2003. Nueva entrada: Amaryl (glimepiride tablets). Bridgewater NJ: Sanofi-Aventis US LLC 2010. En: <http://products.sanofi-aventis.us/amaryl/amaryl.pdf>. Con acceso en diciembre 2010.
10. Glimepiride. In *Drugdex® System in Micromedex® Healthcare Series for Windows®*, volume 111 in CD-ROM. Micromedex (Thomson Healthcare), Greenwood Village, Colorado, USA. 2002.

11. Pogátsa G. What kind of cardiovascular alterations could be influenced positively by oral antidiabetic agents? *Diabetes Res Clin Pract* 31 Suppl:S27-S31, 1996.
12. Gribble FM, Reimann F. Differential selectivity of insulin secretagogues: Mechanisms, clinical implications, and drug interactions. *J Diabetes Complications* 17(2 Suppl):11-15, 2003.
13. Glimepirida. Kairos Argentina, Revista de Ciencia y Tecnología para la Farmacia del Siglo XXI. En: www.kairosweb.com/medicamentos/ListProducts.asp?drugName=Glimepirida. Con acceso marzo 2011.
14. Badian M, Korn A, Lehr KH, Malerczyk V, Waldhauser W. Determination of the absolute bioavailability of glimepiride (HOE 490), a new sulphonylurea. *Int J Clin Pharmacol Ther* 30:481-482, 1992.
15. Rosenkranz B. Pharmacokinetic basis for the safety of glimepiride in risk group of NIDDM patients. *Horm Metab Res* 28:434-439, 1996.
16. Lei T, Yi-Ling H, Lu H, et al. Pharmacokinetics studies of glimepiride and its hydroxyl-metabolite in healthy volunteers. *Chin J Clin Pharmacol Ther* 11:868-972, 2006.
17. Matsuki M, Matsuda M, Kohara K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride in type 2 diabetic patients: Compared effects of once-versus twice-daily dosing. *Endocr J* 54:571-576, 2007.
18. Borges NC, Taveira YD, Mazucheli JA, et al. Estudio comparativo da biodisponibilidade relativa de duas formulações de glimepirida em voluntários saudáveis de ambos os sexos após administração de uma dose única de um comprimido de 4 mg. *Arq Bras Endocrinol Metab* 51:950-955, 2007.
19. Gu N, Kim B-H, Rhim HY, et al. Comparison of the bioavailability and tolerability of fixed-dose combination glimepiride/metformin 2/500-mg tablets versus separate tablets: A single-dose, randomized-sequen-

20. WMA Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. En: www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html. Con nuevo acceso enero 2010.
21. Marzo A, Balant LP. Bioequivalence. An updated reappraisal addressed to applications of interchangeable multi-source pharmaceutical products. *Arzneimittelforschung* 45:109-115, 1995.
22. Milena G, Ramírez G, Velásquez O, Pérez M, Restrepo P. Validación del método analítico para la determinación de glimepirida en plasma humano por HPLC/UV con adición de estándar empleando glibenclámda como estándar interno. *Ars Pharm* 46:411-427, 2005.
23. Foster DM. Noncompartmental versus compartmental approaches to pharmacokinetic analysis. En: Atkinson Jr. AJ, Abernethy DR, Daniels CE, De-drick RL, Markey SP (eds.). Principles of Clinical Pharmacology (2nd edition). Elsevier, Academic Press: Amsterdam. pp 89-106; 2007.
24. FDA Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations. US Department of Health and Human Services, FDA, CDER 2003. Nueva entrada: www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm07124.pdf. Con acceso marzo 2011.
25. EMEA Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98. Reemplazada por: EMEA Guideline on the Investigation of Bioequivalence. EMEA, CHMP 2009. En: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf. Con acceso marzo 2011.
26. ANMAT Disposición: 3185/99 Requerimiento de Estudios de Bioequivalencia. Boletín Oficial República Argentina 02/07/99.
27. Cole JW, Grizzle JE. Applications of multivariate analysis of variance to repeated measures experiments. *Biometrics* 22:810-828, 1966.

Pertuzumab más trastuzumab más docetaxel para el cáncer de mama metastásico

Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer

(especial para SIIC © Derechos reservados)

“La incorporación de pertuzumab a la terapia con taxanos y pertuzumab en las pacientes con cáncer avanzado de mama HER2 positivo se asocia con beneficios en la supervivencia libre de progresión, sin incremento de la cardiotoxicidad.”

Entrevista exclusiva a

Javier Cortés

Médico, Vall d’Hebron University Hospital, Barcelona, España

Barcelona, España (especial para SIIC)

SIIC: Alrededor del 20% de los tumores mamarios se caracterizan por la amplificación o expresión excesiva del receptor del factor de crecimiento epitelial tipo 2 (HER2). ¿Cuáles son las repercusiones de este hallazgo en el pronóstico de las pacientes?


JC: Básicamente, creo que los tumores de mama HER2 positivos se caracterizan por su agresividad natural. Esta agresividad se vio alterada desde la aparición del trastuzumab, que constituye el primer tratamiento específico contra los tumores HER2 positivos. La terapia con trastuzumab ha cambiado el pronóstico de estos tumores en forma drástica pero, ante la aparición de metástasis, la mayoría de las pacientes fallecen como consecuencia de la enfermedad. Esto se debe a que el trastuzumab sólo consigue detener la evolución durante un periodo determinado. El nuevo anticuerpo monoclonal pertuzumab puede controlar la enfermedad durante prácticamente un tiempo un 40% más prolongado, con un mínimo aumento de la toxicidad. Así, los tumores muy agresivos se controlan durante un año y medio en más de la mitad de las pacientes.

¿Cuál es el mecanismo de acción de estos anticuerpos (trastuzumab y pertuzumab)?

Los dos son anticuerpos que se unen al receptor HER2. Este receptor es el responsable de la agresividad tumoral. En cierta forma, estos productos impiden que el receptor se active y desencadene la señalización hacia el núcleo para que exista división celular. Además, tienen otros mecanismos de acción no bien conocidos; entre ellos, se destaca que, al menos el trastuzumab, es un potente antiangiogénico y un inductor de la apoptosis y de la respuesta inmunitaria. Es decir, tienen muchos mecanismos de acción, aunque el mecanismo definitivo por el cual ejercen toda su actividad todavía no se conoce por completo.

Se señala que, probablemente, el ensayo en el cual se han destacado mejor los resultados para ambos anticuerpos es el estudio CLEOPATRA (Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab). ¿Podría resumir brevemente los objetivos y el protocolo del estudio?

El ensayo CLEOPATRA fue un estudio de fase III, publicado en *The New England Journal of Medicine*. El objetivo más importante consistió en comprobar si un tratamiento estándar con taxanos y trastuzumab podía optimizarse con la incorporación de pertuzumab, esto es, si el bloqueo con dos

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor, autoevaluación</p>

anticuerpos era mejor que la administración de uno solo. El criterio de valoración para un mejor control de la enfermedad fue la supervivencia libre de progresión.

La toxicidad cardiovascular constituye un motivo de preocupación en el tratamiento del cáncer de mama. ¿Cuál fue el perfil de seguridad en general, y cardiovascular en particular, que se comprobó en el estudio CLEOPATRA?

Hemos visto que, cuando se combinan pertuzumab y trastuzumab, no aumenta el porcentaje de pacientes que tienen eventos cardíacos importantes. Estos resultados se han verificado en este estudio y en otros ensayos previos en el contexto del tratamiento neoadyuvante, como el NEOSPHERE (*Efficacy and Safety of Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Women with Locally Advanced, Inflammatory, or Early HER2-Positive Breast Cancer*). Por lo tanto, parece que el pertuzumab no aumenta el perfil de toxicidad cardíaca del trastuzumab. En cuanto a otros eventos secundarios, la realidad es que, en líneas generales, han sido poco importantes, pero se debe destacar una mayor incidencia de neutropenia febril y de diarrea de grado 3.

Como se mencionaba en un principio, los dos fármacos son anticuerpos monoclonales dirigidos contra HER2. ¿Cuál es el fundamento de esta asociación de dos productos que parecen tener el mismo mecanismo de acción?

En realidad, la trastuzumab y el pertuzumab no tienen el mismo mecanismo de acción. El pertuzumab se une al dominio II de los receptores, mientras que el trastuzumab lo hace al dominio IV. El dominio II es el encargado de la dimerización de estos receptores; esto es, para que los receptores HER2 se

activen y transmitan su señalización, deben unirse con otros receptores de la misma familia. Así, pueden existir combinaciones HER2-HER1, HER2-HER3 o HER2-HER4. El pertuzumab impide que se produzca esta unión entre los receptores. Por lo tanto, a pesar de que el trastuzumab esté unido con un receptor, puede interactuar con otros receptores e iniciar una cascada de señalización. En cambio, en presencia del pertuzumab, esta dimerización no es posible y, en consecuencia, se evita la activación cruzada de los receptores.

En el ensayo CLEOPATRA participaron mujeres de distintos continentes. ¿Se describieron diferencias regionales en relación con los resultados?

Si bien no se ha analizado por completo, parece que la actividad de la terapia es contundente en todos los grupos estudiados.

¿Cree usted que estos resultados pueden generalizarse para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadios más tempranos de la enfermedad?

Esta pregunta es fantástica. En el contexto de la terapia neoadyuvante, la incorporación de pertuzumab parece incrementar el porcentaje de respuesta patológica (una forma de medir la actividad temprana), pero su papel definitivo se encuentra en estudio.

El ensayo AFFINITY es un protocolo de adyuvancia en el que participan mujeres con cáncer de mama temprano que han recibido tratamiento quirúrgico con radioterapia, quimioterapia o ambas. En ese ensayo, se valora si el per-

tuzumab, en combinación con el trastuzumab, aumenta la proporción de pacientes potencialmente curables en comparación con el uso de trastuzumab solo.

En función de los resultados, ¿es posible considerar la asociación de pertuzumab y trastuzumab como una terapéutica de elección en las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo?

Si se refiere a considerarlo como tratamiento estándar, la respuesta es negativa, porque aún no está aprobado por las autoridades sanitarias, pero, desde el punto de vista clínico y, a mi entender, este esquema puede ser la próxima terapia estándar para estas pacientes.

A modo de conclusión, ¿cuáles son sus recomendaciones finales para la práctica oncológica?

Creo que, una vez más, hemos tenido resultados muy esperanzadores para nuestras pacientes oncológicas. El pertuzumab, añadido al trastuzumab, parece mejorar el pronóstico en forma clara. Hemos de esperar que las autoridades reguladoras revisen todos los datos y brinden su aprobación, en caso de que lo estimen oportuno. Opino que debemos felicitarnos porque se trata de un éxito con pocos precedentes en cáncer de mama en particular y, por lo tanto, en la terapia del cáncer en general. Felicito a los investigadores del estudio y a las pacientes que han podido recibir el tratamiento y animo a las autoridades a trabajar con las empresas farmacéuticas para que el costo no sea un factor que limite la disponibilidad de esta terapia.

Resúmenes amplios de trabajos recientemente seleccionados de revistas, generales y especializadas, de alcance internacional.

Nova estratégia para prevenção do ganho de peso causado pela olanzapina

Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 39(6):479-486, Jun 2005



Frankston, Australia

A medicação convencional utilizada no tratamento dos transtornos psicóticos foi substituída pelos antipsicóticos atípicos. Atualmente, a olanzapina representa 65% do total das prescrições para estes transtornos, graças à sua boa tolerância e à sua eficácia, igual ou maior do que a dos antipsicóticos típicos. No entanto, mais de 94% dos pacientes apresentam ganho de peso. Esta frequência é maior do que a dos demais antipsicóticos, com exceção da clozapina. A maior porcentagem de ganho de peso é observada durante os primeiros três meses de tratamento, com estabilização do peso entre a 36ª e a 39ª semana. Aproximadamente 40% dos pacientes ganharam mais de 7% do peso. Estes dados refletem a importância de uma intervenção precoce para evitar este efeito adverso.

Em comparação à população geral, os pacientes com algum tipo de transtorno mental apresentam índice de mortalidade por causas naturais 2.9 vezes maior. As doenças cardiovasculares são as responsáveis por grande parte desta maior mortalidade. Tabagismo, sobrepeso, obesidade, consumo de álcool, dieta inadequada, sedentarismo, diabetes, dislipidemia e hipertensão arterial são fatores de risco frequentemente presentes nestes pacientes. Apesar deste risco, o transtorno mental nem sempre é tratado adequadamente e alguns antipsicóticos atípicos podem exacerbar estes fatores.

A olanzapina também está associada com índices elevados de diabetes e dislipidemia. A prevenção do ganho de peso nos pacientes com esquizofrenia pode contribuir para a redução do risco cardiovascular ao evitar alterações relacionadas à pressão arterial, susceptibilidade a diabetes e sedentarismo.

O ganho de peso está associado ao transtorno psicótico crônico e causa, além da falta de aderência terapêutica, incapacidade de controlar o comportamento, sentimento de desmoralização, desconforto físico e isolamento social. Estas características podem já estar presentes previamente, como consequência da doença psiquiátrica.

Os estudos recentes tem dado mais atenção à prevenção e ao tratamento do ganho de peso associado ao uso dos antipsicóticos. Com este objetivo, foram tentados tratamentos farmacológicos baseados nas alterações neuroendócrinas associadas a este ganho de peso. Existem

poucos dados sobre a eficácia e a segurança destes tratamentos farmacológicos para controle do ganho de peso nos pacientes em uso de antipsicóticos.

A nizatidina é um antagonista H2 que poderia limitar o ganho de peso nos pacientes que iniciam tratamento com olanzapina, embora este efeito desapareça com 16 semanas. A amantadina reduziria o peso dos pacientes tratados com olanzapina, porém ela pode piorar os sintomas psicóticos. A fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS), diminui a eficácia da olanzapina. A sibutramina não é recomendada para indivíduos com transtornos mentais, já que interage com os ISRS (não foram estudados seus efeitos em pacientes que não recebem ISRS). A administração de orlistat, um inibidor da lipase, foi discutida em poucos casos. Não existem estudos controlados adequados sobre este assunto.

As abordagens psicossociais, cujo objetivo é que o paciente controle sua saúde e bem estar relacionados à dieta e nível de atividade, teoricamente poderiam oferecer grande benefício. Embora em algumas oportunidades esta estratégia tenha revertido em ganho de peso, são preferíveis as intervenções precoces com o objetivo de prevenir o ganho de peso. Neste sentido, não existem estudos randomizados e controlados que tenham investigado o papel da educação dos pacientes tratados com olanzapina na prevenção do ganho de peso.

Este é um estudo randomizado e controlado que teve como objetivo determinar se o ganho de peso associado ao uso da olanzapina pode ser reduzido ou prevenido com a realização de educação nutricional, ministrada por um especialista, no início do tratamento. A hipótese foi que os indivíduos que participam de um programa educativo individual e estruturado ganham menos peso do que aqueles que recebem o tratamento psiquiátrico habitual, após três e seis meses. O estudo também teve como objetivo determinar o efeito da educação nutricional individual sobre a qualidade de vida, a imagem corporal, a saúde em geral e o nível de atividade.

Foram incluídos apenas pacientes ambulatoriais que iniciaram tratamento com olanzapina. Alguns pacientes apresentavam o primeiro episódio de seu transtorno, enquanto outros já tinham o diagnóstico prévio. Foram excluídos pacientes com alterações metabólicas como diabetes mellitus, hipotireoidismo ou hipertireoidismo, índice de massa corpórea (IMC) > 35 kg/m², transtornos alimentares ou abuso de substâncias ou álcool.

Os pacientes foram randomizados em dois grupos: um grupo controle e um grupo que recebeu seis sessões individuais de educação nutricional com uma hora de duração, realizada por um especialista, durante os três primeiros meses do estudo. Todos os participantes receberam educação nutricional passiva através de um folheto que foi distribuído.

Foram avaliados o peso, a circunferência abdominal e o IMC no início do estudo, após três meses e após seis meses. Além disso, após três meses, foi aplicada uma escala subjetiva de auto-avaliação da qualidade de vida, saúde imagem corporal e nível de atividade. Nenhum paciente recebeu intervenção entre o terceiro e o sexto mês do estudo.

Foram incluídos 51 pacientes, sendo que 29 receberam educação nutricional e 22 fizeram parte do grupo controle. Antes do início do estudo, as características clínicas, os valores antropométricos e as escalas psicométricas eram semelhantes entre os dois grupos.

O grupo com suporte nutricional apresentou alteração mínima do IMC e da circunferência abdominal e, ainda,

22% dos pacientes deste grupo perdeu peso. Apenas 13% destes pacientes apresentou ganho de peso acima de 7% do peso basal. Por outro lado, no grupo controle, 64% dos pacientes ganharam mais de 7% de peso e nenhum deles apresentou perda de peso. Após três meses, o grupo assistido se descreveu como mais ativo, com melhora da qualidade de vida, saúde e imagem corporal.

Antes da avaliação de seis meses, alguns pacientes abandonaram o estudo por motivos diversos e não foi possível observar diferenças significativas entre os grupos. Mesmo assim, após seis meses, o grupo assistido apresentou menor ganho de peso e seu IMC variou menos em comparação com o grupo controle.

De acordo com os autores, este estudo demonstrou que o ganho de peso relacionado ao uso da olanzapina pode ser minimizado com educação nutricional individualizada realizada por um especialista. A prevenção do ganho de peso desde o início do tratamento com a olanzapina deve ser priorizada em relação ao tratamento para perder peso.

Segundo estudos recentes, o ganho de peso médio dos pacientes em uso de olanzapina é de 4 a 7.5 kg em três meses, o que também foi observado no grupo controle deste estudo, que apresentou ganho médio de 6 kg. Com a educação nutricional, os pacientes ganharam apenas 2 kg e estabilizaram o peso nos meses seguintes. Inclusive, alguns destes pacientes conseguiram perder peso em relação ao peso basal. Os autores assumem que a mudança do estilo de vida durante os primeiros três meses de tratamento teve um papel importante neste sentido.

A intervenção nutricional realizada em momento oportuno é muito importante. O maior ganho de peso com a olanzapina ocorre nos primeiros três meses do tratamento. Este é um dos primeiros estudos randomizados a demonstrar a eficácia da educação nutricional individualizada como estratégia de prevenção deste ganho de peso.

Mesmo que os pacientes com esquizofrenia apresentem índice de obesidade, antes de iniciar tratamento antipsicótico, 2-3 vezes maior do que a população geral, minimizar o ganho de peso irá diminuir os fatores de risco cardiovascular. Além disso, embora não tenha sido avaliada neste estudo, a diminuição do peso irá favorecer a aderência terapêutica.


Este estudo também demonstrou que a educação nutricional individualizada melhora a qualidade de vida e as percepções do paciente a respeito de sua saúde e imagem corporal. Os autores comentam que este tipo de intervenção diminui a desmoralização que afeta os pacientes com sintomas psicóticos.

Entretanto, este estudo teve algumas limitações. Uma delas foi o pequeno número de pacientes incluídos, motivo pelo qual os pacientes que receberam apoio nutricional foram, em sua maioria, mulheres. Também puderam ser observadas outras diferenças entre os grupos. A generalização das conclusões foi limitada pela exclusão de pacientes diabéticos e com obesidade mórbida. Por este motivo, seria importante a realização de estudos com maior número de pacientes.

Neste estudo foram incluídos pacientes esquizofrênicos que apresentavam seu primeiro episódio psicótico e pacientes estabilizados. Seria importante, em estudos futuros, separar estes dois tipos de pacientes e utilizar escalas objetivas de avaliação da qualidade de vida, saúde e imagem corporal. Qualquer tipo de intervenção para modificar o peso e o estilo de vida dos pacientes deve ser aplicado em longo prazo. A duração deste estudo cumpre

este critério, porém são necessários trabalhos com maior número de pacientes e seguimento cuidadoso dos pacientes para confirmar estes resultados. Outro tema que merece estudos adicionais são as características de aplicação da educação nutricional, com o objetivo de determinar a relação custo-benefício adequada para a prevenção.

Os autores recomendam que a educação nutricional, devido à sua eficácia, seja aplicada desde o início do tratamento com olanzapina. É possível que no futuro surjam questões médico-legais caso o profissional que prescreve esta medicação não assegure que seus pacientes tenham acesso a programas adequados de prevenção do ganho de peso.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/78937

Correlacionan el inadecuado cumplimiento de la terapia con estatinas con la necesidad de intensificar la dosis

American Journal of Cardiology 110(10):1459-1463, Nov 2012

St. Louis, EE.UU.

Las estatinas se consideran los hipolipemiantes de primera elección en aquellos sujetos en los cuales los cambios en el estilo de vida no permiten alcanzar las metas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Sin embargo, en muchos pacientes no resulta posible lograr el objetivo deseado de LDLc pese al uso de estos fármacos. Entre las causas de esta falla terapéutica, se citan la imposibilidad de intensificar el tratamiento con estatinas y la insuficiente adhesión a la terapia.

En este estudio, se presenta una evaluación del vínculo entre el inadecuado cumplimiento terapéutico del uso de estatinas y la intensificación de la terapia hipolipemiante en sujetos que recibían en forma previa una dosis estable de estos fármacos.

Se llevó a cabo un análisis de datos médicos y farmacéuticos de la *Medco National Integrated Database*, en la cual se incluye información acerca de 13 millones de pacientes que participan de 450 planes de salud, con la exclusión de Medicare.

Se seleccionaron para este modelo los datos de los sujetos de entre 18 y 62 años que habían permanecido como beneficiarios de un plan de salud en forma consecutiva por no menos de 27 meses. Se identificaron los pacientes que habían recibido una dosis estable de estatinas por al menos 180 días durante un año calendario. A partir de la fecha de la primera indicación de estos fármacos, se efectuó un seguimiento durante 360 días para el reconocimiento de una potencial intensificación del tratamiento, definida por el aumento de la dosis o por la adición de ezetimibe. Se excluyeron los mayores de 62 años debido a la posibilidad de información incompleta por la superposición con la base de datos Medicare.

Para estimar la adhesión al tratamiento se calculó la proporción de días cubiertos (PDC), sobre la base del número total de días de uso de estatinas en función de las prescripciones, según los registros farmacéuticos. La PDC es un parámetro de uso habitual para definir el cumplimiento terapéutico, el cual se considera adecuado cuando esta variable no es menor del 80%.

Se identificaron en la base de datos la presencia de covariables de relevancia, como la enfermedad coronaria, la diabetes, la hipertensión, la dislipidemia, el accidente cerebrovascular, la arteriopatía periférica, la insuficiencia

cardíaca, la depresión y la insuficiencia renal crónica terminal. Se aplicaron modelos multivariados de regresión logística para la evaluación de asociaciones independientes y modelos bivariados para definir la adhesión mediante la aplicación de la PDC.

La cohorte de estudio estaba integrada por 126 903 pacientes, los cuales habían recibido una dosis estable de estatinas por al menos 6 meses y se mantuvieron en seguimiento por no menos de 12 meses. Un total de 11 361 sujetos recibieron intensificación del tratamiento durante el período de análisis. Los participantes en los que se indicó terapia intensificada se caracterizaban por una PDC levemente menor que los sujetos en los que se mantuvo la dosis (76% contra 78%, en ese orden; $p < 0.0001$) y presentaban una mayor probabilidad de cumplimiento terapéutico inadecuado, definido por una PDC inferior al 80% (44% contra 37%; $p < 0.0001$). Mediante la aplicación de un modelo ajustado de regresión logística, se comprobó que la intensificación de la terapia era un 30% más probable entre los pacientes con inadecuada adhesión (*odds ratio*: 1.30). Asimismo, los subgrupos de mujeres, pacientes jóvenes o con antecedentes de comorbilidades se caracterizaban por una mayor probabilidad de requerir intensificación de la terapia con estatinas.

En este análisis en el cual se incluyeron datos de 126 903 adultos tratados con estatinas, se comprobó que cerca de la mitad de los 11 361 enfermos que requirieron intensificación del tratamiento no presentaban adecuados índices de cumplimiento terapéutico antes del cambio de la dosificación. Tras el ajuste estadístico por los potenciales factores de confusión, se observó que los sujetos con inadecuado cumplimiento terapéutico (PDC < 80%) se caracterizaban por un 30% más de probabilidades de requerir intensificación de la terapia en comparación con los restantes pacientes. Cuando se evaluó a la PDC como una variable continua, se verificó que un incremento de este parámetro de un 60% a un 90% se correlacionaba con una reducción del riesgo de intensificación de la terapia estimado en 12%.

Se asume que la capacidad para reconocer la falta de cumplimiento terapéutico es reducida en la práctica clínica. Por consiguiente, muchos profesionales que se desempeñan fuera de los sistemas de seguros de salud no tienen acceso a información objetiva acerca de la adhesión terapéutica cuando efectúan una nueva prescripción. Si bien en ensayos previos se ha demostrado que un mayor cumplimiento terapéutico del uso de estatinas se asocia con menores tasas de internación y reducción de los costos en salud, no se ha definido si el incremento de la dosificación como consecuencia de adhesión inapropiada se correlaciona con beneficios. Se postula que la intensificación de la terapia podría asociarse con un descenso más acentuado de los niveles de LDLc en los individuos con menor cumplimiento terapéutico. En estudios previos con pacientes hipertensos, se describió que la intensificación de la terapia se vinculaba con mejora de los niveles de presión arterial en forma independiente del cumplimiento terapéutico. No obstante, en otros modelos de asociación entre la adhesión y la intensificación de la terapia se lograron resultados contradictorios; se ha demostrado la indicación de una mayor dosificación en el marco de cumplimiento inapropiado de la terapia ante el uso de antihipertensivos, antidepresivos y, de acuerdo con este análisis, estatinas.

Se dispone de creciente información en la cual se señala que un inapropiado cumplimiento terapéutico con inadecuada intensificación de la terapia se asocia con una tendencia al fracaso del tratamiento en pacientes con diabetes. En ese sentido, las intervenciones sobre ambas variables se han vinculado con un mejor pronóstico en estos enfermos.

Pese a las limitaciones metodológicas del presente modelo de análisis, se reconoce la congruencia de los resultados con los otros ensayos previos. Así, cuando no se logran las metas propuestas para el LDLc, la falta de adhesión al tratamiento debe considerarse como un factor participante, por lo cual se propone la evaluación del cumplimiento terapéutico antes de intensificar la dosis de estatinas.

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133657

Beneficios de la venlafaxina en mujeres menopáusicas con trastornos psiquiátricos

Gynecological Endocrinology 28(1):68-71, Ene 2012



Siena, Italia

La menopausia puede asociarse con el inicio de cuadros psiquiátricos. El déficit de esteroides sexuales, característico de esta etapa, genera cambios neuroendocrinos con la consiguiente aparición de síntomas vasomotores, trastornos de la alimentación y de la presión arterial. Además, los cambios de los sistemas noradrenérgico, serotoninérgico y opioidérgico a nivel límbico modifican el estado de ánimo, la conducta y la nocicepción. La presencia de síntomas físicos generalmente posiciona los trastornos psicológicos en segundo plano. No obstante, estos últimos pueden exacerbar el componente somático del síndrome climatérico.

La disminución del nivel de estrógenos se acompaña por la reducción de la densidad de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. Asimismo, se observa una caída de la actividad de diferentes sistemas de neurotransmisión, como el serotoninérgico, que podría favorecer la aparición de depresión. En la actualidad existen drogas que pueden actuar sobre diferentes sistemas de neurotransmisión y mejorar tanto la depresión como los síntomas físicos.

La venlafaxina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS) aprobado para el tratamiento de los pacientes con depresión mayor, trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y fobia social. Además, la administración de dosis elevadas del fármaco permite controlar los sofocos y otros síntomas climatéricos. En consecuencia, el tratamiento antidepresivo puede mejorar el estado de ánimo y la calidad de vida de las pacientes menopáusicas.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar si la venlafaxina disminuye tanto la ansiedad y la depresión como los síntomas asociados con la menopausia y evaluar su utilidad en pacientes que presentan manifestaciones clínicas del síndrome climatérico.

Participaron de la investigación, mujeres de 40 a 60 años que recibían atención en un servicio especializado en menopausia. La evaluación inicial se llevó a cabo mediante la *Self-Rating Depression Scale* y la *Self-Rating Anxiety Scale*. Ante la obtención de un puntaje mayor de 50 y 45, respectivamente, se llevó a cabo una evaluación psiquiátrica. La evaluación mencionada resultó en la inclusión de 15 pacientes menopáusicas con trastorno depresivo mayor (TDM), 5 de las cuales presentaban TAG. El 40% de las pacientes recibía terapia de reemplazo hormonal (TRH).

En presencia de TDM o TAG, las pacientes recibieron tratamiento con 75 mg/día de venlafaxina durante 60 días.

Las evaluaciones de seguimiento se llevaron a cabo mediante una entrevista estructurada destinada a recabar información sociodemográfica. Además, se aplicó la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D), la *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A), la escala *Clinical Global Impression* (CGI), la *Symptomatology Checklist-9* (SCL-90) y el *Kupperman Index*. Este último instrumento permitió valorar la gravedad de los síntomas del síndrome climatérico. Las evaluaciones de seguimiento tuvieron lugar cada 2 semanas durante un período de 2 meses.

De acuerdo con el puntaje de las escalas HAM-A, HAM-D y CGI y del *Kupperman Index*, las pacientes presentaban cuadros psiquiátricos leves a moderados y síndrome climatérico leve. La depresión y la somatización fueron los síntomas psicopatológicos más frecuentes. El tratamiento con venlafaxina no se asoció con efectos adversos graves. A las 2 semanas de tratamiento se apreció una mejoría clínica que se mantuvo hasta el último control de seguimiento. La eficacia del tratamiento con venlafaxina se apreció ante la aplicación de las escalas HAM-A, HAM-D y CGI. La mejoría sintomática se acompañó por una disminución gradual de los síntomas climatéricos, con resolución completa de estos al finalizar el tratamiento.

Dada la ausencia de correlación entre el puntaje de las escalas HAM-A y HAM-D y el puntaje del *Kupperman Index*, los autores concluyeron que la mejora de los síntomas climatéricos fue independiente del efecto antidepressivo. Los síntomas que contribuyeron en mayor medida con el puntaje total del *Kupperman Index* fueron los sofocos, la depresión y las dificultades para la concentración. Por lo tanto, dichos síntomas serían los objetivos principales de acción de la venlafaxina. La mejoría clínica no se relacionó con el nivel inicial de alteraciones psicopatológicas ni estuvo influenciada por los factores sociodemográficos. Tampoco se halló una relación entre la utilización de TRH y la mejora del puntaje de las escalas HAM-D y HAM-A.

En el presente estudio se observó que la venlafaxina es potencialmente eficaz en mujeres menopáusicas que presentan depresión y síntomas vasomotores. En cuanto al tratamiento con otros antidepressivos, en estudios previos se informó que el citalopram también es eficaz para el tratamiento de las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas que presentan depresión y síntomas vasomotores. El escitalopram resultó más beneficioso en pacientes con síntomas relacionados con la menopausia en comparación con la administración de estrógenos y progestágenos. Finalmente, la duloxetina generó una mejora significativa de los síntomas depresivos y vasomotores, del sueño, la ansiedad y el dolor en mujeres posmenopáusicas con depresión y síntomas vasomotores.

Los resultados del presente estudio permitieron apreciar que la eficacia de la venlafaxina tuvo lugar desde la semana 2 de tratamiento. Este efecto temprano es importante en pacientes que no tienen un buen nivel de cumplimiento terapéutico. La droga tuvo un efecto favorable, especialmente al considerar los sofocos. De acuerdo con

el resultado de la SCL-90, las pacientes presentaban un nivel notorio de somatización. Esto indica que las mujeres menopáusicas tienen una tendencia hacia la conversión de síntomas psíquicos en síntomas físicos, lo cual puede corresponderse con la presencia de alexitimia.

Las consecuencias de la modificación del nivel de estrógenos incluyen cambios de la transmisión del dolor, cefaleas, mareos, náuseas y cambios en el estado de ánimo, entre otros síntomas. A su vez, la serotonina modula dichas funciones de un modo similar frente al estradiol. Los autores destacaron que el efecto de la venlafaxina no se relacionó con el antecedente de TRH ni con el nivel de alteraciones psicopatológicas al inicio del estudio.

La venlafaxina es un fármaco eficaz para el tratamiento de las mujeres menopáusicas que presentan síntomas climatéricos, depresión y ansiedad. Por lo tanto, puede ser un complemento terapéutico adecuado en pacientes con manifestaciones clínicas del síndrome climatérico. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan evaluar la utilidad del fármaco en pacientes menopáusicas.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130211

O ibandronato oral mensal é eficaz no tratamento da osteoporose na pós-menopausa

Clinical Therapeutics 31(7):1497-1510, Jul 2009

Verona, Italia

Os bifosfonato orais são recomendados como tratamento de primeira escolha da osteoporose pós-menopausa por sua eficácia documentada na redução do risco de fraturas, tanto vertebrais como não vertebrais, no aumento da densidade mineral óssea (DMO) e na redução dos marcadores de remodelamento ósseo. Porém, na prática clínica, estima-se que menos de 20% das pacientes recebem o tratamento apropriado. Além disso, quando se indica uma terapia adequada, ela pode ser prejudicada por suspensão precoce ou falta de adesão terapêutica.

O ibandronato foi o primeiro medicamento que demonstrou eficácia clínica no tratamento da hipercalcemia em pacientes com câncer e metástases ósseas. Em estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e com doses fixas que incluiu 180 mulheres com osteoporose pós-menopausa, o ibandronato oral 2.5 mg/dia (n = 30) se associou com aumento significativo da DMO da coluna vertebral e do colo do fêmur, além de redução nos marcadores de remodelamento ósseo para níveis próximos aos de valores pré-menopausa. A potência do ibandronato é atribuída a suas características estruturais, com a adição de um grupo nitrogenado terciário na cadeia lateral R2, o que permite uma potência 2, 50 a 500 vezes superior em relação ao alendronato, pamidronato e clodronato, respectivamente.

A alta potência associada à maior afinidade de ligação do ibandronato aos componentes minerais do osso e sua persistência prolongada no esqueleto permitem sua administração mensal.

O objetivo desta revisão é avaliar a eficácia do ibandronato mensal no tratamento da osteoporose pós-menopausa, assim como determinar a adesão terapêutica.

Realizada busca bibliográfica na base de dados Medline de artigos publicados em inglês entre 1996 e dezembro de 2008.

Além disso, foi realizada busca manual das referências bibliográficas dos artigos de interesse. Foram incluídos estudos que informaram a eficácia e a tolerância do

ibandronato no tratamento da osteoporose pós-menopausa e a adesão terapêutica.

Foram incluídos 15 artigos. No estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, com grupo paralelos, três anos de duração e que incluiu 2 946 mulheres na pós-menopausa com osteoporose e antecedente de fratura, o *Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe* (BONE), o risco de novas fraturas vertebrais reduziu em 62% com o uso de 2.5 mg/dia de ibandronato e em 50% com o uso intermitente desta medicação, em comparação com um grupo controle que recebeu apenas cálcio e vitamina D ($p < 0.001$). A redução do risco relativo de fraturas vertebrais foi de 49% com o ibandronato, em comparação com os controles ($p < 0.001$). Anualmente, o risco de fraturas vertebrais moderadas ou graves diminuiu significativamente no grupo ibandronato (59%), em comparação com o grupo controle ($p = 0.016$). A DMO na coluna lombar (6.5%) e no quadril (3.4%) após três anos aumentou significativamente no grupo ibandronato 2.5 mg/dia em relação ao grupo controle ($p < 0.001$); no entanto, não foram observados efeitos significativos com o uso intermitente da medicação (5.7% na DMO da coluna lombar). Este estudo foi o primeiro a demonstrar a eficácia na redução do risco de fraturas vertebrais com um bifosfonato, tanto com o uso diário como com o uso intermitente de 20 mg/dia, em média, nos primeiros 24 dias, com intervalo livre de doses de, aproximadamente, 2 meses. As evidências de eficácia comparável entre os esquemas diários e intermitentes indicaram que o ibandronato poderia ser utilizado em intervalos maiores. Em análise *post hoc* do estudo BONE, o risco de fraturas foi significativamente menor com o uso diário do ibandronato do que com o uso do placebo (diferença de 69%; $p = 0.012$) nas mulheres pós-menopausa com DMO baixa (T-score do colo do fêmur < -3). No entanto, o ibandronato em doses diárias ou em uso intermitente não se associou com redução na incidência de fraturas não vertebrais, em comparação com o placebo (9.1%, 8.9% e 8.2%, respectivamente).

A eficácia e a tolerância do ibandronato, nas doses de 50, 100 e 150 mg administrado por via oral mensalmente, foi avaliada em estudo preliminar de fase I, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, com três meses de duração, o *Monthly Oral Pilot Study* (MPOS), que incluiu 144 mulheres na pós-menopausa. Após 91 dias, a mediana da porcentagem de redução dos níveis séricos e urinários de marcadores de remodelamento ósseo foi de 56.7% e 54.1%, respectivamente, no grupo de 150 mg; de 40.7% e 34.6%, respectivamente, no grupo de 100 mg e de 12.3% e 5.5%, respectivamente, no grupo placebo ($p < 0.001$). Estas reduções dose-dependentes foram semelhantes às obtidas com o uso diário da medicação. A análise de sensibilidade indicou que a dose mensal de 100 ou 150 mg pode promover aumento da DMO semelhante ao atingido com a dose diária de 2.5 mg.

Em estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, de não inferioridade, com dois anos de duração, o *Monthly Oral Ibandronate in Ladies* (MOBILE), foi comparada a eficácia e a tolerância do ibandronato oral administrado mensalmente nas doses de 50, 100 ou 150 mg ou administrado diariamente na dose de 2.5 mg, em 1 609 mulheres na pós-menopausa. Todas as doses de ibandronato administradas mensalmente não foram inferiores à dose diária, em relação ao aumento da DMO, pelo contrário, o aumento médio foi maior com o uso mensal do que com o uso diário. A dose de 150 mg mensal promoveu maior aumento da DMO na coluna lombar, em comparação com a dose diária (1.6% aos 2 anos; $p < 0.001$). As doses mensais de 100 e 150 mg também aumentaram significativamente a DMO do quadril,

em comparação com a dose diária de 2.5 mg, aos 2 anos ($p < 0.05$). A porcentagem de pacientes que responderam ao tratamento com 150 mg mensais de ibandronato oral foi superior à de mulheres tratadas com a dose diária de 2.5 mg ($p < 0.05$). Em relação aos valores iniciais, 94%, 93% e 87% das pacientes tratadas com 150 mg de ibandronato mensal apresentaram aumento da DMO da coluna lombar, do quadril e de ambos, respectivamente, aos 2 anos.

Como limitações do estudo MOBILE, destacam-se o número limitado de participantes (1 188 mulheres receberam doses mensais) e a falta de um grupo placebo.

Em metanálise dos dados de 3 004 pacientes dos estudos MOBILE e do *Dosing Intravenous Administration* (DIVA), com desenho semelhante ao do primeiro, porém com ibandronato intravenoso, avaliaram-se os efeitos de diferentes doses do bifosfonato sobre o risco de fraturas. Foi encontrada redução de 38% no risco de fraturas não vertebrais com as doses intermitentes (150 mg de ibandronato oral uma vez por mês, 3 mg de ibandronato intravenoso a cada 3 meses e 2 mg de ibandronato intravenoso a cada 2 meses), em comparação com o ibandronato oral 2.5 mg/dia ($p = 0.038$). Observou-se efeito dose dependente com o aumento da exposição acumulada anual (7.2 a 12 mg), em comparação com 5.5 mg (equivalente a 2.5 mg/dia de ibandronato oral).

Análise de dois bancos de dados norte-americanos indicou que o ibandronato administrado uma vez por mês se associou com adesão terapêutica significativamente maior, em comparação com os bifosfonatos semanais ($p < 0.001$).

Após ajuste para diversas variáveis, o risco de interrupção do tratamento foi significativamente menor com o uso mensal do que com o uso semanal (25.1% x 37.7%; $p < 0.001$).

Os autores comentam que a eficácia e a tolerância do ibandronato na prática clínica devem ser mais bem esclarecidas para determinar se a eficácia e a adesão terapêutica observadas nos estudos clínicos podem ser traduzidas em reduções no risco de fraturas, tanto vertebrais como não vertebrais. A análise dos estudos incluídos nesta revisão demonstrou que a administração do ibandronato mensal, tanto por via oral como por via intravenosa, se associou com redução significativa do risco de fraturas não vertebrais. No estudo BONE, o efeito do ibandronato em doses diárias e intermitentes foi observado apenas para a diminuição do risco de fraturas vertebrais. No entanto, a falta de significância estatística na redução de fraturas não vertebrais, em comparação com o grupo controle, pode ser devido às características da população estudada, que foi uma população de baixo risco, com DMO inicial média não indicativa de osteoporose e maior que a de outros estudos semelhantes. Assim, segundo os investigadores, a prevalência de fraturas não vertebrais foi muito baixa para demonstrar atividade terapêutica. Está comprovado que diversos fatores, tais como baixa prevalência de fraturas não vertebrais ou DMO não indicativa de osteoporose influenciam os resultados dos estudos clínicos com bifosfonatos, independentemente dos benefícios potenciais da terapêutica farmacológica.

O ibandronato administrado uma vez por mês pode ser uma opção para o tratamento da osteoporose pós-menopausa. Os resultados obtidos permitem inferir que o esquema com 150 mg de ibandronato oral uma vez por mês foi pelo menos tão eficaz como o esquema com uso diário da medicação. Além disso, a adesão terapêutica foi superior com a dose mensal.

Como limitações desta revisão, destaca-se não ser possível descartar um viés pela exclusão de estudos não publicados, assim como a superestimação ou subestimação dos resultados por possível sobreposição dos dados,

já que alguns estudos foram de eficácia e outros de tolerância. Estudos futuros devem esclarecer a eficácia e a tolerância do ibandronato e determinar se a melhor adesão terapêutica se traduz em resultados mais favoráveis na prática clínica, com a redução no risco de fraturas, tanto vertebrais como não vertebrais.

Segundo a análise realizada, o ibandronato oral em dose de 150 mg uma vez por mês foi pelo menos tão eficaz quanto o esquema diário; também foi observada melhor adesão terapêutica com o esquema mensal. O ibandronato mensal pode ser uma opção para o tratamento da osteoporose pós-menopausa.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113650

Estudian el papel del cumplimiento terapéutico en el logro de las metas de control de la presión arterial

American Journal of Cardiovascular Drugs 12(5):295-302, 2012



Estambul, Turquía

La hipertensión se correlaciona en forma directa con un mayor riesgo de mortalidad por causa cardiovascular. El objetivo principal de la indicación de antihipertensivos es la reducción de los niveles de presión arterial para lograr una mayor disminución del riesgo de morbimortalidad y de eventos vasculares. Si bien en las normativas europeas se recomienda alcanzar cifras inferiores a 140/90 mm Hg en la mayor parte de los pacientes, se ha sugerido en el abordaje más reciente obtener valores de entre 130 a 139 mm Hg y 80 a 85 mm Hg. De todos modos, las tasas de control de la presión arterial no son óptimas y, en los países industrializados, se estiman en 11% y 17% para varones y mujeres, en ese orden.

El control inadecuado de la presión arterial constituye un grave problema de salud pública, asociado con mortalidad temprana y discapacidad de causa cardiovascular, así como con acentuadas consecuencias económicas. Entre los factores que generan repercusiones sobre el control inadecuado de la presión arterial se señala el bajo cumplimiento terapéutico. En esta revisión, se describe un enfoque de la influencia de la adhesión a la terapia y el uso de comprimidos con combinaciones de antihipertensivos en términos de eficacia, tolerabilidad y conveniencia.

Se define la adhesión a la terapia como la magnitud en la cual la conducta de un individuo se correlaciona con las recomendaciones propuestas por el personal de salud. La falta de adhesión es una de las causas más frecuentes de hipertensión refractaria al tratamiento. En modelos retrospectivos, se ha informado que alrededor del 40% de los pacientes con diagnóstico de hipertensión abandonan

la terapia durante el primer año. Entre las variables asociadas con el cumplimiento terapéutico se destacan la ausencia de síntomas de la hipertensión, la edad, la inquietud por potenciales efectos adversos de la medicación, la complejidad del tratamiento, la calidad de vida, la función cognitiva, la presencia de comorbilidades como la depresión y los costos. La complejidad del esquema terapéutico y el número de comprimidos diarios son importantes variables en ciertos subgrupos, como los ancianos.

El cumplimiento terapéutico en los pacientes con hipertensión se correlaciona con peor pronóstico cardiovascular y cerebrovascular. Del mismo modo, se ha demostrado que una elevada adhesión a la terapia se vincula con una reducción del riesgo de eventos de insuficiencia cardíaca. Además, la adhesión y la persistencia de la terapia antihipertensiva se correlacionan con el control adecuado de la presión arterial. En un ensayo transversal de observación en el cual participaron 1 000 personas hipertensas, se verificó un control satisfactorio de la enfermedad en el 20% de los individuos tratados, con cumplimiento terapéutico completo en el 15% de los casos. Los índices de adhesión a la terapia fueron mayores en los pacientes menores de 60 años, así como en aquellos individuos con mejor nivel educativo, mejor asesoramiento profesional y bajo seguimiento por médicos privados.

Se reconoce la existencia de diversas herramientas para mejorar el cumplimiento terapéutico, como el énfasis en los riesgos de la hipertensión, la mejor educación de los pacientes, la estimulación para que los enfermos participen del enfoque de sus afecciones y la simplificación del tratamiento, la cual se considera uno de los recursos más eficaces cuando se utilizan combinaciones de dosis fijas (CDF).

En las normativas para el abordaje de la hipertensión, se ha destacado la relevancia de la falta de adhesión al tratamiento en la mayor parte de los pacientes que requieren al menos dos fármacos para lograr un control adecuado de la enfermedad. El uso de CDF permite simplificar la terapia, con potenciales ventajas por sobre las combinaciones de dosis variables. Así, la asociación de dos productos con mecanismos complementarios de acción resultó más eficaz para reducir la presión arterial, en comparación con la duplicación de la dosis de cada fármaco individual por separado, según un metanálisis de 42 ensayos aleatorizados (n = 11 000).

Se advierte que la indicación de CDF parece vincularse con un incremento de la rentabilidad, debido al menor costo de los fármacos, la menor necesidad de controles clínicos y un menor número de internaciones por eventos relacionados con la hipertensión. Asimismo, se ha informado que la simplificación del esquema de tratamiento mediante el uso de una única dosis se relaciona con mejor cumplimiento terapéutico. Dado que la incidencia de hipertensión se incrementa con la edad, la reducción de la cantidad de comprimidos asociada con las CDF podría resultar especialmente adecuada en los sujetos ancianos con múltiples comorbilidades y deterioro cognitivo. En este sentido, se reconoce que los potenciales beneficios de la CDF son superiores ante la necesidad de la utilización de terapias combinadas, las cuales constituyen la estrategia de tratamiento en la mayor parte de los enfermos. En las normativas recientes de la *European Society of Hypertension* y la *European Society of Cardiology*, se recomienda la combinación de un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA-II), un antagonista de los canales

de calcio (ACC) y una tiazida como un abordaje racional de los sujetos que requieren al menos tres fármacos para lograr el control de la presión arterial. Estas propuestas se fundamentan en los resultados de estudios clínicos a gran escala, entre los que se citan los protocolos *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)*, *International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST)*, *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* y *Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH)*.

Los beneficios de las CDF basadas en los ARA-II han sido evaluados en dos ensayos clínicos a gran escala en los que participaron personas con hipertensión moderada a grave. En esos ensayos, se comparó la eficacia y seguridad de la asociación de olmesartán, amlodipina e hidroclorotiazida contra la administración de combinaciones de dos de estos fármacos en períodos de 8 o 12 semanas. En ambos protocolos se demostró que la CDF triple representaba una estrategia eficaz y bien tolerada para aquellos pacientes con dificultades para alcanzar las metas de control de presión arterial. La CDF triple se asociaba con niveles de reducción de la presión arterial y tasas de control de la enfermedad que eran superiores a las informadas para las asociaciones de dos fármacos. Del mismo modo, en el ensayo aleatorizado *Triple Therapy with Olmesartan Medoxomil, Amlodipine and Hydrochlorothiazide in Hypertensive Patients Study (TRINITY)*, la CDF triple se correlacionó con una reducción significativamente mayor de la presión arterial y de la probabilidad de alcanzar las metas de tratamiento en comparación con las combinaciones duales de esos fármacos. Esta triple asociación con 40 mg de olmesartán, 10 mg de amlodipina y 25 mg de hidroclorotiazida resultó eficaz para lograr y mantener una reducción de la presión arterial durante las 24 horas, con la inclusión del período nocturno y de las primeras horas de la mañana. De igual forma, en el estudio TRINITY se comprobó la eficacia antihipertensiva de la CDF en diversos subgrupos, como aquellos definidos en función del sexo o para los participantes menores de 65 años, mayores de esa edad o de más de 75 años. Se acota que la incidencia de efectos adversos fue comparable para la CDF con los tres fármacos y para las asociaciones de dos drogas. Estos resultados se confirmaron también en el estudio *Blood Pressure Control in All Subgroups with Hypertension (BP CRUSH)*.

El cumplimiento terapéutico es un parámetro fundamental para el enfoque adecuado de la hipertensión, con el fin de lograr los objetivos del tratamiento. Las CDF se relacionan con una mayor adhesión a la terapia en comparación con otras combinaciones, en el marco de su mayor eficacia y tolerabilidad, la reducción de la cantidad de comprimidos diarios y la simplificación del tratamiento.

Los resultados del estudio TRINITY permitieron confirmar la eficacia de las CDF de tres fármacos (olmesartán, amlodipina e hidroclorotiazida), las cuales se consideran un abordaje racional en la terapia de la hipertensión moderada a grave. Se recomienda la realización de nuevos estudios para investigar la eficacia de las CDF en términos de otros criterios cardiovasculares de valoración.

➤ Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/133664

Utilidad de la olanzapina en pacientes con trastorno bipolar

Neuropsychiatric Disease and Treatment 3(5):579-587, 2007



Columbia, EE.UU.

El trastorno bipolar (TB) es una afección psiquiátrica con una prevalencia estimada de 1.6% a 3.7%, de evolución variable y con elevadas tasas de morbilidad. Se caracteriza por ciclos erráticos de manía y depresión, o bien por episodios mixtos. Dada la naturaleza compleja de la enfermedad, se reconocen dificultades para el diagnóstico y tratamiento del TB. Asimismo, el TB se vincula con alta repercusión socioeconómica como consecuencia de la alta tasa de suicidios, los síntomas físicos y la reducción de la productividad.

Aunque se reconocen importantes avances en el enfoque terapéutico farmacológico, aún no se dispone de una terapia óptima del TB. Tanto los estabilizadores del estado de ánimo como los antipsicóticos atípicos son más eficaces para el control de la manía que para el alivio de los síntomas depresivos. En las normativas vigentes, se propone la monoterapia con antipsicóticos o estabilizadores del estado de ánimo, así como los tratamientos combinados. Sin embargo, los antipsicóticos de primera generación se relacionan con manifestaciones de extrapiramidismo, discinesia tardía y disfunción sexual. También, los beneficios de los antipsicóticos atípicos se ven limitados por el mayor riesgo de anomalías metabólicas en estos pacientes, quienes presentan una mayor probabilidad subyacente de síndrome metabólico y de morbilidad cardiovascular. Además, se advierte que la falta de cumplimiento terapéutico representa una problemática relevante en los individuos con TB.

La olanzapina fue el primer antipsicótico atípico aprobado para la manía aguda. Este fármaco constituye el producto más evaluado en los estudios controlados y aleatorizados en pacientes con TB. En esta revisión, se propone una actualización de la información reunida en esos ensayos.

La olanzapina se considera un antipsicótico de segunda generación con afinidad por los receptores serotoninérgicos (5-HT_{2A-C,3,6,7}), dopaminérgicos (D₁₋₅), muscarínicos (M₁₋₅), adrenérgicos (alfa₁) e histaminérgicos (H₁). El principal efecto sobre la manía y su acción antipsicótica se atribuyen a la actividad antagonista sobre los receptores D₂ y 5-HT_{2A}) a nivel de la vía mesolímbica.

La olanzapina se caracteriza por propiedades farmacocinéticas lineales en el intervalo de dosis de 0.5 a 20 mg. Asimismo, el fármaco se absorbe bien por vía oral, con niveles plasmáticos máximos a las 4 a 6 h de la administración. La olanzapina se metaboliza en su mayor parte por medio de la acción de la isoenzima

CYP1A2 del sistema enzimático citocromo P450, con participación, además, de la isoenzima CYP2D6 y otras vías metabólicas. Los inhibidores y los inductores de estos sistemas enzimáticos pueden modificar el metabolismo de la olanzapina. Asimismo, se observa que los hidrocarburos aromáticos policíclicos del humo del tabaco pueden inducir el metabolismo del fármaco, por lo cual el abandono del hábito de fumar se asocia con un incremento de hasta 1.5 veces en los niveles plasmáticos de la olanzapina. La principal vía de eliminación de este producto es la excreción renal, con una vida media de 36 h.

La olanzapina es un fármaco eficaz que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento agudo y de mantenimiento del TB tipo I. Esta indicación se fundamenta en los resultados de distintos estudios clínicos. En un primer ensayo, se demostró la utilidad de la olanzapina en comparación con el placebo en el abordaje de los síntomas agudos de manía a corto plazo. Estos resultados se confirmaron en un análisis posterior de mayor duración y en el que no se permitió el uso concomitante de lorazepam durante los primeros días de la terapia.

En otros dos modelos, se comparó la utilización de olanzapina contra el tratamiento con divalproex en individuos con manía aguda o mixta. Mientras que en uno de estos protocolos se demostró que la olanzapina era significativamente mejor que el divalproato en la reducción de las manifestaciones maníacas cuantificadas mediante la escala *Young Mania Rating Scale* (YMRS), en el otro ensayo no se reconocieron diferencias significativas entre ambos tratamientos en la *Mania Rating Scale*. Dado que el divalproato se define como una terapia de primera elección en pacientes con manía, incluso una respuesta equivalente se consideró suficiente para demostrar la eficacia de la olanzapina en el abordaje de esta afección. Debido a que el litio se establece como el tratamiento de primera elección del TB, los autores destacan los resultados de un estudio comparativo en el cual se confrontó la utilización de 10 mg diarios de olanzapina contra la indicación de 800 mg de litio por un período de 4 semanas. No se distinguieron diferencias entre ambos enfoques en la *Mania Scale*, la *Brief Psychiatric Rating Scale* y la *Clinical Global Impression* (CGI). No obstante, se reconoció un efecto significativamente superior de la olanzapina en comparación con el litio en el puntaje de gravedad de la escala CGI. En el diseño de ese estudio, se admiten como debilidades la reducida cantidad de participantes y la ausencia de un grupo placebo.

Sin embargo, en un estudio aleatorizado de 6 semanas de duración, se evaluó la eficacia de la olanzapina, en comparación con placebo, en términos de su indicación como potenciación del tratamiento en sujetos con manía aguda o episodios bipolares mixtos con inadecuada respuesta a la terapia por al menos 2 semanas con litio o valproato. La adición de olanzapina fue superior a la continuidad de la monoterapia, de acuerdo con la valoración de la escala YMRS y con las tasas de respuesta clínica. En este sentido, en un posterior estudio de titulación rápida inicial de la dosis en individuos con agitación aguda, la indicación de altas dosis iniciales del fármaco (hasta 40 mg diarios en los primeros 2 días) con reducción posterior (30 mg diarios en los días 3 y 4, con dosis de 5 a 20 mg/día en etapas siguientes), se verificaron resultados significativamente superiores al tratamiento habitual (dosis inicial de 10 mg diarios de olanzapina en asociación inicial con lorazepam, con continuidad de 5 a 20 mg/día del antipsicótico desde el cuarto día). Estos datos podrían resultar útiles en el contexto de la manía aguda, si bien se admite la necesidad de estudios similares con la participación de pacientes con TB tipo 1. Se dispone de 4 estudios aleatorizados en los cuales se comparó la

eficacia de la olanzapina en relación con el placebo o la monoterapia con litio o divalproato, así como la titulación de la dosis, en el tratamiento de mantenimiento o la prevención de las recaídas de los episodios afectivos en sujetos con TB tipo 1. En estos protocolos, se obtuvo información para fundamentar el uso de olanzapina debido a sus efectos favorables. En el más reciente de los ensayos, se comparó la administración de este fármaco en relación con el uso de placebo por un período de 48 semanas, con la participación de individuos con TB con estabilización de un episodio maníaco o mixto mediante el uso de olanzapina en una etapa preliminar de diseño abierto. El uso de este antipsicótico se correlacionó con una prolongación significativa del tiempo transcurrido hasta una recaída, así como con una menor incidencia de estos eventos. En función de los resultados de este y otros protocolos, se postula la disponibilidad de la suficiente información científica para fundamentar la administración de olanzapina como terapia de mantenimiento en sujetos con TB, con mayor relevancia en la prevención de la manía y de los estados mixtos, en comparación con los eventos de depresión.

En este sentido, la quetiapina y la asociación de olanzapina y fluoxetina (AOF) son las únicas alternativas de tratamiento aprobadas por la FDA para la depresión aguda bipolar. Aunque se dispone de datos acerca de la eficacia de la monoterapia con olanzapina en la depresión, este abordaje es menos eficaz que la AOF. En las normativas de la *American Psychiatric Association* de 2002, se ha sugerido al litio y la lamotrigina como terapias de primera elección para los individuos con depresión bipolar. Sin embargo, en un ensayo aleatorizado de 7 semanas de duración, la AOF se asoció con niveles superiores de eficacia, en comparación con la lamotrigina, en relación con el alivio los síntomas maníacos y depresivos en pacientes con TB tipo 1. Se advierte que el ensayo no incluyó un grupo placebo, al tiempo que se comprobó una mayor incidencia de dislipidemia para los enfermos que recibieron AOF; sin embargo, se demostró una mayor proporción de conductas autoagresivas y suicidas entre los enfermos que recibieron lamotrigina.

Los pacientes con alteraciones psiquiátricas graves y permanentes se caracterizan por un mayor riesgo de obesidad, diabetes y morbimortalidad de causa cardiovascular. Entre las causas de esta tendencia se citan el sedentarismo, la nutrición inadecuada, la falta de accesibilidad a la atención médica y la ausencia de programas de ejercicios. Asimismo, el uso de antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo se vincula con aumento ponderal, el cual se correlaciona con menor cumplimiento terapéutico, mayor probabilidad de recaídas y peor pronóstico.

Tanto la clozapina como la olanzapina se vinculan con mayor riesgo de aumento de peso clínicamente significativo, en comparación con los restantes antipsicóticos atípicos. Además, se advierte que este grupo de antipsicóticos se asocia con alteraciones del metabolismo de la glucosa y los lípidos. En relación con otros antipsicóticos, la olanzapina se vincula con un riesgo más acentuado de dislipidemia e incremento ponderal. En estudios controlados, se ha informado de una mayor incidencia de elevación de las transaminasas hepáticas en comparación con el placebo, si bien estos valores retornan a niveles normales tras la suspensión del fármaco. Como contrapartida, los síntomas extrapiramidales son infrecuentes y presentan una incidencia similar para la terapia con olanzapina, litio o ácido valproico, mientras que es más elevada para los pacientes que reciben haloperidol. Asimismo, los antipsicóticos atípicos se vinculan con un menor riesgo

de discinesia tardía en comparación con los antipsicóticos convencionales.

El objetivo a largo plazo de la terapia del TB consiste en la remisión y recuperación, con mejoría de la calidad de vida; por consiguiente, el tratamiento se enfoca en el bienestar físico, emocional, laboral y social. Entre los estudios de evaluación de la calidad de vida en pacientes con TB tratados con olanzapina, se señala un protocolo en el que participaron sujetos con episodios maníacos o mixtos de 49 semanas de duración. Mediante el uso de escalas validadas, se describió una mejoría del funcionamiento físico de los pacientes tratados en comparación con el placebo. Del mismo modo, en una correlación entre la optimización en las escalas de la calidad de vida y la YMRS, se postuló que la olanzapina se asociaba con cambios favorables en la funcionalidad. En otros estudios, la incorporación de olanzapina a la terapia con litio o ácido valproico se ha relacionado con mejoría en la puntuación de la escala YMRS y en cuestionarios validados de evaluación de la calidad de vida. Por consiguiente, se señala que la olanzapina se asocia con beneficios definidos por el alivio de los síntomas, el funcionamiento social y la calidad de vida en forma global. Se advierte que aquellos individuos con actitudes negativas hacia el tratamiento (como consecuencia de la enfermedad y los efectos adversos) presentan mayor riesgo de falta de cumplimiento terapéutico. La ausencia de adhesión a la terapia es frecuente entre los pacientes con TB y suele asociarse con recaídas e internaciones. Entre los factores de riesgo para un menor cumplimiento terapéutico se citan el abuso de sustancias, el poco compromiso familiar y la mala relación entre el paciente y su médico.

Como estrategias para mejorar el cumplimiento, se hace énfasis en la optimización de la terapia con antipsicóticos, el estímulo para la participación en programas psicoeducativos, el tratamiento del abuso de sustancias cuando esta afección está presente y la mejoría de la relación médico-paciente y de la participación familiar.

La mayoría de los estudios publicados acerca de la olanzapina se han focalizado en la eficacia y la seguridad, así como en parámetros de la calidad de vida. Se admite la necesidad de nuevos protocolos controlados y de adecuada potencia estadística para elaborar conclusiones finales. El abordaje multimodal en el cual se incluyen los cambios en el estilo de vida podría mejorar la adhesión a la terapia. Se destaca la relevancia de la consideración del perfil de efectos adversos para ponderar las ventajas y desventajas de la prescripción de fármacos en los pacientes con TB.

 Información adicional en
www.siiic.salud.com/dato/resiic.php/134513

Comparação da eficácia e da tolerância de dois esquemas de tratamento por via oral da osteoporose

Clinical Therapeutics 31(4):751-761, Abr 2009

Lyon, Francia

A partir da introdução dos bifosfonatos orais administrados diariamente para o tratamento da osteoporose, tem se procurado aumentar o intervalo entre as doses com o objetivo de melhorar a adesão terapêutica. Atualmente, existem dois fármacos aprovados para administração semanal por via oral: o alendronato, na dose de 70 mg, e o risedronato, na dose de 35 mg. Em 2005, o ibandronato, na dose de 150 mg, foi aprovado nos EUA e na Europa para uso mensal e, em 2008, o mesmo

aconteceu com o risedronato, na mesma dose e com o mesmo modo de administração.

O estudo MOTION (estudo sobre o tratamento mensal da osteoporose com ibandronato por via oral), foi desenhado para comparar a eficácia do ibandronato 150 mg administrado mensalmente, com a do alendronato 70 mg administrado semanalmente em mulheres pós-menopausa com osteoporose.

Ao avaliar os desfechos primários (alteração na densidade mineral óssea [DMO] na coluna lombar e no quadril, em relação aos valores basais), observou-se que o ibandronato não foi inferior a o alendronato e a incidência de fraturas não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Neste trabalho, são apresentados os desfechos secundários do estudo MOTION, incluindo o aumento da DMO da coluna lombar e do quadril, a comparação entre as concentrações séricas dos marcadores de remodelamento ósseo e a tolerância.

O estudo MOTION foi um estudo multicêntrico, internacional, randomizado, duplo-cego, com dois grupos paralelos de tratamento durante 12 meses. Foi avaliada a não inferioridade de um fármaco em relação ao outro.

Foram selecionadas mulheres pós-menopausa, com idade entre 55 e 85 anos e T-score da DMO na coluna lombar (L2-L4) < -2.5 a > 5 desvios padrões. As pacientes não apresentavam limitações para deambulação e nem era esperado que surgissem durante o período do estudo. A DMO foi medida na coluna lombar, quadril e trocanter. As pacientes não poderiam ter dispositivos metálicos, fraturas prévias ou artrose que pudesse interferir na acurácia da medida da DMO. Mulheres com antecedentes de doenças gastrointestinais (GI) graves foram excluídas.

As pacientes foram randomizadas para receber ibandronato 150 mg via oral, uma vez por mês (mais um placebo que simulava a administração semanal de alendronato) ou alendronato 70 mg, uma vez por semana (associado com placebo que simulava o uso mensal do ibandronato), durante 12 meses.

Além disso, todas as pacientes receberam suplementos de vitamina D 400 UI/dia e cálcio 500 mg/dia, com um máximo de 1.5 g/dia.

A DMO foi determinada por densitometria óssea do fêmur proximal e da coluna lombar no início do tratamento (dia 0) e após 12 meses.

As concentrações séricas de um marcador de remodelamento ósseo (o telopeptídeo da cadeia alfa do colágeno tipo I [sCTX]) e de síntese óssea (o propeptídeo N terminal do colágeno 1 [sP1NP]) foram determinadas em um subgrupo da população total do estudo, no início do estudo, com uma semana de tratamento, aos 3 e 6 meses, 7 dias após os 6 meses e aos 12 meses.

Os desfechos secundários de eficácia avaliados foram a porcentagem de variação a partir dos valores basais da DMO no trocanter após 12 meses de tratamento e a porcentagem de variação do sCTX e do sP1NP. Dos centros incluídos no estudo MOTION, vinte e quatro concordaram em realizar esta avaliação.

As amostras para determinação do sCTX foram analisadas pela técnica de ELISA e, dos sP1NP, por radioimunoensaio. As determinações foram realizadas por apenas um laboratório. Os valores do sCTX e dos P1NP, durante o tratamento, foram comparados com valores obtidos em mulheres pré-menopausa.

Foram consideradas respondedoras as pacientes que apresentaram, após 12 meses, aumento $\geq 6\%$ na DMO da coluna lombar e $\geq 3\%$ na DMO do quadril. Estes limites de corte já foram utilizados previamente como indicadores de eficácia contra a ocorrência de fraturas.

A tolerância foi avaliada por questionário e dados laboratoriais. Estes últimos incluíram a dosagem de 2-5 hidroxivitamina D, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, plaquetas, alanina aminotransferase, ureia, creatinina, albumina e eletrólitos séricos.

Foi solicitado às pacientes que informasse o aparecimento de efeitos adversos e elas também foram questionadas a este respeito em todas as visitas programadas. Os efeitos adversos foram classificados de acordo com sua gravidade e sua relação com o tratamento, segundo o julgamento de um dos investigadores. Os efeitos adversos de maior interesse foram os GI, as fraturas (confirmadas por exame radiológico) e os sintomas gripais. Em cada visita também foi pesquisada a aderência terapêutica.

A análise das variáveis estudadas foi realizada de acordo com o protocolo (PP) e de acordo com a intenção de tratar (ITT). Esta última incluiu todas as pacientes que receberam pelo menos uma dose da medicação indicada e que compareceram a pelo menos uma visita de seguimento. A PP incluiu todas as pacientes que seguiram o protocolo até o final, sem violações graves ao estudo. A tolerância foi avaliada em todas as mulheres que receberam pelo menos uma dose da medicação, independente se abandonou precocemente o estudo.

Foram incluídas um total de 1 760 pacientes, as quais receberam ibandronato (n = 887) ou alendronato (n = 873). Na análise ITT e na análise de segurança foram 1 658 e 1 733 pacientes, respectivamente. A análise PP incluiu, aproximadamente, 83% das pacientes de cada grupo de tratamento.

As causas mais frequentes de exclusão foram: falta de adesão terapêutica, ausência de dados de eficácia posteriores ao tratamento e uso de fármacos não autorizados antes e durante o estudo. Outras causas menos frequentes foram: T-score em coluna lombar ≥ 2.5 , presença de comorbidades com comprometimento ósseo (ex.: neoplasias) e deficiência de vitamina D. A frequência destas causas de exclusão foi semelhante nos dois grupos, com exceção das pacientes tratadas com ibandronato que receberam fármacos que poderiam afetar o metabolismo ósseo com maior frequência que aquelas randomizadas para alendronato (3.9% vs. 2.6%). As características demográficas e clínicas foram semelhantes em ambos os grupos.

Foi observado aumento da DMO, nos três locais avaliados, em mais de 86% das pacientes, com os dois fármacos estudados. Observou-se aumento maior que 6%, em relação aos valores basais da DMO da coluna lombar, em 39.9% das mulheres tratadas com ibandronato e em 46.6% das tratadas com alendronato. Além disso, em 48.8% das pacientes que receberam ibandronato e em 49.2% das tratadas com alendronato observou-se aumento maior que 3% da DMO do quadril, em comparação com os valores basais.

As concentrações dos marcadores ósseos não foram significativamente diferentes entre os grupos de tratamento. Após 7 dias da primeira dose, observou-se redução dos níveis de sCTX nos dois grupos (variação média de -84.7% com ibandronato e de -48.3% com alendronato). Após 6 meses e 7 dias, a variação foi de -88% e -84.6%, respectivamente. A diminuição da concentração do sCTX se manteve nos dois grupos de tratamento durante todo o período do estudo, e os valores foram equivalentes aos observados em mulheres pré-menopausa.

A redução do sP1NP também foi semelhantes nos dois grupos e se manteve estável durante todo o estudo (variação média aos 12 meses: -68.2% com ibandronato e -67.7% com alendronato).

A taxa de abandono por efeitos adversos foi de 5% (n = 44) nas mulheres tratadas com ibandronato e de

4.7% (n = 40) no grupo tratado com alendronato. Destas mulheres, 81 (2.1%) do grupo ibandronato e 21 (2.4%) do grupo alendronato abandonaram por efeito adverso GI. Menos de 3% das mulheres de cada grupo relataram efeito adverso GI durante os 12 meses do estudo. Menos de 1% das pacientes de cada grupo apresentaram efeitos adversos GI graves, como úlcera, perfuração ou hemorragia. Apenas 3 mulheres tratadas com alendronato e nenhuma do grupo ibandronato apresentaram transtornos GI graves atribuíveis à medicação, conforme avaliação dos investigadores.

Ibandronato oral uma vez por mês, 3 mg de ibandronato intravenoso a cada 3 meses e 2 mg de ibandronato intravenoso a cada 2 meses), em comparação com o ibandronato oral 2.5 mg/dia (p = 0.038). Observou-se efeito dose dependente com o aumento da exposição acumulada anual (7.2 a 12 mg), em comparação com 5.5 mg (equivalente a 2.5 mg/dia de ibandronato oral).

Análise de dois bancos de dados norte-americanos indicou que o ibandronato administrado uma vez por mês se associou com adesão terapêutica significativamente maior, em comparação com os bifosfonatos semanais (p < 0.001).

Após ajuste para diversas variáveis, o risco de interrupção do tratamento foi significativamente menor com o uso mensal do que com o uso semanal (25.1% x 37.7%; p < 0.001).

Este estudo demonstrou que tanto o ibandronato administrado mensalmente como o alendronato utilizado semanalmente foram eficazes no aumento da DMO, ocorrendo aumento da DMO, em relação aos valores basais, em pelo menos 86% das pacientes. Além disso, o estudo mostrou que a redução da concentração do sCTX (um marcador de remodelamento ósseo), atingida com os dois fármacos, levou os níveis a valores equivalentes aos das mulheres na pré-menopausa, indicando eficácia para evitar fraturas. O mesmo foi observado com o sP1NP.

Em estudo randomizado e duplo-cego que comparou a administração de alendronato 70 mg/dia com placebo, a variação no marcador de síntese óssea BSALP se correlacionou com o risco de fratura. Cada desvio padrão de redução do marcador se associou à diminuição de 26% do risco de fraturas vertebrais.

No presente estudo, o pico da redução dos marcadores de remodelamento ósseo foi observado após 7 dias da administração do ibandronato, o previsto para um fármaco de administração mensal. O mesmo efeito necessitou de doses repetidas de alendronato, tendo o pico de redução aos 6 meses.

Os dois tratamentos foram bem tolerados. A maioria dos efeitos adversos foram leves a moderados. Menos de 5% das pacientes abandonaram o estudo por efeitos adversos. Os efeitos adversos GI graves (úlceras, perfuração e hemorragia) ocorreram em menos de 1% das mulheres de ambos os grupos.


O estudo MOTION destaca-se por seu desenho (randomizado, controlado e duplo-cego) e pelo grande número de pacientes incluídas. No entanto, os critérios de inclusão e de exclusão limitam a generalização dos resultados obtidos para toda a população.

Estudos futuros devem esclarecer a eficácia e a tolerância do ibandronato e determinar se a melhor adesão terapêutica se traduz em resultados mais favoráveis na prática clínica, com a redução no risco de fraturas, tanto vertebrais como não vertebrais.

A administração mensal de ibandronato 150 mg foi tão eficaz quanto à de alendronato 70 mg semanais no



aumento da DMO e na redução do remodelamento ósseo, com perfil de segurança semelhante.

 Informação adicional em
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113292

Fatores associados à aderência terapêutica à olanzapina e a outros antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia

Comprehensive Psychiatry 53(1):107-115, Ene 2012



Indianápolis, EE.UU.

Nos pacientes com esquizofrenia, a aderência terapêutica geralmente é baixa, situação que está associada a uma pior evolução e a um risco maior de recorrência e de novas internações. Na prática clínica, diversas pesquisas demonstraram índices de falta de aderência terapêutica de 25% a 50%. Nos estudos clínicos, esses índices têm sido de 40% a 75% nos primeiros doze a dezoito meses.

O abandono do tratamento geralmente é motivado pela falta de eficácia; assim, a resposta positiva inicial prediz a eficácia posterior e a aderência terapêutica. Diversos estudos sugerem que a olanzapina está associada a menores índices de abandono do tratamento em comparação com outros antipsicóticos atípicos, provavelmente por sua maior eficácia.

No presente estudo, os autores analisam a influência de sintomas específicos sobre o abandono precoce do tratamento antipsicótico por pacientes com esquizofrenia.

Os autores identificaram estudos randomizados e duplo-cegos que compararam a eficácia da olanzapina e de outros antipsicóticos e que utilizaram a escala positiva e negativa das síndromes (*Positive and Negative Syndrome Scale* [PANSS]) como critério principal de avaliação. Foram arrolados cinco estudos multicêntricos realizados entre 1995 e 2007; os antipsicóticos incluídos nas comparações foram: aripiprazol (um estudo), risperidona (um estudo), quetiapina (um estudo) e ziprasidona nos estudos restantes.

Dois estudos tiveram duração de quatro semanas; os demais, de 28 semanas. Foram avaliados pacientes com 18 anos ou mais e que apresentavam critérios de esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo ou transtorno esquizofreniforme, segundo os Parâmetros do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV).

Todos os estudos excluíram pacientes com intervalo QTc > 500 ms ao eletrocardiograma, hipocalcemia, prolactina > 200 ng/ml e outras doenças concomitantes.

Em quatro estudos a olanzapina foi utilizada em doses flexíveis, de 10 a 20 mg/dia; no último foram adotadas doses fixas, de 10, 15 ou 20 mg/dia. A risperidona foi usada

em doses de 4 a 12 mg/dia; a quetiapina, em doses de 300 a 700 mg (divididas em duas doses diárias); o aripiprazol, em doses de 10 a 30 mg/dia e a ziprasidona, em doses flexíveis de 80 a 160 mg/dia (divididas em duas doses diárias – um estudo) ou em dose fixa de 80, 120 ou 160 mg/dia.

Os autores comentam que a escala PANSS é uma ferramenta que permite avaliar a gravidade da psicose. Essa escala possui trinta itens que são pontuados de 1 a 7, com pontuação possível variando de 30 a 210 pontos. No presente estudo, foram consideradas as mudanças na pontuação total da PANSS e nas cinco dimensões sugeridas anteriormente: sintomas positivos, sintomas negativos, desorganização do pensamento, hostilidade e depressão.

As avaliações foram realizadas no início do estudo e nas semanas 2, 4, 6, 8, 16, 20 e 24 do tratamento. Em quatro estudos também foi aplicada a Escala de Qualidade de Vida de Heinrich (QLS) de 21 domínios, que permite conhecer a influência dos sintomas negativos sobre a qualidade de vida e a percepção geral dos pacientes sobre as relações interpessoais e de produtividade ocupacional.

Na análise estatística, o efeito da olanzapina foi comparado com o dos outros quatro antipsicóticos conjuntamente. Foram aplicados o teste de qui-quadrado, os modelos de efeitos mistos, a análise para medidas repetidas e o modelo de regressão de Cox.

O estudo incluiu 1 103 pacientes tratados com olanzapina e 1 090 medicados com outros antipsicóticos. Do total de pacientes, 65.3% eram homens; 47.3% eram brancos, 29.6% negros e 17.7% hispânicos (os demais pertenciam a outros grupos étnicos); 84.1% tinham o diagnóstico de esquizofrenia.

A doença teve início aos 23.3 anos, em média, enquanto que a idade média de entrada no estudo foi de 39.1 anos. Não foram observadas diferenças significativas nas características demográficas dos indivíduos tratados com olanzapina ou com os outros antipsicóticos.

A taxa de abandono do tratamento foi menor nos pacientes que receberam olanzapina, em comparação com os outros quatro antipsicóticos. A taxa global de abandono do tratamento nos cinco estudos foi de 45.2% no grupo olanzapina (499 de 1 103) versus 58% (632 de 1 090) no grupo dos outros antipsicóticos ($p < 0.001$). As taxas de abandono para cada um dos fármacos restantes foram de 50.9% para o aripiprazol, 52.1% para a risperidona, 62.3% para a quetiapina e 62.9% para a ziprasidona.

A pontuação basal da PANSS e das subescalas revelou sintomas de intensidade moderada. As mudanças na pontuação após 24 semanas de tratamento foram maiores com a olanzapina, em comparação com os outros antipsicóticos, para as cinco subescalas da PANSS.

Pelo modelo de regressão de Cox, foi determinado o risco de abandono do tratamento com olanzapina, em comparação com os demais fármacos. O uso dos demais antipsicóticos foi associado a um aumento de 11% da probabilidade de abandono do tratamento em comparação com o uso da olanzapina.

Ao avaliar a influência de cada um dos fatores da PANSS sobre o risco de abandono do tratamento, o elemento de maior influência foi a mudança na pontuação da subescala de sintomas positivos, com aumento de 58% na probabilidade de abandono para cada padrão de aumento (z-score) da pontuação.

Outros fatores preditivos importantes foram a subescala de hostilidade (23% de aumento do risco de abandono por unidade de aumento da pontuação) e a de depressão (risco 15% maior). Paralelamente a isso, a desorganização do pensamento e os sintomas negativos não previram o abandono do tratamento.

Com o uso de modelos de regressão múltipla, foi determinada a influência da gravidade basal da doença sobre o risco de abandono do tratamento; apenas a pontuação da subescala de depressão da PANSS teve contribuição significativa ($p < 0.001$; *odds ratio* [OR]: 1.071). As subescalas de sintomas negativos e de desorganização do pensamento não foram significativas ($p > 0.05$).

A pontuação média na escala de qualidade de vida e do funcionamento social e ocupacional revelou comprometimento de moderado a importante. Não foram observadas diferenças significativas nos valores basais entre os grupos para nenhum dos 21 domínios do questionário.

Todos os fármacos estiveram associados a mudanças discretas na escala (olanzapina: +0.23 a +0.60; outros antipsicóticos: +0.17 a +0.49).

No entanto, o tratamento com olanzapina mostrou melhora significativa maior em três domínios: funcionamento ocupacional, nível de realização e capacidade de empatia. Os 21 domínios da escala respondem significativamente aos índices de abandono do tratamento, embora nenhum em particular tenha modificado o risco de abandono.

A maioria dos domínios associou-se a uma redução desse risco, de 20% a 30% para cada aumento (melhora), em unidade padrão, da pontuação do questionário de qualidade de vida.

Os achados do presente estudo indicam que a gravidade da esquizofrenia e a melhora dos sintomas específicos afetam diferentemente a aderência terapêutica e o abandono do tratamento.

A melhora dos sintomas positivos parece ser o mais favorável preditor da manutenção do tratamento, além da diminuição da hostilidade e da melhora dos sintomas depressivos.

Por outro lado, entre os parâmetros basais, apenas a depressão previu a manutenção do tratamento: a presença de sintomas depressivos mais graves previu seu abandono.

A olanzapina mostrou melhora mais significativa dos sintomas e com taxas menores de abandono do tratamento, em comparação com os demais antipsicóticos, avaliados conjuntamente. Foi observada maior redução da hostilidade e dos sintomas positivos e depressivos.

Os sintomas negativos e a desorganização do pensamento também diminuíram com a olanzapina, o que coincide com os achados do *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (Catie) e de diversos estudos clínicos e observacionais.

No estudo Catie, o tempo até o abandono do tratamento por falta de eficácia foi significativamente maior entre os pacientes que receberam olanzapina do que entre os tratados com quetiapina, risperidona ou ziprasidona. Porém, nesse último caso, a diferença não foi significativa nos modelos que consideraram múltiplas comparações.

Diversos estudos sugerem que a piora dos sintomas –mais do que a intolerância ao tratamento– é o principal motivo do abandono prematuro do tratamento antipsicótico pelos pacientes. Entretanto, a influência relativa de cada um dos grupos sintomáticos que caracterizam a esquizofrenia não havia sido determinada.

No presente estudo, a melhora dos sintomas positivos, do nível de hostilidade e dos sintomas depressivos (nessa ordem de importância) foram os melhores fatores preditores da aderência terapêutica, independentemente do fármaco utilizado. É preciso acrescentar que os dados disponíveis não têm sido homogêneos e sugerem que outros fatores, e não só aqueles relacionados à melhora sintomática, influenciam na manutenção do tratamento.

O presente estudo avaliou a participação do estado funcional sobre a aderência terapêutica pelos resultados

da escala QLS. A variação da pontuação em todos os domínios do questionário teve valor preditivo considerável: a melhora se associou a taxas menores de abandono do tratamento. Nesse contexto, nenhum parâmetro avaliado pareceu ter importância maior. Em paralelo, nenhuma das medidas funcionais basais teve valor preditor significativo para o abandono do tratamento. Diferentemente do esperado, apenas três dos 21 domínios do questionário de qualidade de vida –funcionamento ocupacional, nível de realização e capacidade de empatia– apresentaram melhora significativamente maior nos pacientes tratados com olanzapina, em comparação com os que receberam os demais antipsicóticos.

Além disso, os autores afirmam que, devido às múltiplas comparações incluídas nos modelos, não é possível estabelecer resultados definitivos sobre o assunto. Apesar das limitações inerentes à metodologia utilizada no estudo, os resultados dessa análise *post hoc* de cinco estudos clínicos prospectivos sugerem que a manutenção do tratamento antipsicótico depende, de certa forma, da gravidade dos sintomas basais e da resposta de certos grupos sintomáticos ao tratamento.

Por exemplo, a gravidade basal dos sintomas depressivos previu maior taxa de abandono, enquanto que a melhora dos sintomas positivos, da hostilidade e das manifestações depressivas associou-se à maior aderência terapêutica. Finalmente, os autores afirmam que, embora alguns domínios da qualidade de vida também pareçam estar associados à manutenção do tratamento, os achados do estudo não são definitivos.

 Información adicional en www.siiicsalud.com/dato/resiic.php/123953

Describen las características farmacológicas del febuxostat

Indian Journal of Pharmaceutical Sciences 73(6):597-600, Nov 2011

Jolly Grant, India

La gota obedece al depósito tisular de cristales de urato monosódico; es la forma más común de artritis en los hombres. Por lo general, la artritis aparece después de años de hiperuricemia sostenida. Según la información proporcionada por la *National Health and Nutrition Survey*, en los EE.UU. la prevalencia estimada de gota es de 5.1 millones de personas. Además, en los últimos 10 años, la frecuencia de gota e hiperuricemia ha aumentado en forma considerable, posiblemente como consecuencia del incremento de la obesidad y de la edad de la población. Además de la artritis aguda y crónica, los pacientes con gota pueden presentar tofos y nefropatía.

El tratamiento de la gota incluye dos estrategias: los fármacos destinados a aliviar los síntomas de los episodios agudos y las sustancias que evitan las crisis, al reducir los niveles séricos de ácido úrico. Los agentes uricosúricos disponibles para el tratamiento de la hiperuricemia incluyen el probenecid y la sulfipirazona, que aumentan la excreción urinaria de ácido úrico, y los inhibidores de la xantina oxidasa (alopurinol y su metabolito oxipurinol), que inhiben la oxidación de la xantina a ácido úrico. Sin embargo, la eficacia de los fármacos uricosúricos se reduce considerablemente en los enfermos que presentan depuración de la creatinina inferior a 50 ml/min/1.73 m² de superficie corporal, de manera tal que dichos agentes no son aptos para el tratamiento de la gota en la mayoría de los pacientes de 60 años o más. Los inhibidores de la xantina oxidasa son eficaces en los pacientes con

insuficiencia renal, pero en esta situación la dosis debe ser reducida porque estos fármacos se eliminan por los riñones. El alopurinol es uno de los agentes más utilizados en los pacientes con hiperuricemia de cualquier etiología; se administra una única vez por día.

El febuxostat es un nuevo fármaco que se agrega al arsenal terapéutico de la hiperuricemia y la gota, especialmente útil en los enfermos que no responden favorablemente al alopurinol. En el presente artículo, se resumen las propiedades farmacológicas del febuxostat. Este fármaco es un antihiperuricémico que se administra por vía oral, además de un inhibidor selectivo no purínico de la xantina oxidasa, en sus formas oxidada y reducida, a diferencia del alopurinol, un análogo de la hipoxantina, que inhibe débilmente la forma oxidada de la enzima. Los estudios en animales confirmaron que el febuxostat es un fuerte inhibidor de la xantina oxidasa y que su actividad es entre 10 y 30 veces superior a la del alopurinol. Este agente ejerce efectos mínimos sobre otras enzimas involucradas en el metabolismo de las purinas y pirimidinas. Luego de la ingesta, el febuxostat se absorbe rápidamente; la concentración plasmática máxima se logra en aproximadamente una hora. Cerca del 99% de la sustancia se une a la albúmina; el volumen de distribución aparente es bajo a intermedio (de aproximadamente 0.7 l/kg). La farmacocinética del febuxostat es lineal en el espectro de dosis diarias de 10 a 120 mg. El fármaco es esencialmente metabolizado a acil glucurónido por acción de uridina-difosfato glucuronosiltransferasas y, en menor medida, por el sistema enzimático hepático citocromo P450. Menos del 6% del febuxostat se elimina sin cambios por orina. La vida media es de 4 a 9 horas.

Por lo general, el febuxostat es bien tolerado; los efectos adversos más comunes incluyen las alteraciones de las pruebas hepáticas, el dolor abdominal, la diarrea, las cefaleas, los signos y síntomas articulares, las manifestaciones musculoesqueléticas y los signos y síntomas del tejido conectivo. Sin embargo, todos ellos han sido de intensidad leve a moderada, y con una incidencia general del 25% en los sujetos con función hepática normal. En cambio, los porcentajes son sustancialmente más altos en los enfermos con daño hepático leve (63%) o moderado (75%). No se han registrado efectos adversos graves ni cambios importantes en los estudios de laboratorio o en el electrocardiograma.

El febuxostat está indicado para el tratamiento prolongado de la hiperuricemia en los enfermos con gota. La administración de 40 a 120 mg diarios es más eficaz que la terapia con 300 mg de alopurinol por día, en términos de la reducción de los niveles séricos de ácido úrico. Sin embargo, es igual de eficaz que el alopurinol para disminuir la frecuencia de los episodios agudos de gota y el tamaño o número de tofos, de forma tal que representa una excelente alternativa a este último en los enfermos con hiperuricemia y gota. La elección del fármaco puede verse influida, en parte, por los costos de cada uno de ellos.

La eficacia del febuxostat no se ve comprometida en los enfermos con insuficiencia renal leve a moderada, pero se requieren más estudios para establecer con precisión el perfil de seguridad del fármaco, administrado durante períodos prolongados, especialmente en los sujetos con hiperuricemia secundaria o insuficiencia renal o en los enfermos que reciben otros agentes hepatotóxicos.

El febuxostat está contraindicado en los pacientes tratados con azatioprina, mercaptopurina o teofilina, otros sustratos de la xantina oxidasa. Al igual que el alopurinol, el febuxostat no es eficaz para el tratamiento de los episodios agudos de gota; más aún, puede precipitar crisis agudas en el transcurso de los primeros 6 meses de terapia. En este

contexto, la profilaxis con antiinflamatorios no esteroides y colchicina puede ser de gran utilidad. No obstante, en los enfermos que presentan un episodio agudo de gota, no es necesario interrumpir el tratamiento con febuxostat. Durante la terapia prolongada se recomiendan los controles bioquímicos regulares, especialmente la determinación de las enzimas hepáticas. En un estudio se refirió mayor riesgo de eventos tromboembólicos cardiovasculares en asociación con el tratamiento con febuxostat; si bien no se pudo establecer una relación causal, los signos y los síntomas que sugieren infarto de miocardio y accidente cerebrovascular deben ser tenidos especialmente en cuenta.

La administración simultánea de febuxostat con otros sustratos de la xantina oxidasa, por ejemplo azatioprina, mercaptopurina o teofilina, puede asociarse con el incremento de los niveles séricos de estas últimas y toxicidad grave, ya que estas sustancias son metabolizadas por la misma enzima. Debido a que el febuxostat no induce ni inhibe el citocromo P450, no se asocia con interacciones farmacológicas con los agentes que son metabolizados por este sistema.

El febuxostat se administra por vía oral en dosis de 40 a 120 mg, en una única toma diaria. Se recomienda el inicio de la terapia con 40 mg/día, con duplicación después de 2 semanas en los enfermos que no logran las cifras deseadas de ácido úrico en suero (< 6 mg/dl). Aunque el febuxostat se metaboliza principalmente en el hígado, en los enfermos con compromiso hepático leve a moderado no es necesario reducir la dosis. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia hepática grave, el tratamiento debe ser estrictamente monitorizado. Igualmente, si bien no es necesario reducir la dosis en los individuos con insuficiencia renal leve a moderada, en los enfermos con daño renal grave, el febuxostat debe administrarse con máxima precaución.

En relación con la gestación, el febuxostat se considera de categoría C, su uso sólo se recomienda cuando los posibles beneficios superan los riesgos eventuales para el feto. Por el momento, no se dispone de información sobre la excreción del febuxostat en leche materna ni sobre la seguridad del fármaco en la población pediátrica.

El febuxostat es el fármaco introducido más recientemente para el tratamiento de la hiperuricemia y la gota. Ha sido aprobado en los EE.UU. y en Europa como una alternativa al uso del alopurinol, en los enfermos que no lo toleran o en quienes este último no logra alcanzar los niveles esperados de ácido úrico en sangre.

 Información adicional en
www.siiic.salud.com/dato/resiic.php/133879

Comprueban la eficacia del tratamiento adyuvante con aripiprazol en pacientes con trastorno depresivo mayor

International Clinical Psychopharmacology 27(3):125-133, 2012

San Francisco, EE.UU.

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad frecuente y recurrente que afecta a más de 320 millones de personas en todo el mundo. A pesar de los numerosos avances psicofarmacológicos, aproximadamente el 60% de los pacientes no logra una respuesta adecuada ni llega a la remisión con la terapia con antidepresivos (TAD) inicial, a pesar de cumplir con la dosis y la duración adecuadas. Además, se estima que entre el 19% y el 34% de los pacientes que reciben TAD sólo obtienen una respuesta

mínima con este tratamiento (reducción de los síntomas < 25%). También, estos sujetos tienen cerca de 20 veces más probabilidades de cometer suicidio que la población general. Por lo tanto, es necesario generar mejores alternativas terapéuticas.

Las estrategias más frecuentemente utilizadas ante la falta de respuesta a la TAD consisten en la potenciación del antidepresivo con uno o más agentes adicionales (en los pacientes que mostraron una respuesta parcial a la TAD) o el cambio a un segundo antidepresivo (en aquellos con respuesta mínima a la TAD). Sin embargo, estas decisiones se basan, principalmente, en datos empíricos, y la eficacia real de las estrategias de potenciación en los pacientes que responden al tratamiento, con respuesta mínima a la TAD, no ha sido bien estudiada.

Un metanálisis previo (n = 3 480) concluyó que la potenciación de la TAD con antipsicóticos atípicos es una alternativa terapéutica eficaz para los pacientes con TDM que no respondieron a otros antidepresivos.

El objetivo del presente análisis fue evaluar la eficacia de la potenciación de la TAD con aripiprazol en individuos con una respuesta mínima a la TAD previa.

Se seleccionaron pacientes ambulatorios de entre 18 y 65 años que cumplieron con los criterios de episodio depresivo mayor de la cuarta edición revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR). Entre los criterios de inclusión se consideraron un episodio de al menos 8 semanas de duración y antecedentes de respuesta inadecuada a la TAD previa.

Los investigadores reunieron datos de 3 estudios de potenciación de antidepresivos con aripiprazol cuyos diseños fueron similares. Los estudios se dividieron en tres fases. La primera (fase A) fue una fase de tamizaje de 7 a 28 días, durante la cual se interrumpió el consumo de benzodiazepinas e hipnóticos. Aquellos sujetos que, en ese momento, experimentaron un episodio depresivo mayor con una puntuación total > 18 en la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D₁₇) avanzaron a la siguiente fase, que consistió en 8 semanas de tratamiento con TAD (fase B). Durante la fase B, todos los pacientes recibieron TAD más un comprimido de placebo, a simple ciego. Los pacientes que en la fase B no alcanzaron los criterios de respuesta ingresaron a la fase C, de 6 semanas de duración, y fueron asignados a doble ciego y al azar (en una proporción 1:1) a continuar con la misma TAD (sin modificaciones en la dosis) más placebo o aripiprazol. Los pacientes que recibieron aripiprazol comenzaron con una dosis de 5 mg/día, que se aumentó a por lo menos 10 mg/día luego de una semana si fue bien tolerada.

Además, los investigadores podían aumentar la dosis a razón de 5 mg/día una vez por semana, hasta un máximo de 20 mg/día, en los pacientes que utilizaban escitalopram, sertralina o venlafaxina de liberación prolongada, o hasta un máximo de 15 mg/día en aquellos que empleaban fluoxetina o paroxetina, debido a la inhibición del sistema enzimático citocromo P450 (CYP2D6) asociada con estos dos medicamentos.

La variable principal de eficacia fue la variación promedio en el puntaje total de la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) desde el final de la fase B (línea de base) hasta el final de la fase C. A los efectos de este análisis, se definió respuesta mínima a la TAD como una reducción menor del 25% en el puntaje total de la escala MADRS durante la fase B; a su vez, se definió respuesta parcial a la TAD como una reducción del 25% al 49% en el puntaje de dicha escala.

También se evaluó el tiempo transcurrido hasta obtener una respuesta o la remisión, las diferencias entre los grupos de tratamiento y el número necesario de pacientes a tratar

(NNT) para alcanzar tanto la respuesta como la remisión. Además, durante la fase a doble ciego (fase C) se evaluó la incidencia de reacciones adversas farmacológicas (RAF).

Un total de 1 038 pacientes en los 3 ensayos completó la fase B y pasó a la fase C. De estos, 746 sujetos (72%) cumplieron con los criterios de respuesta mínima a la TAD y 292 (28%) cumplieron con los criterios de respuesta parcial a la TAD. Las características demográficas y psiquiátricas de los individuos con respuesta parcial y mínima que participaron en la fase C fueron similares.

El tiempo desde la aleatorización hasta obtener respuesta o remisión fue más corto para los pacientes tratados con aripiprazol en comparación con los que recibieron placebo, tanto para las personas con respuesta mínima como para aquellas con respuesta parcial a la TAD.

Los sujetos con respuesta mínima a la TAD tratados con aripiprazol más TAD (tratamiento experimental) presentaron una disminución significativa en el puntaje total de la MADRS en comparación con los que fueron asignados a placebo más TAD (grupo control) en cada punto de tiempo semanal hasta el final del estudio (-10.3 frente a -6.5, $p < 0.0001$). Para estos pacientes, la tasa de respuesta al final del estudio fue del 36% en el grupo de aripiprazol más TAD, en comparación con el 19% para el grupo que recibió placebo más TAD ($p < 0.0001$), con un NNT de 6. A su vez, las tasas de remisión al final del ensayo fueron del 24% para los individuos que recibieron el tratamiento experimental y del 12% para los controles ($p < 0.0001$), con un NNT de 8. Las tasas de respuesta y remisión en los sujetos con respuesta mínima a la TAD, de aquellos que recibieron TAD y aripiprazol, mostraron una ventaja significativa con respecto a las observadas en los participantes tratados con TAD y placebo, en todos los puntos temporales, a excepción de las tasas de remisión de la semana 1.

Los sujetos con respuesta parcial a la TAD, que realizaron el tratamiento experimental, tuvieron mejorías significativas en el puntaje total de la MADRS en comparación con los controles en las semanas 2, 3, 4 y 5, pero no en las semanas 1 y 6. En este subgrupo, las tasas de respuesta al final del estudio fueron del 43% para los que utilizaron aripiprazol más TAD y del 34% para los que recibieron placebo más TAD, con un NNT de 12. Las tasas de remisión al final del ensayo, para los pacientes con respuesta parcial a la TAD, fueron del 41% para la terapia experimental y del 31% para el tratamiento control, con un NNT de 11. Las tasas de respuesta de los sujetos con respuesta parcial a la TAD, que recibieron aripiprazol y TAD, mostraron una ventaja significativa por sobre el uso de placebo y TAD en las semanas 1 ($p < 0.05$) y 2, 3 y 5 ($p < 0.001$ para todas), mientras que las tasas de remisión mostraron una ventaja significativa para la estrategia de aripiprazol más TAD por sobre el tratamiento control en las semanas 2, 3 ($p < 0.01$ para ambas) y 5 ($p < 0.05$).

Las 4 RAF más comúnmente observadas entre los pacientes que recibieron aripiprazol más TAD, sin importar su nivel de respuesta a la TAD durante la fase B, fueron similares: acatisia, inquietud, fatiga e insomnio.

Los resultados de este análisis indicaron que la terapia combinada con antidepresivos más aripiprazol es una opción que puede ser clínicamente útil para los pacientes con respuesta mínima anterior a la TAD. La variación en el puntaje de la escala MADRS fue 3.8 puntos, mayor en el grupo que recibió aripiprazol respecto del grupo que utilizó placebo. Además, las tasas de respuesta y remisión al final del estudio fueron significativamente mayores en el



grupo experimental respecto del grupo control, con un NNT clínicamente significativo de 6 y 8, en orden respectivo.

El presente análisis sugirió que la potenciación con aripiprazol es eficaz en los sujetos con respuesta mínima a la TAD y puede lograr una respuesta rápida al tratamiento. Uno de los puntos fuertes del diseño de los ensayos evaluados en esta revisión fue que se estableció la inadecuación de la respuesta a la TAD luego de una fase de tratamiento prospectivo de 8 semanas, además de los antecedentes de fracaso de 1 a 3 tratamientos de monoterapia con antidepresivos. Los pacientes con una respuesta parcial a la TAD inicial también presentaron una respuesta rápida al aripiprazol, con mejoras significativas en el puntaje de la escala MADRS desde la semana 1. Sin embargo, en este grupo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de respuesta y remisión al final del estudio, posiblemente debido a la mejoría continua detectada en el grupo que recibió placebo adyuvante. De manera alternativa, como consecuencia de la pequeña muestra de pacientes que respondió al tratamiento en forma parcial, este subgrupo pudo haber sido estadísticamente insuficiente para detectar modificaciones en la gravedad de los síntomas durante el período de estudio.

Al considerar los beneficios de la potenciación con antipsicóticos atípicos, los médicos deben tener en cuenta los perfiles de seguridad y las RAF que se asocian con estos agentes. Los perfiles de seguridad y tolerabilidad del aripiprazol en el presente análisis fueron relativamente similares, tanto para los pacientes con respuesta mínima a la TAD como para aquellos con respuesta parcial. La RAF más frecuentemente relacionada con el uso de aripiprazol fue la acatisia, con una tendencia a producirse al principio del tratamiento, de intensidad leve a moderada y, por lo general, transitoria. Los problemas de seguridad asociados con el uso de antipsicóticos atípicos a largo plazo incluyen las discinesias tardías, el aumento de peso y el síndrome metabólico. Por lo tanto, los médicos deben sopesar los potenciales beneficios de este tratamiento con los problemas de tolerabilidad y seguridad a corto y a largo plazo asociados con esta estrategia de potenciación en los pacientes con respuesta inadecuada a la monoterapia con antidepresivos.

Este estudio fue objeto de varias limitaciones. En primer lugar, no se pudo determinar a ciencia cierta si los efectos observados con el agregado de aripiprazol al tratamiento de los pacientes con respuesta mínima a la TAD son específicos de dicha sustancia o si se aplican a otros antipsicóticos atípicos. El análisis de los resultados obtenidos en los individuos con respuesta parcial a la TAD se realizó en un grupo algo más pequeño (n = 292), con menos poder para detectar los efectos del tratamiento con aripiprazol. En segundo lugar, la fase de tratamiento adyuvante en los 3 ensayos fue relativamente breve (6 semanas), lo que pudo subestimar el efecto completo que podría lograrse con el empleo de esta estrategia de potenciación a largo plazo. Por último, los criterios estrictos de inclusión y exclusión que se utilizaron para la selección de los pacientes en los ensayos pudieron haber limitado la generalización de los hallazgos a la práctica clínica.

El presente estudio demostró que la potenciación de la terapia antidepresiva con aripiprazol tuvo un efecto clínicamente significativo en pacientes con una respuesta mínima a la TAD inicial. La respuesta al agregado de aripiprazol en estos sujetos se produjo rápidamente, lo cual demostró un beneficio directo para el paciente.

➤ Información adicional en
www.siiic.com/dato/resiic.php/130205

O pramipexol causa menos complicações motoras que a levodopa

JAMA 284(15):1931-1938, Oct 2000



Rochester, EE.UU.

O tratamento clássico dos pacientes com doença de Parkinson consiste na administração da levodopa. Entretanto, atualmente, estão disponíveis agonistas dopaminérgicos que podem ser utilizados desde os primeiros estágios da doença.

Esta opção terapêutica permite retardar o uso da levodopa e assim, diminuir as complicações relacionadas à degeneração nigroestriatal provocada pela exposição a agentes dopaminérgicos. Estas complicações incluem a alteração da evolução da doença e a ocorrência de discinesias e flutuações motoras.

Segundo os resultados de estudos anteriores, o início do tratamento com os agonistas dopaminérgicos cabergolina ou ropinirol diminui a incidência de discinesias, em comparação com o início do tratamento com levodopa.

Entretanto, não foram encontradas diferenças significativas entre o ropinirol e a levodopa quanto à ocorrência de efeitos adversos ou à realização de atividades de vida diária nos pacientes com doença de Parkinson.

O pramipexol é um agonista dopaminérgico não ergolínico eficaz e seguro para o tratamento dos pacientes com doença de Parkinson de início recentes. Além disso, a droga tem efeito neuroprotetor sobre os neurônios dopaminérgicos.

O *Parkinson Study Group* (PSG) realizou um estudo que comparou o início do tratamento com levodopa com o início do tratamento com pramipexol em pacientes com doença de Parkinson.

Também foram avaliados os efeitos dos tratamentos sobre a densidade dos transportadores dopaminérgicos neuronais. Estes transportadores são marcadores dos terminais dopaminérgicos e refletem a perda neuronal.

Estudo multicêntrico realizado em centros nos Estados Unidos e Canadá. Foram incluídos pacientes adultos com 30 anos ou mais e doença de Parkinson idiopática com menos de sete anos de evolução. Todos os pacientes necessitavam tratamento dopaminérgico. Foram excluídos pacientes com tratamento prévio com levodopa ou agonistas dopaminérgicos durante os meses prévios ao estudo.

Foram incluídos apenas pacientes com gravidade compatível com os estágios I, II ou III de Hoehn e Yahr.

Os pacientes foram randomizados para o tratamento com pramipexol ou com levodopa em associação à carbidopa.

O grupo pramipexol recebeu 0,25, 0,5 ou 1 mg da droga, três vezes ao dia. A carbidopa/levodopa foi administrada em comprimidos de 12,5/50 mg ou de 25/100 mg, três

vezes ao dia. A dose foi aumentada gradativamente durante 10 semanas e o período de manutenção durou 21 meses. Em caso de necessidade de tratamento complementar, foi permitida a administração aberta de carbidopa/levodopa, com exceção das formulações de liberação sustentada. Os pacientes foram avaliados periodicamente durante o estudo. Os desfechos principais avaliados foram o tempo até a ocorrência de deterioração de final de dose, discinesia ou flutuações *on-off*. Secundariamente, foram avaliadas as alterações nas escalas *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), *Parkinson's Disease Quality of Life Scale* (PDQUALIF) e EuroQol e a necessidade de tratamento complementar com carbidopa/levodopa.

A segurança do tratamento foi avaliada de acordo com a ocorrência de efeitos adversos.

Um subgrupo de 82 pacientes realizou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) com iodo 123 beta-caboximetoxi-iodofenil-tropano ($[^{123}\text{I}]$ b-CIT) antes da consulta inicial e após 23.5 meses de seguimento.

Foram incluídos 301 pacientes, sendo que 151 receberam pramipexol e 150 foram tratados com levodopa. A taxa de abandono do estudo foi de 15.1% no grupo pramipexol e 12.7% no grupo levodopa. A suspensão do tratamento com pramipexol esteve relacionada à ocorrência de sonolência, náuseas e vômitos em quatro pacientes e de alucinações e edema em três indivíduos. Um total de seis pacientes do grupo levodopa interromperam o tratamento pela presença de náuseas.

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto às características clínicas ou demográficas dos pacientes.

A dose média utilizada de pramipexol foi 2.78 mg/dia e de levodopa de 406 mg/dia.

A administração complementar de levodopa foi necessária em 53% e 39% dos pacientes tratados com pramipexol e levodopa, com dose média de 264 mg/dia e 252 mg/dia, respectivamente.

Ou seja, os pacientes randomizados para o grupo levodopa receberam uma dose total de 509 mg da droga.

Após o final do seguimento, foi observado que 28% dos pacientes do grupo pramipexol e 51% do grupo levodopa apresentaram discinesias, deterioração do final da dose ou flutuações motoras.

A primeira complicação dopaminérgica ocorreu em 42% dos pacientes tratados com pramipexol e em 78% daqueles tratados com levodopa. A deterioração do final da dose foi observada em 36% e 57% dos pacientes dos grupos pramipexol e levodopa, respectivamente. As discinesias ocorreram em 15% dos pacientes do grupo pramipexol e 46% do grupo levodopa.

Finalmente, 2% dos indivíduos tratados com pramipexol e 8% com levodopa apresentaram flutuações *on-off*. A maioria das complicações ocorreu após a administração complementar de levodopa. O grupo tratado com levodopa apresentou, segundo a escala UPDRS, melhora superior à do grupo pramipexol. Além disso, a administração de levodopa se associou com melhora significativa na pontuação média total e naquelas correspondentes às subescalas de desempenho motor e cotidiano da UPDRS em cada avaliação do seguimento. Ambos os grupos apresentaram melhora inicial da qualidade de vida, a qual diminuiu posteriormente.

Uma vez finalizado o seguimento, a administração de levodopa se associou com melhora significativamente superior na escala PDQUALIF, em comparação com a administração de pramipexol. Também foi observada diferença ao analisar o resultado da escala EuroQol. A ocorrência de sonolência, alucinações e edema generalizado ou periférico foi significativamente maior no grupo pramipexol, em comparação com o grupo levodopa. Enquanto a diferença entre os grupos quanto à sonolência de alucinações ocorreu durante o período de titulação

da dose; a diferença quanto à ocorrência de edema foi observada durante o tratamento de manutenção.

O estudo com $[^{123}\text{I}]$ b-CIT indicou um nível de captação do marcador inferior ao nível do estriado, caudado e putâmen, em comparação com o observado nos indivíduos saudáveis.

Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto à redução média na captação de $[^{123}\text{I}]$ b-CIT nos níveis do estriado, caudado e putâmen no final do período de seguimento.

De acordo com os resultados obtidos durante o seguimento de dois anos, a administração de pramipexol nos pacientes com doença de Parkinson de início recente diminuiu o risco de complicações motoras dopaminérgicas em 55%, em comparação com a administração de levodopa.

Embora ambas as drogas tenham melhorado do quadro clínico da doença de Parkinson, a levodopa teve potência superior em comparação ao pramipexol. Porém, tanto os pacientes tratados com pramipexol como os profissionais consideraram que o tratamento administrado foi satisfatório. A administração inicial de pramipexol diminuiu o risco de discinesias e a deterioração do final da dose, em comparação com o início do tratamento com levodopa. Este resultado pode estar relacionado à meia-vida mais prolongada do pramipexol, em comparação com a da levodopa.

Por apresentar meia-vida maior, o pramipexol diminuiu o nível de estimulação pulsátil dos receptores dopaminérgicos estriatais, com consequente redução das complicações motoras.

Também é possível que a diferença entre os tratamentos esteja relacionada com a dose de cada fármaco, já que elas não foram equivalentes. Outro efeito do pramipexol que poderia ser responsável pela redução das complicações motoras dopaminérgicas é a neuroproteção e a consequente prevenção da perda de neurônios dopaminérgicos.

Porém, não foi observado efeito significativo do tratamento com pramipexol sobre a captação de $[^{123}\text{I}]$ b-CIT.

A ausência de diferenças significativas entre os grupos quanto à qualidade de vida durante as primeiras 78 semanas de tratamento indica um nível semelhante de satisfação com o tratamento. Entretanto, ao final do estudo, observou-se resultado significativamente mais favorável na escalada PADQUALIF com o uso da levodopa.

Esta diferença está principalmente relacionada com o resultado na subescala de sono da PDQUALIF. Este achado coincidiu com o encontrado na escala EuroQol.

Não é possível definir a importância clínica dos resultados mencionados em termos de funcionamento e qualidade de vida dos pacientes.

Quanto à tolerância ao tratamento, observou-se associação entre a administração de pramipexol e o maior risco de sonolência, alucinações e edema, em comparação com o uso da levodopa. Até o momento, não são conhecidos os fatores de risco para a ocorrência destes efeitos adversos.

Os autores destacam a importância de conhecer os fatores de risco, especialmente para a população idosa. O mesmo é salientado quanto aos pacientes com distúrbios do sono pré-existentes e quanto àqueles que utilizam vários fármacos.

Quanto à avaliação da captação estriatal de $[^{123}\text{I}]$ b-CIT, os autores destacam que o seu índice de diminuição foi semelhante ao observado em outros estudos e não

houve diferença significativa entre os grupos após dois anos de seguimento, embora tenha sido menor no grupo pramipexol.


Os resultados dos estudos comparativos entre o ropinirol e a levodopa e entre a cabergolina e a levodopa como tratamento inicial dos pacientes com doença de Parkinson coincidem com os encontrados no presente estudo.

De acordo com o informado no presente estudo, o tratamento inicial com pramipexol é significativamente favorável, em comparação com o tratamento inicial com levodopa, quanto ao aparecimento de discinesias e deterioração do final da dose. Por outro lado, a levodopa foi significativamente melhor que o pramipexol quanto à ocorrência de sonolência e alucinações. São necessários estudos adicionais para esclarecer algumas questões. Em primeiro lugar, é preciso saber se a levodopa é superior aos agonistas dopaminérgicos ao considerar tantos os efeitos adversos como os benefícios do tratamento. Em segundo lugar, é necessário conhecer as consequências do aumento da frequência de sonolência e alucinações com o uso de agonistas dopaminérgicos.

Atualmente, a decisão de administrar pramipexol ou levodopa deve ser feita de acordo com o perfil de efeitos adversos e terapêutico de cada fármaco.

A administração do agonista dopaminérgico pramipexol como tratamento inicial dos pacientes com doença de Parkinson de início recente está associada a menos complicações motoras, em comparação com a administração inicial de levodopa.

Por outro lado, a administração inicial de levodopa tem algumas vantagens em termos de melhora do quadro clínico, de acordo com a escala UPDRS, em comparação com o uso do pramipexol.

 Informação adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133098

Eficacia y seguridad del belimumab en el lupus eritematoso sistémico

Biodrugs 26(3):195-199, 2012

Auckland, Nueva Zelanda

El lupus eritematoso sistémico (LES), una enfermedad autoinmunitaria que compromete múltiples órganos, afecta principalmente a las mujeres; si bien puede diagnosticarse a cualquier edad, suele iniciarse entre los 15 y los 45 años. La presencia de linfocitos B autorreactivos explica la aparición de diversos autoanticuerpos, por ejemplo, contra el ADN bicatenario, las ribonucleoproteínas, la subunidad C1q del sistema del complemento y los fosfolípidos. Dichos autoanticuerpos se asocian con daño de las células y los tejidos del organismo de manera directa o mediante la formación de complejos inmunes.

Los antiinflamatorios no esteroideos, los antipalúdicos y los corticosteroides por vía oral representan las opciones terapéuticas tradicionales para los enfermos con LES. En los pacientes con LES grave se agregan inmunosupresores y agentes citotóxicos (azatioprina, mofetil micofenolato, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato y mostaza nitrogenada). Sin embargo, con ninguno de ellos se obtuvo el control completo de la enfermedad y todos tienen un perfil desfavorable de seguridad.

El factor activador de los linfocitos B (BlyS B [*lymphocyte stimulator*]) es una citoquina que cumple un papel esencial en la homeostasis y la supervivencia de las células B. El BlyS se une a tres receptores en la superficie de estas células,

entre ellos el receptor 3 (BR3). La inhibición de la unión de BlyS a BR3 promueve la apoptosis y evita la diferenciación y maduración de los linfocitos B. El belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1ambda dirigido contra BlyS, creado para el tratamiento del LES.

El belimumab se une con elevada afinidad y selectividad al BlyS soluble; en los pacientes con LES se asocia con una reducción significativa del número de linfocitos B (CD20+) circulantes. Está indicado por vía intravenosa para los enfermos con LES activo, a pesar de la terapia convencional recomendada en cada país. En el contexto del tratamiento con belimumab y en los 30 días previos, los pacientes no deben recibir vacunas atenuadas; aunque los datos son insuficientes, cabe la posibilidad de que el fármaco interfiera en la respuesta a la inmunización. Aun así, la información sugiere que la respuesta a las vacunas administradas antes del tratamiento con belimumab no se ve significativamente comprometida.

En 2 estudios internacionales, a doble ciego (BLISS-52 y BLISS-76), en pacientes con serología positiva y con LES en actividad a pesar de la terapia estándar, el índice de respuesta *SLE Responder Index* (SRI) a las 52 semanas de tratamiento con belimumab, en dosis de 10 mg/kg en infusión intravenosa de una hora, en los días 0, 14 y 28 y luego cada 4 semanas, fue significativamente superior al observado con el placebo.

En el BLISS-52, la superioridad del SRI respecto del placebo se constató a partir de la semana 16 de terapia, aunque la diferencia en la semana 20 no fue significativa. Por el contrario, en el BLISS-76, la diferencia entre el belimumab y el placebo no fue estadísticamente significativa hasta la semana 52. En el BLISS-76, el beneficio no persistió en la semana 76.

El belimumab también fue más eficaz que el placebo en la mayoría de los parámetros secundarios de análisis: mejoría en la actividad de la enfermedad, reducción de 4 puntos o más en el *Safety of Estrogen in Lupus National Assessment* (SELENA-SLEDAI score) a las 52 semanas en el BLISS-52 (58% en comparación con 46%; $p = 0.0024$) y en el BLISS-76 (47% y 35%, respectivamente; $p = 0.006$), y en el cambio promedio en el *Physician Global Assessment* en la semana 24 en el BLISS-52 (-0.50 respecto de -0.35; $p = 0.0003$). Sin embargo, el mismo parámetro de análisis no difirió significativamente entre el grupo de tratamiento activo y el de control en la semana 24 en el BLISS-76 (-0.44 y -0.49, respectivamente).

La calidad de vida, valorada con el *Short Form 36*, no fue sustancialmente distinta en la semana 24 en ninguna de las 2 investigaciones; no obstante, en el BLISS-52 se comprobó una mejoría superior en la semana 52 (4.19 en comparación con 2.84 puntos; $p < 0.05$).

También en el BLISS-52, el intervalo hasta la primera exacerbación del LES (valorada con el *SLE Flare Index*) aumentó significativamente de 84 días con el placebo a 119 días en los enfermos que recibieron belimumab en dosis de 10 mg/kg ($p < 0.01$). Además, el fármaco redujo considerablemente el riesgo de exacerbaciones graves en el transcurso de las 52 semanas del estudio (*hazard ratio* [HR]: 0.57; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.39 a 0.85; $p < 0.01$). Por el contrario, en el BLISS-76, el intervalo hasta la primera exacerbación fue semejante en ambos grupos (84 días en el grupo de tratamiento activo y 82 días en el grupo placebo); más aún, el riesgo de exacerbaciones graves no se redujo sustancialmente a la semana 52 (HR: 0.72; IC: 0.50 a 1.05; $p = 0.08$) ni a la semana 76 (HR: 0.77; IC: 0.54 a 1.09; $p = 0.13$). Los autores destacan que alrededor del 90% de los enfermos que respondieron en la semana 52 (SRI) no presentaron exacerbaciones graves en los últimos 6 meses de tratamiento.

El fármaco por lo general es bien tolerado. Un 93% de los enfermos asignados a belimumab y 92% de los sujetos de los grupos placebo presentaron algún efecto adverso durante el tratamiento; se produjeron efectos adversos graves en el 22.6% y 21.5% de los enfermos tratados con belimumab y con placebo, respectivamente. Las manifestaciones colaterales más frecuentes (presentes en el 10% o más de los pacientes) fueron cefaleas, infecciones respiratorias de las vías aéreas superiores, artralgias, náuseas, infecciones urinarias, diarrea, fatiga e hipertermia.

El 69.9% de los enfermos tratados con belimumab en dosis de 10 mg/kg y el 66.7% de los sujetos asignados a placebo presentaron infecciones; las más comunes (presentes en el 5% o más de los participantes) fueron las respiratorias en las vías aéreas superiores, las urinarias, la rinosfaringitis, la sinusitis, la bronquitis, la influenza y la gastroenteritis. En el 5.2% de los enfermos de ambos grupos las infecciones fueron graves.

El 16.8% y 14.7% de los pacientes asignados a belimumab y placebo, respectivamente, tuvieron reacciones asociadas con la infusión, algunas por hipersensibilidad; la mayoría de ellas fueron leves a moderadas y, por lo general, aparecieron durante la primera o la segunda infusión. Dos pacientes presentaron una reacción de hipersensibilidad grave al recibir la primera infusión de belimumab. Sin embargo, como el 13% de los enfermos habían recibido tratamiento previo con paracetamol y difenhidramina, la verdadera incidencia de reacciones adversas vinculadas con la infusión fue difícil de establecer. Aun así, la eficacia del tratamiento previo para reducir la frecuencia o la gravedad de las reacciones asociadas con la infusión todavía no se conoce.


El 14.8% de los enfermos tratados con belimumab y el 12.1% de los sujetos asignados a placebo presentaron eventos psiquiátricos: 5.2% y 3.7%, respectivamente, presentaron depresión y 6.5% y 5.3%, en el mismo orden, tuvieron insomnio.

Durante las fases de enmascaramiento doble de los trabajos clínicos se produjeron 6 defunciones en el grupo de tratamiento activo y 3 en el grupo placebo; 3 de las primeras obedecieron a infecciones. El índice de mortalidad fue 1.8 vez más alto en los enfermos que recibieron cualquier dosis de belimumab en comparación con los asignados a placebo (0.79 y 0.43 por 100 pacientes/año, respectivamente). Se diagnosticaron tumores malignos en el 0.4% de los sujetos asignados a belimumab y en el 0.3% de los que recibieron placebo, con un índice de 0.48 por 100 pacientes/año después de la exposición a cualquier dosis del fármaco. A largo plazo, el belimumab por lo general fue bien tolerado; la frecuencia de efectos adversos, efectos adversos graves, infecciones e infecciones graves se mantuvo estable en el curso de los 6 años.

La aprobación reciente del fármaco para el tratamiento de los enfermos con LES activo podría significar cambios importantes en la estrategia terapéutica aplicada a estos pacientes. En los estudios BLISS-52 y BLISS-76, el belimumab en infusión intravenosa, en la dosis recomendada, aumentó considerablemente el índice de respuesta SRI en la semana 52 respecto del placebo. Sin embargo, la superioridad no persistió en la semana 76.

En ambas investigaciones, el fármaco fue bien tolerado. Por el momento, el belimumab no está recomendado en los enfermos con compromiso neurológico grave, nefritis lúpica activa grave, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, virus de hepatitis B y C, hipogammaglobulinemia o con deficiencia de IgA, entre otras situaciones. Además, concluyen los autores, todavía no se han establecido con precisión la eficacia y la seguridad del fármaco a largo plazo, especialmente en los sujetos con daño renal o

neurológico grave. Es de esperar que las fases de extensión abierta de los estudios aporten información definitiva.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/130653

Nuevas terapias endocrinas para el tratamiento y la prevención del cáncer de mama

Maturitas 70(4):315-321, Dic 2011



Washington DC, EE.UU.

Hace más de un siglo se publicó el primer estudio que vinculó el cáncer de mama (CM) con los estímulos hormonales: la supresión de los estrógenos mediante ooforectomía se asoció con regresión del CM metastásico. En una investigación posterior en mujeres posmenopáusicas se observaron los mismos resultados con la suprarrenalectomía y la hipofisectomía. Estas primeras observaciones representaron la base para la creación de diversas terapias endocrinas para el CM, basadas en la privación de estrógenos.


En la década de 1970, el tamoxifeno se transformó en la opción de primera línea como terapia adyuvante en los cánceres de mama que expresan receptores de estrógenos (RE). No obstante, este fármaco se asocia con la aparición de resistencia y con aumento del riesgo de cáncer de endometrio, situaciones que motivaron la implementación de otras alternativas de tratamiento hormonal.

Numerosos trabajos compararon la eficacia de los inhibidores de la aromatasas (IA) no esteroides de tercera generación, anastrozol y letrozol, del IA esteroide exemestano y del tamoxifeno.

Aunque en el contexto de la terapia de primera línea los IA son superiores al tamoxifeno para el tratamiento del CM en las pacientes posmenopáusicas, los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE) siguen siendo la principal alternativa para la prevención del CM.

En la presente revisión, los autores resumieron las opciones hormonales para el tratamiento y la prevención del CM.

Un metanálisis de estudios comparativos en mujeres posmenopáusicas con CM avanzado reveló la superioridad de los IA respecto del tamoxifeno en términos del índice global de respuesta (*odds ratio* [OR]: 1.56; $p = 0.002$) y del beneficio clínico (OR: 1.70; $p = 0.0009$). En

 Información adicional en www.siicsalud.com: conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

cambio, la ventaja en la supervivencia global (SG) no fue estadísticamente significativa (OR: 1.95; $p = 0.10$).

En el CM temprano con expresión de RE, el tratamiento adyuvante durante 5 años con tamoxifeno se asoció con la disminución significativa del índice de recurrencia y de mortalidad en los primeros 10 y 15 años, respectivamente. En diversos trabajos aleatorizados que compararon la terapia con IA y el tratamiento con tamoxifeno durante 5 años en el CM temprano en pacientes posmenopáusicas, el anastrozol y el letrozol se asociaron con beneficios importantes en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y en el tiempo hasta las recurrencias a distancia (TRD), en tanto que el exemestano sólo mejoró el TRD. Aun así, ningún IA generó beneficios importantes sobre la SG. En un metanálisis, los IA se asociaron con una reducción absoluta del 2.9% en el índice de recidiva (9.6% en comparación con 12.6% con el tamoxifeno; $p < 0.00001$) y con un descenso no significativo de la mortalidad relacionada con el CM. La incidencia de fracturas óseas fue mayor entre las enfermas que recibieron IA, mientras que los trastornos ginecológicos fueron más frecuentes en las pacientes tratadas con tamoxifeno.

Al cabo de 10 años de seguimiento del estudio ATAC, la incidencia de la mayoría de los tumores fue similar en ambos grupos; sin embargo, el anastrozol se vinculó con mayor riesgo de cáncer colorrectal (OR: 1.51) y de pulmón (OR: 1.51) y con menor frecuencia de cáncer endometrial (OR: 0.25), melanoma (OR: 0.42) y cáncer de ovario. Algunos grupos sostienen que el agregado de bisfosfonatos a la terapia con IA podría evitar las fracturas asociadas con la pérdida de masa ósea ocasionada por los IA. Otro aspecto que motiva preocupación en relación con el uso de los IA es el posible aumento del riesgo de infarto de miocardio. Aunque los trabajos clínicos no revelaron diferencias entre los IA y el tamoxifeno en este sentido, el análisis combinado de múltiples estudios aleatorizados y controlados demostró mayor frecuencia de efectos adversos cardíacos de grados 3 y 4 en las enfermas tratadas con IA; los eventos tromboembólicos, en cambio, fueron más comunes en las pacientes que recibieron tamoxifeno.

Es sabido que en las enfermas tratadas con tamoxifeno, la enfermedad eventualmente progresa a pesar de la respuesta inicial favorable, como consecuencia de la aparición de resistencia. La terapia secuencial (TS) se evaluó especialmente con la finalidad de prevenir las recurrencias y de mejorar la supervivencia. La TS consiste en la administración de IA luego de 2 a 3 años de tratamiento con tamoxifeno, con una duración total para la terapia hormonal de 5 años. En el análisis conjunto de 4 trabajos, el tratamiento con IA durante 2 a 3 años, respecto de la continuidad del tratamiento con tamoxifeno, se asoció con un descenso absoluto del 3.1% del riesgo de recidivas (5% en las mujeres tratadas con IA en comparación con 8.1% en las pacientes que permanecieron en tratamiento con tamoxifeno; $p < 0.00001$); la mortalidad asociada con el CM también se redujo significativamente en 0.7% (1.7% y 2.4%, en el mismo orden; $p = 0.02$).

Los datos actualizados del estudio *Anastrozole-Nolvadex 95* (ARNO) mostraron una reducción sustancial del riesgo de recurrencias ($p = 0.049$) y SG más prolongada ($p = 0.045$) en las enfermas asignadas a la terapia secuencial, respecto de la monoterapia con tamoxifeno.

En el estudio BIG-98 se analizó la eficacia de la TS, que consistió en 2 años de letrozol más 3 años de tamoxifeno o en 2 años de tamoxifeno más 3 años de letrozol. Después de una mediana de seguimiento de 71 meses no se registraron diferencias sustanciales en la SLE con ningún esquema de TS, respecto de la monoterapia con letrozol.

Igualmente, después de 5.1 años de seguimiento, en el estudio TEAM no se observaron diferencias importantes en la SLE entre la monoterapia con exemestano y la TS con tamoxifeno, seguido de exemestano.

Como consecuencia de las observaciones mencionadas, en el contexto de la terapia adyuvante, las recomendaciones vigentes establecen que las mujeres posmenopáusicas con CM con RE positivos deberían recibir tratamiento con IA como agentes de primera línea durante 5 años o por 2 a 3 años, luego del tratamiento con tamoxifeno. En cambio, el tamoxifeno representa la opción de primera línea en las pacientes premenopáusicas o perimenopáusicas. Sin embargo, por el momento no se definió cuál es el IA más útil en ninguno de los casos. El letrozol parece más eficaz que el anastrozol para inhibir la aromatización y para la supresión estrogénica en las mujeres posmenopáusicas con CM localmente avanzado y con CM invasivo, positivo para RE (RE+). En cambio, en otro estudio en enfermas con CM metastásico no se confirmó la superioridad del letrozol, respecto del anastrozol, como terapia de segunda línea.

En un estudio del *American College of Surgeons Oncology Group* se comparó la eficacia de los tres IA en el contexto del tratamiento neoadyuvante del CM localmente avanzado. Los resultados preliminares no mostraron diferencias sustanciales entre los agentes en el índice de respuesta clínica y por el momento ningún trabajo avala la superioridad de ningún IA de tercera generación en particular.

En el ensayo MA-17 se incluyeron 5 187 pacientes que completaron 5 años de terapia con tamoxifeno, asignadas a otros 5 años de tratamiento con letrozol o placebo. En el grupo de tratamiento activo se comprobó una reducción significativa del riesgo de recurrencias, después de una mediana de 2.4 años de seguimiento. De hecho, durante la investigación, el 66% de las mujeres inicialmente asignadas a placebo comenzó el tratamiento con el IA. En el análisis en la población por intención de tratar, el letrozol mejoró en 2.9% la SLE a los 4 años (*hazard ratio* [HR]: 0.68; $p = 0.0001$).

El ABCSG-6a tuvo un diseño similar; comparó la evolución asociada con la terapia con anastrozol, respecto de placebo, durante 3 años. El IA redujo considerablemente el riesgo de recurrencias ($p = 0.031$). Por su parte, en el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) B-33, el exemestano superó al placebo en términos de la SLE, después de la terapia adyuvante con tamoxifeno. Aun así, ninguno de los estudios mencionados reveló mejoras importantes en la SG; hasta tanto se disponga de información suficiente, la continuidad del tratamiento con tamoxifeno más allá de los 5 años no está recomendada. La misma recomendación es válida para los IA.

Los compuestos estrogénicos se asocian con efectos antiestrogénicos o estrogénicos según los cambios conformacionales que ocasionan en los RE; el fenómeno explica los efectos distintivos de dichos fármacos sobre el útero, la mama y el tejido óseo. En el transcurso de las investigaciones se pusieron de manifiesto otras acciones de los MSRE que, en un futuro, podrían ser útiles para la terapia de la osteoporosis y de la aterosclerosis.

El tamoxifeno fue el primer MSRE; sin embargo, el raloxifeno, creado con posterioridad, podría considerarse el MSRE "ideal" sobre la base de los hallazgos observados en animales en la densidad mineral ósea (DMO), el peso del útero y los niveles séricos del colesterol. La *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation* (MORE) y otros trabajos confirmaron los beneficios del raloxifeno en la reducción de las fracturas por osteoporosis y la incidencia de CM;

sin embargo, el fármaco no se asoció con disminución del riesgo de enfermedad coronaria. No obstante, en el *Study of Tamoxifen and Raloxifene* (STAR), que abarcó mujeres posmenopáusicas saludables, tanto el tamoxifeno como el raloxifeno se asociaron con una disminución del 50% en la incidencia de CM. Posiblemente, en este contexto esté indicada la terapia sostenida con raloxifeno, ya que el fármaco no incrementa el riesgo de cáncer de endometrio. En conjunto, señalan los autores, debido a los efectos preventivos sobre el CM y sobre la osteoporosis, el raloxifeno podría considerarse el MSRE "ideal" para las pacientes posmenopáusicas de alto riesgo.

Los MSRE de tercera generación inducen efectos estrogénicos beneficiosos en el hueso sin la estimulación estrogénica deletérea sobre el endometrio o el tejido mamario. El lasofoxifeno, el bazedoxifeno, el arzoxifeno y el ospemifeno fueron evaluados para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis y en la prevención del CM. En el *Osteoporosis Prevention and Lipid Lowering* (OPAL) y en el PEARL se analizó la eficacia del lasofoxifeno, un MSRE de tercera generación, en el tratamiento de la osteoporosis. En el primero de ellos se evaluaron particularmente los efectos óseos y vaginales del lasofoxifeno en mujeres sin osteoporosis. El pH vaginal y la DMO mejoraron después de 2 años de terapia. En el PEARL se incluyeron 8 556 mujeres posmenopáusicas con DMO baja. El tratamiento durante 5 años con 0.5 mg de lasofoxifeno indujo una reducción significativa del 79% en la incidencia de CM de cualquier tipo y una disminución considerable de la frecuencia de fracturas vertebrales (42%) y no vertebrales (24%), eventos coronarios graves (32%) y accidente cerebrovascular (36%), respecto del placebo.

En el estudio CORAL se compararon los efectos del lasofoxifeno, el raloxifeno y el placebo sobre la DMO en mujeres posmenopáusicas. Los dos MSRE se asociaron con un perfil semejante de toxicidad pero el lasofoxifeno mejoró sustancialmente la DMO de columna lumbar y redujo los niveles del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. En 2009, el fármaco fue aprobado para el tratamiento de la osteoporosis en Europa.

En un estudio de 2 años se comparó la eficacia clínica del bazedoxifeno respecto del placebo. El tratamiento con bazedoxifeno, en dosis de 10, 20 y 40 mg, fue superior al placebo en términos de la DMO en todas las localizaciones esqueléticas evaluadas; el beneficio fue similar al que se observó con 60 mg de raloxifeno. La incidencia de eventos cardiovasculares, trombóticos, enfermedad endometrial y CM fue semejante en todos los grupos.

En otra investigación, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales fue sustancialmente inferior en las pacientes tratadas con bazedoxifeno respecto de placebo ($p < 0.05$), en tanto que la frecuencia de fracturas no vertebrales a los 3 años no difirió de la registrada en el grupo placebo. En el análisis post hoc del subgrupo de pacientes con alto riesgo de fracturas, el bazedoxifeno indujo una disminución del 50% y 44% en la frecuencia de fracturas no vertebrales, en comparación con el placebo ($p = 0.02$) y el raloxifeno ($p = 0.05$), respectivamente. Aunque la incidencia de CM también fue más baja en el primer grupo, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en la frecuencia de CM o de endometrio y de hiperplasia endometrial.

En el *Selective Estrogen Menopause and Response to Therapy* (SMART-1) se demostró la superioridad del tratamiento combinado con bazedoxifeno más estrógenos conjugados, respecto de placebo, sobre la DMO de columna lumbar y de cadera total. De comprobarse efectos beneficiosos sobre la hiperplasia endometrial, la combinación farmacológica podría evitar la necesidad de usar progestinas, en las mujeres con útero intacto tratadas

con terapia de reemplazo hormonal. Actualmente, el bazedoxifeno está aprobado en Europa para el tratamiento de la osteoporosis.

Aun hoy, el tamoxifeno desempeña un papel indudable en el tratamiento y la prevención del CM; sin embargo, se ha demostrado que los IA son más eficaces que el tamoxifeno en las pacientes con CM metastásico y como terapia adyuvante en el CM temprano. Sin embargo, a pesar de los efectos sumamente favorables obtenidos con estos nuevos fármacos, ninguno mejoró significativamente la supervivencia. Los estudios comparativos futuros serán de gran ayuda para identificar si algún agente nuevo es superior al resto en términos de la supresión tumoral. Por el momento, el tamoxifeno y el raloxifeno son los únicos agentes endocrinos aprobados para la prevención del CM en las pacientes de alto riesgo. El lasofoxifeno y el bazedoxifeno son nuevos MSRE, bien tolerados, que podrían ser una alternativa útil para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, ya que se asocian con una eficacia similar a la del raloxifeno. Los IA, por el momento, sólo se utilizan en el ámbito de los trabajos clínicos, como agentes para reducir el riesgo de CM.

En este contexto, ningún fármaco nuevo se asocia con mayor eficacia respecto de los agentes convencionales, señalan por último los autores.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128976

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.

- **VII Curso Gestión Integral del Medicamento en los Servicios de Urgencias Hospitalarios**
Madrid, España
5 al 7 de junio de 2013
www.sefh.es
- **XVII Congresso Brasileiro de Nutrologia/ XVII Simpósio de Obesidade e Síndrome Metabólica**
San Pablo, Brasil
25 al 27 de septiembre de 2013
abran@abran.org.br
www.abran.org.br
- **18th Annual Scientific Meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP)**
Roma, Italia
28 al 30 de junio de 2013
www.iscp2013.com
- **Medical Myanmar 2013**
Yangon, Myanmar
3 al 5 de octubre de 2013
www.medical-myanmar.com
- **International Congress of Toxicology 2013**
Seúl, Corea del Sur
30 de junio al 4 de julio de 2013
ict@ict2013seoul.org
www.ict2013seoul.org
- **V Conferencia Interamericana de Oncología: Estado Actual y Futuro de las Terapias Antineoplásicas Dirigidas**
Buenos Aires, Argentina
10 al 11 de octubre de 2013
inscripcion@oncologyconferences.com.ar
www.oncologyconferences.com.ar
- **Medicinal Chemistry Conference**
Napa Valley, EE.UU.
17 al 20 de julio de 2013
www.chemistry2011.org/events/Conference/2013/07/MedicinalChemistryConference2013
- **58 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria**
Málaga, España
22 y 25 de octubre de 2013
inscripciones@provalentia.com
www.sefh58congreso.com
- **Evidence Based: Pharmacotherapy Update**
San Diego, EE.UU.
25 al 27 de julio de 2013
info@mceconferences.com
- **XV Congreso de Neuropsiquiatría y Neurociencia Cognitiva**
Buenos Aires, Argentina
21 al 23 de agosto de 2013
ana@fibertel.com.ar
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/13114002



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

SIIC, Consejo superior

Avda. Belgrano 430 (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina. Tel.: +54 11 4342 4901.

Los textos de *Claves de Farmacología Clínica* fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante. Los artículos son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de *Claves de Farmacología Clínica* es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC.

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 272918. Hecho el depósito que establece la ley N° 11.723. ISSN 1667-8982.