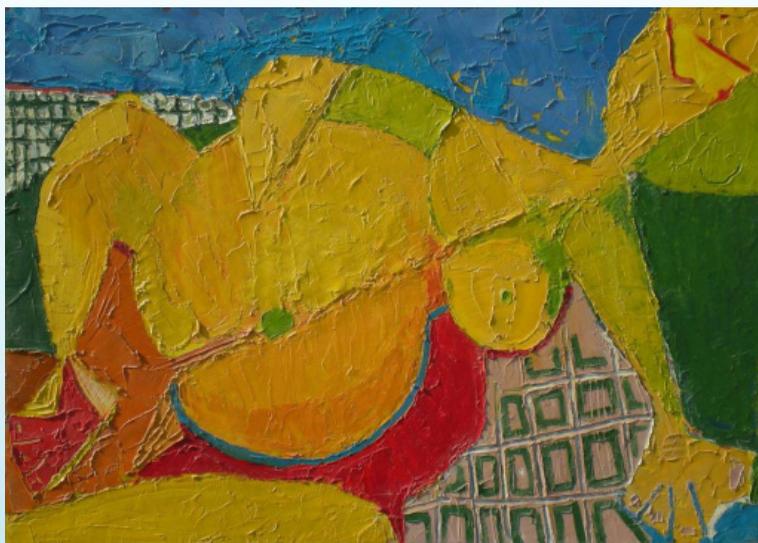


Repercusiones de la administración de vitamina A sobre la supervivencia de los neonatos



Juan Paez, «Nuria embarazada», técnica mixta sobre tabla, 2009.

«Los resultados de los metanálisis acerca del uso de suplementos de vitamina A en los neonatos deben interpretarse con cautela, dada la amplitud de los intervalos de confianza en el proceso estadístico.»

José Martínez, Londres, Reino Unido. Pág. 9

Expertos invitados

Crónicas de expertos

Diferenças no metabolismo de adolescentes com doença gordurosa do fígado de causa não alcóolica, detectada por ultra-som

María Teresa Bechere Fernandes, Cronista Invitada de SIIC. Pág. 1

Entrevistas a expertos

Destacan la utilidad de las nanoemulsiones para la administración Intranasal de risperidona

Mukesh Kumar, Mathura, India. Pág. 3

Novedades seleccionadas

La doxiciclina en cápsulas de 40 mg es el primer tratamiento oral aprobado para la rosácea

American Journal of Clinical Dermatology. Pág. 6

Analizan las tasas de fracaso terapéutico en la neumonía extrahospitalaria

Advances in Therapy. Pág. 7

Repercusiones de la Administración de Vitamina A sobre la Supervivencia de los Neonatos

Lancet. Pág. 9

O tratamento com parecoxibe melhora significativamente a analgesia de pacientes submetidos à cirurgia de coluna lombar em uso de morfina

Spine. Pág. 9

Vinculan el uso de lamotrigina con la aparición de alopecia

Drug Safety. Pág. 11

Describen las propiedades farmacológicas de la formulación de liberación extendida de morfina y naltrexona

CNS Drugs. Pág. 12

Alternativas para reduzir a necessidade de opioides após a cirurgia de tireóide

British Journal of Anaesthesia. Pág. 13

Revisa la eficacia y la tolerabilidad del escitalopram en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor

Pediatric Drugs. Pág. 15

Efetividade, segurança e tolerabilidade da desvenlafaxina em pacientes com depressão

Current Medical Research and Opinion. Pág. 17

Eficacia y seguridad de la combinación de candesartán y dosis bajas de diuréticos tiazídicos en pacientes hipertensos con diabetes

Clinical Drug Investigation. Pág. 19

La amoxicilina oral es rentable en la mayoría de los niños internados por neumonía extrahospitalaria

European Respiratory Journal. Pág. 21

Custo-efetividade da donepezila no tratamento da doença de Alzheimer leve ou moderada

Journal of Alzheimer's Disease (JAD). Pág. 22

Más novedades en Pág. 23



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Presidente

Rafael Bernal Castro

Directora

Prof. Rosa María Hermitte

Dirección Científica

Marcelo Corti

**Claves de Farmacología
Clínica**

Suplemento de Salud(i)Ciencia
es una publicación de SIIC

Programa SIIC de Educación Médica
Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior

<http://www.siic.salud.com/main/siiconsu.htm>

Eliás N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi¹, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Juan C. Chachques, Reinaldo Chacón, Marcelo Corti, Carlos Crespo, J. G. de la Garza, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhat, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas¹, Jorge García Badaracco¹, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos A. Mautalen, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, A. Monchablon Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky¹, Jorge A. Pihlu¹, Eduardo Pro, María Esther Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artur Tchoulamjan, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentiniuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi.

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

Pág. 7 - Nancy Almazán. «El inventor», detalle, óleo sobre tela, 1998; pág. 9 - Georgina Monné. «Nena», cerámica, 2010; pág. 11 - Denis Nuñez Rodríguez. «Shihh», detalle, óleo sobre tela, 2009; pág. 13 - Marcel Caram Marcarambr, «Encantadores de Fantoques», detalle, arte digital; pág. 15 - Denis Nuñez Rodríguez. «Niña sola en el mar», óleo sobre tela, 2009; pág. 17 - Frida Kahlo. «Allá cuelga mi vestido», «New York», collage, 1933; pág. 19 - Cristina Alzualde. «Volver», óleo sobre tela, 2008; pág. 21 - Rafael Guevara. «Sala de Espera», acrílico sobre tela; pág. 23 - Jesús Saldivar Moreno. «Dolorosa», acrílico sobre papel, 2009; pág. 26 - Franco Siron. «Diferencias», óleo sobre tela.

SIIC, Consejo superior

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

Claves de Farmacología Clínica,

Suplemento de Salud(i)Ciencia, es una publicación de SIIC. El volumen anual de *Claves de Farmacología Clínica* se compone de cuatro números, editados entre enero y septiembre de cada año. 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.



Información adicional en www.siic.salud.com:
otros autores, conflictos de interés, etc.

Artículo completo en
www.siic.info

Expertos invitados

SIIC publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, estudios descriptos por sus propios autores editados en revistas biomédicas clasificadas por SIIC Data Bases y entrevistas a destacados profesionales del mundo, expresamente invitados.

Diferenças no metabolismo de adolescentes com doença gordurosa do fígado de causa não alcoólica, detectada por ultra-som

María Teresa Bechere Fernández, Cronista Invitada de SIIC
Médica Pediatra, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil

A doença gordurosa do fígado de causa não alcoólica (DGCNA) tem sido considerada a maior causa de doença crônica do fígado em crianças e adolescentes obesos. A idade, desenvolvimento puberal e sexo são fatores de risco para DGCNA. O objetivo foi identificar variáveis clínicas ou laboratoriais que possuam comportamento diferente em relação ao sexo em adolescentes com DGCNA.

Os adolescentes obesos foram identificados entre os escolares de uma escola pública do Embu ou em ambulatórios de assistência primária em pediatria (consultas de rotina) do Embu e Taboão da Serra, cidades da periferia de São Paulo. Os critérios de inclusão deste estudo foram a presença de Índice de Massa Corporal maior que o percentil 95 (NCHS) e idade entre 10 e 19 anos. Os critérios de exclusão deste estudo foram a presença de doenças endocrinológicas ou neurológicas associadas à obesidade e hepatites. A DGCNA foi detectada através do método radiológico de Ultra-Som. O número total de participantes foi de 90 (36 meninos e 54 meninas). Em todos os adolescentes foi realizada uma avaliação clínica e laboratorial.

Foram estudadas as variáveis que mostraram associação estatística com DGCNA na regressão logística univariada. Utilizou-se o teste de Mantel-Haenszel controlado para idade, desenvolvimento puberal e nível de escolaridade.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo. O consentimento, por escrito, foi obtido dos pais dos adolescentes antes de se iniciar a pesquisa (#0221/03).

A prevalência de DGCNA na amostra deste estudo (n = 90) foi de 15.5%. A idade média do grupo foi de 13.1 anos, sendo 40% da amostra meninos e 60% meninas.

O percentual de meninos e meninas com DGCNA foi de 19.5% e 13.0%, respectivamente. A idade média dos meninos com e sem DGCNA foi de 13.55 (2.14 SD) versus 12.48 anos (2.05 SD, p = 0.23). A idade média das meninas com e sem DGCNA foi de 16.15 (2.86 SD) versus 12.99 anos (2.03 SD, p = 0.01).

Em relação ao estadiamento puberal 86% dos meninos com DGCNA encontravam-se no início da puberdade (P2G2 e P3G3) ao contrário do observado com as meninas, as quais 86% encontravam-se em estadios mais avançados (P4M4 e P5M5). Não se detectou diferenças estatísticas entre os grupos com e sem DGCNA no que se refere ao desenvolvimento pubertário.

Todas as variáveis clínico-laboratoriais foram testadas entre os grupos de meninos e meninas com e sem DGCNA e as análises iniciais revelaram diferenças estatísticas apenas entre os grupos de meninas com e sem DGCNA para os seguintes parâmetros: gordura visceral (meninas com DGCNA = 4.38 cm x sem, DGCNA = 3.33 cm; p = 0.01); ALT (meninas com DGCNA = 28.00 x sem, DGCNA = 21.12; p = 0.01); GGT (meninas com DGCNA = 30.85 x sem, DGCNA = 19.14; p = 0.003); triglicérides (71.5% das meninas com DGCNA possuíam triglicérides aumentado x 21.5% das meninas sem DGCNA; p = 0.01); colesterol e LDL colesterol (57% das meninas com DGCNA apresentaram colesterol aumentado x 6.5% das meninas sem DGCNA; p = 0.01).

Os resultados da regressão logística multivariada, ajustada para idade, desenvolvimento puberal e nível de escolaridade mostraram que adolescentes com DGCNA, quando avaliada a gordura visceral, possuem uma chance 2.8 vezes maior de apresentarem a medida da gordura visceral no tercil superior. Em relação às enzimas ALT e GGT, os adolescentes com DGCNA têm uma chance de 2.9 e 4.1 vezes superior de apresentarem a ALT e a GGT nos tercís mais elevados, respectivamente. E, por fim, adolescentes com DGCNA possuem uma chance 4.2 vezes maior de apresentarem triglicérides superior a 131 mg/dl, uma chance 2.72 vezes maior para colesterol superior a 200 mg/dl e uma chance 2.58 vezes superior de apresentarem colesterol LDL maior que 130 mg/dl.

Utilizamos o teste de Mantel-Haenszel (ajustado para idade, desenvolvimento puberal e nível de escolaridade) para as variáveis que mostraram associação estatística com DGCNA na regressão logística univariada. Observamos que as variáveis colesterol e colesterol LDL apresentaram interação com sexo, ou seja, houve uma diferença estatística significativa nos valores dessas variáveis entre o sexo feminino e masculino. As adolescentes com DGCNA possuem uma chance 6.99 vezes superior de apresentarem colesterol aumentado versus 1.2 para os meninos. E para o colesterol LDL a chance é de 8.15 para as meninas e 1.26 para os meninos.

Os resultados deste trabalho mostram que as variáveis colesterol e colesterol LDL são importantes marcadores de DGCNA para as meninas, não ocorrendo o mesmo para os meninos. Nós hipotizamos que os mecanismos fisiopatológicos

são diferentes entre meninos e meninas com DGFCNA. Os marcadores habitualmente encontrados como preditores de DGFCNA podem ser importantes para as meninas durante a puberdade, porém para os meninos esses mesmos marcadores podem não estar associados à presença de DGFCNA.

Os hormônios sexuais podem ter um importante papel no desencadeamento da DGFCNA nos meninos. Para as meninas os fatores relacionados à Síndrome Metabólica, como a dislipidemia, são determinantes para o desencadeamento da DGFCNA.

Novos estudos devem buscar essas diferenças entre o metabolismo feminino e masculino na gênese da DGFCNA.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siicsalud.com

Bibliografía

- Schwimmer JB. Definitive diagnosis and assessment of risk for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Semin Liver Dis* 27:312-18, 2007.
- Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 143:500-5, 2003.
- Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, Lattuada G, De Cobelli F, Canu T, et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291:697-703, 2006.
- Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 43:413-27, 2006.
- Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 127:700-704, 1995.
- Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fugimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 40:2002-9, 1995.
- Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 115:561-5, 2005.
- Kahen T, Schwimmer JB, Lavine JE, Deutsch R, Stanley C, Behling C. Population prevalence of pediatric fatty liver disease. *Gastroenterology* 126:A753-4, 2004.
- Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:772-6, 2000.
- Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 50:2444-50, 2001.
- Cook JS, Hoffman RP, Stene MA, Hansen JR. Effects of maturational stage on insulin sensitivity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 77:725-30, 1993.
- Tanner JM. *Worldwide variation in human growth*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990.
- Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 98:649-658, 1996.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 101:141-147, 1998.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 28:S4-36, 2005.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-9, 1985.
- Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 87:144-7, 2002.
- Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Bergamo-Andreis IA, Robbi R, Marchi M. Sonography detection of small intra-abdominal fat variations. *Int J Obes* 15:847-52, 1991.
- Ribeiro Filho FSF. Identificação de indivíduos obesos de alto risco cardiovascular através da mensuração ultra-sonográfica da adiposidade visceral (tese). Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2002.
- Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 118:1388-93, 2006.
- Fishbein MH, Cox S. Non-alcoholic fatty liver in a toddler. *Clin Pediatr (Phila)* 43:483-5, 2004.
- Kimata H. Increased incidence of fatty liver in non-obese Japanese children under 1 year of age with or without atopic dermatitis. *Public Health* 120:176-8, 2006.
- Chan DFY, Li AM, Chu WCW, Chan MHM, Wong EMC, Liu EKH, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes* 28:1257-63, 2004.
- Ortega E, Koska J, Salbe AD, Tataranni PA, Bunt JC. Serum c-glutamyl transpeptidase is a determinant of insulin resistance independently of adiposity in Pima Indian children. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1419-22, 2006.
- Manco M, Marcellini M, DeVito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Nobili V. Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Obes* 32:381-87, 2008.
- Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 42:641-9, 2005.
- Schwimmer JB, Khorram O, Chiu V, Schwimmer WB. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 83:494-7, 2005.
- Cerda C, Pérez-Ayuso RM, Riquelme A, Soza A, Villaseca P, Sir-Petermann T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol* 47:412-17, 2007.
- Maffei L, Murata Y, Rochira V, Tubert G, Aranda C, Vazquez M, et al. Dysmetabolic syndrome in a man with a novel mutation of the aromatase gene: effects of testosterone, alendronate, and estradiol treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 89:61-70, 2004.
- Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis* 28:386-95, 2008.

Destacan la utilidad de las nanoemulsiones para la administración intranasal de risperidona

«La administración intranasal de nanoemulsiones representa una estrategia eficaz y segura para el transporte de medicamentos al sistema nervioso central, con la posibilidad de evitar el metabolismo de primer paso hepático y numerosos efectos adversos sistémicos.»

Entrevista exclusiva a
Mukesh Kumar
Rajiv Academy for Pharmacy, Mathura, India

SIIC: La barrera hematoencefálica es un órgano protector importante que impide el acceso no sólo de productos químicos ambientales, sino también de medicamentos terapéuticos. ¿Qué estrategias se han elaborado para lograr que los fármacos lleguen al cerebro?

MK: Es muy cierto, el cerebro es un órgano delicado con numerosas funciones vitales y formidables mecanismos que lo aíslan y lo protegen del mundo exterior. Lamentablemente, los mismos mecanismos que impiden que los productos químicos ambientales lleguen al cerebro también imposibilitan el acceso de los agentes terapéuticos. En consecuencia, se utilizan una serie de estrategias para dirigir a estas moléculas, como los métodos invasivos (desorganización de la barrera hematoencefálica, implantes intracerebrales), los recursos fisiológicos (pseudonutrientes, proteínas que unen ligandos, péptidos quiméricos) y los métodos farmacológicos (liposomas, nanopartículas, nanoconjugados y transporte químico de medicamentos). La región olfatoria de la mucosa nasal, la cual brinda una conexión directa entre la nariz y el cerebro, puede aprovecharse para el acceso de los medicamentos al sistema nervioso central (SNC) en afecciones como la enfermedad de Alzheimer, la depresión, la migraña y la esquizofrenia. Este nuevo método de transporte nasocerebral permite que los fármacos que no atraviesan la barrera hematoencefálica accedan de forma no invasiva al SNC. Además, se elimina la necesidad de administración sistémica con reducción de los efectos adversos generales no deseados. El transporte desde la nariz al SNC ocurre en minutos por medio tanto de la vía del nervio olfatorio como del trigémino. Este transporte se efectúa de forma extracelular y no requiere de la unión del medicamento con un receptor o del transporte axonal. La ventaja significativa de esta vía es que el método no necesita de modificaciones en el agente terapéutico ni de su unión con una molécula transportadora. Este método permite el transporte de una gran variedad de fármacos al SNC, incluidas tanto las moléculas como las macromoléculas como se describió antes.

¿Podría destacar algunos informes previos acerca del uso del transporte nasocerebral en relación con los agentes terapéuticos?

Se ha demostrado la eficacia de este sistema de transporte para proteínas terapéuticas y moléculas pequeñas tanto en animales como en seres humanos, como aquí describo: el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) ha sido transportado al cerebro y la médula espinal por esta vía. La administración intranasal de IGF-1 en las primeras horas posteriores a un accidente cerebrovascular reduce de forma acentuada el volumen del infarto y mejora la función neurológica. La eritropoyetina intranasal también protege contra la isquemia cerebral focal. El factor de crecimiento nervioso (NGF) permite el tratamiento eficaz de la enfermedad de Alzheimer en modelos con ratones transgénicos. Además, se ha observado que las neutrofinas intranasales estimulan la neurogénesis en animales adultos. Los científicos han utilizado el transporte intranasal para dirigir el péptido NAP y el factor neurotrófico depen-

diente de la actividad (ADNF) hacia el cerebro para el tratamiento de la ansiedad y la neurodegeneración.

Los estudios en macacos han demostrado que la vía intranasal evita la barrera hematoencefálica para transportar interferón beta-1 al SNC y a los ganglios linfáticos, así como para transportar un análogo de las prostaglandinas al cerebro para inducir el sueño en estos primates.

El transporte intranasal de metotrexato ha demostrado la reducción del tamaño de los tumores cerebrales en animales, lo que sugiere una quimioterapia eficaz con reducción de los efectos adversos. El transporte intranasal hacia el cerebro del quimioterápico raltitrexed es alrededor de 100 veces mayor que con la administración intravenosa. En los seres humanos, los primeros ensayos con alcohol perílico intranasal han demostrado reducción del tamaño de tumores cerebrales malignos (glioblastomas).

La insulina intranasal mejora la memoria y el estado anímico de los adultos sanos y optimiza la memoria en pacientes con enfermedad de Alzheimer, sin alterar los niveles sanguíneos de insulina o de glucosa. La leptina intranasal se asocia con reducción del consumo de alimentos y del peso corporal en los animales. La administración intranasal de PT-141 se ha utilizado con éxito en los seres humanos para tratar la disfunción eréctil, al actuar sobre los receptores de melanocortina en el hipotálamo que están involucrados tanto en la respuesta sexual como en el apetito. Finalmente, mediante la vía intranasal se pueden conducir terapias génicas al SNC y neuropéptidos al líquido cefalorraquídeo.

Ustedes han elaborado un sistema de transporte de medicamentos con nanoemulsiones (NE) de risperidona. ¿Cuáles son las principales características cualitativas y cuantitativas de las NE?

Las NE son estables desde el punto de vista termodinámico y constituyen dispersiones transparentes de aceite y agua estabilizadas mediante una interfase con una película de moléculas de surfactante y cosurfactante, con partículas de 10 a 100 nm. Se conoce que las NE incrementan la eficacia terapéutica de muchos medicamentos. Las NE tienen una capacidad de solubilización mayor que las soluciones micelares simples y su estabilidad termodinámica ofrece ventajas por sobre las dispersiones inestables, como las emulsiones y las suspensiones. Por otra parte, pueden ser elaboradas con un escaso aporte de energía (calentamiento o mezclado) y tienen un período de caducidad prolongado. Las NE preparadas por el método de emulsificación espontánea presentan muchas ventajas por sobre otros transportadores de medicamentos, como los menores costos de preparación, la adecuada viabilidad para la producción, la estabilidad termodinámica y la ausencia de solventes orgánicos o de la necesidad de calentamiento intensivo. Se ha observado que las NE incrementan la estabilidad física y química de muchos fármacos.

Las NE formuladas pueden caracterizarse cualitativamente según el tipo de emulsión (agua en aceite o viceversa) mediante métodos simples, como las pruebas del colorante, de la conductividad eléctrica y de la dilución. Para determi-

nar si un sistema es monofásico o bifásico, puede efectuarse una prueba de centrifugación.

La caracterización cuantitativa incluye la medición del pH, la cuantificación de la conductividad, la viscosidad y la transmitancia, el tamaño globular, la determinación del potencial zeta y de la osmolaridad, el estudio de la difusión *ex vivo* y las pruebas de liberación del medicamento *in vitro*. También hemos intentado estudiar el coeficiente de participación de la NE como un factor predictivo de la liberación del fármaco. Finalmente, los estudios de biodistribución y farmacocinética en modelos adecuados con animales son útiles para demostrar la distribución de los medicamentos en los sitios blancos y determinar sus propiedades farmacocinéticas.

Al considerar la actividad mucociliar, ¿cómo estimaron el tiempo de permanencia de las NE en la mucosa nasal?

Durante la planificación del sistema de transporte del medicamento para su administración intranasal, la formulación diseñada debería permitir el transporte rápido del fármaco a través de la mucosa nasal y su permanencia más prolongada en la cavidad nasal para superar la depuración mucociliar nasal. Las NE, debido a su naturaleza lipófila y al pequeño tamaño de los glóbulos, se evalúan ampliamente como un sistema de transporte para aumentar la captación a través de la mucosa nasal. El agregado de agentes mucoadhesivos, como los polímeros polielectrolíticos, contribuye a la retención de la formulación en la mucosa nasal, brindando así un transporte extendido del medicamento a la región olfatoria y hacia el cerebro. Nuestro estudio estaba dirigido al uso de quitosano y policarbófilo como componente mucoadhesivo, en el diseño de NE para la risperidona.

¿Cómo se compara esta estrategia de transporte con otras formulaciones de risperidona u otras vías de administración?

La risperidona está aprobada como antipsicótico y se encuentra disponible en tabletas, en forma líquida y en comprimidos orales dispersables. Estas formulaciones se caracterizan por su escasa biodisponibilidad atribuida al extenso metabolismo de primer paso y por los numerosos efectos adversos debidos al transporte no dirigido. Dado que el tejido blanco de la risperidona es el cerebro, es de interés la elaboración de una estrategia que no sólo mejore la biodisponibilidad al evitar el metabolismo de primer paso, sino que además brinde un transporte dirigido a los receptores blanco, con menor disponibilidad del fármaco en los otros tejidos y reducción de los efectos adversos. La administración intranasal ofrece una vía alternativa, práctica y no invasiva para el transporte rápido de un medicamento hacia el cerebro, con las ventajas de una administración simple, rentable y conveniente. Asimismo, el transporte directo de fármacos al encéfalo, evitando las barreras cerebrales con la administración intranasal, constituye una característica única y una mejor opción para dirigir estos productos al cerebro.

Esto ha sido confirmado por estudios farmacodinámicos y de biodistribución. La evaluación de la actividad locomotriz con el uso de formulaciones de NE de risperidona con mucoadhesivos se asoció con menores niveles de recuento locomotor en comparación con las NE sin mucoadhesivos administradas por vía intranasal e intravenosa, lo que indicó un mejor desempeño de las formulaciones administradas por vía intranasal, especialmente de aquellas con mucoadhesivos. Los resultados farmacodinámicos de una mejor captación cerebral de risperidona por vía nasal fueron confirmados por estudios de biodistribución.

La concentración cerebral de risperidona posterior a la administración intranasal de una NE con mucoadhesivos fue significativamente mayor en todos los períodos evaluados, en comparación tanto para la aplicación intranasal de una NE de risperidona sin mucoadhesivos como para la administración por vía intravenosa. Por otra parte, la concentración cerebral de risperidona después de la administración intranasal de NE fue comparable a la obtenida con la aplicación

intravenosa. Además, el cociente cerebro-sérico resultó elevado para las formulaciones administradas por vía intranasal, con valores máximos para las NE de risperidona con mucoadhesivos a los 30 minutos, que fueron 17 veces mayores que los logrados con la administración de la formulación por vía intravenosa. Esto es indicativo del transporte directo nasocerebral, evitando la barrera hematoencefálica y probando así la superioridad de la formulación diseñada para el transporte nasocerebral de la risperidona.

El análisis de los parámetros farmacocinéticos indicó un menor tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima cerebral (1 hora) en comparación con la sérica (2 horas), lo cual también se atribuyó al transporte preferencial nasocerebral después de la administración intranasal de la formulación con mucoadhesivos. Cuando se compararon la concentración máxima y el área bajo la curva de los niveles cerebrales de varias formulaciones, ambos parámetros fueron significativamente mayores para las preparaciones con mucoadhesivos, porque el agregado de estos agentes redujo la depuración mucociliar, la cual, en circunstancias normales, rápidamente elimina la formulación instilada.

La captación cerebral selectiva de risperidona tras la administración intranasal fue visualizada con las gammagrafías con formulaciones de este medicamento con tecnecio 99. Las gammagrafías efectuadas en ratas 0.5 h después de la administración intranasal de NE de risperidona con mucoadhesivos demostraron una mayor acumulación de la formulación en el cerebro en comparación con las restantes formulaciones evaluadas.

¿Existe toxicidad ciliar nasal para las formulaciones con NE?

Las NE elaboradas por emulsificación espontánea contienen un porcentaje considerablemente elevado de surfactante y cosurfactantes que se aproximan a más del 12% al 20% del peso total. En estas circunstancias, tanto la toxicidad aguda como la crónica son de especial consideración. Se evaluó la toxicidad ciliar nasal aguda de la formulación diseñada por nosotros en un intento por establecer cualquier efecto tóxico potencial de los excipientes empleados. La mucosa nasal ovina fue tratada con las NE y se la comparó tanto con controles negativos (solución tampón de fosfato de sodio con un pH de 6.4) como con controles positivos (alcohol isopropílico). La membrana nasal tratada con NE permaneció intacta y no se informaron lesiones durante el período de evaluación, mientras que se observaron lesiones extensas de la mucosa nasal asociadas con pérdida de cilios en los controles positivos. Estos resultados avalaron la seguridad de los excipientes utilizados en la formulación. No obstante, la toxicidad a largo plazo necesita ser evaluada antes de su utilización clínica.

¿Cuáles fueron los resultados relacionados con la estabilidad de las formulaciones con NE?

La estabilidad del medicamento o de la dosificación es uno de los problemas asociados con la elaboración de formulaciones líquidas como las suspensiones, las emulsiones, las microemulsiones y las NE. Se sabe que las NE incrementan la estabilidad física y química de muchos fármacos. Los estudios de estabilidad efectuados en nuestra investigación sobre NE seleccionadas demostraron que la formulación es estable en términos tanto físicos como químicos. No se reconocieron a la inspección visual precipitación, lipificación, separación de fases o floculación. Se observó estabilidad física después de la centrifugación a temperatura ambiente y a 2°C a 8°C. Los resultados de los estudios de estabilidad mostraron la presencia de cambios despreciables en los parámetros cuantitativos de las NE después de 3 meses de almacenamiento, lo que fundamenta su estabilidad durante el período de evaluación, aunque, por supuesto, es deseable una investigación más extendida.



**Ahora,
actualizarse es fácil.**

**SIIC es la evidencia,
nuestro castellano la garantía.**

Sociedad Iberoamericana de Información Científica
Buenos Aires, México DF, San Pablo, Sevilla

Oficinas científicas: Alicante, Ankara (Tur), Bangkok (Tai), Barcelona, Beer-Sheva (Isr), Belo Horizonte, Caracas, Córdoba (Arg), Chicago, Chihuahua, Hong Kong, Jalisco, João Pessoa, La Habana, Mendoza, Milán, Murcia, Nagpur (India), Okayama (Jap), París, Rosario, Santa Fe (Arg), Santiago de Chile, Umeå (Suecia), Washington.

www.siic.info

La doxiciclina en cápsulas de 40 mg es el primer tratamiento oral aprobado para la rosácea

American Journal of Clinical Dermatology 11(3):217-222, 2010

Auckland, Nueva Zelanda

El eritema, las lesiones inflamatorias (pápulas y pústulas) y las telangiectasias son las principales manifestaciones de la rosácea, una enfermedad inflamatoria de la piel que afecta principalmente al rostro. Los pacientes con rosácea también pueden presentar compromiso ocular (conjuntivitis, blefaritis y queratitis, entre otros trastornos), placas edematosas y rinoftima. Aunque la etiología de la rosácea no se conoce, la información en conjunto sugiere que la inflamación -y no la infección- tiene un papel primordial. De allí que los fármacos que inhiben la respuesta inflamatoria representen la terapia de primera línea.

Los fármacos utilizados con mayor frecuencia en la rosácea incluyen el metronidazol tópico, el ácido azelaico tópico y la doxiciclina por vía oral. Esta última modalidad consiste en la administración de cápsulas de 40 mg (DC40: microesferas de 30 mg de liberación inmediata y 10 mg de liberación retardada); la dosis se asocia con efectos antiinflamatorios, sin acción antimicrobiana. En este artículo, los autores revisaron las propiedades farmacológicas de la DC40 y su utilidad en la rosácea.

La doxiciclina pertenece a la familia de las tetraciclinas; la dosis utilizada en los pacientes con rosácea se asocia con concentraciones por debajo de las antimicrobianas. Al igual que con otras tetraciclinas, la doxiciclina reduce los niveles de especies reactivas de oxígeno producidas por los neutrófilos, inhibe la expresión de la óxido nítrico sintasa e inhibe a las metaloproteinasas y a las citoquinas proinflamatorias. En un trabajo en 266 pacientes con enfermedad periodontal, la administración de DC40 durante 9 meses no se asoció con cambios microbiológicos significativos ni con aparición de cepas resistentes en la flora subgingival.

Asimismo, la exposición *in vivo* a dosis inferiores a las antimicrobianas no se acompañó de efectos sobre la flora bacteriana dominante en muestras de la boca, de la piel, del tracto intestinal o de la vagina.

La doxiciclina se absorbe por completo luego de su ingesta en ayunas. La concentración plasmática máxima promedio (C_{max}) es de 510 ng/ml, mientras que la concentración al séptimo día de tratamiento es de 600 ng/ml. Estos niveles se alcanzan a las 3 y 2 horas, respectivamente (mediana). Un estudio en 16 voluntarios sanos reveló que la C_{max} en el estado de equilibrio después de la administración de la dosis estándar de 50 mg es casi el doble respecto de la que se obtiene con DC40 y puede estar por encima del umbral antimicrobiano durante las concentraciones máximas. El área bajo la curva de concentración y tiempo es de 9 227 ng · h/ml en promedio después de una única administración de DC40, y de 7 543 ng · h/ml en el estado de equilibrio. El índice de absorción se reduce considerablemente cuando el fármaco se ingiere con una comida rica en proteínas y grasas.

La exposición global a la droga se correlaciona en forma significativa con la dosis de la doxiciclina; en cambio, la eficacia no se asocia con la dosis. La actividad

antiinflamatoria máxima se lograría con la administración de 40 mg diarios. Más del 90% del fármaco se une a las proteínas del plasma; el volumen aparente de distribución es de 50 l. Aunque las principales vías metabólicas de la doxiciclina no se conocen, los inductores enzimáticos reducen la vida media del fármaco. La doxiciclina se elimina sin cambios por orina y heces. A las 72 horas de la ingesta, entre un 29% y un 55.4% del agente se detecta en orina. La vida media de eliminación terminal es de 21.2 horas después de una única dosis de DC40 y de 23.2 horas en el estado de equilibrio. La vida media no se modifica en los sujetos con insuficiencia renal grave. La farmacocinética de la droga no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática.

La eficacia de la DC40 en pacientes con rosácea se evaluó en 4 estudios aleatorizados, a doble ciego, multicéntricos y de fase 3, de 16 semanas de duración. Dos investigaciones amplias que abarcaron 251 y 286 pacientes, respectivamente, compararon la acción de la DC40 respecto del placebo (estudios 301 y 302). Un tercer trabajo de menor tamaño (n = 64) comparó el efecto de la DC40 más metronidazol tópico al 1% en gel respecto del placebo más metronidazol tópico al 1% durante 12 semanas, mientras que el último estudio (n = 67) comparó la eficacia del tratamiento combinado con DC40 y metronidazol tópico respecto de la doxiciclina en dosis de 100 mg/día (dosis antibacteriana) más metronidazol al 1% local.

Los 4 trabajos abarcaron pacientes de 18 años o más con rosácea moderada a grave: 8 a 40 pápulas y pústulas, con 2 nódulos o menos. Además, los sujetos debían presentar un puntaje de 2 o más en la *Investigator's Global Assessment* (IGA), una valoración subjetiva que cuantifica las manifestaciones clínicas en una escala de 0 (ausencia de lesiones) a 5 puntos (lesiones muy graves, más de 25 pápulas y pústulas, nódulos, eritema perilesional y edema). La gravedad del eritema se determinó con la escala de 5 puntos *Clinician's Erythema Assessment* (CEA) en 5 regiones del rostro.

La edad promedio de los enfermos fue de 45 a 47 años y, en todos los trabajos, la gran mayoría fueron de sexo femenino y de origen caucásico. Al inicio, el recuento promedio total de lesiones inflamatorias fue de 20.

En los dos estudios más amplios (301 y 302), la mitad de los pacientes tenían una puntuación IGA de 3 (rosácea moderada) y el 90% tenían un valor de 3 o 4 (rosácea moderada a grave). En el estudio de menor tamaño controlado con placebo, el puntaje promedio en la escala IGA fue de 3 en el grupo asignado a DC40 y de 2.9 en el grupo placebo.

En todas las investigaciones, el parámetro primario de análisis fue la modificación promedio en el recuento de las lesiones inflamatorias -pápulas, pústulas y nódulos. Los cambios promedio en las escalas IGA y CEA, respecto de los valores de inicio, se evaluaron en análisis secundarios.

La administración de DC40 una vez por día se asoció con una eficacia significativamente mayor que la del placebo en los dos estudios más amplios. Después de 16 semanas de terapia, el recuento total de lesiones inflamatorias se redujo considerablemente más en los pacientes que recibieron DC40 en comparación con los asignados al placebo. A las 3, 6 y 12 semanas se registró una disminución sustancial del recuento total de lesiones inflamatorias en los sujetos que recibieron DC40, en comparación con los asignados a placebo.

Los puntajes promedio en la CEA mejoraron significativamente más en el grupo con DC40 respecto del

grupo placebo en el estudio 301; en cambio, en el estudio 302, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En los estudios 301 y 302, el porcentaje de pacientes con una mejoría de 2 o más puntos en la escala IGA después de 16 semanas de terapia fue sustancialmente mayor entre aquellos tratados con DC40 en comparación con los sujetos asignados a placebo. En la investigación 301, el 30.7% frente al 19.4% de los enfermos, respectivamente ($p < 0.05$), lograron un puntaje de 0 o 1 en dicha escala. En el estudio 302, los porcentajes correspondientes fueron del 14.8% y del 6.3% ($p < 0.05$).

El tratamiento combinado con DC40 más metronidazol en gel fue más eficaz que el metronidazol en gel solo, con una reducción significativamente mayor del recuento total de lesiones inflamatorias; el beneficio se constató en la cuarta semana (-9.69 y -2.86 lesiones, respectivamente; $p < 0.01$) y persistió hasta la semana 12.

Entre las semanas 12 (cuando el tratamiento con metronidazol se interrumpió en los dos grupos) y 16, la reducción del recuento total de lesiones inflamatorias persistió significativamente mayor en el grupo asignado a DC40 respecto del grupo placebo (-13.4 y -6.5; $p < 0.001$).

En el último estudio, la administración de DC40 se asoció con la misma eficacia que el tratamiento con doxiciclina en dosis de 100 mg en combinación con metronidazol tóxico al 1%, en pacientes con rosácea moderada a grave.

La terapia con DC40 se toleró muy bien; la mayoría de los efectos adversos fue de intensidad leve a moderada. El 44% de los enfermos del estudio 301 tratados con DC40 en comparación con el 39% de los sujetos asignados a placebo presentaron efectos adversos; el 20% y el 14%, respectivamente, tuvieron manifestaciones adversas posiblemente relacionadas con la terapia. En el estudio 302, los porcentajes correspondientes fueron del 66% y 51% y del 22% y 15%. No se registraron casos de fotosensibilidad ni de candidiasis vaginal entre los pacientes asignados a la DC40.

El perfil de tolerabilidad asociado con la DC40 fue considerablemente más favorable que el del tratamiento con 100 mg diarios de doxiciclina. Seis pacientes del primer grupo frente a 26 de los asignados a la dosis mayor presentaron diversos efectos adversos: náuseas, cefaleas, influenza, rinitis, urticaria, diarrea, dolor esofágico, vómitos, dolor abdominal y dolor abdominal superior. Asimismo, una cantidad menor de individuos tratados con la dosis más baja refirió efectos adversos de intensidad moderada. Si bien no se registraron casos de fotosensibilidad, los pacientes deben recibir las recomendaciones apropiadas.

La DC40 está indicada para el tratamiento de la rosácea con pápulas y pústulas; la medicación debe ingerirse por la mañana, con el estómago vacío (al menos una hora antes o 2 horas después ingerir alimentos); posteriormente, el enfermo debe tomar una cantidad considerable de agua. En los pacientes con insuficiencia renal no es necesario el ajuste de la dosis; en cambio, debe tenerse precaución en los enfermos con daño hepático. No se conoce el perfil de tolerabilidad asociado con tratamientos de más de 9 meses de duración.

El preparado de DC40 está aprobado para el tratamiento de la rosácea en varios países, entre ellos los Estados Unidos y varias naciones de la Unión Europea. Más aún, representa la única opción de terapia oral aprobada por la *Food and Drug Administration* y por la EMEA para la rosácea, concluyen los expertos.

Analizan las tasas de fracaso terapéutico en la neumonía extrahospitalaria

Advances in Therapy 27(10), Oct 2010



Filadelfia, EE.UU.

La neumonía extrahospitalaria (NE) es una de las principales causas de morbilidad e incremento de los costos en los sistemas de salud; su carga es significativa en los ancianos, en quienes es la sexta causa de muerte en los Estados Unidos, mientras que junto con la gripe representa la octava causa de mortalidad en la población general de ese país. Los agentes causales más frecuentes son: *Streptococcus pneumoniae*, microorganismos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* spp), *Hemophilus influenzae* y bacterias gramnegativas. La eficacia de los antimicrobianos en la NE está bien establecida, pero según una reseña de Cochrane del año 2009, los datos provenientes de estudios clínicos bien diseñados son insuficientes para establecer recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia. No se cuenta con datos sobre las tasas comparativas de fracaso terapéutico entre los antibióticos utilizados en la NE. El fracaso terapéutico, con la consiguiente persistencia o progresión de la infección, contribuye a las cargas económicas y de recursos humanos de la NE, con un incremento de la morbilidad y los costos para los sistemas de salud. La incidencia de fracaso terapéutico en pacientes con NE no se ha establecido, aunque se estima en 1 en 10 a 1 en 5 pacientes. Entre los factores de riesgo se citan la edad avanzada (> 65 años), la neumonía de alto riesgo, la enfermedad hepática, la leucopenia y la terapia antibiótica inadecuada. Según datos de un estudio prospectivo que incluyó a 1 424 personas internadas con NE, el tratamiento inicial con fluoroquinolonas y la vacuna antigripal brindan protección contra el fracaso terapéutico. El objetivo de la presente investigación fue aportar datos sobre las tasas comparativas de fracaso terapéutico con los antibióticos comúnmente utilizados para tratar la NE. Las tasas de fracaso terapéutico con levofloxacina (fluoroquinolona de referencia) se compararon con las de moxifloxacina (otra fluoroquinolona), el macrólido azitromicina y amoxicilina/clavulánico, según el análisis de los reembolsos de una gran base nacional de datos clínicos y farmacológicos representativa de los Estados Unidos.

El diseño del estudio fue retrospectivo, de cohorte y de observación. Los datos se extrajeron del *SDI's Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA)-compliant*, una base de datos estadounidense, representativa nacional, longitudinal sobre los reintegros médicos y farmacéuticos. La base de datos de reembolsos farmacéuticos, establecida en 2001, contiene información

de más de 1 000 millones de prescripciones anuales. La base de datos de reintegros médicos, establecida en 1999 y que representa la actividad de más de 450 000 médicos por mes, comprende más de 600 000 reintegros anuales que contienen el diagnóstico y la información de la consulta.

La muestra analizada comprendió pacientes de 18 años o más con diagnóstico primario o secundario de neumonía en el ámbito ambulatorio entre el 1 de septiembre de 2005 y el 31 de marzo de 2008. Los pacientes elegibles recibieron alguno de los antibióticos en estudio (levofloxacina, amoxicilina/clavulánico, azitromicina y moxifloxacina) dentro de los 3 días del diagnóstico. Entre los criterios de exclusión los autores citan el diagnóstico de NE o la prescripción de antibióticos 30 días antes de la fecha índice; los factores de riesgo de neumonía intrahospitalaria y las comorbilidades como neoplasias, embarazo, tuberculosis, fibrosis quística o inmunodeficiencias.

El criterio principal de valoración fue la tasa de fracaso terapéutico. Este se definió como 1 o más de los siguientes eventos < 30 días después de la fecha índice: una nueva receta del antibiótico índice después de completada la terapia inicial, la prescripción de un antibiótico diferente > 1 día después de la prescripción índice o la internación por neumonía o las consultas al departamento de emergencias por cualquier diagnóstico > 3 días después del diagnóstico índice.

Se utilizaron 3 métodos para comparar las tasas de fracaso terapéutico de la levofloxacina con las de los otros antibióticos evaluados. El primero comparó las tasas no ajustadas por la prueba de χ^2 . El segundo método, el apareamiento por el puntaje de propensión, se utilizó para evaluar la solidez de los resultados de los análisis no ajustados. El tercer método comparó las tasas de fracaso terapéutico en las cohortes que mostraron concordancia en las características clínicas y demográficas con el puntaje de propensión mediante análisis de regresión logística. Se calcularon los *odds ratios* (OR) de la probabilidad de fracaso terapéutico de cada antibiótico comparado contra levofloxacina, con intervalos de confianza del 95% (IC). Los análisis se realizaron en la muestra total y en un subgrupo de pacientes considerado de alto riesgo para el fracaso terapéutico, como la edad de 65 años o más.

La muestra en estudio estuvo compuesta por 3 994 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. De ellos, 1 460 fueron tratados inicialmente con levofloxacina, 268 con amoxicilina/clavulánico, 1 609 con azitromicina y 657 con moxifloxacina. El subgrupo de alto riesgo correspondió a 1 869 personas, de las cuales 765 fueron tratadas inicialmente con levofloxacina, 111 con amoxicilina/clavulánico, 668 con azitromicina y 325 con moxifloxacina. Después de la aplicación del puntaje de propensión, las características demográficas y clínicas iniciales fueron similares entre las personas tratadas con levofloxacina y el resto, a excepción de diferencias significativas entre la levofloxacina y la azitromicina en la edad promedio (mayor en las cohortes tratadas con levofloxacina) y en las comorbilidades (más numerosas en las cohortes tratadas con levofloxacina, tanto en la muestra total como en el subgrupo de alto riesgo).

Las tasas de fracaso terapéutico no ajustadas en la muestra total fueron del 20.8% para levofloxacina, 23.9% para amoxicilina/clavulánico, 23.9% para azitromicina y 19.9% para moxifloxacina. Las tasas de fracaso terapéutico no ajustadas fueron significativamente

inferiores con levofloxacina que con azitromicina ($p = 0.035$) en la muestra total; los resultados de las comparaciones restantes no fueron significativas. En el subgrupo de alto riesgo, las tasas de fracaso terapéutico no ajustadas fueron de 19.1% para levofloxacina, 26.1% para amoxicilina/clavulánico, 26.3% para azitromicina y 24.3% para moxifloxacina. En el subgrupo de alto riesgo, las tasas de fracaso terapéutico no ajustadas fueron significativamente inferiores con levofloxacina en comparación con azitromicina ($p < 0.005$); las comparaciones restantes no alcanzaron significación estadística.

Las tasas de fracaso terapéutico luego de aplicar el puntaje de propensión fueron significativamente inferiores con levofloxacina en comparación con azitromicina en la muestra total (19.8% contra 24.5%, $p < 0.005$) y en el grupo de alto riesgo (19% contra 26.4%, $p < 0.05$); para el resto de las comparaciones no se encontraron diferencias significativas.

Los pacientes tratados con azitromicina tuvieron un 38% más probabilidades de presentar fracaso terapéutico que los que recibieron levofloxacina en las regresiones logísticas aplicadas a la muestra total (OR ajustado 1.38; IC: 1.14 a 1.67); en el subgrupo de alto riesgo la cifra se incrementó al 61% (OR ajustado 1.61; IC: 1.22 a 2.13). No se encontraron diferencias significativas en las restantes comparaciones.

Los resultados del presente análisis con cerca de 4 000 pacientes con NE de reciente diagnóstico demuestran que las tasas de fracaso terapéutico fueron significativamente inferiores con levofloxacina que con azitromicina. El riesgo de fracaso terapéutico fue un 38% mayor con azitromicina que con levofloxacina y la cifra se incrementó al 61% en el subgrupo de alto riesgo (65 años o más). Los mejores resultados observados con levofloxacina, en cuanto a las tasas inferiores de fracaso terapéutico, se documentaron a pesar de la mayor edad y del mayor número de comorbilidades en los pacientes tratados con este antibiótico. Estos resultados son congruentes con investigaciones previas que señalaron que en la NE el tratamiento inicial con fluoroquinolonas se asoció con un menor riesgo de fracaso terapéutico en comparación con otras opciones de antimicrobianos.

Las razones para las menores tasas de fracaso terapéutico con levofloxacina en comparación con azitromicina no se determinaron, pero se cree que la resistencia bacteriana probablemente tenga algún papel. Las fluoroquinolonas se asociaron con tasas relativamente bajas de resistencia bacteriana y mantienen su actividad contra *S. pneumoniae* y la mayoría de los otros patógenos causales de NE, incluso, los microorganismos atípicos. Por el contrario, en las últimas décadas, se constató un incremento en la resistencia a los macrólidos en neumococos, tanto en los Estados Unidos como en todo el mundo.

El beneficio de la levofloxacina sobre la azitromicina se constató en los datos no ajustados y en los apareados por el puntaje de propensión. El apareamiento por el puntaje de propensión es un método casi empírico de corregir el sesgo de selección en las estimaciones y de reducir la posibilidad de desequilibrios entre las cohortes por las características basales en los estudios de observación.

En conclusión, en una gran muestra estadounidense, la levofloxacina se asoció con una tasa inferior de fracasos terapéuticos en la NE en comparación con la azitromicina en la muestra total y, especialmente, en el subgrupo de alto riesgo de 65 años o más.

Repercusiones de la administración de vitamina A sobre la supervivencia de los neonatos

Lancet 376(9753):1643-1644, Nov 2010



Londres, Reino Unido

Se ha propuesto que la administración de vitamina A dentro de los primeros días del nacimiento podría asociarse con una optimización de la supervivencia de los neonatos. A pesar de que en un metanálisis publicado en 2009 en el cual se incluyeron 5 ensayos no se demostró la utilidad de este medicamento en términos de supervivencia, los intervalos de confianza se consideraron demasiado amplios para excluir sus beneficios. Por otra parte, en un estudio controlado y aleatorizado en el cual se evaluó la eficacia de esta intervención en neonatos con bajo peso al nacer tampoco se describieron efectos globales sobre la mortalidad neonatal, si bien se verificaron interacciones significativas con el sexo. Los autores de ese ensayo combinaron sus resultados con los de un trabajo previo llevado a cabo en Guinea Bissau y comprobaron tanto una tendencia a mayores beneficios en los varones como la existencia de probables efectos deletéreos de este suplemento sobre la supervivencia de las niñas.

En este contexto, los investigadores efectuaron un nuevo metanálisis de 6 estudios (uno de ellos aún no publicado), en los cuales se evaluaron las acciones sobre la supervivencia de la administración de vitamina A en los neonatos. Se incluyeron tanto los trabajos aleatorizados como los ensayos con diseño factorial. En los diferentes protocolos participaron neonatos de peso normal o bajo, así como niños con madres VIH positivas, negativas o sin datos relacionados con esta comorbilidad. Como consecuencia de la presencia de elevados índices de heterogeneidad entre los ensayos, se aplicó un modelo de efectos aleatorios para el análisis combinado de los resultados.

En este metanálisis, no se identificaron efectos diferenciales de la intervención entre los niños (acción sobre el riesgo de mortalidad: 0.84 para un intervalo de confianza del 95% [IC95] de 0.65 a 1.09; $I^2 = 71.4\%$) y las niñas (acción sobre el riesgo de mortalidad: 0.98; IC95: 0.82 a 1.17; $I^2 = 45.1\%$). Sólo en los estudios llevados a cabo en Guinea Bissau se describió una tendencia a la presencia de efectos deletéreos de la administración de vitamina A en los neonatos de sexo femenino. Como contrapartida, en un ensayo efectuado en Zimbabwe se reconoció un efecto similar en los varones.

De todos modos, los expertos admiten que los resultados deben interpretarse con cautela, dada la amplitud de los IC95 no sólo en términos globales, sino también en cada uno de los subgrupos definidos por el

sexo. Concluyen destacando que la precisión de estos comentarios se incrementará con la publicación de la información reunida en tres nuevos estudios en curso, en los cuales participan 100 000 niños de Ghana, India y Tanzania.



Información adicional en

www.siic.salud.com/dato/insiic.php/119275

O tratamento com parecoxibe melhora significativamente a analgesia de pacientes submetidos à cirurgia de coluna lombar em uso de morfina

Spine 33 (2):132-139, Ene 2008

Khon Kaen, Tailandia

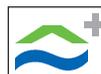
Embora os opioides sejam considerados fármacos de primeira linha para o tratamento da dor no pós-operatório, os efeitos adversos associados podem complicar o seu uso. Os anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) não-seletivos –embora sejam bons analgésicos– podem provocar sangramento pelos efeitos sobre as plaquetas. Por outro lado, os inibidores seletivos da ciclo-oxigenase (COX-2) diminuem a dor no pós-operatório sem interferir na agregação plaquetária, o que os tornam úteis para uso em combinação com a morfina.

A cirurgia provoca uma reação inflamatória sistêmica com aumento da produção de prostaglandina (PG) E2 e de interleucina (IL) 6. Estudos com modelos experimentais de dor mostraram que ocorre aumento da atividade da COX-2 na ferida operatória e na medula; logo, a administração de inibidores seletivos da COX-2 poderia diminuir a hipersensibilidade inflamatória. Estudos em seres humanos demonstraram aumento da concentração de PGE2 no liquor logo após a cirurgia. E o parecoxibe parece promover maior alívio deste tipo de dor que o ceterolaco.

Diversas revisões sistemáticas sugerem que os inibidores seletivos da COX-2 aliviam a dor no pós-operatório. Embora o parecoxibe tenha se mostrado eficaz em pacientes submetidos a diversos outros tipos de cirurgia, não se conhece com precisão a sua eficácia após cirurgia de coluna lombar. Os pacientes com lombalgia crônica podem apresentar uma combinação de dor nociceptiva e dor neuropática; este último componente é quase sempre resistente ao tratamento com opioides e com AINHs. Neste estudo, os autores objetivaram determinar a eficácia do parecoxibe na melhora da dor no pós-operatório e sobre a necessidade de tratamento com morfina.

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, realizado em duas instituições. Entre janeiro de 2006 e fevereiro de 2007, foram incluídos 120 pacientes com idade entre 18 e 75 anos, submetidos a diversos procedimentos cirúrgicos de coluna lombar: discectomia posterior, laminectomia para descompressão ou fusão vertebral.

Os pacientes eram ASA I na escala da *American Society of Anesthesiologist* e eram capazes de controlar um dispositivo de analgesia (DA). Foram excluídos os indivíduos com alergia a sulfonamidas, insuficiência hepática grave, úlcera péptica ativa ou insuficiência



cardíaca, entre outros critérios. Os pacientes referiam a dor em uma escala verbal numérica: 0 = ausência de dor até 10 = dor máxima.

Os pacientes foram divididos em 3 grupos com 40 pacientes cada, segundo tipo de cirurgia: discectomia, descompressão medular e fusão vertebral. Os pacientes foram randomizados para placebo ou parecoxibe: 40 mg (2 ml) infundidos em 30 minutos antes da cirurgia e 40 mg a cada 12 horas durante as primeiras 48 horas após a cirurgia. Foi utilizada anestesia padronizada que incluiu indução com propofol (2 mg/kg) e fentanila (2 µg/kg). A intubação orotraqueal foi realizada após administração de vecurônio (0.15 µg/kg). A manutenção da anestesia foi realizada com isoflurano em óxido nítrico 70% e oxigênio 30%. Quando necessário, foram administradas doses adicionais de fentanila (0.5 a 1 µg/kg).

Não foram utilizados anestésicos locais ou outras medicações que pudessem ter efeito analgésico nas 48 horas posteriores à cirurgia. Os procedimentos cirúrgicos foram padronizados.

Todos os pacientes receberam o mesmo tratamento analgésico após a cirurgia. Foram conectados a um DA com morfina (1 mg/ml). Foi administrada dose de ataque de 2 ml e depois 1 mg a cada 5 minutos, com um máximo de 10 mg por hora. Nenhum outro analgésico foi indicado. No entanto, os pacientes que apresentaram dor intensa, apesar do tratamento com morfina, foram excluídos do estudo e tratados com outros esquemas analgésicos. O DA foi suspenso após 48 horas da cirurgia.

Foram analisadas as características demográficas dos pacientes e dados da cirurgia: idade, sexo, peso, altura, índice de massa corpórea, tipo e nível da cirurgia, duração da cirurgia, uso intraoperatório de fentanila e sangramento pós-cirúrgico. A variável principal avaliada foi a quantidade de morfina utilizada

na unidade de pós-operatório (UPO) nas primeiras 12, 24, 36 e 48 horas após a cirurgia.

As variáveis secundárias avaliadas foram a intensidade da dor em repouso e com o movimento e o alívio da dor entre 0 e 48 horas (avaliado com uma escala numérica de 5 pontos). Foi calculada a diferença entre a intensidade da dor e o alívio total da dor (TOTPAR).

A área abaixo da curva de dor e tempo permitiu determinar a porcentagem de pacientes com alívio da dor em pelo menos 50%. Os pacientes referiam suas percepções da medicação em relação à dor em uma escala de 4 pontos: excelente, boa, regular e pouca, logo após interrupção da administração da morfina. Foram avaliados os efeitos adversos: depressão respiratória (frequência respiratória menor que 8 respirações por minuto), hipotensão (pressão arterial sistólica inferior a 80% do registro basal ou menor que 80 mm Hg), sedação, prurido, dispepsia e sangramento pós-operatório.

Todas as variáveis obtidas em escalas foram analisadas pelo teste *W*, de Shapiro-Wilk. A diferença entre a dose total de morfina e a intensidade da dor entre os grupos foi comparada pelo teste *t*, de Student, ou com o teste *U*, de Mann-Whitney. Foram realizadas correlações entre o tempo, em relação ao uso de morfina, e a intensidade da dor. Foram calculados o benefício relativo e o risco relativo com intervalos de confiança de 95% para todas as variáveis binárias. Determinou-se também o número necessário para tratar (NNT).

Sessenta pacientes foram randomizados para parecoxibe e 60 para placebo. Nenhum participante teve que ser excluído do protocolo por dor intensa com necessidade de medicação adicional.

As características demográficas e da cirurgia foram semelhantes entre os dois grupos.

O uso de parecoxibe no perioperatório reduziu em 39% o consumo de morfina, em comparação com o placebo ($p = 0.0001$), e melhorou a qualidade da analgesia em todos os momentos da avaliação até 48 horas após a cirurgia. O benefício do parecoxibe foi confirmado em todos os modelos de análise ($p = 0.001$) e em todos os tipos de cirurgia. Dos pacientes tratados com parecoxibe, 90% referiam alívio em pelo menos 50% da dor, em comparação com 58% dos pacientes tratados apenas com morfina. O benefício relativo foi de 1.54; $p = 0.001$. O NNT para que um paciente tivesse melhora da dor em pelo menos 50% foi de 3.1.

A avaliação dos pacientes também foi mais favorável ao parecoxibe em relação ao placebo. 48% avaliaram a medicação como excelente, 43% como boa e 8% como regular. As porcentagens no grupo placebo foram 21%, 50% e 28%, respectivamente ($p = 0.004$).

Nenhum paciente abandonou o estudo por efeitos adversos. A maioria das manifestações secundárias foi de intensidade leve ou moderada. O perfil de segurança foi semelhante nos dois grupos; não foram observadas diferenças na ocorrência e no padrão de sangramento após a cirurgia ($p = 0.31$). Nenhum paciente apresentou efeito adverso cardiovascular ou tromboembólico.

Os achados deste estudo sugerem que o tratamento perioperatório com parecoxibe está associado à melhor analgesia e menor consumo de morfina. Além disso, a sua administração é acompanhada de percepções mais favoráveis por parte dos pacientes e com um perfil de segurança comparável ao do grupo placebo. O processo de randomização por tipo de cirurgia permitiu que um número semelhante de pacientes submetidos a cada intervenção fosse incluído nos grupos parecoxibe ou placebo. O uso de morfina foi empregado como o parâmetro principal de avaliação por ser uma medida mais objetiva que a intensidade da dor. A dor em repouso e com o movimento foram significativamente menores nos pacientes que receberam parecoxibe, coincidentes com o menor uso de morfina. O efeito do tratamento foi avaliado até 48 horas após a cirurgia, já que é comum que os pacientes submetidos a estas intervenções, sobretudo à descompressão ou à fusão vertebral, necessitem analgesia prolongada.

É possível que o efeito analgésico do parecoxibe decorra de vários fatores. O medicamento pode alterar a nocicepção por modificar a produção de prostaglandinas no sistema nervoso central e a liberação de neurotransmissores. Como resposta à inflamação, são sintetizadas prostaglandinas a partir do ácido araquidônico da membrana celular. A COX-2 age no metabolismo do ácido araquidônico e prostaglandinas e na hiperalgisia induzida pela bradicinina. A inibição da COX-2 nos locais de inflamação se associa com efeito analgésico local e periférico.

Além disso, discute-se o papel da COX-2 na patogenia da dor nociceptiva e neuropática. Em diversos modelos animais, a maior expressão da COX-2 tem papel importante no aumento da PGE₂ no liquor.

Os inibidores seletivos da COX-2 são bem tolerados quando utilizados para alívio da dor perioperatória. As plaquetas sintetizam tromboxane A₂ a partir da PGH₂. No entanto, como não apresentam COX-2, a síntese do tromboxane depende da COX-1. A diferença entre os AINHS convencionais, que podem comprometer a agregação plaquetária, e os inibidores seletivos é que o último não afeta a função plaquetária, em doses terapêuticas.

Neste estudo, as complicações hemorrágicas foram semelhantes nos pacientes que receberam parecoxibe ou placebo.

A administração perioperatória de parecoxibe em associação com morfina promove efeito analgésico significativamente melhor do que aquele obtido com uso isolado de morfina. O perfil de segurança da terapia combinada é excelente.

 Información adicional en www.siiisalud.com/dato/resiic.php/107346

Vinculan el uso de lamotrigina con la aparición de alopecia

Drug Safety 33(8):653-658, 2010



Uppsala, Suecia

En la literatura médica, se ha descrito una creciente cantidad de informes individuales de seguridad relacionados con una probable asociación entre el uso de lamotrigina y la aparición de alopecia. Estos informes constan especialmente en la base de datos VigiBase, perteneciente a la OMS. Sin embargo, sólo se han publicado algunos casos clínicos vinculados con esta probable asociación.

El programa de farmacovigilancia de la OMS cuenta con más de 90 estados asociados, los cuales brindan información que se almacena en VigiBase. Estos informes consisten en datos que presentan divergencias en función del país de origen y el personal que genera los contenidos, así como de la cantidad y la calidad de la información.

La lamotrigina es una feniltiazina utilizada como tratamiento antiepiléptico, ya sea como monoterapia o en un esquema asociado con otros fármacos (ácido valproico, carbamazepina, clonazepam, fenitoína, topiramato). Entre las reacciones adversas cutáneas vinculadas a su administración se destacan el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. El *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) llevó a cabo una primera evaluación de los casos de alopecia en pacientes que recibían lamotrigina en 2004, en la cual se señaló que la alopecia podría constituir una reacción adversa cutánea de menor magnitud atribuida a este fármaco. Sin embargo, en un seguimiento realizado en 2009, la alopecia no se mencionaba entre los efectos asociados con el uso de la lamotrigina en los resúmenes de las características del producto elaborados en el Reino Unido y Suecia.

En este contexto, los autores se propusieron evaluar la asociación entre la lamotrigina y la aparición de alopecia sobre la base de la información disponible en VigiBase. Si bien no se trata de una reacción adversa grave, la alopecia

puede reducir el cumplimiento terapéutico, por lo cual se la considera un efecto adverso potencialmente perjudicial.

Se efectuó una búsqueda en los registros de VigiBase hasta abril de 2009 en los cuales la lamotrigina se había asociado de manera presunta con la aparición de alopecia. Hasta el momento de la realización de este análisis, en la base de datos se disponía de 16 750 informes de efectos adversos relacionados con su utilización.

Se reconocieron 337 casos de alopecia procedentes de 19 países. Este efecto adverso se informó de manera proporcionalmente mayor para la lamotrigina en comparación con otros fármacos. Mediante una combinación de pesquisa manual y electrónica, sólo se reconocieron 2 probables duplicaciones entre los informes evaluados. El 81% de los casos (n = 272) correspondían a mujeres. Para los 244 registros en los cuales se disponía de la edad de los pacientes, se estimó un promedio de 36 años con un intervalo de entre 5 meses y 84 años. Por otra parte, la mayoría de los informes habían sido elaborados en los Estados Unidos (n = 205). Asimismo, un total de 166 registros no habían sido redactados por el personal de salud, sino por los propios consumidores.

En 291 casos la lamotrigina había sido el único fármaco presuntamente vinculado a la aparición de alopecia, mientras que en 112 registros sólo se hacía mención a esta droga. En cambio, en 225 informes se citaba el uso de otros fármacos concomitantes o posiblemente relacionados con la alopecia, entre los que se destacaban el ácido valproico (n = 40) y el clonazepam (n = 24). En 217 pacientes la alopecia era el único efecto adverso declarado, mientras que otros 111 enfermos manifestaron entre 2 y 9 reacciones adversas (eritema cutáneo, alteraciones visuales, aumento ponderal, prurito, convulsiones, náuseas, fiebre, depresión, ansiedad, amnesia). En algunos informes se mencionó la asociación con otras alteraciones capilares, como la decoloración (n = 2) y los cambios en la textura (n = 3). En relación con las restantes reacciones adversas cutáneas, se las consideró en general leves, a excepción de 11 eventos graves, incluidos 4 casos de síndrome de Stevens-Johnson y 3 episodios de dermatitis exfoliativa.

Se disponía de datos relacionados con el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de alopecia en 110 informes, en los cuales se categorizó esta reacción adversa en función de su manifestación dentro del primer mes (n = 22), entre el primero y el sexto mes (n = 50) y a partir del sexto mes (n = 38).

Por otra parte, se contaba con datos relacionados con la dosis en 109 sujetos, de los cuales 32 pacientes recibían más de 200 mg diarios, si bien la dosis de mantenimiento habitual oscila entre 100 y 200 mg/día. En 11 participantes la alopecia desapareció con la suspensión del tratamiento. Si bien se interrumpió la terapia en otros 39 enfermos, se desconocen los resultados de esa intervención.

Desde 1994 se ha citado la alopecia como un efecto relacionado con el uso de lamotrigina. Alrededor de la mitad de los informes individuales de seguridad fueron elaborados por consumidores o sujetos no relacionados con el equipo de salud, por lo cual se especula que la alopecia representa un motivo de preocupación que puede inducir a los pacientes a informar acerca de esta reacción adversa. Asimismo, se presume que los profesionales de la salud no jerarquizan este efecto adverso o no parecen motivados a registrar su presencia.

Si bien la alopecia ha sido señalada por individuos de todos los grupos etarios, el 58% de los pacientes tenían menos de 40 años. El 81% de los informes correspondían a mujeres, en quienes la caída de cabello asociada con el uso de medicamentos parece más frecuente que en los varones.

La pérdida capilar relacionada con los fármacos es en general reversible después de la interrupción del tratamiento. La incidencia y la gravedad de esta reacción adversa dependen tanto del fármaco como de la predisposición individual. La sospecha de la asociación causal entre la terapia y la aparición de alopecia se incrementa cuando se observa mejoría ante la suspensión del fármaco y al describirse nuevamente pérdida capilar con su reinstauración. Sin embargo, sólo se dispuso de estos datos en 11 informes, en los cuales se verificó que un tercio de los pacientes continuaron la terapia con lamotrigina. Se atribuye esta proporción a la discusión entre pacientes y médicos acerca de los riesgos y los beneficios de proseguir o modificar un esquema terapéutico eficaz que provoca alopecia.

En 112 de estos informes, la lamotrigina fue el único fármaco mencionado, si bien se desconoce si los enfermos utilizaban de modo simultáneo otros fármacos. Por otra parte, los expertos consideran que el análisis presenta como limitación la ausencia de inclusión de todos los tipos de alopecia, como la variante androgenética. Además de los más de 300 registros acerca del vínculo entre la lamotrigina y la alopecia de la base de datos Vigibase, se dispone también de 3 casos clínicos publicados. En función de esta información, se presume que la alopecia es una reacción adversa subestimada en la bibliografía, por lo cual los datos obtenidos de un sistema de informes espontáneos pueden representar una fuente adicional de conocimientos.

Se recuerda que la lamotrigina se asocia con reacciones adversas cutáneas graves. Si bien la alopecia es un efecto adverso de menor gravedad que el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, la información acerca de la inducción de alopecia puede resultar importante para los pacientes. La interrupción del tratamiento suele vincularse con la reversión de la pérdida capilar, pero no siempre es posible finalizar esta terapia.

El incremento sostenido de los informes espontáneos y de los casos clínicos publicados parece brindar datos suficientes para incluir la alopecia entre los efectos adversos mencionados en la información comercial de la lamotrigina en los países en los cuales se comercializa. Esta reacción adversa puede asociarse con un menor cumplimiento terapéutico, reducción de la eficacia y efectos perjudiciales para la seguridad de los pacientes.

 Información adicional en www.siiisalud.com/dato/resiic.php/117529

Describen las propiedades farmacológicas de la formulación de liberación extendida de morfina y naltrexona

CNS Drugs 24(6):527-538, 2010

Auckland, Nueva Zelanda

Los opioides constituyen un recurso terapéutico relevante en los pacientes con dolor moderado a grave. Existe una tendencia creciente a la utilización de estos fármacos en individuos con dolor de causa no oncológica; sin embargo, esta estrategia terapéutica es motivo de debate, ya que una proporción importante de los enfermos no presentan mejoría de los síntomas. Por otra parte, este grupo de fármacos se asocia con diversos efectos adversos y con potencial efecto aditivo.

Entre los opioides con mayores índices de prescripción se mencionan la morfina, la oxycodona, la oximorfona, la

metadona, la hidromorfona, la hidrocodona y el fentanilo. Estos fármacos actúan como agonistas de los receptores μ , los cuales se localizan en la sustancia gris periacueductal y periventricular, así como en la médula ventromedial, con la inducción de analgesia y sedación. Se recomienda en los sujetos con dolor crónico leve a moderado un tratamiento inicial con opioides de acción corta hasta determinar la dosis diaria mínima eficaz. En ese contexto, se prefiere el cambio por una formulación de liberación extendida (FLE), la cual se asocia con analgesia sostenida con pocas fluctuaciones. Sin embargo, las FLE contienen una dosis relativamente elevada de las drogas y pueden molerse o disolverse con fines adictivos. Entre las alternativas para evitar el potencial efecto aditivo de las FLE se mencionan la incorporación de barreras físicas, el uso de prodrogas que requieran de biotransformación por metabolismo digestivo y la asociación con antagonistas. Se dispone de cápsulas de una FLE de morfina que incluye naltrexona (FLE-MN), en las cuales el antagonista se encuentra secuestrado en un núcleo interno que sólo libera esta droga cuando la cápsula es procesada. Se presume que este mecanismo minimiza los efectos analgésicos y subjetivos de la morfina.

En este ensayo, los autores se propusieron efectuar una revisión de las propiedades farmacológicas, la eficacia clínica y la tolerabilidad de la FLE-MN, en función de una revisión del uso de esta formulación para el tratamiento del dolor crónico moderado a grave.

La morfina es un agonista opioide puro con actividad selectiva sobre los receptores μ , aunque puede interactuar con otros receptores en dosis elevadas. Los efectos analgésicos se atribuyen a la unión con los receptores situados en el sistema nervioso central. Tanto estas acciones analgésicas como la concentración plasmática de morfina se correlacionan con la dosis, por lo cual, en los pacientes con signos de tolerancia a los opioides, la dosis efectiva de morfina es de 10 a 50 veces superior a la dosis apropiada para los individuos que no reciben estos fármacos.

Por otra parte, la naltrexona y su principal metabolito, el 6-beta-naltrexol, son antagonistas competitivos de los receptores μ . De acuerdo con los expertos, la administración de una FLE-MN se asocia con una menor capacidad de generar el deseo de consumo en comparación de la morfina convencional. De acuerdo con los resultados de un estudio con grupos cruzados ($n = 32$), el uso de FLE-MN se vinculó con niveles significativamente menores de efecto máximo, euforia y abuso potencial, determinados mediante escalas validadas. De todos modos, no se ha establecido la importancia clínica del alcance de la reducción de los efectos subjetivos de esta asociación.

Las propiedades farmacocinéticas de la FLE-MN han sido evaluadas en ensayos aleatorizados en los cuales participaron tanto voluntarios sanos como consumidores crónicos de opioides con dolor crónico moderado a grave. Se ha demostrado que las FLE-MN y las presentaciones de morfina de liberación extendida son bioequivalentes en términos de los parámetros determinados por el área bajo la curva (ABC), así como en la exposición plasmática a la morfina. La administración de cápsulas intactas de FLE-MN con los alimentos se relaciona con un incremento del 20% del tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}).

La morfina se distribuye en el músculo esquelético, el intestino, el hígado, el bazo, los pulmones, los riñones y el cerebro, con un volumen de distribución de 3 a 4 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas se estima en un 30% a un 35%. La morfina puede atravesar la barrera placentaria por lo cual la FLE-MN sólo debe utilizarse en embarazadas si los beneficios superan a los potenciales riesgos para el feto. Asimismo, la morfina se excreta a través de la leche materna.

Por otra parte, la administración de la FLE-MN no se asocia con la detección de niveles circulantes de naltrexona, debido a la absorción escasa o nula de este componente o de su metabolito. Las concentraciones plasmáticas de este fármaco se encuentran por debajo del umbral de detección entre el 78% y el 87% de los pacientes que reciben este tratamiento. El volumen de distribución de la naltrexona es mayor que el de la morfina, con una proporción de unión a las proteínas plasmáticas cercana al 20%.

Sin embargo, cuando los comprimidos de FLE-MN son molidos, se verifica una absorción rápida de la naltrexona comparable a la descrita con la administración de una dosis convencional de esta droga, con un T_{\max} de 1 h y niveles similares de curvas de concentración en el tiempo.

Tanto la morfina como la naltrexona se metabolizan a nivel hepático. El opioide se procesa mediante conjugación con ácido glucurónico o grupos sulfato, con conformación de metabolitos activos pero que no puede atravesar con facilidad la barrera hematoencefálica. Alrededor del 10% de la dosis se elimina sin cambios por excreción renal. La media de la depuración plasmática del fármaco es de 20 a 30 ml/min/kg, mientras que la vida media terminal de la morfina después de una dosis única de FLE-MN es de 29 h, en comparación con las 2 h que caracterizan a la administración intravenosa. En otro orden, la naltrexona se elimina de forma rápida y extensa mediante su transformación en 6-beta-naltrexol. La depuración renal de la naltrexona y de su metabolito se estima en 8 l/h y 12 l/h, en orden respectivo. La vida media de la naltrexona en esta formulación es de 8.9 h, en comparación con un valor de 2.7 h para la administración intravenosa.

Se destaca que las propiedades farmacocinéticas de la FLE-MN no han sido evaluadas en sujetos mayores de 65 años o en pacientes pediátricos. Por otra parte, la disfunción hepática y renal se vincula con una menor depuración sistémica de morfina. Asimismo, los autores recuerdan que la coadministración de alcohol y FLE-MN se asocia con un incremento de la concentración máxima de morfina, mientras que se señala la presencia de efectos aditivos farmacodinámicos cuando la FLE-MN se indica en conjunto con otros fármacos que pueden inducir depresión del sistema nervioso central.

La efectividad de la FLE-MN para el tratamiento del dolor moderado a grave atribuido a artrosis fue evaluada a corto plazo en estudios aleatorizados de fase II y fase III. Se observó que la eficacia de la FLE-MN fue similar a la de la morfina de liberación extendida en términos del control del dolor, cuantificado mediante sistemas validados de puntuación. De la misma manera, no se reconocieron diferencias entre ambas estrategias en relación con la funcionalidad articular. En uno de los ensayos de fase III, la indicación de FLE-MN fue superior al placebo para el control y el tratamiento del dolor crónico moderado a grave.

En estudios a largo plazo, se comprobó que la terapia con FLE-MN se asoció con una mejoría general del dolor durante un período de 28 semanas e incluso hasta la finalización de un protocolo extendido por 12 meses. Las modificaciones en relación con el dolor inicial resultaron estadísticamente significativas. Se destaca que una proporción elevada de los pacientes que recibieron FLE-MN manifestaron una eficacia subjetiva de buena a excelente a partir del tercer mes de tratamiento y hasta la conclusión del período de observación de 1 año.

En los estudios que se extendieron por lapsos de hasta 12 meses, los efectos adversos de la FLE-MN fueron similares a los de las preparaciones de morfina. Entre las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia que con la administración de placebo se destacan la constipación, las náuseas y la somnolencia durante la fase de titulación de la

dosis, así como las náuseas y la diarrea en el período de mantenimiento. Los principales motivos asociados con la interrupción de la terapia incluyeron las náuseas, la constipación, los vómitos, la astenia, los mareos, el prurito y la somnolencia. En los estudios a largo plazo se describieron efectos adversos graves relacionados con el tratamiento en el 7% de los individuos que recibieron FLE-MN. En otro orden, la incidencia de síntomas leves atribuidos a abstinencia fue menor del 5%.

La FLE-MN ha sido aprobada para la terapia del dolor moderado a grave cuando se requiere del uso continuo de opioides durante períodos prolongados. Esta formulación no se emplea según necesidad o para el enfoque del dolor agudo posoperatorio o para formas leves de este síntoma.

La dosis debe ser individualizada para cada paciente. Se recomienda que la elección de la posología inicial se realice sobre la base de la experiencia terapéutica previa del paciente. La dosis menor incluye 20 mg de morfina y 0.8 mg de naltrexona, que puede incrementarse con una modalidad de administración de una o dos dosis al día. La dosificación máxima está constituida por 100 mg de morfina y 4 mg de naltrexona y se reserva para los sujetos con tolerancia a los opioides, debido al riesgo de depresión respiratoria. Las cápsulas no deben disolverse, molerse o masticarse por el riesgo de liberación rápida y absorción de una dosis letal de morfina, por un lado, y por la aparición de síntomas de abstinencia como consecuencia de los efectos de la naltrexona, por el otro. Los investigadores proponen consultar la información provista por los fabricantes para un mejor conocimiento de la dosis, la administración, las precauciones y las contraindicaciones.

Según los autores, la FLE-MN es una alternativa terapéutica efectiva y de tolerabilidad adecuada para el tratamiento del dolor no oncológico crónico moderado a grave.

 Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/115227

Alternativas para reducir a necesidad de opioides após a cirugía de tireoide

British Journal of Anaesthesia 104(6):761-767, Jun 2010



Marburg, Alemania

O uso de analgésicos não opioides após cirurgia permite evitar os efeitos adversos relacionados ao uso de

opioides. Tanto o parecoxibe como o paracetamol são analgésicos não opioides com eficácia no tratamento da dor no pós-operatório.

Os anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) inibem as enzimas ciclo-oxigenase (COX) 1 e 2, embora apenas a inibição da COX-2 se relacione à sua ação analgésica, antitérmica e anti-inflamatória e a inibição da COX-1, a efeitos adversos. Por essa razão, os inibidores seletivos da COX-2, como o parecoxibe, mantêm a ação terapêutica, porém com menor índice de efeitos adversos. Os autores aventaram a hipótese de que o uso de parecoxibe, associado a paracetamol, pode ser uma alternativa eficaz para a analgesia no pós-operatório, justificando o desenho deste estudo clínico.

Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, realizado em um hospital universitário da Alemanha, entre dezembro de 2004 e maio de 2005. Foram incluídos pacientes adultos com programação de cirurgia de tireoide ou das paratireoides. Os pacientes apresentavam classificação na *American Society of Anesthesiology* (ASA) de I a III. Foram excluídos indivíduos com insuficiência cardíaca, hepática ou renal e aqueles com coagulopatias, asma grave ou antecedente de toxicidade com analgésicos de qualquer tipo. Todos os pacientes receberam medicação anestésica prévia, indução e manutenção da anestesia geral e profilaxia de náuseas e vômitos de acordo com protocolos-padrão do serviço; suspenderam-se os fármacos de uso habitual, com exceção dos anti-hipertensivos. Os pacientes foram designados para receber placebo, paracetamol, parecoxibe ou a associação de parecoxibe e paracetamol após 30 minutos da cirurgia. Posteriormente, iniciou-se infusão, por 24 horas, de 4 g/dia de paracetamol ou solução salina. Oito horas após a cirurgia, administraram-se um novo *bolus* de 40 mg de parecoxibe ou solução salina. Na sala de recuperação, instalou-se uma bomba para administrar analgesia controlada pelo paciente com acesso ilimitado, contendo solução de piritramida, um opioide com potência relativa de 1/1.5 em comparação com a morfina. Ao retornar da sala de recuperação, a bomba foi reprogramada de acordo com os seguintes parâmetros: sem infusão contínua, *bolus* de 2 mg de piritramida, com um período de bloqueio de 10 minutos e dose máxima do fármaco ofertada de 20 mg em quatro horas.

Com a hipótese de que a administração de paracetamol, parecoxibe ou a associação de ambos poderia reduzir a necessidade de opioides no pós-operatório, determinouse como critério principal de avaliação a necessidade de opioides em 24 horas, assim como o tempo até a primeira solicitação de opioides após a cirurgia. Os critérios secundários avaliados foram a qualidade do controle da dor, estimada por uma escala de intensidade da dor de 0 a 10, após 1, 8 e 24 horas da cirurgia, a satisfação global dos pacientes, medida pela escala analógica visual (EAV) de 0 a 100, e a ocorrência de efeitos adversos.

Calculou-se o tamanho da amostra segundo a estimativa de que um efeito clinicamente importante seria a redução de 30% do consumo de opioides. Assim, foram necessários

35 pacientes por grupo para detectar essa diferença com um poder de 90% e um erro tipo I inferior a 5%.

Os dados contínuos, como a intensidade da dor e o consumo de piritramida, foram expressos como média e

desvio-padrão e analisados pela análise de variância com pós-teste de Tukey, enquanto os dados qualitativos foram comparados pelo teste do qui-quadrado e pelo teste exato de Fisher. O efeito aditivo positivo ou negativo dos fármacos estudados foi avaliado pela análise de variância. Consideraram-se estatisticamente significativos valores de p inferiores a 0.05.

Foram recrutados 140 pacientes, dos quais 130 foram avaliados. As características basais, as necessidades de anestésicos e as características da cirurgia foram semelhantes nos quatro grupos.

A necessidade de piritramida em 24 horas foi de 23.5 ± 15.3 mg no grupo placebo. Observou-se menor consumo nos pacientes do grupo parecoxibe (12.5 ± 10.9 mg) e paracetamol (14.2 ± 12.3 mg), embora a associação parecoxibe e paracetamol não tenha diminuído significativamente o consumo de opioides em relação ao uso isolado de fármacos (11.9 ± 10.7 mg). A combinação de parecoxibe e paracetamol apresentou efeito aditivo significativamente inferior ao esperado para uma soma simples ($p = 0.048$).

Os indivíduos com tratamento ativo relataram intensidade de dor semelhante ou inferior à do grupo placebo. No controle da primeira hora após a cirurgia, todos os pacientes apresentaram a mesma intensidade de dor. Após 8 e 24 horas da cirurgia, os pacientes que receberam parecoxibe referiram intensidade de dor significativamente menor em comparação com os pacientes do grupo placebo; os pacientes tratados com a associação parecoxibe e paracetamol tiveram significativamente menos dor que aqueles que receberam apenas paracetamol.

O tempo transcorrido até a primeira necessidade de opioides foi de 28.1 ± 31.2 minutos no grupo placebo. Os dois analgésicos não opioides se associaram a tempo significativamente mais prolongado até a necessidade de uma dose de piritramida, sendo 43.5 ± 78.9 minutos no grupo parecoxibe e 45.3 ± 76.6 minutos no grupo paracetamol ($p < 0.05$ em ambos os casos). A associação dos dois fármacos apresentou tendência a prolongar esse tempo (60.0 ± 103.3 minutos), embora não tenha atingido significância estatística.

Os níveis de satisfação receberam pontuação de 89.2 ± 17.9 no grupo placebo e valores semelhantes nos demais grupos.

Quanto à ocorrência de efeitos adversos, os indivíduos do grupo placebo apresentaram sedação (53%), náuseas (25%), vômitos (6.3%), tremores (21.9%), disfagia (6.3%) e hipertensão arterial (9.4%). Os grupos que receberam tratamento ativo apresentaram efeitos adversos semelhantes, com exceção de menor frequência de náuseas no grupo da associação (6.1% *versus* 25% a 38.7% nos outros três grupos; $p < 0.05$).

Dois pacientes manifestaram hemorragia no pós-operatório; não se observaram outros eventos adversos graves.

A estratégia de reduzir a necessidade de opioides no pós-operatório com o uso de analgésicos não opioides permite diminuir a incidência de efeitos adversos relacionados aos opioides que podem complicar a evolução pós-operatória, como constipação, sedação e depressão respiratória. Neste estudo, o uso de parecoxibe, paracetamol ou a associação de ambos permitiu reduzir em 50% o uso de opioides, embora a associação dos dois fármacos não tenha apresentado efeito aditivo.

Por outro lado, comprovou-se que o uso de parecoxibe permitiu reduzir significativamente a intensidade da dor após 8 e 24 horas da cirurgia, em comparação com o

placebo, efeito este não observado com o uso de paracetamol.

Os autores relatam o uso de remifentanil na anestesia, fármaco que pode provocar hiperalgia induzida por opioides. Assim, ao finalizar a anestesia, os indivíduos puderam apresentar aumento das necessidades de opioides sem relação com a intensidade do trauma cirúrgico. Embora esse mecanismo possa explicar um aumento na necessidade de opioides, não influiu nos resultados, já que o esquema anestésico foi igual em todos os pacientes.

Outro estudo que combinou paracetamol e parecoxibe com dexametasona ou placebo mostrou que a dexametasona diminuiu a necessidade de opioides nos indivíduos medicados com ambos os analgésicos. No presente estudo, todos os pacientes receberam dexametasona na mesma dose como profilaxia de náuseas e vômitos no pós-operatório; logo, a dexametasona também não influiu nos resultados.

A maioria dos estudos realizados mostrou a eficácia do parecoxibe na analgesia pós-operatória. Embora outros estudos não tenham encontrado diferenças significativas entre o parecoxibe e o paracetamol, o estudo atual mostrou melhor eficácia de parecoxibe relacionada a maior nível de satisfação dos pacientes e maior custo.

Em concordância com a literatura, o uso de parecoxibe se associou à necessidade significativamente menor de opioides no pós-operatório da cirurgia de tireoide. Não se observaram diferenças entre o parecoxibe e o paracetamol ao se comparar as necessidades de opioides; no entanto, o parecoxibe apresentou maior eficácia analgésica que o paracetamol. Por outro lado, não se verificou efeito aditivo com o uso dos dois fármacos. Assim, os autores destacam que não se constatou o efeito analgésico aditivo observado entre os AINHS não seletivos e o paracetamol com a associação de inibidores seletivos da COX-2 e paracetamol.

A intensidade da dor no pós-operatório é importante para avaliar os diferentes analgésicos, já que os casos com grande intensidade dolorosa respondem bem a todos os fármacos utilizados, enquanto, na presença de dor moderada, a eficácia analgésica é menor. Como a cirurgia de tireoide se associa à dor de intensidade moderada, torna-se um bom modelo para detectar diferenças no consumo de opioides com o uso dos fármacos em estudo.

Quanto ao perfil de segurança, apenas se observou redução significativa da incidência de náuseas com a associação de parecoxibe e paracetamol; os demais eventos adversos ocorreram em frequência semelhante nos quatro grupos. Os autores lembram que não há contraindicação em utilizar parecoxibe após revascularização miocárdica e paracetamol em indivíduos com insuficiência hepática.

Tanto o parecoxibe como o paracetamol reduziram a necessidade de opioides após cirurgia de tireoide, embora não se tenha demonstrado efeito analgésico aditivo; logo, não se recomenda o uso da associação para a analgesia pós-operatória nesse tipo de cirurgia.

 Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/107668

Revisan la eficacia y la tolerabilidad del escitalopram en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor

Pediatric Drugs 12(3):155-163, 2010



Auckland, Nueva Zelanda

La tristeza y la irritabilidad, en combinación con otros síntomas –trastornos en el sueño o en el apetito–, son las principales manifestaciones del trastorno depresivo mayor (TDM). Este cuadro clínico es muy frecuente, con una prevalencia estimada del 2% en los niños y del 4% al 8% en los adolescentes. La etiopatogenia de la depresión no se conoce por completo; sin embargo, se considera que la deficiencia en ciertos sistemas de neurotransmisión (dependientes de la serotonina y de la noradrenalina) cumple un papel importante. De hecho, los fármacos que se asocian con un aumento de los niveles de dichos neurotransmisores (por ejemplo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS]) se asocian con una mejoría sintomática importante.

La eficacia y la seguridad de los antidepresivos han sido ampliamente estudiadas en las poblaciones adultas; sin embargo, los datos no siempre son aplicables a los niños y adolescentes, en quienes la depresión puede presentar características particulares. Por ejemplo, según los resultados de un metanálisis reciente, la tendencia suicida en los enfermos más jóvenes tratados con antidepresivos sería mayor: *odds ratio* (OR) de 1.62 en los sujetos de menos de 25 años en comparación con 0.79 en los pacientes de 25 a 64 años y de 0.37 en los de 65 años o más. Por su parte, se encontró un índice significativamente más alto de respuesta al placebo en los niños con TDM (49.6%) respecto de los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (31%) o con otros trastornos de ansiedad (39.6%).

La fluoxetina es eficaz y segura en los niños y adolescentes. Las recomendaciones vigentes establecen la necesidad de la terapia antidepresiva para algunos niños con TDM, especialmente para aquellos con enfermedad moderada a grave. En este contexto, la fluoxetina fue el único fármaco aprobado en los Estados Unidos hasta la aprobación del escitalopram (otro ISRS), en marzo de 2009, para el tratamiento agudo y de mantenimiento de los adolescentes con TDM. En este trabajo, los autores revisan la información relacionada con la eficacia y la seguridad del escitalopram en los niños y los adolescentes.

El escitalopram, que es el S-enantiómero del citalopram, presenta una alta selectividad por el transportador de la serotonina, pero casi no afecta otros transportadores de neurotransmisores. El fármaco se une con gran afinidad al sitio principal del transportador de la serotonina y con una menor afinidad al sitio secundario. El tratamiento con escitalopram también se asocia con un incremento en los niveles del factor neurotrópico derivado del cerebro

(BDNF), cuyos niveles están disminuidos en los enfermos con depresión. En un estudio realizado en 21 pacientes adultos con TDM tratados con escitalopram durante 12 semanas, la concentración del BDNF en el suero y del ARN mensajero del BDNF en los leucocitos se incrementó en forma significativa, con valores finales similares a los registrados en los controles.

El escitalopram no ejerce efectos adversos cardiológicos ni afecta el rendimiento para conducir vehículos. Tampoco modifica los niveles de prolactina en sangre.

En una investigación en 11 adolescentes sanos tratados con una única dosis de escitalopram de 10 mg, la concentración máxima (C_{max}) fue de 13.1 ng/ml y se alcanzó a las 2.9 horas, en promedio. El área bajo la curva de concentración y tiempo (ABC_{0-24}) fue de 311.7·h/ml.

En los sujetos adultos sanos, la administración de escitalopram en dosis de 10 mg diarios durante 24 días se asocia con una concentración en el estado de equilibrio 2.3 a 2.6 veces más alta en comparación con la lograda después de una única dosis de 10 mg. Los alimentos no modifican su absorción; la biodisponibilidad total es de alrededor del 80%.

El agente se une a las proteínas del plasma en un 56%, con independencia de las concentraciones séricas. Es metabolizado fundamentalmente por el sistema enzimático citocromo P450 (CYP) 3A4, CYP2C19 y CYP2D6. La vida media de eliminación es de 19 horas y se elimina principalmente por la orina. Si bien las propiedades farmacocinéticas del escitalopram no se modifican en los enfermos con insuficiencia hepática o renal, se debe tener máxima precaución en los pacientes con insuficiencia grave. Según los resultados de un estudio, el genotipo CYP2C19 y el peso modifican considerablemente la depuración del fármaco.

La administración simultánea de escitalopram con otros fármacos que elevan los niveles de la serotonina –otros ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, triptofano, un precursor de la serotonina, y los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO)– puede asociarse con el síndrome de la serotonina. También se debe tener cuidado cuando el escitalopram se administra concomitantemente con triptanos, litio, tramadol u otras drogas de acción central.

La terapia simultánea con escitalopram y con fármacos que interfieren en la hemostasia (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos) o con warfarina puede incrementar el riesgo de sangrado. El uso conjunto de escitalopram más metoprolol se asocia con un aumento de la C_{max} y del ABC del metoprolol del 50% y del 85%, respectivamente; el resultado final es la menor cardioselectividad del metoprolol como consecuencia de la mayor concentración sérica.

La administración simultánea del escitalopram en dosis de 20 mg diarios con 600 mg diarios de ritonavir (un sustrato e inhibidor de la CYP3A4), con 800 mg diarios de cimetidina (un inhibidor inespecífico de la CYP) o con 30 mg/día de omeprazol (un sustrato de la CYP2C19 y de la CYP3A) no se acompañó de interacciones farmacocinéticas relevantes.

Por su parte, el tratamiento con citalopram en dosis de 40 mg/día en combinación con 300 mg diarios de teofilina (un sustrato de la CYP1A2), con warfarina (un sustrato de la CYP3A4), con carbamazepina (un sustrato de la CYP3A4) o con ketoconazol (un inhibidor de la CYP3A4) no se acompañó de modificaciones importantes

en la farmacocinética de dichos fármacos. El uso simultáneo de escitalopram y de carbamazepina puede inducir un aumento de la depuración del escitalopram. En cambio, el escitalopram se acompaña de una inhibición moderada de la CYP2D6; en consecuencia, el uso de escitalopram y de desipramina puede asociarse con un aumento considerable de la C_{max} y del ABC de la desipramina. Aunque el verdadero significado clínico de estas observaciones no se conoce, es recomendable tener máxima precaución cuando se utiliza el escitalopram en combinación con otros sustratos de la CYP2D6.

La eficacia clínica del escitalopram se estudió en 2 investigaciones aleatorizadas, a doble ciego, controladas con placebo, de dosis flexible y multicéntricas, de 8 semanas de duración. Una de ellas abarcó a niños de 6 a 17 años, mientras que la otra incluyó a adolescentes de 12 a 17 años. Esta última fue seguida de una fase de extensión de 16 semanas con dosis fijas de escitalopram. Por su parte, la eficacia del escitalopram en los adolescentes se estimó a partir de un trabajo en pacientes de 7 a 17 años tratados con citalopram. En la investigación, el citalopram en dosis de 20 a 40 mg/día se asoció con una mejoría significativamente mayor que el placebo.

Los pacientes incluidos en los estudios con escitalopram tenían una edad promedio de 12.2 años y de 14.7 años y presentaban TDM según los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, cuarta edición. Al inicio, la duración promedio del episodio depresivo fue de 15.6 a 16.7 meses; la edad en el momento del inicio de los síntomas fue de 10 a 12.4 años. Los participantes debían presentar un puntaje mínimo total de 40 o 45 puntos en la *Children's Depression Rating Scale Revised* (CDRS-R) y de 4 puntos en la *Clinical Global Impression* (CGI)-Severity (CGI-S). Los enfermos fueron aleatorizados (n = 316 adolescentes y n = 268 niños) al tratamiento con escitalopram o placebo durante 8 semanas. La dosis inicial de escitalopram fue de 10 mg/día, con duplicación posterior según necesidad. El fármaco se administró 1 vez por día por vía oral. La dosis promedio fue de 11.9 mg diarios en el estudio de los niños y de 13.2 mg/día en el de los adolescentes. En la fase de extensión, los pacientes continuaron con la misma dosis de escitalopram o placebo que recibían al final del estudio de 8 semanas. Un total de 37 enfermos tratados con escitalopram y de 40 asignados al placebo completaron la fase de extensión de la investigación.

El parámetro principal de evaluación fue la modificación en el puntaje total de la CDRS-R en la población con intención de tratar (se efectuaron análisis de los casos observados y por extrapolación de la última observación [*last observation carried forward*, LOCF]). La mejoría en la CGI-I en la semana 8, los cambios en la CGI-S y en la *Children's Global Assessment Scale* (CGAS) y los índices de respuesta (reducción del 40% o mayor en el puntaje de la CDRS-R o un puntaje de 28 o menos y de 2 o menos en la CGI-I) fueron parámetros secundarios de análisis.

La administración de escitalopram en dosis de 10 o 20 mg/día mejoró significativamente la gravedad de los síntomas depresivos en los adolescentes con TDM respecto del placebo, a juzgar por el cambio en la CDRS-R (-22.1 puntos en el grupo de tratamiento activo en comparación con -18.8 puntos en el grupo placebo). En cambio, en los niños, la modificación en el puntaje total de la CDRS-R en la población con intención de tratar no fue significativamente distinta de la observada en el grupo placebo. Sin embargo, aunque no se registraron diferencias importantes al aplicar el LOCF, se comprobó

una diferencia sustancial con el modelo de casos observados (-22.3 en comparación con -17.8 puntos; $p = 0.047$).

En el estudio de 8 semanas en adolescentes, la primera diferencia significativa en la modificación de la CDRS-R entre los grupos de tratamiento activo y placebo se constató en la cuarta semana. Por el contrario, no se observaron diferencias importantes en los índices de remisión entre los grupos (41.6% en el grupo de tratamiento activo y 35.7% en el grupo control). Sin embargo, los análisis *post hoc* por subgrupos mostraron una diferencia importante entre el escitalopram y el placebo en el humor y el comportamiento.

El escitalopram fue más eficaz que el placebo en el tratamiento a largo plazo de los adolescentes con TDM. La comunicación preliminar de las 24 semanas de terapia indica que, en dosis de 10 o 20 mg/día ($n = 154$), se acompañó de un cambio más importante en la CDRS-R respecto de los enfermos asignados al placebo ($n = 157$); la diferencia entre los grupos fue de -4.5 puntos ($p = 0.005$).

También fue más eficaz que el placebo en los niños y adolescentes en algunas variables secundarias de análisis. Por ejemplo, en los estudios de 8 semanas se registró una diferencia significativa ($p < 0.046$) entre el escitalopram y el placebo en los cambios en el puntaje de la CGI-S y en el índice de respuesta (valorado con la CGI-I).

En los 2 estudios de 8 semanas de duración y en la fase de extensión de 16 semanas, la tendencia o la propensión al suicidio se valoró con la *Modified Columbia Suicide-Severity Rating Scale* (MC-SSRS, valorada por el profesional) y con el *Suicidal Ideation Questionnaire-Junior High School Version* (SIQ-JR, completado por el paciente).

La terapia con 10 o 20 mg diarios de escitalopram durante 8 semanas por lo general se toleró bien. La incidencia de efectos adversos fue similar en los grupos de tratamiento activo y de control, mientras que la frecuencia de eventos adversos asociados con el tratamiento fue del 82.6% en los pacientes que recibieron escitalopram y del 79.6% en los asignados al placebo. El índice de interrupción prematura por manifestaciones adversas fue bajo en los 2 estudios de 8 semanas (2.6% y 0.6% en los grupos de tratamiento activo y de control, en ese orden). Los trastornos digestivos, el insomnio, las náuseas y el temblor fueron los efectos adversos que motivaron la interrupción prematura del tratamiento con escitalopram.

Las manifestaciones secundarias más comunes (incidencia del 5% o mayor) en ambos grupos incluyeron cefaleas, dolores menstruales, insomnio, episodios de autoagresión y dolor abdominal en los adolescentes, y cefaleas, dolor abdominal, náuseas, daño accidental, rinitis, faringitis, infecciones respiratorias altas y vómitos en los niños. Sin embargo, no se registraron diferencias sustanciales entre los grupos en la incidencia de los efectos adversos más comunes. El perfil de seguridad en la fase de extensión de 16 semanas fue similar al de las investigaciones de 8 semanas.

Se produjeron efectos adversos graves en el 2.6% de los enfermos que recibieron escitalopram y en el 1.3% de los asignados al placebo en el estudio de 8 semanas en adolescentes y consistieron en agresiones personales, propensión al suicidio e irritabilidad en el grupo de tratamiento activo, y tendencia suicida y agravamiento de la depresión en el grupo placebo. En el análisis de las 24 semanas de tratamiento con escitalopram, la frecuencia de efectos adversos graves fue del 3.9% en los pacientes tratados con escitalopram y del 2.5% en el grupo placebo.

En los Estados Unidos, el escitalopram está indicado como tratamiento agudo y de mantenimiento del TDM en

los enfermos de 12 a 17 años. La dosis inicial recomendada es de 10 mg/día y se requieren al menos 3 semanas de tratamiento antes de su duplicación. El fármaco se administra 1 vez por día. Al igual que con otros antidepresivos, el prospecto incluye un aviso de alerta por el eventual riesgo de propensión al suicidio en los niños, adolescentes y adultos jóvenes tratados con estos fármacos por TDM o por otros trastornos psiquiátricos. El control es fundamental durante los primeros meses de tratamiento y después de cada ajuste de la dosis. Como se mencionó, la administración simultánea de escitalopram y de IMAO está contraindicada.

La información sugiere que el escitalopram es eficaz para el tratamiento del TDM en los adolescentes en quienes se registra un cambio significativo en la CDRS-S.

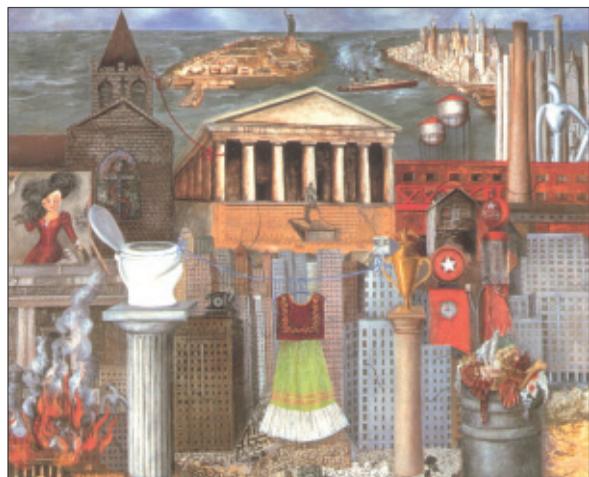
La administración de 10 a 20 mg diarios de escitalopram es superior al placebo en algunos parámetros secundarios de análisis (cambios en la CGI-S e índice de respuesta en la CGI-I), pero no en otras variables (índice de respuesta en la CDRS-R e índices de remisión).

El fármaco por lo general es seguro y se tolera bien, tanto en los niños como en los adolescentes. La tendencia suicida por lo general fue similar en los grupos de tratamiento activo y placebo, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/115215

Efetividade, segurança e tolerabilidade da desvenlafaxina em pacientes com depressão

Current Medical Research and Opinion 26(1):139-150, Ene 2010



Collegetown, EE.UU.

Estima-se que 16% da população adulta dos Estados Unidos apresente um episódio depressivo maior durante toda a vida. Esse transtorno é frequente e incapacitante, afetando significativamente o estado de saúde geral e o funcionamento psicossocial dos pacientes.

Entre os fármacos disponíveis para o tratamento dos pacientes com transtorno depressivo maior (TDM), incluem-se os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) e os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs). Tais substâncias oferecem vantagens em comparação aos antidepressivos mais antigos em termos de tolerabilidade. No entanto, podem ocasionar alguns efeitos adversos, como distúrbios gastrointestinais, síndrome serotoninérgica e sintomas extrapiramidais.

Apesar da existência de diversas opções para tratar pacientes com TDM, a resposta terapêutica está longe de ser satisfatória.

Além disso, deve-se acrescentar que a metade dos pacientes com depressão não recebe atenção adequada. A evolução dos pacientes que recebem antidepressivos também é afetada pelo surgimento de eventos adversos e pelo esquema de dosificação aplicado. Ambas as variáveis influenciam no cumprimento terapêutico. Portanto, no momento de escolher o antidepressivo que será administrado a um paciente, deve-se considerar seu perfil de tolerância e aumentar a dose gradativamente, para reduzir a probabilidade de efeitos adversos. Ainda assim, os índices de remissão não são satisfatórios, mesmo se tomando as precauções mencionadas.

A desvenlafaxina é o principal metabólito ativo do IRSN venlafaxina e encontra-se disponível em uma formulação de liberação prolongada, que foi aprovada para tratar pacientes com TDM. Segundo se informa, o fármaco é mais potente para inibir a recaptção da serotonina do que a recaptção da noradrenalina. Assim como a venlafaxina, a desvenlafaxina não inibe a monoaminoxidase nem tem ação significativa sobre os receptores muscarínicos, histaminérgicos H1 ou adrenérgicos 1. Após sua administração oral, a desvenlafaxina é absorvida rapidamente. Sua meia-vida de eliminação atinge 11 horas e o seu metabolismo ocorre no fígado, por meio de reações de glucuronidação e, em menor proporção, pela isoenzima do sistema citocromo P450 (CYP450) 3A4 (CYP3A4). Sua ligação a proteínas plasmáticas é baixa, sendo excretada por via renal.

Em alguns estudos de fase 3, observou-se que o uso de doses de 50, 100, 200 e 400 mg/dia de desvenlafaxina é eficaz, seguro e bem tolerado em casos de depressão. No entanto, a administração de doses superiores a 50 mg/dia não traria benefícios adicionais ao se considerar a pontuação na escala Hamilton para Depressão (HAM-D). Além disso, associou-se a dose de 50 mg/dia a uma frequência mais baixa de interrupção do tratamento relacionada ao surgimento de efeitos adversos.

No presente estudo, avaliaram-se as informações disponíveis em publicações até o momento sobre a eficácia, a segurança e a tolerabilidade do tratamento com 50 mg/dia de desvenlafaxina em casos de TDM. Os estudos incluídos foram selecionados por meio de uma pesquisa em bases de dados como MEDLINE, PsycINFO e PubMed. Somente se incluíram os estudos duplo-cegos e controlados com placebo ou um comparador ativo, que avaliaram o tratamento com 50 mg/dia de desvenlafaxina em pacientes com TDM.

Foram incluídos dois estudos de oito semanas de duração cada um, realizados em pacientes de 18 anos ou mais, que preenchiam os critérios para o diagnóstico de TDM. As informações obtidas nesses estudos foram incluídas em uma análise conjunta que compreendeu os nove estudos utilizados para registrar o fármaco. Somente participaram deles pacientes com pontuação total igual ou superior a 20 na escala HAM-D e igual ou superior a 4 na escala de Impressão Clínica Global de Gravidade (CGI-S). O principal parâmetro de eficácia avaliado foi a mudança na pontuação total da escala HAM-D após completar o tratamento. Em segundo lugar, foram consideradas as pontuações nas escalas de Impressão Clínica Global de Melhora (CGI-I), de Gravidade (CGI-S) e na Escala de Depressão de Montgomery e Asberg (MADRS). A resposta ao tratamento e a remissão do quadro clínico foram

definidas na presença de redução igual ou superior a 50% da pontuação na escala HAM-D e de pontuação inferior ou igual a 7 nessa escala, respectivamente. O funcionamento dos pacientes foi avaliado por meio da Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS) e o item 5 do Índice de Bem-Estar da Organização Mundial da Saúde (WHO5). Avaliou-se a eficácia do tratamento na população com intenção de tratar, composta de 314 pacientes que receberam desvenlafaxina e 311 que receberam placebo, sendo em sua maioria do sexo feminino. A média de idade foi de 42 a 46 anos e a média da pontuação na escala HAM-D oscilou entre 23 e 24. Ao fim do estudo, observou-se que a pontuação total na escala HAM-D foi significativamente inferior entre os pacientes tratados com desvenlafaxina, em comparação com aqueles que receberam placebo. A administração de desvenlafaxina também mostrou resultados significativamente superiores em comparação com o placebo, ao se considerar o resultado das escalas CGI-I, CGI-S e MADRS. Os resultados para os índices de resposta e de remissão associados ao tratamento com desvenlafaxina também se mostraram significativamente superiores em comparação com o grupo que recebeu placebo em um dos estudos e na análise conjunta. A administração de desvenlafaxina apresentou resultados significativamente superiores em comparação com a administração de placebo ao analisar o resultado da SDS e da OMS-5.

A suspensão do tratamento devida ao surgimento de efeitos adversos se relacionou com a dose de desvenlafaxina e geralmente ocorreu durante a primeira semana de tratamento. Os efeitos adversos que mais comumente motivaram a interrupção foram náuseas e vômitos. Contudo, os índices de suspensão do tratamento não diferiram entre os dois grupos. Em geral, esses quadros foram leves a moderados e transitórios, já que se resolveram durante a primeira semana de tratamento.

O fármaco provocou baixa incidência de efeitos adversos na esfera sexual. Nesse sentido, os efeitos adversos mais frequentes foram diminuição da libido em 4% dos participantes do sexo masculino e disfunção erétil em 3%. O restante dos efeitos adversos sexuais apresentou incidência muito baixa, de até 1%, tanto em homens como em mulheres. Não se observaram interrupções relacionadas ao desenvolvimento de efeitos adversos sexuais. Vinte e sete por cento dos pacientes que receberam placebo e 47% daqueles tratados com desvenlafaxina referiram efeitos adversos relacionados à diminuição da dose e à suspensão do tratamento.

Os quadros mais frequentes foram de enjoo, náuseas, cefaleia, irritabilidade e diarreia, entre outros. Ainda assim, a administração de desvenlafaxina associou-se a uma pontuação superior ao se aplicar a escala de Sinais e Sintomas Emergentes da Descontinuação (DESS). Deve-se destacar, no entanto, que a pontuação da escala DESS não permitiu verificar a presença de «síndrome de interrupção» associada à suspensão do fármaco.

Em geral, a administração de desvenlafaxina não provocou mudanças clinicamente significativas dos sinais vitais, do peso corpóreo nem dos parâmetros laboratoriais e eletrocardiográficos. Por exemplo, o tratamento associou-se a aumento da pressão arterial sistólica, que foi significativo em comparação com a diminuição desse parâmetro observada ao se administrar placebo. A pressão arterial diastólica também aumentou com a administração de desvenlafaxina. Embora esse incremento não tenha sido significativo em comparação com os valores obtidos no início do tratamento, a diferença em relação ao grupo placebo foi significativa, já que nesse caso se observou redução da pressão arterial diastólica. Não se verificaram

diferenças significativas entre a administração de desvenlafaxina e a de placebo ao se avaliar a porcentagem de pacientes que apresentou mudanças potencialmente significativas da pressão arterial.

O tratamento com a desvenlafaxina causou leve redução, porém estatisticamente significativa, do peso corpóreo em comparação com o placebo. Segundo os resultados de uma análise, a diminuição do peso corpóreo provocada pela desvenlafaxina não foi significativa ao se administrar tratamento a curto ou longo prazo. Quanto aos parâmetros laboratoriais, observaram-se apenas mudanças não significativas do ponto de vista clínico. No entanto, a administração de desvenlafaxina associou-se à diminuição significativa do nível de bilirrubina total em comparação com a administração de placebo. A fosfatase alcalina, o colesterol total e o colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) também tiveram seus níveis aumentados nos pacientes tratados com desvenlafaxina. Tal incremento não foi significativo em comparação com os valores obtidos no início do estudo, mas diferiu significativamente dos valores obtidos nos pacientes que receberam placebo. De qualquer forma, não se observaram diferenças entre os dois grupos ao se considerar a porcentagem de pacientes que apresentou mudanças clinicamente significativas dos parâmetros laboratoriais. Os pacientes com disfunção hepática não requerem ajuste da dose, embora não se indique a administração de mais de 100 mg/dia de desvenlafaxina. Recomenda-se a monitoração do perfil lipídico, especialmente no caso de pacientes portadores de dislipidemias.

Não se observaram diferenças significativas entre os grupos ao se avaliar os parâmetros eletrocardiográficos. Ainda, as informações disponíveis permitem sugerir que o uso de desvenlafaxina se associa a baixo risco de prolongamento do intervalo QT corrigido.

As informações obtidas permitem sugerir que a administração de 50 mg/dia de desvenlafaxina em caso de TDM é eficaz para melhorar o quadro clínico e o funcionamento psicossocial dos pacientes, segundo os especialistas. A melhora do quadro depressivo mostrou-se significativa a partir da quarta ou sexta semana de tratamento, e a diferença em relação ao placebo manteve-se até o fim dos estudos.

Confirmou-se a superioridade da desvenlafaxina em comparação com o placebo na avaliação dos parâmetros primários e secundários de eficácia, da resposta e remissão do quadro clínico. Também se deve destacar que o tratamento com desvenlafaxina mostrou ser seguro e bem tolerado pelos pacientes. Os autores ressaltam como limitação dessa investigação a impossibilidade de generalizar os achados, em razão da exclusão de pacientes com comorbidades.

Em fevereiro de 2008, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso da desvenlafaxina para tratar pacientes com TDM.

Recomenda-se administrar uma dose diária de 50 mg desde o início do tratamento. Diferentemente de outros IRSNs, a dose de desvenlafaxina não requer titulação. Visto que não se observaram benefícios terapêuticos associados à administração de doses mais altas do fármaco, a maioria dos pacientes receberá a dose terapêutica desde o início do tratamento. Desse modo, é possível prever e, em alguns casos, diminuir o custo do tratamento.

O metabolismo da desvenlafaxina é, em grande parte, independente do sistema enzimático do CYP450, enquanto 25% dos fármacos antidepressivos são metabolizados fundamentalmente por esse sistema. Como a desvenlafaxina é um substrato da isoenzima CYP2D6, a atividade de tal sistema não afeta a farmacocinética do fármaco. Por sua vez, a desvenlafaxina tampouco tem

efeito significativo sobre a CYP2D6, portanto o risco de interações com os fármacos metabolizados por outras enzimas de CYP450 é mínimo. Deve-se considerar que tal fármaco é metabolizado em baixa proporção pela isoenzima CYP3A4. A ausência de interações com o transportador de membrana glicoproteína P e a baixa ligação proteica também contribuem para o perfil favorável de interações farmacológicas da desvenlafaxina. Os pacientes com insuficiência renal grave devem receber 50 mg de desvenlafaxina em dias alternados, ao passo que aqueles com insuficiência hepática não requerem ajuste da dose, embora não se recomende exceder 100 mg/dia.

A administração de desvenlafaxina associa-se a índices de remissão geralmente semelhantes aos informados para outros antidepressivos. Ainda assim, a administração do fármaco se relaciona à melhora significativa dos principais sintomas da depressão e do funcionamento psicossocial dos pacientes. A desvenlafaxina mostrou-se segura e bem tolerada, e a maioria de seus efeitos adversos foi leve, ocorreu na primeira semana de tratamento e remitiu espontaneamente. Nenhum dos efeitos adversos provocou incidência de interrupção terapêutica superior a 1%, o que indica que o fármaco é bem tolerado pelos pacientes. Por fim, o tratamento com a desvenlafaxina mostrou-se adequado em termos de segurança.

A desvenlafaxina é o terceiro IRSN aprovado para tratar pacientes com TDM. Tal fármaco possui um perfil de interações farmacológicas favorável, sendo eficaz em termos de melhora sintomática e funcional. A dose diária recomendada é de 50 mg e pode ser administrada desde o início do tratamento, já que não requer titulação.

O tratamento geralmente é seguro e bem tolerado, estando associado a baixos índices de interrupção.

 Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/111580

Eficacia y seguridad de la combinación de candesartán y dosis bajas de diuréticos tiazídicos en pacientes hipertensos con diabetes

Clinical Drug Investigation 30(5):301-311, 2010



Berlín, Alemania

La presencia de hipertensión arterial en los pacientes con diabetes y microalbuminuria se considera una combinación de alto riesgo, por lo cual el tratamiento

intensivo para lograr el descenso de la presión arterial representa una opción de gran importancia. En este contexto, la administración de antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) se asoció con beneficios en los sujetos con diabetes, tanto de la reducción de la presión arterial como de la disminución del riesgo de accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca y nefropatía diabética. Si bien en los estudios clínicos se han utilizado de manera concomitante los diuréticos tiazídicos, el uso de dosis elevadas de estos fármacos, como la hidroclorotiazida (HCTZ), es motivo de debate en estos pacientes. Además, la utilización simultánea de los ARA-II y de dosis bajas de HCTZ no ha sido investigada en profundidad en el contexto de la atención primaria de la salud. Así, mientras la combinación de 16 mg de candesartán cilexetil y 12.5 mg de HCTZ se asocia con beneficios en los estudios clínicos, se dispone de escasos datos respecto de su uso en la práctica cotidiana.

Los autores se propusieron la evaluación de la reducción de la presión arterial con esta asociación fija en sujetos hipertensos con diabetes tipo 2, con especial énfasis en las modificaciones del perfil metabólico y la albuminuria.

El estudio CHILI T2D fue un ensayo abierto, multicéntrico y no controlado, llevado a cabo durante un período de 12 semanas en consultorios de atención primaria en Alemania.

Se incluyeron pacientes adultos con diabetes tipo 2, con microalbuminuria > 20 mg/l e hipertensión arterial no controlada a pesar del tratamiento antihipertensivo. Se indicó a los participantes la utilización de una combinación de 16 mg de candesartán cilexetil y 12.5 mg de HCTZ, como sustituto o adición al esquema terapéutico previo de cada enfermo. La dosis de todos los fármacos concomitantes podía ajustarse en los casos en que fuera necesario. En la primera evaluación se reunieron datos demográficos, así como el índice de masa corporal, los factores de riesgo cardiovascular, la presencia de comorbilidades y los resultados de laboratorio. Se efectuaron controles posteriores en lapsos preestablecidos. Los datos obtenidos se procesaron con pruebas estadísticas.

Se dispuso de información acerca de 4 110 sujetos. La media de edad de la población de estudio se estimó en 64 ± 10.3 años. El 54% de los participantes eran varones. El promedio del índice de masa corporal se calculó en 29.6 ± 5.8 kg/m². Entre las comorbilidades de mayor prevalencia se destacaban la enfermedad coronaria (34.3%), la neuropatía diabética (23.8%), la insuficiencia cardíaca (20.2%) y la retinopatía (18.6%). La proporción de pacientes que recibían terapia antihipertensiva o hipoglucemiantes al comienzo del estudio se estimó en 61.8% y 82.4%, en orden respectivo. El 95.3% de los enfermos recibieron a diario un único comprimido con la combinación de fármacos y sólo se requirió la modificación de las dosis concomitantes de otros fármacos en el 4.8% de los pacientes.

La media de los valores iniciales de presión arterial sistólica y diastólica se estimó en 158.5 ± 14.2 mm Hg y 92.5 ± 9.1 mm Hg, respectivamente. Al finalizar el período de 12 semanas, se observó una reducción de -27.1 ± 14.4 mm Hg y -13.1 ± 9.5 mm Hg, en el mismo orden ($p < 0.001$). Mediante la estratificación de la población de estudio en función de la magnitud inicial de la hipertensión arterial, se describieron reducciones significativas en la media de las presiones sistólica y diastólica, tanto en los sujetos con hipertensión leve como con las formas moderadas a graves de la enfermedad ($p < 0.001$ para todas las diferencias).

Se verificó un descenso levemente más acentuado en los individuos que recibían un tratamiento antihipertensivo

previo, si bien esta diferencia sólo alcanzó niveles de significación estadística en la presión diastólica ($p = 0.008$). Además, no se observaron diferencias significativas entre los sujetos que sustituyeron la terapia previa por la combinación con candesartán cilexetil e HCTZ y aquellos que adicionaron este tratamiento a su esquema previo ($p = 0.557$ para la presión sistólica y $p = 0.194$ para la presión diastólica).

La reducción de la presión arterial fue similar para ambos sexos, para los distintos grupos etarios y en las distintas categorías definidas para el índice de masa corporal. El tratamiento con esta asociación de fármacos se consideró exitoso en el 79.1% de los pacientes con hipertensión leve, en el 74.1% de los sujetos con formas moderadas y en el 67.9% de los individuos con hipertensión grave.

Tanto la glucemia en ayunas como los niveles de hemoglobina glucosilada se redujeron en forma leve pero significativa luego de 12 semanas de tratamiento con candesartán cilexetil e HCTZ ($p < 0.001$). Se comprobó un descenso de los lípidos plasmáticos, en especial de los triglicéridos ($p < 0.001$). La reducción en las concentraciones de hemoglobina glucosilada y triglicéridos plasmáticos resultó más acentuada en los pacientes obesos.

En relación con la microalbuminuria, el tratamiento se asoció con un descenso significativo. La media de las determinaciones iniciales y finales se calcularon en 59.7 ± 272.6 mg/l y 42.5 ± 148.7 mg/l, en orden respectivo ($p < 0.001$). Los cambios en la tasa de filtración glomerular fueron significativos, si bien su valor absoluto resultó insignificante. Estas modificaciones favorables fueron de igual magnitud de manera independiente de la presencia de obesidad.

Se informó la aparición de 39 efectos adversos en 16 pacientes (0.39% del grupo de estudio), de los cuales 24 no fueron atribuidos al esquema terapéutico.

Aunque los diuréticos constituyen una importante herramienta terapéutica en los pacientes con hipertensión arterial, su uso no se ha recomendado en los enfermos con diabetes o síndrome metabólico, debido a sus efectos metabólicos. Sin embargo, en el presente análisis, la combinación de 16 mg de candesartán cilexetil y 12.5 mg de HCTZ resultó eficaz para lograr el descenso de la presión arterial, con probables beneficios metabólicos asociados y una reducción de la microalbuminuria. Además, se destaca la adecuada tolerabilidad de la asociación del candesartán cilexetil con las bajas dosis de HCTZ.

La eficacia del candesartán cilexetil como monoterapia o en combinación con HCTZ ha sido confirmada en numerosos estudios clínicos y metanálisis. Asimismo, la asociación de candesartán cilexetil y HCTZ parece superior a las combinaciones de otros ARA-II con este diurético tiazídico. En el presente análisis, la reducción de la presión arterial fue más acentuada que en otros estudios previos. Mientras que la disminución en los sujetos con hipertensión arterial moderada fue similar a la del total de la población de estudio, este descenso fue más importante en los individuos con hipertensión grave. Los expertos destacan la importancia de esta observación, dada la trascendencia de la hipertensión arterial en los pacientes diabéticos en términos del riesgo de eventos cardiovasculares. Además, tanto los profesionales como los pacientes informaron elevadas tasas de satisfacción relacionadas con el tratamiento, como probable consecuencia del descenso adecuado de la presión arterial y de la baja incidencia de efectos adversos.

Los autores recuerdan que la combinación de los ARA-II con los diuréticos tiazídicos fue ideada con el objetivo de obtener un equilibrio entre la mayor excreción de potasio

y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se describió que el descenso de la potasemia podría asociarse con un incremento de la glucemia, mientras que el suplemento de potasio podría evitar esta alteración metabólica. En ensayos experimentales se observó que los ARA-II parecen estimular o incrementar la expresión de los receptores gamma activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR-gamma). Por lo tanto, el candesartán cilexetil podría ejercer efectos beneficiosos sobre las alteraciones metabólicas inducidas por el uso de diuréticos. En el presente análisis, se observó un descenso de las concentraciones de parámetros metabólicos como los triglicéridos y la hemoglobina glucosilada. Estas modificaciones podrían asociarse con acciones eficaces para la disminución del riesgo cardiovascular a largo plazo. Además, se especula que estos cambios se vincularon con el descenso descrito de la albuminuria en este grupo de pacientes. Esta alteración metabólica se reconoce como un factor de riesgo renal y cardiovascular y constituye una variable predictiva independiente del pronóstico de los enfermos con insuficiencia cardíaca. De acuerdo con los datos obtenidos, los efectos beneficiosos sobre la microalbuminuria relacionados con el uso de candesartán cilexetil no se atenuaron por la administración concomitante de HCTZ, por lo cual ambos fármacos podrían emplearse en forma conjunta para la terapia de los enfermos que persisten con niveles elevados de presión arterial.

El esquema combinado con 16 mg de candesartán cilexetil y 12.5 mg de HCTZ es muy eficaz para la reducción de la presión arterial de los pacientes diabéticos en todos sus estadios y en presencia de microalbuminuria. Los autores concluyen señalando que pueden agregarse dosis bajas de HCTZ a la terapia de estos pacientes sin compromiso de la tolerabilidad ni de los efectos favorables en el perfil metabólico atribuidos al candesartán cilexetil.



Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114767

La amoxicilina oral es rentable en la mayoría de los niños internados por neumonía extrahospitalaria

European Respiratory Journal 35(4):858-864, Abr 2010



Glasgow, Reino Unido

La neumonía extrahospitalaria (NE), en los niños y en los adultos, condiciona importantes gastos para el sistema de

salud, aunque en el caso de los primeros la morbimortalidad es inferior. La NE en los niños conlleva, además, una carga para la sociedad en cuanto a la pérdida de productividad para los padres y una disminución de la calidad de vida. A fin de disminuir la carga económica se consideran estrategias terapéuticas alternativas, aunque hay pocos estudios que hayan evaluado su rentabilidad, sobre todo con respecto a la NE en los niños. El objetivo de este estudio fue estimar y comparar los costos del tratamiento de los niños internados con NE tratados con antibióticos orales o intravenosos para determinar cuál de ellos reduce los gastos provocados por esta complicación a los sistemas de salud.

El análisis de reducción de costos se llevó a cabo junto con el estudio aleatorizado, controlado, no enmascarado, multicéntrico, de equivalencia entre la terapia con amoxicilina oral y bencilpenicilina intravenosa en niños internados por NE no grave (estudio PIVOT). En el ensayo clínico, los criterios principales de valoración fueron el tiempo hasta la resolución de la fiebre y del requerimiento de oxígeno. La evaluación económica se realizó desde el punto de vista de la sociedad y consideraron los costos para los servicios de salud y para la familia, así como por la pérdida de la productividad de los padres. Los recursos atribuibles al tratamiento y a la internación de los pacientes se registraron en un formulario diseñado para tal fin, completado por el médico a cargo. También se registró la información referida a los datos clínicos, pruebas diagnósticas y tratamientos y consultas antes de la internación. Se llamó por teléfono a los padres 2 semanas después del alta y semanalmente hasta que la condición clínica del niño volvía a la normalidad (resolución de la tos y estado general normal), ya que el tiempo hasta la resolución de la enfermedad fue un criterio secundario de valoración. Durante esas entrevistas telefónicas, se indagó la frecuencia de consultas al hospital, si permanecieron con sus hijos y el ausentismo laboral, así como los gastos durante la internación en viáticos, comidas y llamadas telefónicas. El análisis principal comparó los costos totales de cada intervención; también se registraron y compararon los costos de cada componente individual. Se presentaron los costos promedio y las diferencias medias en los costos. Los datos se basaron en los costos del año 2002 en libras esterlinas, a menos que se indicara lo contrario.

Entre septiembre de 2002 y junio de 2004, 252 niños se dividieron al azar para recibir tratamiento oral o intravenoso contra la NE, en 232 de los cuales se llevó a cabo el análisis económico (118 tratados con amoxicilina oral y 114 con bencilpenicilina en el análisis por intención de tratar). El análisis por protocolo comprendió a 97 niños en el grupo de antibióticos orales y 101 en el grupo de antibióticos intravenosos. Las características de los pacientes fueron similares entre ambos grupos. La amoxicilina oral y la bencilpenicilina tuvieron una eficacia equivalente, sin diferencias significativas en cuanto al tiempo para la resolución de la fiebre y el requerimiento de oxígeno. La mayoría de los niños (81%) consultaron a un médico general antes de concurrir al hospital. Los pacientes asignados al tratamiento antibiótico intravenoso tuvieron significativamente una mayor estadía hospitalaria que los asignados al grupo de tratamiento por vía oral (3.12 días contra 1.93 días, $p < 0.001$) y los padres mayor ausentismo laboral (4.13 días contra 2.84 días, respectivamente, $p = 0.038$) y mayores viajes al hospital (11.94 viajes contra 8.86 viajes, respectivamente, $p = 0.038$). Estas diferencias significativas en la utilización de recursos se tradujeron en las diferencias en los costos promedio. En el análisis por protocolo, el tratamiento intravenoso fue más caro que el

oral (costo promedio 488 libras más caro; 473 libras más caro en la utilización de los servicios de salud y 518 libras más caro para la sociedad). Las cifras fueron similares cuando se consideró el análisis por intención de tratar (386 libras más caro en cuanto al costo del tratamiento, 380 libras más caro en cuanto al costo en la utilización de los servicios de salud y 420 libras más caro en cuanto a los costos para la sociedad). En conjunto, estos resultados indican que el tratamiento de la NE con amoxicilina oral representa un ahorro de entre 420 (379) libras y 518 (473) libras por cada niño internado. El costo de la internación es el que contribuye en mayor medida con los costos totales de la atención. El análisis del impacto presupuestario indica que si el 70% de todas las internaciones por NE que son tratadas con antibióticos intravenosos se tratasen con antibióticos por vía oral, se produciría un ahorro de 3.47 millones de libras (4.17 millones, precios 2007/2008) para los servicios de salud y 3.80 millones de libras (4.56 millones de libras, precios 2007/2008) para la sociedad.

Según los autores, el ensayo PIVOT es el primer estudio aleatorizado y controlado en niños con NE en un país desarrollado que comparó el tratamiento antibiótico intravenoso contra el tratamiento por vía oral durante la internación. El ensayo clínico demostró que la amoxicilina por vía oral y la bencilpenicilina intravenosa tuvieron una eficacia equivalente en el tratamiento de la neumonía. El análisis económico realizado junto con el estudio PIVOT demostró que el costo total del tratamiento de la NE fue significativamente inferior en el grupo de antibióticos orales. Al igual que lo documentado antes, se observó que el mayor contribuyente a los costos totales de la enfermedad es la duración de la internación. Dado que el tratamiento antibiótico por vía oral se asoció con una menor estadía hospitalaria, los costos fueron inferiores. Además de estimar los costos del tratamiento para el sistema de salud, los investigadores destacan que el suyo es el primer análisis de costos que también estimó los costos indirectos de la terapia de la NE en pacientes internados.

En conclusión, la amoxicilina oral tiene la misma eficacia que la bencilpenicilina en el tratamiento de la NE no grave en los niños internados. Es también un tratamiento rentable, dada la posibilidad de ahorrar costos, tanto para los servicios de salud como para la sociedad, si los niños internados por NE no grave se trataran con antibióticos orales en lugar de intravenosos, ya que los primeros se asociaron con una menor estadía hospitalaria.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115222

Custo-efetividade da donepezila no tratamento da doença de Alzheimer leve ou moderada

Journal of Alzheimer's Disease (JAD) 16:399-407, 2009

Santa Cruz de Tenerife, España

A Doença de Alzheimer (DA) é o tipo de demência mais comum na Espanha e em outros países desenvolvidos, sendo caracterizada por uma deterioração gradual da função cognitiva comportamental, perda de memória, capacidade de raciocínio e capacidade funcional, assim como alterações no comportamento e no humor.

Aproximadamente, 4.4% da população europeia acima dos 65 anos apresentam DA, sendo que o aumento da

incidência e da prevalência da doença na população é devido à idade e ao seu diagnóstico precoce.

Atualmente, existem tratamentos farmacológicos que melhoram a capacidade cognitiva especialmente os anti-colinesterásicos: donepezila, rivastigmina e galantamina para DA leve e moderada; e memantina e, mais temente, a donepezila para doença grave. A donepezila foi o primeiro medicamento autorizado para o tratamento da DA na Espanha (1998) e continua a ser a substância mais utilizada atualmente.

Como existe uma lacuna de estudos sobre custo-efetividade para o tratamento da Doença de Alzheimer no contexto espanhol, os autores do presente estudo decidiram conduzir esta avaliação econômica, cujo objetivo é de avaliar custo-efetividade da donepezila, comparando com nenhum tratamento medicamentoso para a DA leve e moderada.

Com o objetivo de simular a evolução natural de uma coorte de pacientes com DA em diferentes estágios da doença, um modelo de Markov foi desenhado para simulação. Os pacientes foram classificados em três estágios: leve, moderado e severo, de acordo com os critérios da escala «*Clinical Dementia Rating*» (CDR), assim como uma categoria para óbitos, criando um modelo estrutural com quatro estágios de saúde.

O estudo começou com a distribuição inicial dos pacientes em cada estágio, sendo que probabilidades de transições eram aplicadas em tempos para simular como os pacientes progrediriam por meio de diferentes estágios. Os pacientes poderiam transitar entre os diferentes estágios da doença. Diferentes probabilidades de transição foram avaliadas para a coorte dos pacientes, conforme o uso ou não da donepezila. O ciclo de coorte por meio do modelo de custos acumulados e utilizados em cada estágio forneceu a base para o cálculo do custo incremental por ano de vida, ajustado pela qualidade (QALY), que foi utilizado como parâmetro de eficácia. Cada ciclo de Markov durou um mês e a probabilidade de transição foi estimada por uma aproximação exponencial descendente da expectativa de vida (DEALE), sendo as análises realizadas com o prazo de 6, 18, 24 e 30 meses. Os custos e benefícios foram descontinuados em uma proporção de 3% ao ano.

O modelo de Markov utilizou um mês de probabilidades de transições, obtidas de 1/12 avos de probabilidades anuais, calculadas por meio dos resultados de um estudo longitudinal de 1 145 pacientes nos Estados Unidos.

Dados de um estudo clínico em pacientes com DA foi utilizado para medir o efeito da donepezila nas probabilidades de transição. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo cego, com 24 semanas de duração que analisou o impacto da dose de 5 e 10 mg de donepezila ao dia, contra o placebo, em pacientes com DA leve e moderada. Como a medicação estava na ocasião indicada apenas para os estágios leve e moderado da doença, os autores assumiram que os pacientes graves não tomariam a medicação. Foi calculado que o risco de progressão de um estágio leve para moderado da doença para os pacientes que receberam tratamento foi a metade daqueles sem tratamento. Além disso, o risco de transição do estágio moderado para leve foi 2.36 vezes maior com o tratamento farmacológico. A aderência ao tratamento foi estimada de acordo com dados de uma publicação recente: 14.5% dos pacientes demonstraram intolerância à donepezila nos primeiros 15 dias de tratamento (os custos de um mês de medicação para estes pacientes foram incluídos no modelo). Para aqueles pacientes que demonstraram tolerância ao tratamento, 18.5% pararam após uma média aproximada de 13.56 meses (os custos

de 14 meses de tratamento foram utilizados nesses casos).

O cálculo dos custos foi realizado por meio da perspectiva social e do sistema de saúde do ano de 2006 em euros. Foram considerados custos médicos e os não médicos foram incluídos, baseados em um estudo prévio com uma amostra de 237 pacientes com DA.

Os custos foram ordenados de acordo com a gravidade da doença e os valores da medicação foram de 73.5 euros para 5 mg, 147 para 10 mg e 104 para a combinação de doses.

A qualidade de vida relacionada à saúde foi considerada para atribuir um valor a um determinado nível de saúde. Os QALYs também foram avaliados como parâmetros de efetividade, o que permitiu avaliar o aumento da qualidade de vida relacionada a uma determinada intervenção e a qualidade deste aumento. Além disso, os QALYs permitem comparar diferentes tratamentos utilizados em pacientes com diferentes doenças e os seus efeitos em longo prazo.

Foi calculado o custo-efetividade incremental (ICER) do tratamento com a donepezila para pacientes com DA leve e moderada comparando com pacientes que não receberam o tratamento. O uso da donepezila foi associado a um valor de ICER de 20 353 euros/QALY e 71 037 euros/QALY na DA leve e moderada, respectivamente. Ao considerarmos um tempo de avaliação de 30 meses, o ICER foi de 17 024 euros/QALY para a DA leve e de 59 649 euros/QALY para os casos moderados. Ao incluir na análise os custos diretos não relacionados com a saúde, o ICER indicou economia para 18, 24 e 30 meses.

Embora parâmetros como a progressão da doença, tolerabilidade ao tratamento e a aderência terapêutica não tenham influenciado negativamente no ICER, a variação nos custos da medicação alterou o ICER de 11 271 euros/QALY para 29 525 euros/QALY. O número original de pacientes em estágios diferentes (moderado) também manteve o ICER em um valor considerável. De acordo com os resultados, são necessários 25 000 euros para cada QALY adicional para que a probabilidade de se tomar uma decisão correta ao se prescrever seja de 95%, valor abaixo do considerado como limite da Espanha (30 000 euros/QALY), levando à conclusão que, neste intervalo de 95% de confiança, donepezila é uma estratégia custo-efetiva e, por definição, eficiente.

O objetivo deste estudo foi de avaliar o custo-efetividade do tratamento com a donepezila em pacientes com Doença de Alzheimer de leve a moderada. As informações avaliadas demonstram claramente a controvérsia que existe em relação a este tópico e ao fato que ainda não foi aprovado um consenso sobre a efetividade e o custo-efetividade da donepezila em pacientes com DA leve e moderada.

O modelo econômico desenvolvido neste estudo forneceu uma proporção custo-efetividade incremental para cada QALY avaliado.

A relação incremental de custo-efetividade para pacientes com DA leve recebendo tratamento com donepezila foi de 20 353 euros/QALY, é vantagem quando somente custos diretos com a saúde foram incluídos. Quando todos os pacientes iniciaram no estágio moderado da doença, a proporção incremental de custo-efetividade, incluindo somente custos diretos com a saúde, foi de 71 037 euros/QALY. Quando custos não diretos relacionados à saúde foram incluídos, o custo-efetividade foi de 37 547 euros/QALY. Este modelo demonstrou que o tratamento com a donepezila é custo-efetivo com a probabilidade de 95% para uma eficiência máxima de 25 000 euros/QALY. Índices superiores a 30 000 euros/QALY

já foram sugeridos como custo-efetivos em estudos prévios na Espanha.

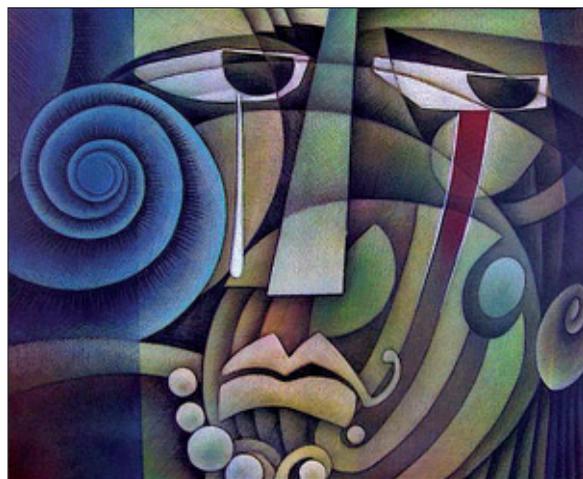
Uma revisão sistemática na literatura sobre efetividade e custo-efetividade foi realizada antes da construção deste modelo, sendo encontradas nove avaliações econômicas com donepezila em DA. Cinco delas baseadas em modelos de Markov. Todos os estudos demonstravam, em geral, uma redução de custos com benefícios aos pacientes em relação à demora da progressão da doença com a permanência de mais tempo nos estágios menos graves.

Por meio dos resultados obtidos pelo modelo desenhado, observou-se que o tratamento com donepezila é custo-efetivo, com probabilidade de 95% de eficiência máxima com um valor de 25 000 euros/QALY. Embora ainda existam questões a serem respondidas sobre o assunto, podemos concluir por este ensaio clínico que a donepezila é um medicamento com boa relação custo-efetividade para o tratamento da DA em pacientes com quadros leves.

 + Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/112009

Resultados de la combinación de tramadol y paracetamol en el tratamiento del dolor moderado a grave

Clinical Drug Investigation 30(10):711-738, 2010



Auckland, Nueva Zelanda

El dolor es una de las principales causas de morbilidad; según la *Association of the Study of Pain* es una «experiencia sensitiva desagradable asociada con posible daño tisular o que se describe en términos de dicho daño». El dolor crónico afectaría al 19% al 50% de la población, y esa cifra probablemente aumente en el grupo de adultos mayores dada la mayor frecuencia de comorbilidades como diabetes o artrosis, lo que implica la necesidad de fármacos con pocos efectos adversos y escasas interacciones farmacológicas.

Los autores de este artículo revisaron las propiedades farmacológicas, eficacia clínica y tolerabilidad de la combinación de un opiáceo atípico como el tramadol con paracetamol (T/P), en dosis de 37.5 y 325 mg, respectivamente.

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

El tramadol es un opiáceo analgésico atípico de acción central, agonista no selectivo de los receptores μ y, en menor medida, de los receptores κ . Se considera un opiáceo débil, ya que su afinidad por esos receptores es 10 y 6 000 veces menor que la de la codeína y la morfina, respectivamente. El tramadol también inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, por lo que actúa tanto sobre la transmisión como la percepción del dolor.

El tramadol es un compuesto racémico con dos enantiómeros que actúan sinérgicamente para la analgesia, y su metabolito, *O*-desmetil (M1), cuya afinidad por los receptores μ es 200 veces mayor que la del compuesto intacto. En los portadores de variantes genéticas del sistema enzimático citocromo P450 (CYP) 2D6, la respuesta al tramadol puede acentuarse y provocar depresión respiratoria. El fármaco no presenta efectos hemodinámicos significativos y tiene menor tendencia a producir estreñimiento.

El paracetamol es un derivado de la anilina, con propiedades analgésicas y antipiréticas, pero no antiinflamatorias. Se postula que su acción se produce a nivel central mediante mecanismos como inhibición de la síntesis de prostaglandinas, activación supraespinal de las vías serotoninérgicas descendentes, inhibición de la vía del óxido nítrico e interacción de sus metabolitos con el sistema canabinoide endógeno.

Su tolerancia a nivel gastrointestinal es mejor que la de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y no inhibe la agregación plaquetaria.

La combinación de dos agentes como tramadol y paracetamol, con mecanismos de acción complementarios y múltiples blancos terapéuticos, podría resultar más efectiva en el tratamiento de diversos tipos de dolor, lo que se ha demostrado en varios estudios *in vivo* y en voluntarios sanos.

Una sola dosis de T/P (37.5 mg/325 mg) afectó menos el grado de conciencia que una de codeína/paracetamol (30 mg/500 mg), la cual se asoció con reacciones visuales más lentas y con más somnolencia.

La asociación de T/P y agonistas-antagonistas opiáceos (por ejemplo, buprenorfina) puede promover un síndrome de abstinencia; con fármacos serotoninérgicos (por ejemplo, inhibidores de la monoaminoxidasa) aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, que si bien menor, también se ha relacionado con inhibidores de la recaptación de serotonina y triptófano. Su uso conjunto con otros opiáceos, benzodiazepinas o barbitúricos aumenta el riesgo de depresión respiratoria.

Luego de una dosis de T/P, ambos componentes se absorben rápidamente y ampliamente a nivel del intestino delgado, aunque el tramadol lo hace más lentamente; no se afecta por la administración concomitante de alimentos. La biodisponibilidad oral promedio de 100 mg de tramadol es de alrededor del 75% luego de una dosis, y del 90% luego de varias.

El volumen de distribución aparente del tramadol es aproximadamente de 204 l/kg, y su unión a proteínas plasmáticas de alrededor del 20%. En el caso del paracetamol, estas cifras serían 0.9 l/kg y 20%, respectivamente.

El tramadol se metaboliza a nivel hepático por la vía de *O*-desmetilación y *N*-desmetilación y conjugación con glucurónidos y sulfatos. En este proceso intervienen el CYP2D6, CYP3A4 y CYP2B6. La eliminación es principalmente renal, con aproximadamente 30% como droga intacta. Existen polimorfismos genéticos del CYP2D6 que determinan la presencia de metabolizadores lentos, que obtienen menos efecto analgésico y niveles de

M1 3 a 33 veces menores que los metabolizadores rápidos (comprenden el 10% al 5% de la población de raza blanca). El paracetamol también se metaboliza en el hígado mediante glucuronización y sulfonación; menos del 4% lo hace por las isoenzimas CYP a un intermediario activo, la *N*-acetilbenzoquinoneimina, que se detoxifica por glutatión y se elimina por orina conjugada con cisteína y ácido mercaptúrico. La eliminación del paracetamol es renal y dependiente de la dosis, con menos del 9% como droga intacta.

Se desaconseja el uso de T/P en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina [DCr] < 10 ml/min); en aquellos con deterioro moderado (DCr entre 10 y 60 ml/min) debe prolongarse el intervalo entre dosis. Lo mismo es válido para los casos de insuficiencia hepática. El intervalo entre dosis en los individuos > 75 años no debe ser inferior a 6 horas.

Se desaconseja el uso de T/P con inhibidores del CYP3A4 (ketoconazol, eritromicina) o inductores de otras enzimas (carbamazepina), por los efectos sobre el metabolismo.

La eficacia de la combinación fija de T/P se estudió en pacientes adultos con dolor moderado a grave luego de cirugías odontológicas, abdominales, ortopédicas y de mano, así como en casos de dolor musculoesquelético, neuropatía diabética periférica o migrañas.

En los estudios analizados se excluyeron a los pacientes que habían recibido previamente tramadol, T/P o hidrocodona/paracetamol (H/P) y, en general, tampoco se permitió el uso concomitante de otros analgésicos.

En tres estudios aleatorizados, a doble ciego se comparó la eficacia de T/P (37.5 mg/325 mg) frente a placebo u otro tratamiento, en pacientes con dolor moderado a grave dentro de las 5 horas de extracción de al menos dos terceros molares impactados y hueso asociado, o más de dos terceros molares en los que al menos uno hubiera requerido la extracción de hueso asociado. Se evaluaron el promedio del alivio completo del dolor (TOTPAR por sus siglas en inglés), la sumatoria de las diferencias en la intensidad del dolor (SPID) y la suma de TOTPAR y SPID (SPRID).

En comparaciones efectuadas con placebo, dos comprimidos de T/P o uno de H/P (10 mg/650 mg) fueron más efectivos que el placebo en la reducción de los puntajes de TOTPAR, SPID y SPRID. Hubo más alivio con dos comprimidos de T/P que con uno en todos los intervalos de tiempo evaluados, pero con uno, el alivio fue mayor en términos de TOTPAR y SPRID entre las 0 y 4 horas de administrado. Hubo menos pacientes con T/P que requirieron medicación de rescate y más que calificaron la combinación fija de T/P como «excelente», «muy buena» y «buena».

En comparaciones realizadas con tratamiento activo en cuanto a los efectos de dos comprimidos de T/P, uno de H/P y la combinación de codeína, paracetamol e ibuprofeno (C/P/I, 10 mg/250 mg/200 mg), no se observaron diferencias significativas en la eficacia analgésica y el tiempo de inicio de acción; dos comprimidos de T/P resultaron más efectivos que dos de tramadol.

Al comparar T/P (dos comprimidos) con H/P (un comprimido), la efectividad fue similar. En el caso de la comparación entre T/P (2 comprimidos) y C/I/P (2 comprimidos), estos últimos provocaron más beneficios en términos de los puntajes de TOTPAR y SPID entre las 4 y 6 horas, tal vez por el efecto antiinflamatorio del ibuprofeno. Hubo más pacientes con C/I/P que calificaron esa combinación como «buena» o «mejor».

Por último, T/P (2 comprimidos) fue mejor que el tramadol (2 comprimidos) en cuanto a la eficacia analgésica.

Se analizaron dos estudios aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo y tratamiento activo, que incluyeron pacientes sometidos a artroscopias de rodilla u hombro o a reparación de una hernia inguinal o ventral.

La efectividad analgésica de T/P y codeína y paracetamol (C/P) resultó similar, y ambas fueron mejores que el placebo.

Las incidencias de fracaso y abandono del tratamiento fueron mayores con T/P que con placebo, diferencia que no se detectó en la comparación con C/P.

Hubo más pacientes tratados con T/P que calificaron el tratamiento como «muy bueno» o «bueno»; en el caso de C/P y placebo, no se registraron diferencias. Los médicos privilegiaron T/P y C/P por encima del placebo.

Un estudio aleatorizado, a doble ciego y multicéntrico comparó T/P con tramadol (50 mg) en pacientes en el período posoperatorio de mano, y se vio que en general ambos tratamientos resultaron efectivos; hubo altos niveles de satisfacción en ambos grupos.

En dos metanálisis se evaluó la eficacia de T/P frente a la de tramadol, paracetamol e ibuprofeno, en el contexto del dolor luego de una cirugía odontológica. La eficacia analgésica fue mayor con T/P que con tramadol, pero similar a la del ibuprofeno; el número necesario para tratar (NNT) fue menor con T/P que con paracetamol y tramadol, pero similar al del ibuprofeno.

Dos estudios analizaron la eficacia de T/P en pacientes con dolor moderado a grave secundario a esguince de tobillo o lumbalgia subaguda. En los casos de esguince se comparó T/P con H/P (7.5 mg/650 mg) o placebo. En los pacientes con lumbalgia, con tramadol.

En el caso de esguince de tobillo, tanto T/P como H/P demostraron eficacia analgésica similar en términos de TOTPAR, SPID y SPRID, aunque en las primeras 4 horas fue mayor con T/P.

En los pacientes con lumbalgia subaguda, la eficacia analgésica obtenida fue similar con T/P y tramadol, así como la percepción de los pacientes y médicos.

La eficacia de T/P en el tratamiento de largo plazo de fibromialgia y lumbalgia crónica moderada a grave se evaluó en tres estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo. También se menciona otro referido a pacientes con lumbalgia crónica, artrosis, o ambos.

En los casos de lumbalgia crónica, con artrosis o sin ella, estudios controlados con placebo y de tres meses de duración demostraron que T/P era efectiva en los casos de lumbalgia crónica moderada a grave. También se vieron mejoras en los parámetros relacionados con la calidad de vida.

Otro estudio de un mes de duración, comparó T/P con la combinación de C/P sin que se detectaran diferencias entre ambos; este tuvo un período de extensión (abierto) con T/P, de 23 meses. Todos los pacientes evaluados mostraron mejoras en los puntajes de TOTPAR, SPID y SPRID, y alivio del dolor dentro de los 30 minutos de la primera dosis, que mejoró a las dos horas y se mantuvo durante otras seis. Los resultados a los 22 días y luego del período de extensión fueron similares, con buena percepción de la terapia por pacientes y médicos. Las dosis usadas en promedio fueron menores que las máximas recomendadas.

En cuanto a la fibromialgia, un tratamiento de 3 meses con T/P resultó más efectivo que el placebo en el alivio del dolor relacionado con esta afección. Se indicó una toma máxima de 8 comprimidos diarios. A los 3 meses, la frecuencia de abandono del tratamiento por falta de respuesta u otros motivos fue significativamente

menor con T/P que con placebo, y se señalaron puntajes más bajos en las escalas de dolor, menos sitios dolorosos a la palpación y mejoría en los parámetros de calidad de vida.

Tres estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, evaluaron la eficacia de T/P en pacientes con dolor moderado a grave secundario a artritis reumatoidea (AR) y artrosis crónica o reagudizada de cadera o rodilla, tratados previamente con AINE, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), medicaciones modificadoras de la enfermedad, o su combinación, durante ≥ 30 días. En la artrosis reagudizada se demostró la efectividad significativa del agregado de T/P durante 3 meses en el alivio del dolor y la mejora de la calidad de vida, incluso en personas ≥ 65 años con artrosis reagudizada.

En los casos de AR o artrosis, hubo mejoras significativas con el agregado de T/P y buena percepción del agente por pacientes y médicos.

La eficacia de T/P en la neuropatía diabética periférica (NDP) se evaluó en dos estudios aleatorizados abiertos, comparada con placebo u otro tratamiento. Se asignó a los pacientes a recibir T/P o placebo y T/P o gabapentina; T/P fue más efectiva que el placebo en el alivio del dolor, y similar a la gabapentina. También se observaron mejoras en la calidad de vida.

La eficacia de T/P en el tratamiento de las migrañas moderadas a graves se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, en el que se demostró una reducción tanto de la intensidad de los episodios, como de la fotofobia y fonofobia asociadas, en mayor medida que con el placebo. Sin embargo, la incidencia de náuseas asociadas con las migrañas no difirió.

El estudio ELZA (*Efficacy and safety of Zaldiar*) fue un extenso trabajo de observación, multicéntrico, prospectivo, abierto y no comparativo. Sus participantes tenían dolor moderado a grave, generalmente de origen musculoesquelético (artrosis, lumbalgia y radiculopatía). Se obtuvo alivio significativo del dolor, incluso en los sujetos ≥ 75 años; el 63.6% de los participantes calificaron ese alivio como importante, y el 13.8%, como completo (en aquellos ≥ 75 años, el porcentaje combinado fue del 66%).

La tolerabilidad tanto de dosis únicas como múltiples de T/P, fue buena en los casos de dolor moderado a grave con hasta 2 años de tratamiento.

No se informaron eventos adversos (EA) serios o defunciones relacionadas con los fármacos, salvo un caso de dolor torácico con náuseas y vómitos que se resolvió con la interrupción del tratamiento, y un episodio convulsivo. Los abandonos de tratamiento por EA se observaron en $< 1\%$ de quienes recibieron una dosis única y en el 5.2% al 28.1% de los que lo tomaron durante ≤ 2 años.

En $> 10\%$ de los pacientes se informaron náuseas, mareos y somnolencia en relación con T/P. Otros EA en los sujetos tratados por hasta 3 meses fueron vómitos, constipación, cefaleas y sequedad de boca (11.9%).

En los tratamientos de largo plazo (2 años), fueron más frecuentes náuseas, mareos, somnolencia, cefaleas y constipación. En todos los casos fueron leves a moderados.

Se detectaron más EA con T/P que con placebo, especialmente náuseas, mareos y vómitos. Por otro lado, el riesgo de presentar náuseas y vómitos fue menor con paracetamol (650 mg) o ibuprofeno (400 mg) que con placebo.



En los individuos tratados por menos de 3 meses, los EA más fueron náuseas, mareos, somnolencia, cefaleas, constipación y prurito.

Los EA fueron menos frecuentes cuando la dosis de T/P se aumentó de forma paulatina.

Los EA fueron menos frecuentes con T/P que con tramadol en quienes recibieron dosis múltiples, pero no hubo diferencias con dosis únicas. En cuanto al tipo de EA, salvo las náuseas y los mareos que fueron menos frecuentes con T/P, no se describieron diferencias en su incidencia.

La frecuencia de EA fue mayor con H/P que con T/P en los sujetos tratados con una sola dosis, pero mayor con H/P en el caso de dosis múltiples. La tasa de abandono por EA fue similar en ambos grupos. En los que recibieron una dosis de medicación, las náuseas y vómitos fueron más comunes con H/P, pero no hubo diferencias en los tratamientos múltiples.

Las únicas diferencias entre la frecuencia de EA con T/P y C/P se refirieron a la constipación y los vómitos, que fueron menos frecuentes con T/P.

En relación con C/VP o con gabapentín, no se señalaron diferencias significativas en términos de frecuencia de EA.

La tolerancia de T/P resultó satisfactoria en la mayoría de los estudios; en el ELZA, esto se vio incluso en los pacientes ≥ 75 años. En un estudio francés de seguimiento, se señaló que la frecuencia de EA con T/P fue cuatro veces mayor que con C/P, aunque este trabajo fue cuestionado por presentar diversas limitaciones.

El preparado de T/P está aprobado en la Unión Europea y en los Estados Unidos para el tratamiento sintomático del dolor moderado a grave. Se presenta en comprimidos recubiertos o efervescentes. Las dosis deben ajustarse en función de la intensidad del dolor y la respuesta del paciente. Se indican inicialmente dos comprimidos, y luego se agregan, de acuerdo con la necesidad, hasta un máximo de ocho por día, con intervalos de al menos 6 horas. Se desaconseja su uso en menores de 12 años o en pacientes con insuficiencia respiratoria, renal o hepática graves.

En casos de insuficiencia renal o hepática moderadas, las dosis pueden administrarse cada 12 horas, bajo supervisión estricta.

No se recomienda su asociación con inductores enzimáticos como la carbamazepina, y está contraindicado en los pacientes tratados con IMAO, epilepsia no controlada, intoxicación aguda o hipersensibilidad al tramadol, al paracetamol o sus excipientes. La sobredosis de paracetamol puede causar daño hepático, mientras que el tramadol puede provocar síndrome de abstinencia; la aparición de dependencia es rara.

Existen diversas recomendaciones para el tratamiento del dolor no neoplásico, entre ellas las elaboradas por la Organización Mundial de la Salud, que comprenden tres etapas. La primera incluye analgésicos no opiáceos, con fármacos adyuvantes o no; la segunda, el agregado de un opiáceo débil, como codeína; y la tercera, el de un opiáceo fuerte, como morfina.

El dolor muchas veces se trata de forma insuficiente, por falta de adhesión al tratamiento o por temor a los EA de los diversos fármacos utilizados. Una alternativa para lograr buenos resultados analgésicos es usar terapias combinadas, en preparados individuales o combinaciones fijas. Estos últimos pueden favorecer la adhesión al tratamiento por su mayor facilidad posológica. Existen diversas combinaciones fijas con un opiáceo débil y paracetamol; entre ellas, T/P (37.5 mg/325 mg) está aprobada para su uso en casos de dolor agudo o crónico

moderado a grave. Su acción es rápida y prolongada, ya que el paracetamol se absorbe antes y provee analgesia inicial, y el tramadol, con una vida media más prolongada, provee analgesia más duradera.

Su efectividad, tanto en tratamientos breves como crónicos, se demostró en diversos estudios en casos de dolor posoperatorio, musculoesquelético, lumbalgia, fibromialgia, AR, artrosis, NDP y migraña. El efecto analgésico es similar al de otras combinaciones fijas como H/P, C/VP y C/P. Las dosis únicas o múltiples de T/P resultaron mejores que las de paracetamol, iguales o mejores que las de tramadol, e iguales que las de ibuprofeno.

Su tolerabilidad demostró ser aceptable incluso en pacientes ≥ 75 años. Los EA más frecuentes fueron náuseas, mareos y somnolencia.

Los autores concluyen señalando que T/P es una opción atractiva con eficacia analgésica y buena tolerabilidad, con una baja incidencia de EA y comodidad posológica, lo que promueve la adhesión al tratamiento, de suma importancia en los casos crónicos.

 Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/117528

Confirman la utilidad de la pregabalina para reducir el uso de benzodiazepinas

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 107(5):883-886, Nov 2010



Trondheim, Noruega

La pregabalina y el gabapentín son compuestos derivados del ácido gamma aminobutírico (GABA) y comparten efectos antiepilépticos, analgésicos y ansiolíticos. En Noruega, ambas drogas están aprobadas para el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático. Además, la pregabalina está aprobada para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

A pesar de su estructura química similar al GABA, la pregabalina y el gabapentín no tienen efectos gabaérgicos. Ambos fármacos inhiben la actividad de la subunidad alfa²-delta de los canales de calcio presinápticos dependientes del voltaje y provocan así una disminución del influjo de calcio en respuesta a los potenciales de acción, disminuyendo la liberación de varios neurotransmisores excitatorios, incluso el glutamato.

A pesar de sus propiedades farmacológicas, la similitud estructural de ambos compuestos con el GABA ha

suscitado preocupación por el posible potencial de abuso y dependencia. La *American Drug Enforcement Administration* clasificó la pregabalina como sustancia controlada de clase V.

Clínicamente, existe la necesidad de disponer de ansiolíticos de bajo potencial adictivo. En esta línea, la pregabalina podría ser utilizada como un sustituto seguro para las benzodiazepinas. Además, existe información que indica que el gabapentín podría ser útil para reducir el consumo y la compulsión (*craving*) en pacientes con dependencia al alcohol. Asimismo, una descripción de casos sugirió que la pregabalina sería adecuada para el tratamiento del síndrome de abstinencia a las benzodiazepinas.

El objetivo del presente estudio fue determinar si la administración de pregabalina reduce el consumo de benzodiazepinas mediante la investigación de las prescripciones para cada paciente individual. El gabapentín se usó como fármaco comparador.

La información fue recolectada de la *Norwegian Prescription Database*, que incluyó datos de las prescripciones de fármacos expendidos en farmacias de todo el país. Se estudiaron todos los sujetos de 18 a 69 años a los que se vendió al menos una vez pregabalina o gabapentín en el período comprendido entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2007.

Los individuos fueron divididos en distintos grupos: el primero, conformado por pacientes con trastornos psiquiátricos; el segundo, con pacientes epilépticos; el tercero, con individuos con dolor neuropático y, el cuarto, con sujetos que no cumplieran ninguno de los criterios anteriores (consumidores no específicos).

La tasa de prevalencia de consumo para cada sustancia (número de usuarios cada 100 habitantes) se calculó con datos provenientes del censo poblacional.

Para estudiar el impacto del inicio de la terapéutica con pregabalina o gabapentín sobre el consumo de benzodiazepinas se identificaron los usuarios nuevos, es decir, aquellos sujetos que comenzaron a utilizar pregabalina ($n = 12\ 704$) o gabapentín ($n = 3\ 603$) entre enero de 2005 y junio de 2007 y que recibieron al menos 2 prescripciones durante ese período. Se cuantificó la cantidad de benzodiazepinas dispensadas durante los 182 días previos o posteriores a la primera prescripción de pregabalina o gabapentín.

Durante el período de observación, 27 932 individuos, con edades comprendidas entre los 18 y 69 años, recibieron al menos una prescripción de pregabalina y 13 900 fueron asignados al menos a una prescripción de gabapentín. La edad promedio de los usuarios de pregabalina fue de 50 años; el 58% eran mujeres. La distribución por sexo y edad fue similar para el gabapentín.

Entre los sujetos que consumían benzodiazepinas antes de recibir la prescripción de pregabalina o gabapentín, el 70% continuaron recibiendo benzodiazepinas en todos los grupos. Del total de individuos que no utilizaban benzodiazepinas antes de la prescripción de pregabalina o gabapentín, la proporción de sujetos que comenzó a consumir benzodiazepinas fue del 14% a 21% para todos los grupos.

La dosis promedio de benzodiazepinas, antes de comenzar el tratamiento con pregabalina o gabapentín, fue 5 a 10 veces menor en los sujetos que abandonaron las benzodiazepinas respecto de aquellos que continuaron consumiendo benzodiazepinas.

En el grupo de pacientes psiquiátricos que utilizaban benzodiazepinas y comenzaron a recibir pregabalina, se observó una reducción promedio del 48% en el consumo

de benzodiazepinas en el período de 6 meses luego de iniciar el tratamiento con pregabalina. También se halló una disminución en el consumo de benzodiazepinas en el grupo de consumidores inespecíficos de pregabalina.

Los autores señalan que en este estudio demostraron que luego de iniciar el tratamiento con pregabalina o gabapentín, el 15% a 29% de los sujetos estudiados abandonaron el consumo de benzodiazepinas. Este grupo recibía, en promedio, menos dosis de benzodiazepinas que los que continuaron el consumo, lo que indica que es más fácil el abandono de las dosis menores de benzodiazepinas. En el grupo que continuó consumiendo benzodiazepinas, aquellos con trastornos psiquiátricos que comenzaron a recibir pregabalina redujeron el consumo de benzodiazepinas en un 48%, en tanto que los consumidores no específicos lo redujeron un 39%. En los grupos restantes, la disminución del consumo de benzodiazepinas fue menor.

Una interpretación posible señala que la pregabalina, pero no el gabapentín, permitiría reducir las dosis de benzodiazepinas en pacientes con trastornos de ansiedad, como lo han indicado otros autores en estudios previos.

Los investigadores señalan algunas limitaciones del estudio: por ejemplo, que la base de datos utilizada no incluyó los fármacos administrados en individuos hospitalizados y que la información respecto de los diagnósticos o la gravedad de los trastornos tampoco estuvo disponible. Por otro lado, no se conocen datos acerca de si la medicación dispensada fue usada o no; algunas veces, el uso puede haber sido esporádico.

Una de las ventajas que mencionan fue incluir las drogas expendidas y no sólo las prescritas, tanto por médicos generalistas como por especialistas. Por otro lado, el estudio aportó información específica en relación con el sexo y la edad de toda la población noruega.

Los autores concluyen que los beneficios del uso de pregabalina o gabapentín para reducir el uso de benzodiazepinas deberían ser sopesados en relación con el potencial de abuso para estas drogas, que permanece en duda.



Información adicional en

www.siic.salud.com/dato/resiic.php/118408



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

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



Eventos auspiciados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

■ Jornadas 2011 de actualización en atención farmacéutica al paciente con patologías víricas

11 al 13 de mayo de 2011

Madrid, España

sefh@sefh.es

www.sefh.es/



■ IFCC-WorldLab and EuroMedLab Berlin 2011

15 al 19 de mayo de 2011

Berlín, Alemania

info@berlin2011.org

www.berlin2011.org/

www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09625001

■ 21th International Congress of the Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

15 al 20 de mayo de 2011

Berlín, Alemania

info@berlin2011.org

www.berlin2011.org

■ III Simposio Internacional de Medicina de Emergencias

26 al 27 de mayo de 2011

Buenos Aires, Argentina

amp@ampcongresos.com.ar

www.emergencias.org.ar/

■ Farmacología Aplicada a la Anestesia 2011

26 al 28 de mayo de 2011

Santiago de Chile, Chile

secretaria@pharmanesthesia2011.com

www.pharmanesthesia2011.com/es/index.php

■ XI Congreso Nacional de Virología

29 de mayo al 1 de junio de 2011

Granada, España

v_arrayanes@infonegocio.com

www.ipb.csic.es/xicongresosev/

■ 3rd PharmSciFair (Pharmaceutical Sciences Fair and Exhibition) 2011

13 al 17 de junio de 2011

Praga, República Checa

secretariat@eufeps.org

www.pharmscifair.org

■ Chemspec 2011 Europe - The Fine and Speciality Chemicals Connection

15 al 16 de junio de 2011

Ginebra, Suiza

www.chemspecevents.com/europe/index.php

■ 10th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics

26 al 29 de junio de 2011

Budapest, Hungría

www.eacpt.org/

■ Congreso Colombiano de Enfermedades Infecciosas

17 al 20 de julio de 2011

Medellín, Colombia

xcongreso@acin.org

www.xcongresoacin.com/

■ WATOC 2011 - Ninth Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists

17 al 22 de julio de 2011

Santiago de Compostela, España

watoc2011@uam.es

www.watoc2011.com/

■ 24th European College of Neuropsychopharmacology Congress

3 al 7 de septiembre de 2011

París, Francia

organisingsecretariat@ecnp2011.eu

www.ecnp.eu/emc.asp

■ FIP 2011. 71th International Congress of International Pharmaceutical Federation

3 al 8 de septiembre de 2011

Hyderabad, India

congress@fip.org <congress@fip.org>

www.fip.org/hyderabad2011

■ XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología

3 al 7 de octubre de 2011

Málaga, España

www.socesfar.com

■ 56 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

18 al 21 de octubre de 2011

Santiago de Compostela, España

congresos@provalentia.com

www.sefh.es

www.siicsalud.com/scripts/congresos.php/cc031204

■ 19 Colloquium Cochrane

19 al 22 de octubre de 2011

Madrid, España

colloquium@cochrane.es

colloquium.cochrane.org/es

■ 2011 Congreso Nacional de Laboratorio Clínico

10 al 12 de noviembre de 2011

Málaga, España

labclin2011@pacifico-meetings.com

www.labclin2011.es/



■ 6th European Congress of Pharmacology

17 al 20 de julio de 2012

Granada, España

www.epar2012.org/

cochrane@cochrane.es

www.cochrane.es

www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11126000