

Confirman la utilidad de la quimioterapia específica en la enfermedad de Chagas crónica



Victor Velesvillia, «Empezar», técnica mixta, 2009.

«Se demostró la eficacia del tratamiento específico en el 45.5% de los pacientes tratados, por su negativización parasitológica y serológica convencional persistente, acompañada de un efecto preventivo en la evolución del daño miocárdico.»

Diana L. Fabbro, Columnista Experta de SIIC, Santa Fe, Argentina

Expertos invitados

Artículos originales

Confirman la utilidad de la quimioterapia específica en la enfermedad de Chagas crónica

Diana L. Fabbro, Columnista Experta de SIIC, Santa Fe, Argentina. Pág. 1

El diclofenac en comprimidos masticables es eficaz y bien tolerado por los pacientes gastrolábiles

Félix Rotolo, Columnista Experto de SIIC, Buenos Aires, Argentina. Pág. 4

Novedades seleccionadas

Eficácia do parecoxibe para tratamento da dor no pós-operatório da artroplastia de joelho

Journal of the Medical Association of Thailand. Pág. 8

Papel das insulinas bifásicas no tratamento dos pacientes com diabetes tipo 2 na prática clínica

Advances in Therapy. Pág. 9

Evalúan cuál es el mejor tratamiento antiagregante plaquetario

American Journal of Cardiovascular Drugs. Pág. 11

La administración diaria de tadalafilo es un tratamiento confiable para la disfunción eréctil

International Journal of Impotence Research. Pág. 12

La ingesta de vitamina B disminuye el riesgo de cáncer de pulmón

JAMA. Pág. 13

Eficácia e segurança da venlafaxina de liberação prolongada em pacientes com síndrome do pânico

Journal of Clinical Psychiatry. Pág. 15

El papel del dexlansoprazol de liberación modificada en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Drugs. Pág. 17

Resultados del uso de solifenacina en la vejiga hiperactiva

Archivos Españoles de Urología. Pág. 19

A insulina detemir, diferente das outras insulinas, não está associada a ganho de peso

Diabetes, Obesity and Metabolism. Pág. 21

O uso do decanoato de zuclopentixol em comparação ao uso de outros antipsicóticos de depósito

Cochrane Database of Systematic Reviews. Pág. 23

Utilidad del citalopram en pacientes esquizofrénicos con tendencia suicida

Journal of Clinical Psychiatry. Pág. 24

Comparan los efectos del gemfibrozil y el fenofibrato sobre las propiedades farmacocinéticas de la atorvastatina

Journal of Clinical Pharmacology. Pág. 26



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.siicsalud.com/main/siiconsu.htm>
Eliás N. Abdala, Miguel Aieavato, 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 Duhart, Miguel Falasco, Germán
Falke, Pedro Figuera Casas¹, Jorge García
Badaracco¹, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael
Hurtado, León Jaimovich, Antonio Lorusso,
Néstor P. Marchant, Olinio 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. Pilheu¹, 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. 9 - Víctor Tajés Martins, «Tarde de otoño»,
acrílico sobre tela, 2009; pág. 11 - Adolfo
Vásquez Rocca, «Historia de la clínica», óleo
sobre tela, 2009; pág. 13 - Ruben Maya,
«De tu luz mi luz» resina iluminada, 2006;
pág. 15 - Denis Nuñez Rodríguez, «Si no fuera
por los aplausos gritaría», óleo sobre tela, 2009;
pág. 17 - Vicente Martí Solar, «Visión anatómica
3», digital sobre papel, 2010; pág. 19 - Italo
Contador Díaz, «Baño», acrílico sobre tela,
2007; pág. 21 - Gabriel Berlusconi, «La vaca»,
acrílico y lápiz de color sobre tela, 2009;
pág. 23 Arturo Rivera, «El frasquito», temple
sobre papel, 2001; pág. 24 - Marcel Caram
Marcarambr, «Equilibristas», arte digital.

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.siicsalud.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,
expresamente invitados.

Confirman la utilidad de la quimioterapia específica en la enfermedad de Chagas crónica



Diana L. Fabbro, Columnista Experta de SIIC
Docente-Investigador, Centro de Investigaciones
sobre Endemias Nacionales, Universidad Nacional
del Litoral, Santa Fe, Argentina

María Laura Bizai, Bioquímica, Universidad
Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina

Mirtha Leonor Streiger, Lic. en Química,
Especialista en Salud Pública y Administración
Hospitalaria, Universidad Nacional del Litoral,
Santa Fe, Argentina

Mónica Lilian del Barco, Facultad de Bioquímica y Ciencias
Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina
Norberto Alejandro Amicone, Médico, Universidad Nacional
del Litoral, Santa Fe, Argentina

Enrique Daniel Arias, Médico Cirujano, especialidad
Cardiología, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe,
Argentina

Abstract

The evaluation of trypanocide treatment in chronic chagasic adults requires long-term follow-up studies. One hundred and twelve asymptomatic chronic adults infected with T. cruzi living in Santa Fe city were followed up for an average period of 23 years using parasitological, serological, and clinical studies. Fifty-five of these patients underwent specific antiparasitic treatment (27 with nifurtimox; 28 with benznidazole) and 57 remained untreated. The efficacy of the treatment was shown in 45.5% of treated patients by the persistent parasitological and conventional serological negativization, along with a preventive effect in the development of myocardial damage. In this group, another 23.6% of infected adults presented questionable serology or complete negative seroconversion in their last check up. They will probably be part of the «cured» patients group in the next few years. It was observed that in the infected adults who did not receive specific treatment, the conventional serology always remained positive and the development of electrocardiographic disturbances attributable to chronic Chagas myocardialopathy was 5 times as high as the one observed in the treated patients.

Key words: Chagas disease, treatment, following



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

Cien años atrás (1909) Carlos Chagas identificaba y describía la infección provocada por un parásito unicelular que denominó *Trypanosoma cruzi*. Esta infección parasitaria, conocida como enfermedad de Chagas, es endémica en muchos países latinoamericanos. Estimaciones recientes indican que al menos 8 a 10 millones de personas padecen la infección crónica (PAHO/WHO 2006).¹

La enfermedad de Chagas tiene una fase aguda (30 a 60 días post-infección), con escasos síntomas y baja mortalidad. Superado este período, en ausencia de tratamiento tripanocida el paciente ingresa en el período crónico latente, estado sub-

Resumen

La evaluación del tratamiento tripanocida en adultos con enfermedad de Chagas crónica requiere estudios de seguimiento muy prolongados. Ciento doce adultos con infección crónica por *T. cruzi*, asintomáticos, residentes en la ciudad de Santa Fe, fueron evaluados durante 23 años en promedio mediante estudios parasitológicos, serológicos y clínicos. De ellos, 55 fueron tratados (27 con nifurtimox y 28 con benznidazol) y 57 permanecieron sin tratar. Se demostró la eficacia del tratamiento específico en el 45.5% de los pacientes tratados, por su negativización parasitológica y serológica convencional persistente, acompañada de un efecto preventivo en la evolución del daño miocárdico. En este grupo tratado, otro 23.6% de los infectados presentaron serología dudosa o seroconversión negativa completa en el último control. Estos probablemente se incorporen en los próximos años al grupo de pacientes «curados». En los infectados que no recibieron tratamiento específico se observó que la serología convencional permaneció siempre positiva y que las alteraciones electrocardiográficas compatibles con miocardiopatía chagásica crónica fueron 5 veces mayores que la que presentó el grupo de pacientes tratados.

Palabras clave: enfermedad de Chagas, tratamiento, seguimiento

clínico de duración variable, en general muy prolongado en años, que puede extenderse durante toda la vida. La miocardiopatía crónica es la manifestación más importante de la enfermedad de Chagas. También puede provocar otras alteraciones orgánicas tales como megacolon o megaesófago. Estas patologías se presentan en el 20% al 30% de los enfermos con infección crónica, con diferentes niveles de gravedad.

Las alteraciones cardíacas incluyen anomalías del sistema de conducción intraventricular, arritmias ventriculares, disfunción del nódulo sinusal, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca y aneurisma ventricular.^{2,3} Las causas más frecuentes de muerte en estos pacientes son insuficiencia cardíaca y muerte súbita.^{4,5}

Los mecanismos por los cuales algunos pacientes enferman no son completamente conocidos. Para explicar la fisiopatogenia de la enfermedad de Chagas crónica, se propusieron diferentes hi-

Recepción: 29/3/2010 - Aprobación: 18/5/2010

Primera edición, www.siicsalud.com: 28/6/2010

Enviar correspondencia a: Diana L. Fabbro, Universidad Nacional
del Litoral, 3000, Santa Fe, Argentina
dfabbro@fbcb.unl.edu.ar

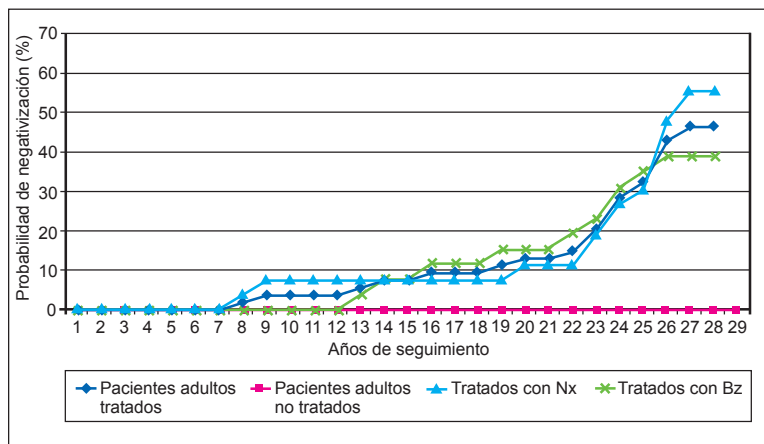


Figura 1. Probabilidad de seroconversión negativa de infectados chagásicos crónicos tratados (nifurtimox o benznidazol) y no tratados.

pótesis: mecanismos autoinmunes,^{6,7} la acción directa del parásito y la hipótesis mixta. El planteo de la persistencia de mecanismos autoinmunes, que no podrían ser desactivados con la desparasitación, fue motivo para desaconsejar el tratamiento en los enfermos con infección crónica.^{8,9}

En las últimas décadas, estudios clínicos y experimentales señalaron la importancia de la presencia de *T. cruzi* y de la respuesta inmune inducida por el parásito en el daño miocárdico.¹⁰⁻¹⁵

El nifurtimox y el benznidazol son las únicas drogas tripanocidas de uso clínico aceptadas. No son completamente inocuas para el paciente^{16,17} y hay cepas de *T. cruzi* resistentes.¹⁷⁻¹⁹ A pesar de los avances en el conocimiento de la biología del *T. cruzi*, no se han desarrollado nuevas drogas.

La efectividad de estos fármacos fue evaluada por diferentes investigadores.²⁰⁻³³ Los resultados obtenidos de estas experiencias varían de acuerdo con la edad y el área geográfica del infectado, así como con la dosis y el tiempo de administración del tratamiento.

Se acepta que el nifurtimox y el benznidazol son eficaces en la mayoría de los infectados en la fase aguda de la infección chagásica. Por lo tanto, el tratamiento antiparasitario específico debe ser suministrado en todos los casos de infección reciente, contraída por cualquiera de las vías de transmisión, independientemente de la edad, y en la infección congénita, hasta los 3 años de edad.^{29,30} En estos casos se consigue eliminar la parasitemia y los anticuerpos anti-*T. cruzi*, parámetros establecidos como criterios de cura.³⁴

Los pacientes inmunocomprometidos con signos clínicos de reactivación de la infección también deben recibir tratamiento tripanocida, siempre bajo estrecha supervisión.³⁵ Además, se demostró que en los niños menores de 14 años con infección crónica la terapia específica logra la negativización de la serología convencional en un tiempo promedio entre 3 y 8 años, según la edad a la que se inicia el tratamiento, y en un porcentaje mayor del 50%.³¹

No hay consenso respecto del tratamiento antiparasitario específico en adultos con infección crónica. La ausencia de métodos parasitológicos sensibles, la persistencia de anticuerpos anti-*T. cruzi* varios años postratamiento, sumado a la lenta evolución de la miocardiopatía chagásica, obligan a realizar seguimientos muy prolongados para evaluar la eficacia de la terapia tripanocida en sujetos con infección crónica.

Se presentan aquí datos actualizados de un estudio no aleatorizado, publicado en 2007.²⁶ En él se había observado que el 37% de los adultos con infección crónica asintomática que recibieron tratamiento presentaron seroconversión negativa persistente en un tiempo promedio de 16 años. Además se registró un efecto protector, ya que las alteraciones electrocardiográficas compatibles con miocardiopatía

chagásica se presentaron en 3.7% de los tratados y 15.8% de los infectados que no recibieron tratamiento y permanecieron con serología reactiva.

Tres años después del estudio citado, con 23 años de seguimiento promedio, se continuó con el control serológico y clínico de 112 pacientes con infección crónica inicialmente asintomáticos, de los cuales 55 recibieron tratamiento tripanocida (27 con nifurtimox y 28 con benznidazol) y 57 permanecieron sin tratar. Ambos grupos fueron comparables en edad y tiempo de seguimiento.

Los criterios de inclusión fueron: presentar serología convencional para *T. cruzi* reactiva para todas las pruebas (hemoaglutinación indirecta, aglutinación directa con 2-ME, inmunofluorescencia indirecta y ELISA); tener entre 17 y 46 años; no presentar signos ni síntomas de miocardiopatía chagásica crónica con ECG y radiografía de tórax normales, y tener residencia estable en la ciudad de Santa Fe, Argentina.

Se dio prioridad para recibir tratamiento etiológico a los pacientes con parasitemia demostrable por xenodiagnóstico. Las dosis y el tiempo de administración fueron de 8-10 mg/kg/día de nifurtimox durante 45 a 60 días o 5 mg/kg/día de benznidazol durante 30 días.

Los efectos colaterales se observaron en 32% de los pacientes tratados con nifurtimox y en 27% de los que recibieron benznidazol. No hubo diferencias significativas, respecto de la intolerancia, entre ambas drogas $p = 0.6843$. Entre los tratados con benznidazol, la manifestación más frecuente fue el eritema maculopapuloso; mientras que entre quienes recibieron nifurtimox los trastornos digestivos fueron el efecto adverso más frecuente. Ninguno de ellos fue grave.

Los estudios parasitológicos postratamiento fueron 100% negativos, con un promedio de 3 xenodiagnósticos por paciente, mientras en los infectados no tratados se demostró parasitemia en el 26.5%.

En los infectados que recibieron tratamiento la evolución de los anticuerpos anti-*T. cruzi*, evaluada por serología convencional, fue la siguiente: 45.5% presentó negativización serológica persistente (todas las pruebas negativas en los últimos dos o más controles anuales o bianuales sucesivos) (14 pacientes tratados con nifurtimox y 11 con benznidazol); en 23.6% se registró una caída significativa de títulos, con reactividad en el valor de corte (1/32) para alguna de las pruebas serológicas y por debajo del mismo en otros, o bien todas las pruebas negativas sólo en el último control (6 con nifurtimox y 7 con benznidazol), y el 30.9% restante permaneció con serología reactiva (7 tratados con nifurtimox y 10 con benznidazol). En el grupo control, no tratado, la serología se mantuvo positiva en la totalidad de los pacientes.

Dentro del grupo de infectados tratados que permanecieron con anticuerpos anti-*T. cruzi*, el 30% tuvo un seguimiento más prolongado (promedio de 24 años) y el 70% restante sólo de 18 años.

En la Figura 1 (curvas de Kaplan-Meier) se observa que la probabilidad de seroconversión negativa global para el grupo que recibió tratamiento antiparasitario específico fue del 46% (55% en los tratados con nifurtimox y 39% en los que recibieron benznidazol), siendo nula para el grupo no tratado. Al comparar las curvas con la prueba de *log-rank*, las tasas de negativización serológica entre los pacientes tratados y no tratados presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.005$), pero no según la droga utilizada ($p = 0.7010$).

La mediana de los tiempos de negativización de la serología convencional para los tratados con nifurtimox y benznidazol

dazol fue de 25 y 22 años, respectivamente. No se hallaron diferencias significativas entre la distribución del tiempo de negativización según la droga empleada (prueba de Mann-Whitney, $p = 0.11$).

Respecto de la evolución clínica de los pacientes, la presencia de enfermedades asociadas como hipertensión, diabetes u obesidad, así como la presencia de alteraciones en el electrocardiograma a la edad de 50 años o más, fueron similares en ambos grupos, tratados y no tratados.

En cuanto a las alteraciones electrocardiográficas atribuibles a miocardiopatía chagásica crónica, se registraron sólo en 3.64% (2/55) de los que recibieron tratamiento y en 17.54% (10/57) de los infectados que no fueron tratados. Las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Es importante destacar que estos resultados se obtuvieron administrando el tratamiento con benznidazol durante 30 días. Se podría especular que la negativización de la serología convencional para Chagas se habría producido en un porcentaje mayor de pacientes si el tratamiento se hubiera

realizado por 60 días. No obstante, otros investigadores describieron efectos adversos graves, como polineuritis, después del día 45 de tratamiento con esta droga.^{22,36,37}

A pesar de que éste no es un ensayo clínico aleatorizado y la muestra es pequeña, aporta al conocimiento de una situación clínica real por el prolongado tiempo de seguimiento.

Se señalan así los beneficios del tratamiento tripanocida en los individuos con infección crónica: por un lado, el elevado porcentaje de seroconversión negativa persistente (45.5%); a ello se suma el 23.6% que presentó serología convencional dudosa o negativa en el último control, y que probablemente en los próximos años se incorpore al grupo de pacientes «curados». Por otra parte, es de destacar que la incidencia de miocardiopatía chagásica crónica fue 5 veces inferior a la observada en los pacientes que no fueron tratados y mantuvieron sus anticuerpos anti-*T. cruzi*.

Este trabajo corrobora la importancia de la persistencia del parásito en la evolución de las lesiones cardíacas, tal como se observó en otras investigaciones clínicas y experimentales.^{38,39}

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. PAHO-WHO 2006. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. OPS/HDM/CD/425-06, 2006.
2. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease. *Curr Probl Cardiol* 20:825-924, 1995.
3. Rassi A Jr, Rassi SG, Little WC. Chagas' heart disease. *Clin Cardiol* 23:883-889, 2000.
4. Manzullo EC, Chuit R. Risk of death due to chronic chagasic cardiopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94:317-320, 1999.
5. Rassi A Jr, Rassi SG. Sudden death in Chagas disease. *Arq Bras Cardiol* 76:75-96, 2001.
6. Engman D, Leon J. Pathogenesis of Chagas heart disease: role of autoimmunity. *Acta Trop* 81:123-132, 2002.
7. Cunha-Neto E, Bilate A, Hyland K, Fonseca S, Kalil J, Engman D. Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: A case for molecular mimicry. *Autoimmunity* 39:41-54, 2006.
8. Laguens R, Cabeza Meckert P, Vigliano C. Patogenia de la miocarditis chagásica crónica humana. *Medicina (Bs. As.)* 59:63-68, 1999.
9. Rodrigues Coura J, Castro SL. A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97:3-24, 2002.
10. Tarleton RL, Zhang L. Chagas Disease Etiology. Autoimmunity or parasite persistence? *Parasitol Today* 15:94-99, 1999.
11. Bellotti G, Bocchi EA, Moraes AV. In vivo detection of Trypanosoma cruzi antigens in hearts of patients with chronic Chagas' heart disease. *Am Heart J* 131:301-307, 1996.
12. Brandariz S, Schijman A, Vigliano C, Viotti R, Levin MJ. Role of parasites in the pathogenesis of Chagas' cardiomyopathy. *Lancet* 347:914, 1996.
13. Kierszenbaum F. Mechanisms of pathogenesis in Chagas disease. *Acta Parasitol* 52:1-12, 2007.
14. Bonney KM, Engman DM. Chagas heart disease pathogenesis: one mechanism or many? *Curr Mol Med* 8:510-518, 2008.
15. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto J. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104:152-158, 2009.
16. Castro J, Toranzo ED. Toxic effects of nifurtimox and benznidazole. Two drugs used against American trypanosomiasis (Chagas' disease). *Biomed Environ Sci* 1:19-33, 1988.
17. Stoppani A. Quimioterapia de la enfermedad de Chagas. *Medicina (Bs. As.)* 59:147-165, 1999.
18. Filardi LS, Brener Z. Susceptibility and natural resistance of Trypanosoma cruzi strains to drugs used clinically in Chagas disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 81:755-759, 1987.
19. Campos RF, Guerreiro ML, Sobral K, Lima R, Andrade SG. Response to chemotherapy with benznidazole of clones isolates from the 21SF strain of Trypanosoma cruzi (biotype Type II, Trypanosoma cruzi II). *Rev Soc Bras Med Trop* 38:142-146, 2005.
20. Andrade ALS, Zicker F, Oliveira RM, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early Trypanosoma cruzi infection. *Lancet* 348:1407-1413, 1996.
21. Barclay CA, Cerisola JA, Lugones H, Ledesma O, Silva L, Bouzo G. Aspectos farmacológicos y resultados terapéuticos del benznidazol en el tratamiento de la infección chagásica. *Prensa Med Argent* 65:239-244, 1978.
22. Cançado JR. Long term evaluation of etiologic treatment of Chagas disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 44:1-21, 2002.
23. Cerisola JA. Chemotherapy of Chagas infections in man. *Scientific Publication Pan Am Health Org* N° 347, 1977.
24. Estani SS, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yamposis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 59:526-529, 1998.
25. Fabbro D, Arias E, Streiger M, et al. Evolutionary behavior towards cardiomyopathy of treated (nifurtimox or benznidazole) and untreated chronic chagasic patients. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 42:99-109, 2000.
26. Fabbro D, Streiger M, Arias E, Bizai M, Del Barco M, Amicone N. Trypanocidal treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe city (Argentina) over a mean follow-up of 21 years: parasitological, serological and clinical evolution. *Rev Soc Bras Med Trop* 40:1-10, 2007.
27. Ferreira HO. Tratamento da forma indeterminada da doença de Chagas com nifurtimox e benznidazol. *Rev Soc Bras Med Trop* 23:209-211, 1990.
28. Fernandes CD, Tiecher FM, Balbinot MM, et al. Efficacy of benznidazole treatment for asymptomatic chagasic patients state of Rio Grande do Sul evaluated during a three years follow-up. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104:27-32, 2009.
29. Moya P, Paollaso R, Blanco S, et al. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con Nifurtimox durante los primeros meses de vida. *Medicina (Bs. As.)* 45:553-558, 1985.
30. Streiger M, Fabbro D, Del Barco M, Beltramino R, Bovero N. Chagas congénito en la ciudad de Santa Fe: diagnóstico y tratamiento. *Medicina (Bs. As.)* 55:125-133, 1995.
31. Streiger ML, Del Barco ML, Fabbro DL, Arias ED, Amicone NA. Estudio longitudinal e quimioterapia específica em crianças, com doença de Chagas crônica, residentes em área de baixa endemicidade da República Argentina. *Rev Soc Bras Med Trop* 37:365-375, 2004.
32. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long term follow-up. *Am Heart J* 127:151-162, 1994.
33. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment. *Ann Inter Med* 144:724-734, 2006.
34. Cançado JR. Criteria of Chagas disease cure. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94:331-335, 1999.

El diclofenac en comprimidos masticables es eficaz y bien tolerado por los pacientes gastrolábiles




Félix Rotolo, Columnista Experto de SIC
Especialista en Traumatología, Director Médico Centro
Traumatológico del Oeste, Buenos Aires, Argentina

Abstract

Background: A pharmaceutical form of chewable, microencapsulated, gastro-resistant diclofenac sodium tablets was developed using new technology. **Objective:** To evaluate the efficacy and gastrointestinal tolerability of chewable, gastro-resistant diclofenac tablets in gastro-labile patients with a history of mild to moderate gastrointestinal intolerance to NSAIDs, undergoing acute musculoarticular conditions susceptible of being treated with diclofenac. **Methods:** Prospective, open-label and multicentric study. Outpatients with acute musculoarticular conditions and history of gastrointestinal intolerance to NSAIDs were included. Patients treated with chewable diclofenac 50 mg, 1-3 times daily for 7 to 14 days were evaluated. The tolerability assessment included a comparison with other previously non-tolerated NSAIDs and the efficacy was evaluated by means of Patient Global Impression (PGI) scale and a Visual Analogue Scale (VAS) for pain. **Results:** 54 patients (35 female and 19 male) were evaluated. Median age: 53.5 years. Daily dose: 78% received 150 mg and 22% received 100 mg. Mean duration of treatment: 10.35 ± 2.84 days. 83.33% of patients showed good global tolerability. 14 patients presented adverse events (25.92%), 10 of them were digestive (18.51%). According to the PGI scale, 92.45% improved with the treatment. VAS: Baseline: 6.34 ± 1.49, Post-treatment: 2.01 ± 1.40, $p < 0.01$ (Student's *t*-test). **Conclusions:** Chewable diclofenac 50 mg showed to be effective and well tolerated in most gastro-labile evaluated patients, with musculoarticular conditions and history of intolerance to other NSAIDs.

Key words: diclofenac, chewable, gastro-labile, tolerability

 Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

Los eventos adversos más comunes debidos al uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) son los síntomas gastrointestinales.¹⁻⁴ En general, un 10%-20% de los pacientes presentan intolerancia digestiva cuando reciben AINE. Para pacientes gastrolábiles (aquellos que presentan manifestaciones de intolerancia digestiva a fármacos), hay formulaciones de diclofenac con cubiertas resistentes al ácido clorhídrico del estómago, que permiten su liberación en el intestino delgado, en presencia de un pH alcalino. Si bien esta gastrorresistencia reduce la intolerancia gástrica y la gastrolesividad, retrasa el comienzo de la absorción del diclofenac, y por ende, su efecto analgésico y antiinflamatorio.⁵ Una nueva forma farmacéutica de diclofenac en comprimidos masticables (DIX) que contienen diclofenac sódico microencapsulado, cumple la prueba de gastrorresistencia y puede masticarse o fraccionarse sin perder dicha propiedad, a diferencia de los comprimidos con cubierta entérica que no deben fraccionarse, pues pierden su condición gastrorresistente. Por otro lado, la forma masticable de diclofenac micro-

Gustavo Fileni, Médico Especialista en Traumatología, Sanatorio Belgrano, Mar del Plata, Argentina

Alejandro Hinojal, Médico Especialista en Traumatología, Clínica 25 de Mayo, Mar del Plata, Argentina

Norberto Caruso, Rolando Kurz, Departamento Médico, Laboratorios Bagó S.A., Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción: Se elaboró una forma farmacéutica masticable de diclofenac sódico microencapsulado gastrorresistente utilizando una nueva tecnología. **Objetivo:** Evaluar la tolerabilidad digestiva y la eficacia del diclofenac en comprimidos masticables gastrorresistentes en pacientes gastrolábiles, con antecedentes de intolerancia digestiva leve o moderada a antiinflamatorios no esteroideos (AINE), con enfermedad musculoarticular aguda, susceptible de ser tratada con diclofenac. **Métodos:** Ensayo prospectivo, abierto, multicéntrico; pacientes ambulatorios con enfermedad musculoarticular aguda y antecedentes de intolerancia digestiva a AINE; tratamiento: diclofenac masticable 50 mg, 1-3 veces por día, 7 a 14 días. Se evaluó la tolerabilidad con respecto a AINE usados anteriormente y la eficacia mediante el cuestionario de Impresión General del Paciente (PGI) y el dolor por medio de una escala visual analógica (EVA). **Resultados:** 54 pacientes evaluados; mediana de edad: 53 años; dosis diaria: 78% de los pacientes recibieron 150 mg/día, y 22%, 100 mg/día; tiempo promedio de tratamiento: 10.35 ± 2.84 días; 83.33% presentaron buena tolerabilidad; 14 pacientes tuvieron eventos adversos (25.92%); 10 de los cuales fueron digestivos (18.51%); PGI: 92.45% mejoraron con el tratamiento; EVA basal: 6.34 ± 1.49, posttratamiento: 2.01 ± 1.40, $p < 0.01$, según la prueba *t* de Student. **Conclusiones:** El diclofenac masticable 50 mg demostró ser eficaz y bien tolerado en los pacientes gastrolábiles evaluados, con intolerancia previa a AINE y enfermedad musculoarticular aguda.

Palabras clave: diclofenac, masticable, gastrolábil, tolerabilidad

encapsulado favorecería la rápida evacuación gástrica de la formulación, acelerando la absorción intestinal («Estudio farmacocinético comparativo entre diclofenac 50 mg en comprimidos masticables, versus diclofenac 50 mg en comprimidos gastrorresistentes con cubierta entérica», presentado en el 12º Congreso Internacional de Medicina Interna del Hospital de Clínicas, 19 al 22 de agosto de 2008). Por los motivos expuestos, llevamos a cabo un ensayo clínico, en pacientes con antecedentes de intolerancia digestiva leve o moderada a los AINE y enfermedad musculoarticular aguda.

Objetivo

Evaluar la tolerabilidad digestiva y eficacia de diclofenac en comprimidos masticables gastrorresistentes, en pacientes gastrolábiles con antecedentes de intolerancia digestiva leve o moderada a AINE, con enfermedad musculoarticular aguda, susceptible de tratamiento farmacológico con diclofenac 50 mg, durante 1 a 2 semanas, en dosis diarias de 50 a 150 mg.

Material y métodos

Ensayo prospectivo, abierto y multicéntrico que incluyó pacientes de ambos sexos, entre 21 y 65 años, con antecedentes de intolerancia digestiva leve a moderada a AINE, con enfermedad musculoarticular aguda no infecciosa ni degenerativa y que hubieran firmado el consentimiento in-

Recepción: 08/01/2010 - Aprobación: 11/02/2010

Primera edición, www.sic.salud.com: 23/04/2010

Segunda edición, ampliada y corregida, 04/02/2011

Enviar correspondencia a: Rolando Kurz, Centro Traumatológico del Oeste, C1072AAF, Buenos Aires, Argentina

Patrocinio: El estudio fue financiado en su totalidad por Laboratorios Bagó.

Tabla 1. Tolerabilidad digestiva y global del diclofenac masticable.

	Nº de Pacientes	%
Sin eventos adversos	40	74.07
Con eventos adversos	14	25.92
Eventos adversos digestivos	10	18.51
Con eventos adversos gástricos	3	5.55
Con eventos adversos intestinales	7	12.96

Prueba de comparación de proporciones, $p < 0.01$

Tabla 2. Tolerabilidad digestiva del diclofenac masticable en relación a los AINEs mal tolerados anteriormente.

	Nº de Pacientes	%
Mejor tolerado	47	88.68
Igual	3	5.66
Peor tolerado	3	5.66

formado. Se excluyeron pacientes con hipersensibilidad conocida al diclofenac o compuestos relacionados, embarazadas, mujeres en período de lactancia; sujetos alérgicos a la aspirina o a otros AINE; quienes tuviesen antecedentes de úlcera gastroduodenal, gastritis erosiva, reflujo gastroesofágico o hemorragia digestiva; portadores de insuficiencia renal o hepática; pacientes medicados con fármacos que pudieran interactuar con el diclofenac o influir en su tolerabilidad.

El tratamiento consistió en la toma diaria de 1 a 3 comprimidos masticables de diclofenac 50 mg durante una a dos semanas de acuerdo con el criterio del médico tratante. El cronograma de visitas consistió en una visita inicial y una final, intercalando entre ambas un llamado telefónico para evaluar la evolución, la necesidad de un eventual cambio de dosis, la adhesión al tratamiento por parte del paciente y la tolerabilidad.

La eficacia se evaluó mediante la encuesta Impresión General del Paciente (*Patient General Impression* [PGI]) y escala visual analógica para dolor, antes y después del tratamiento.

PGI

Esta evaluación recoge la impresión del paciente respecto de la evolución de su cuadro doloroso y se efectuó en la visita final. Incluye las siguientes respuestas: mucho mejor, bastante mejor, un poco mejor, sin cambios, un poco peor, bastante peor, mucho peor.

Escala visual analógica para dolor (EVA)

Se trata de una escala graduada de 0 a 10, en la que el 0 significa «sin dolor», y el 10, «dolor insoportable»; el paciente marca el punto de la línea correspondiente a su sensación dolorosa.

Tolerabilidad

Fue evaluada empleando la siguiente escala:

Buena: Sin intolerancia o con intolerancia leve que no obliga a modificar el esquema terapéutico.

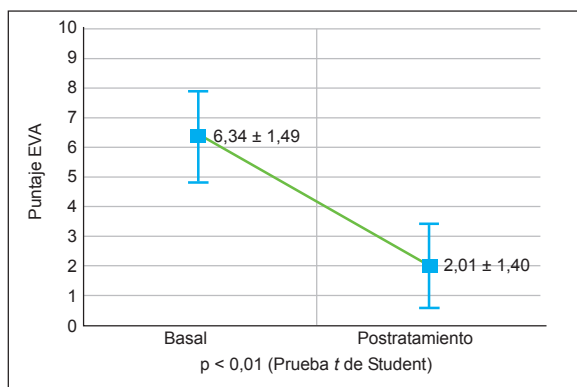
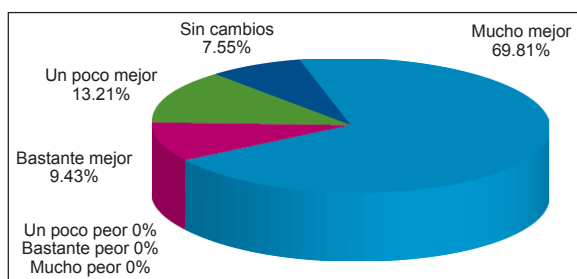
Regular: Intolerancia que obliga a modificar la dosis administrada o a instaurar terapéutica específica.

Mala: Intolerancia grave que obliga a suspender el tratamiento o pone en riesgo la integridad física o mental del paciente.

Además, se determinó la tolerabilidad comparativa con respecto a otros AINE mal tolerados previamente, para lo cual se utilizó la siguiente escala: mejor tolerado, igualmente tolerado, peor tolerado.

Criterios éticos

El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios de las declaraciones de Helsinki (Edimburgo 2000), Nuremberg, Tokio y de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). El protocolo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación de cada centro, por un Comité de Ética Independien-

**Figura 1.** Evolución de la EVA para dolor (X ± DE).**Figura 2.** Evaluación del paciente sobre la mejoría de su cuadro clínico al finalizar el tratamiento con DIX (PGI).

te para investigaciones clínicas (CETIN) y por la autoridad sanitaria (ANMAT), mediante la Disposición N° 22938-07-0.

Análisis estadístico

Para las evaluaciones de eficacia se utilizó la prueba *t* de Student para muestras apareadas. Para las evaluaciones del PGI postratamiento y de tolerabilidad se utilizaron porcentajes y *chi* cuadrado. Todos los valores se expresaron como media ± desviación estándar (DE) y los valores de $p < 0.05$ fueron considerados significativos. Se utilizó el programa Statistica 6.0.

Resultados

Se reclutaron 54 pacientes: 35 mujeres y 19 varones, de edades entre 27 y 68 años, con una mediana de 53 años. El 78% de los pacientes recibieron una dosis 150 mg/día, y 22%, 100 mg/día. En la evaluación global, el 83.33% de los pacientes refirió buena tolerabilidad; 14 pacientes (25.92%) refirieron eventos adversos, 10 de ellos (18.51%) digestivos: 3 gástricos (5.55%) y 7 intestinales (12.96%) (Tabla 1). Cuando los pacientes compararon la tolerabilidad al diclofenac masticable en relación con otros AINE mal tolerados anteriormente, el 88.68% refirió que fue mejor tolerado, 5.66% opinaron que fue peor tolerado y 5.66% que fue igual (Tabla 2).

Según la evaluación de tolerabilidad digestiva, 81.49% de los pacientes no informaron eventos adversos digestivos (test de comparación de proporciones: $p < 0.01$); comparativo con el grupo de inclusión: 100% de los pacientes eran particularmente susceptibles a sufrir intolerancia digestiva por AINE.

En cuanto a la determinación de eficacia, mediante la EVA, el valor inicial fue 6.34 ± 1.49 , y el valor postratamiento 2.01 ± 1.40 ($p < 0.01$ por *t* de Student) (Figura 1).

Según la PGI, 92.45% de los pacientes mejoraron con el tratamiento indicado, mientras que 7.55% refirieron no notar cambios (Figura 2).

Discusión

La mejor tolerabilidad observada con DIX podría tener relación con las características farmacocinéticas distintas que presenta esta nueva formulación y que son el resultado del

microencapsulado del principio activo, lo que le otorga gastroresistencia. En un estudio farmacocinético se observó que la curva de niveles plasmáticos de DIX asciende más tempranamente que la de los comprimidos con cubierta entérica y luego se estabiliza en forma de meseta, hallándose niveles terapéuticos en plasma en forma más temprana que con los comprimidos convencionales con cubierta entérica, cuya curva de niveles plasmáticos, es en forma de pico, con ascenso y descenso bruscos. A pesar de estas diferencias, el área bajo la curva (ABC_{0-540}), fue similar para ambas formulaciones («Estudio farmacocinético comparativo entre diclofenac 50 mg comprimidos masticables, versus diclofenac 50 mg en comprimidos gastroresistentes con cubierta entérica», presentado en el 12° Congreso Internacional de Medicina Interna del Hospital de Clínicas 2008).

De esta manera, con DIX, la mucosa gastroduodenal se vería menos expuesta a niveles elevados de diclofenac, no sólo por contacto directo, sino también por el menor pico sistémico (el otro mecanismo de lesividad gastrointestinal). Además, podría haber un inicio más temprano del efecto analgésico por alcanzar niveles terapéuticos con más rapidez que con los comprimidos de cubierta entérica, y esto tendría que ver con el microencapsulado que permite, por una parte, poder masticar el medicamento sin afectar la cubierta gastroresistente y, por otra, llegar más pronto al sitio de absorción, ya que las micropartículas, por su tamaño, podrían franquear más rápidamente el píloro para poder ser absorbidas ante la presencia del pH alcalino del intestino delgado.

En cuanto a la evaluación comparativa que se realizó en los pacientes en relación con otros AINE mal tolerados anteriormente, la respuesta satisfactoria (mejor tolerado: 88.68%), marcaría diferencias con otros AINE (o diclofenac

en otras formulaciones) y soporta lo dicho anteriormente en cuanto a la diferencia farmacocinética entre ellos.

Un punto a tener en cuenta con respecto a la tolerabilidad, es que de los 53 pacientes con antecedentes de mala tolerabilidad digestiva a los AINE evaluados en el ensayo, el 18.51% manifestó eventos adversos gastrointestinales con DIX. Este porcentaje podría considerarse bajo, si lo comparamos con los eventos adversos gastrointestinales de otros estudios importantes, como por ejemplo el de Hawkey⁶ (19%) o el de Goldstein⁷ (40.8%), ya que los pacientes allí incluidos para evaluar la tolerabilidad gastrointestinal a diferentes AINE «no eran gastrolábiles» como los de nuestro ensayo.

Estos resultados abren una posibilidad terapéutica más segura en pacientes con labilidad a los AINE y que deben realizar tratamiento analgésico por una enfermedad aguda.

Si bien el ensayo no fue comparativo es conveniente recordar que el grupo de inclusión tenía antecedentes de intolerancia digestiva a AINE. Tal vez, un futuro estudio debería contemplar el empleo de DIX en pacientes con intolerancia digestiva a comprimidos convencionales de diclofenac exclusivamente, a los efectos de comparar su mejor tolerabilidad.

Queda pendiente, además, una evaluación de esta nueva formulación en enfermedades crónicas, con pacientes que deben utilizar AINE por periodos prolongados.

Conclusión

El diclofenac administrado en comprimidos gastroresistentes diseñados para masticar resultó eficaz para el alivio del dolor y bien tolerado en la mayoría de los pacientes gastrolábiles evaluados en este ensayo, con intolerancia digestiva previa a AINE y con enfermedad musculoesquelética aguda.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.sicisalud.com

Conflicto: Los doctores Caruso y Kurz se desempeñan como Asesores Médicos en el Departamento Médico de Laboratorios Bagó. Los doctores Rotolo, Fileni e Hinojal percibieron honorarios de Laboratorios Bagó para realizar el trabajo como investigadores principales de sus respectivas instituciones.

Bibliografía

- Barrier CH, Hirschowitz BS. Controversies in the detection and management of nonsteroidal-antiinflammatory drugs induced side effects of the upper gastrointestinal tract. *Arthritis Rheum* 32:926-932, 1989.
- Singh G, Ramey DR. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective-1997. *J Rheumatol* 25(Suppl 51):8-16, 1998.
- Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 156:1530-1536, 1996.
- Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 105(1B):315-385, 1998.
- Zmeili S, Hasan M, Najib N, Sallam E, Deleq S, Shubair M. Bioavailability and pharmacokinetic properties of 2 sustained-release formulations of diclofenac sodium, Voltaren vs inflaban: effect of food on inflaban bioavailability. *Int J Clin Pharmacol Ther* 34(12):564-70, 1996.
- Hawkey C et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *British Journal of Rheumatology* 37:937-945, 1998.
- Goldstein J et al. Dyspepsia tolerability from the patients' perspective: a comparison of celecoxib with diclofenac. *Aliment Pharmacol Ther* 16:819-827, 2002.



**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.siiic.info

Eficácia do parecoxibe para tratamento da dor no pós-operatório da artroplastia de joelho

Journal of the Medical Association of Thailand 92(suppl. 6):11-18, 2009

Bangkok, Tailândia

Os opioides são analgésicos de alta potência para o tratamento da dor no pós-operatório de cirurgia ortopédica. A artroplastia total de joelho (ATJ) é um procedimento cirúrgico associado a altos índices de dor; assim, os pacientes necessitam receber opioides durante períodos que podem variar de dias a semanas. Embora sejam eficazes, os opioides associam-se a efeitos adversos que podem limitar a capacidade de deambulação dos pacientes.

Por outro lado, as técnicas de ATJ minimamente invasivas (ATJ-MIs) relacionam-se a menores tempo de recuperação e intensidade de dor no pós-operatório. Com o objetivo de conseguir deambulação mais precoce, foram propostos esquemas analgésicos combinados em que se associam fármacos com diferentes mecanismos de ação para evitar o uso excessivo de opioides. Entre os fármacos utilizados nessa estratégia, destacam-se os inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2 (COX-2).

Os autores lembram que o parecoxibe é um pró-fármaco do valdecoxib, um inibidor específico da COX-2 utilizado no tratamento em curto prazo da dor no pós-operatório da ATJ-MI. Este estudo teve como objetivo avaliar um esquema de tratamento combinado com a inclusão de parecoxibe no tratamento da dor no pós-operatório da ATJ-MI.

Foram incluídos 103 pacientes com artrose de joelho avançada, nos quais se realizaram 122 ATJ-MIs com incisão cutânea mínima, incisão tendínea de 2 cm no tendão do quadríceps e ausência de eversão da patela. Inseriu-se um implante sobre o joelho estabilizado e os drenos foram retirados após 12 horas.

A anestesia peridural foi a primeira escolha para o procedimento, embora tenha sido utilizada anestesia geral nos indivíduos com cirurgia prévia da coluna lombar. Nos casos em que a anestesia peridural tenha sido pouco eficaz, adicionou-se raquianestesia (0.2 a 0.3 mg de morfina) ou uma dose adicional peridural de fentanil. Os pacientes que se submetem à anestesia geral receberam infusão de 1 µg/kg/h de fentanil por via intravenosa durante seis horas.

Como parte do esquema de tratamento combinado, todos os pacientes receberam 1 g de paracetamol por via oral a cada seis horas, administrado seis horas após o término da cirurgia, até um total de sete doses. Após a sutura do plano cutâneo, administraram-se 40 mg de parecoxibe por via intravenosa a cada 12 horas até um total de três doses.

Permitiu-se o uso de analgésicos de resgate (tramadol intravenoso) e efetuou-se aporte parenteral de líquidos para atingir diurese de 20 a 40 ml/h.

A dor foi avaliada pela escala analógica visual (EAV) que gradua a dor de 0 a 10 pontos. Definiu-se analgesia satisfatória a pontuação inferior ou igual a 3. Também se obtiveram dados sobre a tolerância, os sinais vitais e a função renal. Realizou-se a análise estatística com testes estatísticos descritivos.

Foram incluídos 103 pacientes (90 mulheres e 13 homens) com idade média de 67.5 ± 7.8 anos. O índice de massa corpórea médio foi de 27.5 ± 3.8 kg/m². De acordo com os autores, 68 indivíduos apresentavam comorbidades, sendo a hipertensão arterial a mais frequente (n = 39; 38%).

Nos 120 procedimentos correspondentes a esses pacientes, utilizaram-se anestesia peridural em 93, raquianestesia em 20 e anestesia geral em 7 casos. A duração média da cirurgia foi de 105 ± 38 minutos e a pontuação inicial média da dor foi de 6.9 pontos na EAV.

Observou-se que 84% dos pacientes puderam iniciar a deambulação com 12 horas do término da ATJ-MI e em 24 horas todos eles completaram o protocolo de deambulação. Embora não se tenha observado complicações da cirurgia, em dez casos houve baixo débito da ferida operatória até cinco dias após o procedimento, sem sinais de infecção associada. Não houve complicações ou necessidade de reinternações durante o período de seguimento de 12 meses.

Não se administrou parecoxibe em 10% dos pacientes (n = 12) em razão da presença de contraindicações. Os pacientes que receberam parecoxibe apresentaram maior alívio da dor comparados aos que não foram tratados com esse fármaco. O tratamento de resgate com tramadol foi necessário em 10.2% dos pacientes que receberam parecoxibe e em 33% daqueles que não receberam parecoxibe.

Durante o período de 36 horas no qual se administraram três doses de parecoxibe, não se observaram alterações da pressão arterial. Em ambos os grupos, observou-se aumento dos níveis de creatinina e ureia, sendo essa alteração discretamente maior no grupo parecoxibe. De todo modo, os autores não consideraram clinicamente significativa essa alteração.

Os autores lembram que esquemas combinados de analgesia são recomendados para diminuir o uso de opioides potentes. Os anti-inflamatórios não hormonais são um grupo de fármacos utilizados nessas estratégias terapêuticas, porém seu uso se associa a alterações da coagulação, complicações digestivas, efeitos adversos cardíacos e insuficiência renal. O uso dos inibidores específicos da COX-2 tem como objetivo conservar os benefícios terapêuticos dos anti-inflamatórios, com melhor perfil de segurança gastrointestinal. O parecoxibe é o primeiro inibidor específico da COX-2 que pode ser utilizado por via parenteral para o tratamento em curto prazo da dor pós operatória. As potenciais complicações pós-operatórias com o uso desses fármacos ainda são motivo de discussão.

O presente estudo utilizou um esquema combinado de analgesia com anestesia local prolongada ou opioides intravenosos, parecoxibe e paracetamol. Orientou-se suspender os opioides seis horas antes da deambulação para reduzir o risco de tontura, náuseas ou vômitos. Além disso, observou-se melhora da funcionalidade dos pacientes até o momento da alta como consequência da redução da dor. No entanto, como o número de indivíduos que não receberam parecoxibe foi muito pequeno, não se realizaram comparações estatísticas.

A creatinina aumentou em ambos os grupos, porém os indivíduos que receberam parecoxibe apresentaram aumento discretamente maior. Especula-se que os pacientes submetidos à ATJ podem apresentar certo nível de desidratação, já que a drenagem hemática no sistema de aspiração varia de 300 a 1 000 ml, o que corresponde a 51% da quantidade de sangue perdida na cirurgia. Os

inibidores da COX-2 podem diminuir o fluxo sanguíneo renal por redução da concentração de prostaciclina. No entanto, os efeitos do parecoxibe sobre a creatinina foram transitórios e revertidos após hidratação adequada. Nos indivíduos submetidos à ATJ-MI do joelho contralateral, a concentração plasmática de creatinina já se encontrava dentro dos níveis normais antes da segunda cirurgia.

A prescrição de parecoxibe para tratamento da dor no pós-operatório de ATJ pode estar associada a alterações da função renal se o paciente não estiver adequadamente hidratado. Os autores relatam que o esquema de tratamento com três doses de parecoxibe deve ser utilizado com aporte adequado de líquidos, para manter diurese adequada e, assim, evitar insuficiência renal. Observou-se que o uso de três doses de parecoxibe utilizadas em um esquema analgésico combinado se relaciona à menor necessidade de medicação de resgate. A primeira dose desse inibidor da COX-2 se relaciona a efeitos adicionais sobre o controle da dor. As doses restantes são administradas quando os pacientes começam a deambular. A partir do segundo dia do período pós-operatório, pode-se utilizar analgésicos por via oral.

Os esquemas terapêuticos combinados para analgesia que incluem três doses de parecoxibe se associam a redução da dor, deambulação precoce e bom perfil de segurança em pacientes idosos submetidos à ATJ-MI. Recomenda-se manter hidratação adequada em todos os indivíduos que fazem uso de parecoxibe.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/118109

Papel das insulinas bifásicas no tratamento dos pacientes com diabetes tipo 2 na prática clínica

Advances in Therapy, 27(11):859-869; Oct 2010



Londres, Reino Unido

O diabetes tipo 2 (DM2) é uma doença que está aumentando de prevalência, em parte pelo envelhecimento da população. Trata-se de uma doença progressiva e com alto custo econômico para a sociedade. Muitos pacientes com DM2 necessitam, em algum momento, de tratamento com insulina, quando os hipoglicemiantes orais (HGOs) e as modificações do estilo de vida não conseguem controlar adequadamente a glicemia. As diretrizes do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) recomendam iniciar o uso de insulina quando não for mais possível manter os níveis de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) abaixo de 7.5%. Os

esquemas terapêuticos disponíveis incluem a insulina humana protamina (insulina NPH aplicada à noite ou duas vezes ao dia), as insulinas de ação prolongada (insulina glargina ou insulina detemir; para pacientes com hipoglicemias significativas ou para reduzir o número de injeções), as insulinas humanas bifásicas (pré-misturadas; especialmente nos casos com HbA_{1c} > 9%) e as insulinas bifásicas com análogos de insulina (para pacientes que preferem aplicá-las imediatamente antes das refeições e/ou pacientes com hiperglicemias pós-prandiais ou hipoglicemias).

A escolha do esquema de tratamento com insulina é complexa e deve ser individualizada. As insulinas bifásicas consistem em uma mistura de insulinas de ação rápida e intermediária. São mais práticas e, estima-se, indicadas para aproximadamente 39% da população diabética. O componente de ação é dado pela insulina humana solúvel ou por análogo de insulina, enquanto o componente de ação intermediária é fornecido pelo sulfato de protamina, que produz uma suspensão insolúvel absorvida lentamente pelo local da injeção. A proporção da mistura é indicada por um número no nome do produto (por exemplo, a insulina aspart 30 [BIAsp30] contém 30% de insulina aspart de ação rápida e 70% de insulina aspart protamina).

Os análogos de insulina (insulina humana quimicamente modificada) possuem início de ação mais rápido e duração mais curta que a insulina humana, permitindo, assim, melhor controle da glicemia pós-prandial e podendo ser administrados dentro dos 15 minutos prévios à refeição ou imediatamente após.

Dois estudos diários de BIAsp30 demonstraram ser mais eficazes para controlar a hiperglicemia pós-prandial do que duas doses diárias de insulina isofana bifásica (BHI30), duas doses de insulina NPH ou uma dose de insulina glargina. No entanto, existem poucos dados sobre os efeitos na prática clínica real da nova formulação, BIAsp30, em comparação à BHI30. Com esse estudo, os autores propuseram avaliar, retrospectivamente, dados provenientes da prática clínica real em pacientes com DM2 tratados com BIAsp30 ou BHI30. Esse tipo de estudo permite avaliar aspectos que possam ser excluídos dos ensaios clínicos tradicionais. A principal variável avaliada foi a redução dos níveis de HbA_{1c}.

Estudo retrospectivo que utilizou dados da base de dados IMS *Disease Analyzer*, de caráter longitudinal, que inclui consultas, diagnósticos e tratamentos em serviços de atendimento primário. Todos os dados são anônimos. Essa base também é utilizada para elaborar relatos do *National Health Service* (NHS). Os dados correspondem a 201 centros do Reino Unido, com 630 participantes, 3 500 000 histórias clínicas e 150 000 000 prescrições; os dados são registrados desde 1997.

Selecionaram-se pacientes com DM2 cuja primeira indicação de insulina foi um preparado bifásico e que haviam sido tratados previamente com pelo menos um HGO. Além disso, era necessário que tivessem dados correspondentes aos 12 meses posteriores ao início da terapia com insulina, assim como dosagens dos níveis de HbA_{1c} nos seis meses prévios à insulina e nos 6 a 12 meses posteriores. Um estudo de viabilidade mostrou disponibilidade de 773 casos com BIAsp30 e 1 060 com BHI30; uma população que forneceu poder estatístico de 90%. A principal variável avaliada foi a redução dos níveis de HbA_{1c} com cada tratamento. Também se comparou a dose diária utilizada de ambas as insulinas ao final do estudo.

Para a análise dos dados, utilizaram-se métodos analíticos e descritivos. Para avaliar a associação entre a dose e a redução nos níveis de HbA_{1c}, utilizou-se um

modelo linear geral. Calculou-se a dose diária média (DDM), que foi uma variável de distribuição não normal, sendo necessária realizar uma transformação logarítmica (DDMlog).

Foram incluídos 632 pacientes tratados com BIAsp30 e 762 tratados com BHI30. O grupo BIAsp30 apresentou idade menor e proporção significativamente maior de homens. Não houve outras diferenças entre os grupos, com exceção de maior número de pacientes com antecedente de infarto do miocárdio no grupo tratado com BHI30.

A redução dos níveis de HbA_{1c} tendeu a ser maior no grupo tratado com BIAsp30 ($p = 0.24$). A dose média de insulina ao final do estudo foi 47.74 UI/dia de BIAsp30 e 66.62 UI/dia de BHI30 ($p < 0.0001$).

A DDMlog teve efeito estatisticamente significativo sobre a redução dos níveis de HbA_{1c} com ambas as misturas de insulina (redução de 0,64% para cada unidade de aumento da DDMlog; $p < 0.0001$). No entanto, houve interações importantes entre a DDMlog e a BHI30, que indicaram que os coeficientes de regressão entre os grupos eram diferentes; por isso, realizou-se análise de regressão separada para os dois grupos.

Em relação à BIAsp30, observou-se efeito significativo sobre a redução dos níveis de HbA_{1c} ; para cada UI de aumento da DDMlog, houve redução dos valores de HbA_{1c} de 0.73%, o que implica que, para redução adicional de 0.1% de HbA_{1c} , deve-se multiplicar a dose por 1.15. A idade e o uso prévio de HGO se associaram significativamente aos níveis de HbA_{1c} . Entre as comorbidades presentes, apenas infarto do miocárdio teve associação estatística com os níveis de HbA_{1c} .

Com a BHI30, o efeito da DDMlog sobre a redução dos níveis de HbA_{1c} não foi estatisticamente significativo ($p = 0.15$).

Este estudo retrospectivo utilizou dados de uma base de dados relacionada à prática clínica no Reino Unido e comparou a qualidade do controle glicêmico, avaliado pelos níveis de HbA_{1c} , em pacientes com DM2 tratados com BIAsp30 ou BHI30. Ao final do estudo, a dose utilizada de BIAsp30 foi menor que a de BHI30 (47.74 versus 66.62 UI/dia, respectivamente; $p < 0.0001$).

A análise de regressão com a DDMlog indicou associação estatisticamente significativa entre a dose média de insulina utilizada e a redução dos níveis de HbA_{1c} , com as duas misturas de insulina. O coeficiente de regressão (inclinação da reta) foi de 0.64, o que implica que cada UI de aumento da DDMlog se associou à redução dos níveis de HbA_{1c} de 0.64% ($p < 0.0001$). Observaram-se interações importantes na BHI30, o que indica que a inclinação nesse grupo foi diferente da do grupo BIAsp30.

A análise em cada grupo de tratamento com controle das covariáveis mostrou que o efeito da DDMlog sobre a redução da HbA_{1c} foi maior com a BIAsp30. O coeficiente de regressão nesse grupo foi mais pronunciado na análise multivariada (0.73) do que na univariada. Isso implica que um aumento na dose de BIAsp30 por um fator de 1.15 produziria redução de 0.1% adicional nos níveis de HbA_{1c} , ou seja, para reduzir os níveis de HbA_{1c} de 9% para 7.9% (em vez de 8%), a dose inicial de BIAsp30 teria que ser multiplicada por 1.15, por exemplo, de 40 a 46 UI/dia, enquanto para atingir redução adicional de 1%, seria necessário aumentar a dose por um fator de $1.1510 = 3.39$.

No grupo BHI30, o coeficiente da DDMlog, na análise com controle das covariáveis, foi 0.18 (não significativo). Isso implica que para conseguir redução adicional de 0.1% nos níveis de HbA_{1c} , a dose de BHI30 deveria ser

multiplicada por um fator 1.74, mais do que o necessário com a BIAsp30. Para redução adicional de 1%, a dose deveria ser aumentada por um fator de $1.7410 = 254$, o que seria impossível na prática clínica.

Diversos estudos assinalaram as vantagens da BIAsp30 em relação à BHI30, especialmente quanto ao controle da glicemia no período pós-prandial. Um desses estudos, também retrospectivo, com 2 898 pacientes com DM2 que substituíram a BHI30 pela BIAsp30, demonstrou redução dos níveis de HbA_{1c} de $9.1\% \pm 1.44\%$ para $7.62\% \pm 1\%$ após seis meses ($p < 0.001$). Tal fato coincide com os achados deste estudo, em que se observou relação mais intensa entre os valores de HbA_{1c} e a resposta à BIAsp30 do que com a BHI30.

O fundamento da melhor resposta à BIAsp30 parece ser o melhor controle da glicemia pós-prandial, que contribui significativamente para a redução da HbA_{1c} , especialmente nos pacientes com controle adequado ($HbA_{1c} < 7.3\%$). Em um estudo com 164 pacientes com DM2 e níveis de HbA_{1c} iguais ou superiores a 7.5%, a redução das glicemias pósprandiais influenciou mais que a redução das glicemias de jejum nos níveis de HbA_{1c} .

Como limitação deste estudo, os autores citam seu caráter retrospectivo e a consequente falta de randomização, o que permitiu a presença de diferenças demográficas entre os grupos, embora tenham sido discretas e a análise multivariada tenha controlado os efeitos das covariáveis.

Segundo os autores, as vantagens deste estudo consistem no uso de dados provenientes da prática clínica real; os estudos clínicos randomizados apresentam limitações como, nos critérios rigorosos de seleção, com a exclusão de comorbidades (o que nem sempre representa o que ocorre na prática clínica real), períodos limitados de seguimento e amostras reduzidas. Estudos observacionais como este trazem dados que refletem melhor a prática clínica habitual.

A presença de uma relação mais sólida entre os níveis de HbA_{1c} e a BIAsp30, em comparação com a BHI30, tem repercussões econômicas, já que é possível obter controle glicêmico adequado com doses menores de insulina, o que diminui o custo do tratamento. Tais resultados coincidem com os de uma revisão sistemática publicada recentemente que demonstrou melhor relação custo-benefício com a BIAsp30, em comparação com a BHI30.

Os autores destacam que foram controladas as possíveis diferenças nas médias e frequências de variáveis e covariáveis entre os grupos. Algumas foram significativas, ressaltando a importância de terem sido incluídas na análise, com o objetivo de eliminar qualquer efeito que pudessem ter sobre a relação entre o efeito principal (DDM) e o resultado (redução nos níveis de HbA_{1c}).

Os resultados deste estudo demonstraram que, em pacientes com DM2 não tratados previamente com insulina, o uso de BIAsp30 promove melhores resultados em termos de redução dos níveis de HbA_{1c} do que o uso de BHI30. Isso se refletiu na menor dose necessária da BIAsp30 para a mesma eficácia. Tais resultados podem ter consequências econômicas importantes na terapia insulínica do DM2 no Reino Unido.



Información adicional en

www.siiisalud.com/dato/resiic.php/119939

Evalúan cuál es el mejor tratamiento antiagregante plaquetario

American Journal of Cardiovascular Drugs 10(2):115-124, 2010



Cleveland, EE.UU.

Desde hace tiempo se sabe que el riesgo de eventos isquémicos está aumentado en los pacientes con aterosclerosis, tanto cardiovascular como cerebrovascular. Estos eventos incluyen el infarto agudo de miocardio (IAM) y el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico entre otros. Si bien los pacientes que sufren un síndrome coronario agudo (SCA) tienen más riesgo a futuro de sufrir un ACV que la población general, son mucho más propensos a tener IAM recurrentes. De igual manera, los pacientes con un ACV o un accidente isquémico transitorio (AIT) reciente, a pesar de presentar un mayor riesgo que la población general de sufrir un IAM, corren mucho más peligro de sufrir un ACV recurrente. Luego de un AIT, el riesgo de ACV es hasta 17.3% mayor dentro de los primeros 90 días, con un máximo de riesgo a los 30 días.

Cada vez hay más datos que afirman que la incidencia de eventos isquémicos secundarios disminuye con el uso de antiagregantes plaquetarios. Sin embargo, existen importantes diferencias en la fisiología del SCA y del ACV que deben ser consideradas en la elección de un tratamiento de prevención secundaria.

Entre los factores de riesgo tradicionales de estas enfermedades, el tabaquismo y la diabetes influyen en ambas condiciones. Por otra parte, se sabe que la hipertensión arterial es el factor de riesgo aislado más importante para ACV, mientras que el factor que más incide en la aterosclerosis coronaria es la dislipidemia.

La mayoría de los eventos relacionados con el SCA son verdaderas trombosis, en las cuales se produce un trombo o la ruptura de una placa ateromatosa *in situ*. Por el contrario, los ACV responden a fisiopatologías diversas. El mecanismo más análogo al del SCA es la aterosclerosis carotídea extracraneal, pero ésta se presenta como máximo en un 21% de las isquemias. La mayoría son episodios embólicos, en los cuales un émbolo proveniente del desprendimiento de una placa ateromatosa situada en la carótida extracraneal se enclava en una arteria cerebral mayor o en alguna de sus ramas.

Por otro lado, la hemorragia es un factor de riesgo mucho más importante para los pacientes con ACV o AIT que para aquellos con SCA. En consecuencia, la posibilidad de un ACV hemorrágico o la transformación hemorrágica de un ACV isquémico agudo son problemas serios a considerar al plantearse las opciones de terapia antiagregante o anticoagulante.

Algunos ensayos recientes sobre la prevención secundaria del ACV demostraron que existe un mayor riesgo de sangrado dentro del parénquima cerebral luego

de un ACV isquémico que en el miocardio luego de un IAM. Sobre esta base, se plantea que tal vez no sea lo más acertado intentar buscar una terapia común que pueda prevenir ambos eventos, sino que es más útil basar la prevención secundaria en los antecedentes y riesgos de cada paciente.

En diversos estudios se investigó la eficacia del ácido acetilsalicílico (AAS) más clopidogrel en comparación con AAS más placebo. Se comprobó que la combinación de ambas drogas reducía los eventos vasculares en un 20%, en comparación con la administración de AAS solo. No obstante, la terapia combinada produjo un aumento del riesgo de hemorragias graves ($p < 0.001$). A pesar del riesgo de sangrado, se demostró que se lograban evitar 11 episodios graves por cada 1 000 pacientes tratados durante un período de 9 meses. Es importante destacar que el riesgo de hemorragia creció paralelamente al aumento de dosis de AAS.

Al observar estas dos combinaciones durante 15 días, no se halló un aumento significativo del riesgo de sangrado a corto plazo al agregar clopidogrel.

Por otro lado, se investigó el papel de estos tratamientos en pacientes que se sometieron a una intervención coronaria percutánea (ICP). Se constató un mayor beneficio de la terapia combinada para la prevención de la estenosis del *stent*. El tratamiento fue más efectivo a largo plazo (1 año) que a corto plazo (1 mes) en la reducción del porcentaje de muertes, IAM o ACV, pero también se verificó un aumento del riesgo de hemorragias graves en el largo plazo.

La aspirina se considera el fármaco de elección para la antiagregación plaquetaria, ya que fue el primero en investigarse. En pacientes que sufrían un ACV o un AIT, se detectó una reducción del riesgo relativo (RRR) del 15% para los eventos vasculares recurrentes al comparar el AAS con el placebo, y por ello se estableció su uso como base del tratamiento de prevención secundaria. A su vez, se corroboró una RRR del 25% para los eventos vasculares recurrentes en pacientes con IAM o enfermedad coronaria. Estos conceptos demuestran que la misma medicación a igual dosis puede tener diferentes niveles de eficacia dependiendo del paciente tratado.

También se comprobó que la eficacia de la aspirina en la prevención de eventos vasculares es similar a altas dosis que a bajas dosis. Es decir, que en los tratamientos prolongados se prefiere utilizar bajas dosis (50 a 325 mg/día) para disminuir la toxicidad y el riesgo de hemorragias.

Otro dato que surge de las investigaciones es que el AAS es muy efectivo para prevenir el IAM, y no tanto para prevenir el ACV isquémico. No obstante, es beneficioso administrar aspirina en un ACV agudo ya que no aumenta significativamente el riesgo de sangrado.

Se observó que un 8% a un 45% de los pacientes que toman AAS pueden desarrollar resistencia a este fármaco, sin que se conozca con claridad el mecanismo que interviene en ello.

En un ensayo se compararon cuatro grupos de pacientes con antecedentes de ACV o AIT, que recibieron AAS, dipiridamol de liberación prolongada (DLP), la combinación de AAS más DLP, o placebo. Se comprobó que ambas drogas por separado son más eficaces que el placebo en la reducción del riesgo de un nuevo ACV, y que la combinación fue mucho más eficaz ya que llegó a prevenir el doble de ACV que la aspirina sola. No obstante, en los grupos que recibieron DLP hubo altas tasas de incidencia de cefaleas, lo que hizo que muchos pacientes abandonaran el tratamiento.

En otra investigación se ratificó que la combinación de aspirina con DLP es más eficaz que la aspirina sola para la

prevención secundaria de eventos cerebrovasculares luego de un AIT o un ACV isquémico. Se volvió a constatar que las cefaleas son un efecto adverso importante del tratamiento con DLP, por lo que los autores sugieren analizar mejor el uso de este fármaco.

Existe la duda con respecto a si la combinación de AAS con DLP es más eficaz que el clopidogrel solo para prevenir los ACV recurrentes. En un trabajo en el cual se intentó resolver este interrogante, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a cuál de las dos terapias es mejor o peor.

Para los pacientes con enfermedad vascular periférica, el clopidogrel es más eficaz que la aspirina como prevención secundaria. Sin embargo, esto no se aplica para los pacientes con ACV isquémico o IAM.

Se demostró que, en pacientes con antecedentes de SCA, la combinación de clopidogrel con AAS es más eficaz que la aspirina sola para reducir los signos de microembolismos a corto plazo, como también para disminuir la mortalidad de causa cardiovascular y las complicaciones isquémicas antes de la ICP y después de ésta. De igual modo, está comprobada su utilidad durante la fase aguda del ACV. Sin embargo, conlleva un mayor riesgo de hemorragias, por lo cual se desaconseja su administración de rutina para los pacientes con ACV isquémico o AIT.

En un estudio sobre pacientes sanos, a quienes se les administró AAS solo o combinado con clopidogrel como prevención primaria de eventos vasculares, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la aparición de ACV, IAM o mortalidad por causa vascular, de lo cual se desprende que para la prevención primaria es suficiente con el uso de AAS. Además, la combinación mostró un aumento significativo del riesgo de hemorragias.

Existen datos que afirman que muchos pacientes no responden a drogas como el AAS o el clopidogrel. En el caso de esta última, que se metaboliza activamente mediante el sistema enzimático citocromo P450, puede haber interacciones con otros fármacos, como por ejemplo los inhibidores de la bomba de protones. Estos pacientes se beneficiarían con la terapia dual.

No se discute el beneficio de la antiagregación plaquetaria en pacientes que sufrieron ACV isquémicos o AIT. Se demostró que los antiagregantes son mucho más efectivos al utilizarse en sujetos con antecedentes de ACV que en pacientes con antecedentes de SCA. Además, se comprobó que la combinación de aspirina con clopidogrel es mucho más eficaz a corto plazo para individuos con SCA que a largo plazo para aquellos con ACV isquémico.

Los autores señalan que es fundamental adaptar el tratamiento a cada paciente, sopesar el riesgo de sangrado con el de sufrir nuevamente una trombosis, y tener en cuenta la posibilidad de la falta de respuesta al tratamiento, especialmente en los individuos que reciben clopidogrel junto con inhibidores de la bomba de protones.

También hay que considerar los posibles efectos adversos, que pueden llevar a los pacientes a abandonar el tratamiento. Por ejemplo, la combinación de aspirina con DLP se relaciona con una alta incidencia de cefaleas.

Como conclusión, es necesario individualizar con mucho cuidado tanto las terapias antiagregantes como otras medidas de reducción de los riesgos, sobre la base de las necesidades de cada paciente.

La administración diaria de tadalafilo es un tratamiento confiable para la disfunción eréctil

International Journal of Impotence Research 22(1):1-8, Ene 2010

Nueva York, EE.UU.

Se define a la disfunción eréctil (DE) como la incapacidad para alcanzar y mantener una erección suficiente para un encuentro sexual satisfactorio. Se estima que 150 millones de hombres en todo el mundo la padecen. Actualmente, el tratamiento de elección de este trastorno consiste en la administración oral de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5. La confiabilidad es un factor importante para el tratamiento de esta entidad, y se refiere a la respuesta permanente a un fármaco, también denominado «mantenimiento del éxito». La función eréctil confiable es una parte importante de la calidad de vida para el varón, por lo que la carencia de fiabilidad en este tipo de tratamientos puede interferir con la función psicosocial y la autoestima.

Está demostrado que el tadalafilo es un fármaco confiable cuando se administra según la necesidad. En un análisis realizado sobre 5 ensayos controlados con placebo en pacientes tratados con este fármaco hallaron que los hombres referían una buena erección, penetración, relación y satisfacción en su experiencia sexual. Además, observaron que el índice de éxitos fue superior en quienes tomaron tadalafilo frente a quienes recibieron placebo. Obtuvieron entre un 81% y un 88% de experiencias exitosas posteriores a la primera dosis en comparación con el placebo, que obtuvo un 64%, lo que resultó estadísticamente significativo. En 3 ensayos a doble ciego, controlados con placebo realizados en la población general demostraron la eficacia y la seguridad del tadalafilo. La *Food and Drug Administration* aprobó el tratamiento diario de la DE con dosis de 2.5 y 5 mg de tadalafilo. El objetivo de este trabajo consistió en evaluar la confiabilidad de la respuesta terapéutica de los varones que recibieron 2.5 y 5 mg diarios de tadalafilo, valorada mediante el índice de encuentros sexuales exitosos con respecto a los intentos de tener una relación sexual.

Los datos se obtuvieron de 2 ensayos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo, realizados en varones con DE. De estos pacientes, 96 recibieron 2.5 mg de tadalafilo, 206 fueron tratados con 5 mg y 148 recibieron placebo. Se incluyeron varones de 18 años o mayores, con un mínimo de 3 meses de DE. Fueron excluidos los pacientes con enfermedades endocrinas no tratadas, antecedentes de prostatectomía radical u otra cirugía pélvica, insuficiencia hepática, enfermedad cardiovascular inestable, deformidades clínicamente significativas o implantes penianos. También se excluyeron a quienes no tuvieron respuesta terapéutica a otros inhibidores de la fosfodiesterasa 5. La respuesta sexual fue evaluada mediante la encuesta validada *Sexual Encounter Profile* (SEP), la cual valora en forma sencilla el éxito de la penetración (SEP2), la duración de la erección (SEP3), la firmeza de la erección (SEP4) y la satisfacción global con la relación mantenida (SEP5). La confiabilidad fue evaluada a partir de la media para cada paciente de respuestas SEP3 para los encuentros sexuales posteriores al primero. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba exacta de Fischer y el análisis de la covarianza.

El índice de primer intento exitoso (SEP3) fue significativamente mayor en quienes tomaron tadalafilo frente a quienes recibieron placebo (45.7% para la dosis de 2.5 mg, 55.2% para la dosis de 5 mg, frente a 28.5% para el grupo control; $p < 0.05$ y $p < 0.001$, respectivamente). Además, tras el éxito inicial, quienes recibieron 5 mg del fármaco tuvieron una mayor proporción de SEP3 en comparación con el placebo (85.9% frente a 70.2%; $p < 0.001$).

Los pacientes que recibieron el fármaco refirieron una mayor confiabilidad que quienes no tuvieron un primer encuentro exitoso. De este grupo de individuos, aquellos que fueron tratados con 5 mg de tadalafilo experimentaron una mayor confiabilidad ($p < 0.05$) frente a quienes recibieron placebo, en forma independiente de la gravedad de la DE. No obstante, quienes tomaron 2.5 mg del fármaco no experimentaron este efecto. No se observaron diferencias significativas en cuanto a las diferentes dosis del fármaco en relación con la edad de los participantes.

Los autores afirman que los resultados de este análisis integrado demuestran que ambas dosis de tadalafilo proveen una respuesta terapéutica confiable durante 3 meses. Entre quienes tuvieron una primera relación sexual exitosa con el tratamiento, aquellos que recibieron 5 mg de tadalafilo pudieron mantener un índice de éxito mayor que quienes fueron asignados a placebo. Con la dosis de 2.5 mg, si bien hubo una respuesta superior frente a la del placebo, ésta no alcanzó a ser estadísticamente significativa. Resultó más probable lograr un primer encuentro sexual exitoso en todos los aspectos de la relación en los individuos que recibieron 5 mg de tadalafilo en comparación con quienes recibieron 2.5 mg. Aquellos sujetos también refirieron un mayor índice de éxitos en sus encuentros sexuales en los intentos siguientes, lo cual fue estadísticamente significativo.

Los autores creen importante optimizar un éxito precoz, lo cual lleva a una mejor confiabilidad y a una mayor satisfacción. Los varones que tomaron 5 mg de tadalafilo y cuyo primer intento fue exitoso refirieron una mayor confiabilidad y un índice de éxitos de al menos un 80% en comparación con quienes no tuvieron un primer intento exitoso. Lo mismo sucede con el grado de satisfacción. El porcentaje de hombres que refirieron un encuentro exitoso se incrementó con el tiempo y el índice de intentos exitosos alcanzó un meseta de entre un 75% y un 80%. Los autores consideran que quienes no tuvieron un intento inicial exitoso podrían verse desalentados e interrumpir el tratamiento, y por ello es importante estimular a que continúen la terapia aun cuando su primer intento haya fracasado.

No existen estudios que comparen el empleo diario de tadalafilo frente a quienes lo hicieron según su necesidad. Sin embargo, en un trabajo se comprobó que la confiabilidad de este tratamiento oscila en alrededor del 86%, en forma independiente del modo de administración.

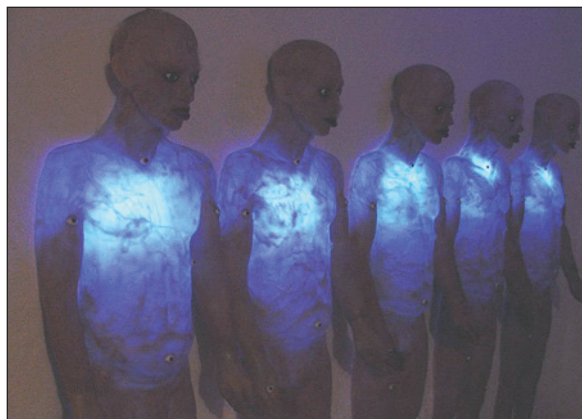
A pesar de que observaron un índice del 70.2% de éxitos posteriores en quienes tomaron placebo, los autores resaltan que menos de un tercio de los sujetos que recibieron placebo tuvieron un primer intento exitoso. Los autores atribuyen el índice de éxitos en los encuentros siguientes a que la mayor parte de los pacientes presentaban DE leve al inicio del ensayo. Quienes fueron asignados a placebo y no tuvieron un primer intento exitoso presentaron un índice de encuentros exitosos subsiguientes del 37.3%.

Los autores advierten de las limitaciones de su trabajo. En primer lugar, más de la mitad de los pacientes sufrían DE leve a moderada. Además, este análisis retrospectivo incluyó la información de 2 estudios en los que existían pocos pacientes para cada subgrupo de acuerdo con el nivel de la DE que presentaban.

Los autores concluyen señalando que este trabajo demostró la confiabilidad de la eficacia del tadalafilo en cualquiera de sus dosis; no obstante, aquellos que recibieron 5 mg del fármaco fueron los que tuvieron los mejores resultados en relación con una experiencia sexual inicial exitosa. Los autores afirman que los pacientes jóvenes y con formas leves de DE presentan un mejor índice de confiabilidad y mayor satisfacción.

La ingesta de vitamina B disminuye el riesgo de cáncer de pulmón

JAMA 303(23):2377-2385, Jun 2010



Lyon, Francia

El complejo vitamínico B y las enzimas que metabolizan las sustancias monocarbonadas son esenciales para la síntesis y la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN). La S-adenosil metionina es indispensable para estas reacciones. Las deficiencias de las vitaminas del grupo B aumentan la probabilidad del daño al ADN seguido de mutaciones genéticas. La fuente principal de ácido fólico (VB9) son las frutas y las verduras de hoja. Los cereales fortificados y los granos enteros proveen la vitamina B6 (VB6), y la carne junto con los lácteos proporcionan la vitamina B12 (VB12). Los niveles sanguíneos de estas vitaminas pueden verse afectados por factores genéticos, por el consumo de alcohol y por el estado de inflamación.

Los expertos destacan que hasta el momento, sólo se ha estudiado la relación entre la VB9 y la prevención del cáncer colorrectal (CCR). En tal sentido, se realizaron 2 estudios aleatorizados que investigaron si la suplementación con VB9 podría prevenir los adenomas colorrectales en las poblaciones de alto riesgo; no se encontró en estos estudios un efecto protector. Sin embargo, aclaran los autores, los estudios aleatorizados tienen ciertas limitaciones para evaluar el papel de determinados nutrientes, debido a que el tamaño de la muestra y la cantidad de cánceres que se producen durante el seguimiento pueden resultar muy bajos, a que el período de suplementación puede considerarse relativamente corto y a que los niveles de vitaminas que existían antes del estudio a menudo se desconocen. Por el contrario, los estudios de cohorte permiten relacionar los niveles plasmáticos basales de VB9 con la posterior aparición del cáncer. La validez de estos resultados está sujeta a aceptar 3 puntos: a) que los marcadores séricos representan la exposición previa, b) que estos marcadores no están asociados con enfermedades preclínicas subyacentes, y c) que tampoco se relacionan con otras posibles causas de enfermedad, como por ejemplo, el tabaquismo. Se ha descrito un posible papel de la VB6 en la prevención del cáncer pulmonar (CP) en el contexto de un ensayo aleatorizado acerca del alfa tocoferol y el beta caroteno realizado en Finlandia, en una cohorte de 29 000 individuos fumadores. Sin embargo, comentan los especialistas, la interpretación de los resultados de ese estudio se dificulta por el tamaño de la muestra, por la ausencia de un grupo control de sujetos no fumadores y por la posibilidad de que el tabaquismo reduzca los niveles de VB6. El objetivo de este estudio fue tratar de establecer la relación entre los niveles séricos de metionina y de las vitaminas del complejo B y la incidencia del CP a partir de una cohorte numerosa.

Se evaluó una cohorte de 519 978 individuos de 10 países europeos que fueron reclutados en el contexto de la *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), de los cuales 385 747 proporcionaron una muestra de sangre entre 1992 y 2000. Mediante una encuesta especializada, se registraron los hábitos alimentarios. En las muestras de sangre se midieron las concentraciones plasmáticas de vitamina B2, VB6, VB9 y VB12, las de homocisteína y metionina, y también las de cotinina como un marcador del hábito tabáquico. Todas las determinaciones se hicieron por métodos basados en la espectrometría de masa, excepto las concentraciones de VB9 y VB12 que se evaluaron por métodos microbiológicos. El análisis estadístico se basó en un diseño de casos y controles. Para los análisis de riesgo, se calcularon los cuartiles de los niveles plasmáticos de los metabolitos mencionados. Se valoraron los índices de probabilidades y el intervalo de confianza del 95% para el CP frente a los niveles séricos de las vitaminas del complejo B, de la homocisteína y de la metionina para los participantes del segundo, tercer y cuarto cuartiles en relación con los del primer cuartil. Se emplearon modelos de regresión lineal para determinar la relación entre la dieta y los niveles plasmáticos. Se realizaron pruebas bilaterales para los valores de p .

Hasta el año 2006 se habían detectado 899 casos de CP, que fueron apareados con 1 770 controles de acuerdo con diversas características (país, sexo, fecha de nacimiento y fecha de toma de muestra). Tras ajustar por el hábito tabáquico, se observó que los niveles elevados de VB6 se correlacionaron con un menor riesgo de CP (0.44, $p < 0.000001$), al igual que los de metionina (0.52, $p < 0.000001$). Los autores comunican que observaron una disminución comparable del riesgo de CP en los individuos que nunca fumaron, los ex fumadores y los fumadores. En el caso de la VB9, su concentración plasmática solo se asoció con una disminución del riesgo en los sujetos ex fumadores y fumadores (0.68, $p = 0.01$). La presencia de niveles de VB6 y de metionina por sobre la mediana se asociaron con un menor riesgo global de CP (0.41) en los sujetos no fumadores (0.36), en los ex fumadores (0.51) y en los fumadores (0.42).

Los autores consideran que los valores plasmáticos de VB6 y de metionina por encima de la mediana valorados durante un período promedio de 5 años antes del inicio de la enfermedad se asocian con una reducción de al menos un 50% en el riesgo de presentar CP. También se verificó una asociación con los niveles de VB9, de modo que al combinar ambos, el riesgo es dos terceras partes menor.

Excluyen la posibilidad de que estos hallazgos obedezcan a la causalidad inversa; por ejemplo, a que una enfermedad subyacente disminuya los niveles de los metabolitos mencionados. Aclaran que en ese caso, se esperaría una mayor asociación durante el período inicial tras la recolección de sangre. El índice de probabilidades para ambos, sin embargo, permaneció estable durante los 12 años de seguimiento, lo cual excluiría cualquier posibilidad de sesgo por causalidad inversa. Además, se realizaron las mismas determinaciones al año de la extracción inicial, tras haber excluido a quienes padecían CP. Los resultados globales obtenidos para la VB6 y la metionina fueron casi idénticos a los hallados cuando estaban incluidos todos los casos.

Advierten que el tabaquismo era otro posible factor de confusión; sin embargo, por las razones que siguen descartan tal situación. En primer lugar, cuando compararon los diferentes estilos de vida con los niveles plasmáticos evaluados en todos los participantes, hallaron que el tabaquismo estaba asociado con todas las mediciones, incluso en aquellos sujetos que no enfermaron de CP. Las asociaciones más importantes entre las

determinaciones séricas y el tabaquismo sucedieron con la VB6, la VB9 y la homocisteína. En segundo lugar, la suspensión del tabaquismo no disminuyó ninguna de las mediciones, las que fueron muy similares a las de los sujetos no fumadores. Estos datos les permiten concluir a los autores que el tabaquismo no fue un factor de confusión en este trabajo. Algo similar sucede con la dieta. En este aspecto, tampoco hallaron diferencias entre los ex fumadores y los no fumadores; no obstante, los individuos fumadores consumían una menor cantidad de frutas y verduras. En tercer lugar, la asociación observada entre el riesgo de los sujetos no fumadores y los niveles de VB6 y metionina excluyen al tabaquismo como posible factor de confusión.

También se analizó la presencia de otros posibles factores de confusión. Al respecto, se menciona que los niveles de metionina aparentemente no se relacionaron con el grado de empleo, la actividad física, el índice de masa corporal o el consumo de alcohol. No obstante, se detectó un pequeño incremento en quienes tenían un mayor nivel educativo. Una relación similar se apreció entre los niveles de VB6 y el grado de educación, la actividad física y el consumo de alcohol. De todos modos, el ajuste teniendo en cuenta estas variables no modificó el índice de probabilidades.

Otros grupos realizaron estudios prospectivos sobre la VB6 y los compuestos relacionados y su vínculo con el cáncer pancreático, mamario, gástrico, prostático y CCR. En este último caso hallaron un efecto protector del orden del 50% de disminución del riesgo comparando el cuarto cuartil con el primer cuartil de la distribución de la exposición. En algunos estudios realizados en animales sobre VB9 y CCR se propone la hipótesis de que la sincronización del suplemento podría ser esencial en la prevención primaria, pero potencialmente dañina en los pacientes que ya presentan cáncer. Teniendo esto en cuenta, los expertos postulan que los efectos de la VB6 y la metionina pueden verse modificados por la etapa de la enfermedad.

En otro orden, señalan que es probable que la relación entre las estimaciones realizadas y los niveles de los metabolitos dependan a largo plazo de diversos factores, como las variaciones diarias y estacionales, así como de las variaciones en el tiempo en un mismo individuo. Por lo tanto, la estimación del índice de probabilidades pudo ser más débil que la verdadera asociación subyacente. Es posible que esta atenuación de los índices de riesgo se minimizara en el caso de poder disponer de muestras de sangre tomadas con varios años de diferencia. Los índices corregidos por mediciones sucesivas mostraron una asociación más fuerte entre la metionina, la VB6 y la VB9 y la reducción del riesgo de CP.

No se verificó asociación entre las estimaciones del aporte de VB6 proveniente de los cuestionarios alimentarios y el riesgo de CP, en contraste con la fuerte relación protectora observada con los niveles plasmáticos. Al respecto, proponen dos explicaciones posibles. Por un lado, la determinación de los niveles de VB6 puede considerarse una medida mucho más precisa, lo que es compatible con la correlación hallada entre los cuestionarios y los niveles plasmáticos. En forma alternativa, los niveles de VB6 podrían ser distintos en los casos y en los controles debido a la diferente absorción, distribución y catabolismo.

Afirman que las deficiencias vitamínicas del complejo B y los compuestos relacionados son modificables, ya que son sustancias que se hallan en la dieta y sus niveles plasmáticos se pueden ajustar mediante suplementos farmacéuticos. En un estudio reciente en el que se agruparon los resultados de dos estudios aleatorizados, se halló un aumento del riesgo para todos los cánceres combinados y para el CP en

aquellos participantes que recibieron B9 o B12, sin efecto aparente en el caso de los que recibieron B6. Estos resultados avalarían la hipótesis de que las vitaminas del grupo B no producen efectos a corto plazo, si bien no se evaluó el potencial efecto protector de adecuados niveles de estas vitaminas a lo largo de la vida. En este trabajo, los autores demostraron una relación causal entre los niveles de vitamina B6 y de metionina y la disminución del riesgo de CP e identificaron los valores óptimos para reducir la incidencia de cáncer en el futuro.

Se concluye que los niveles plasmáticos de VB6 y de metionina son inversamente proporcionales al riesgo de padecer CP. De todos modos, este hallazgo no le resta importancia al tabaquismo como factor de riesgo adicional.

 Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/115572

Eficácia e segurança da venlafaxina de liberação prolongada em pacientes com síndrome do pânico

Journal of Clinical Psychiatry, 70(4):550-561, Abr 2009



Nueva York, EE.UU.

A síndrome do pânico é um transtorno incapacitante e multidimensional caracterizado pela presença de ataques de pânico e de sintomas como palpitações, dor precordial e ansiedade. Estima-se que a prevalência da síndrome do pânico na população geral dos EUA seja de 1-4%. Os parâmetros que devem ser considerados para avaliar a evolução dos pacientes com síndrome do pânico incluem a frequência e a intensidade dos ataques, a gravidade geral e o bem-estar do paciente.

As drogas de primeira escolha para o tratamento dos pacientes com síndrome do pânico são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Em novembro de 2005, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso da venlafaxina de liberação prolongada (XR) para o tratamento dos pacientes com síndrome do pânico. O mecanismo de ação da venlafaxina consiste na inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina (IRNS). Sua eficácia e segurança nos casos de síndrome do pânico foram avaliadas em diversos estudos.

Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a eficácia, a segurança e tolerância da venlafaxina XR no tratamento de pacientes ambulatoriais adultos com síndrome do pânico, com ou sem agorafobia. Os autores fizeram a hipótese que a venlafaxina XR tem eficácia superior ao placebo, ao considerar a porcentagem de pacientes livres de ataques de pânico. Este parâmetro foi

avaliado pela *Panic and Anticipatory Anxiety Scale* (PAAS). Secundariamente, avaliou-se o resultado da *Panic Disorder Severity Scale* (PDSS) e da escala *Clinical Global Impressions-Improvement* (CGI-I).

Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, realizado com o objetivo de comparar o tratamento com venlafaxina XR nas doses de 75 a 225 mg/dia com o placebo. Foram incluídos pacientes ambulatoriais adultos com critérios para o diagnóstico de síndrome do pânico conforme a quarta edição do *Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais* (DSM-IV). Foram incluídos apenas pacientes com níveis de ansiedade suficientes para necessitarem tratamento farmacológico. Além disso, os pacientes deveriam apresentar pontuação maior ou igual a 4 na escala *Clinical Global Impressions-Severity of Illness* (CGI-S) e pontuação maior na *Covi Anxiety Scale*, do que na *Raskin Depression Scale*.

Após período inicial de tratamento simples cego com placebo, os pacientes foram randomizados para fazerem uso de venlafaxina XR ou placebo por 10 semanas. A descontinuação do tratamento foi lenta, ao longo de 14 dias. A dose de venlafaxina foi definida conforme a resposta clínica e a tolerância. Após o término do seguimento os pacientes foram reavaliados. O principal parâmetro de eficácia avaliado foi a pontuação na PAAS. Essa escala foi utilizada no início e em vários momentos durante o tratamento (semanas 1, 2, 3, 4, 6, 8 e 10). Os parâmetros secundários de eficácia foram a pontuação na PDSS e o índice de resposta, avaliado pelo resultado da escala CGI-I. Também foram consideradas a quantidade e a intensidade dos sintomas de pânico e a pontuação nas escalas *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAMA), CGI-S e *Phobia Scale*. Além disso, foi avaliada a remissão do quadro clínico e foram aplicados a escala *Sheehan Disability Scale* (SDS) e o questionário *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire* (Q-LES-Q). A segurança do tratamento foi avaliada pela ocorrência de eventos adversos, pelos sinais vitais, pelos tratamentos associados e pela aderência terapêutica. Por último, foram realizados exames laboratoriais e avaliações clínicas e eletrocardiográficas.

Foram incluídos 343 pacientes, sendo que 175 receberam venlafaxina e 168 receberam placebo. O tratamento foi suspenso em 30% dos pacientes; não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto aos motivos da suspensão. A dose média de venlafaxina utilizada variou de 128.3 a 188.3 mg/dia.

De acordo com a análise da última observação, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à quantidade de pacientes livres de ataques de pânico polissintomáticos avaliados pela PAAS. Porém, a análise dos casos observados em cada visita indicou diferença significativa entre os grupos nas semanas 8 e 10, em favor do tratamento com venlafaxina XR. A redução média dos ataques de pânico polissintomáticos avaliada pela PAAS não diferiu significativamente entre os grupos. O mesmo foi verificado ao se analisar os ataques de pânico menos sintomáticos. Ao finalizar o estudo, o nível de ansiedade antecipatória não diferiu significativamente entre os pacientes tratados com venlafaxina XR e aqueles que receberam placebo. Ao considerar a mudança na pontuação da PDSS desde o início até o final da avaliação, observou-se diferença significativa a favor da venlafaxina. Esta diferença iniciou

na semana 4 e se manteve até a última semana. Os resultados da CGI-S e dos itens da *Phobia Scale* correspondentes ao medo e ao evitar também indicaram a superioridade da venlafaxina. Além disso, a pontuação da HAMA foi mais favorável entre os pacientes tratados com venlafaxina XR, embora a diferença para o placebo não tenha sido estatisticamente significativa. Os índices de resposta avaliados pelas escalas CGI-I e PDSS foram significativamente superiores nos pacientes que receberam venlafaxina XR. Ao se considerar os índices de remissão pelas pontuações das escalas CGI-S, PAAS e CGI-I também foi verificado superioridade do tratamento com venlafaxina XR.

De acordo com o referido pelos pacientes, o tratamento com venlafaxina XR se associou à melhora significativa do funcionamento laboral e social e do funcionamento relacionado às atividades recreativas avaliadas pela SDS. Além disso, o resultado do Q-LES-Q indicou que o tratamento com venlafaxina XR foi significativamente melhor que o placebo, ao considerar a saúde física, as atividades gerais e recreativas, o bem-estar do indivíduo, a satisfação com o tratamento, as relações sociais e a satisfação geral com a vida. A síndrome do pânico era acompanhada de agorafobia em 72% dos pacientes e sua presença não modificou significativamente os resultados do estudo.

Ocorreram eventos adversos relacionados ao tratamento em 79% dos pacientes que receberam placebo e em 88% daqueles que receberam venlafaxina XR. Os eventos adversos observados em 5% ou mais dos pacientes tratados com venlafaxina foram hipertensão arterial, distúrbios ejaculatórios, sudorese excessiva e impotência sexual, entre outros. Além disso, os pacientes tratados com venlafaxina apresentaram frequência significativamente superior de anorexia, constipação, xerostomia, náuseas, insônia, sonolência e sudorese excessiva, em comparação com os pacientes que receberam placebo. Em geral, os eventos adversos foram leves ou moderados. O abandono do estudo devido a eventos adversos ocorreu em 4% e 7% dos pacientes dos grupos placebo e venlafaxina, respectivamente.

Eventos adversos relacionados com a descontinuação do tratamento ocorreram em 29% e 43% dos pacientes que receberam placebo ou venlafaxina XR, respectivamente. Nestes casos, cefaleia, tontura e náuseas foram observadas em 5% ou mais dos pacientes que foram tratados com venlafaxina XR, enquanto que, no grupo placebo, apenas cefaleia foi relatada por 5% ou mais dos pacientes. Após a suspensão da medicação, as náuseas e a tontura foram significativamente mais frequentes nos pacientes tratados com venlafaxina.

Não foram registrados eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Cinco pacientes apresentaram exames laboratoriais anormais, como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia ou aumento de enzimas hepáticas. O aumento da pressão arterial foi significativamente maior nos pacientes tratados com venlafaxina XR, porém apenas um indivíduo em cada grupo apresentou aumento clinicamente significativo da pressão arterial. O uso de venlafaxina XR se associou com perda ponderal significativa, em comparação com o uso do placebo.

Os achados eletrocardiográficos indicaram alteração importante da onda U em um indivíduo de cada grupo e extrassístoles ventriculares em um paciente tratado com venlafaxina XR. Também se observou aumento significativo da frequência cardíaca média, que foi semelhante nos dois grupos. No entanto, o intervalo PR médio diminuiu significativamente nos pacientes que receberam venlafaxina XR, após 10 semanas de

tratamento, e aumentou não significativamente no grupo placebo. Por último, ambos os grupos apresentaram diminuição significativa na duração do intervalo QT.

O resultado da análise ao final do estudo não permite indicar a presença de diferenças significativas entre a venlafaxina XR e o placebo, em termos de porcentagem de pacientes livres de ataques de pânico polissintomáticos avaliados pela PAAS na avaliação final. Porém, a análise dos casos observados a cada visita mostrou diferenças significativas a favor da venlafaxina XR nas semanas 8 e 10 de tratamento. A presença ou ausência de agorafobia não modificou os resultados. Em geral, o tratamento com venlafaxina XR foi seguro e bem tolerado. Este perfil coincide com o relatado em estudos prévios sobre o uso da venlafaxina em pacientes com depressão maior, transtorno de ansiedade generalizada ou fobia social. Ao utilizar os parâmetros secundários de avaliação, foram observadas diferenças entre os grupos a favor da venlafaxina XR.

Os resultados obtidos permitem sugerir que o tratamento com venlafaxina XR é adequado para diminuir a frequência dos ataques de pânico. Por exemplo, a uso da PDSS indicou redução significativa da pontuação e uma proporção significativa maior de pacientes com resposta entre os pacientes tratados com venlafaxina, em comparação com o uso do placebo. Estes resultados coincidem com o relatado em estudos prévios. Os autores sugerem que a PDSS é uma ferramenta mais adequada e integral para avaliar a eficácia do tratamento dos pacientes com síndrome do pânico, em comparação com a PAAS.

Os resultados das escalas CGI-I e CGI-S indicaram um nível significativamente maior de resposta nos pacientes tratados com venlafaxina XR do que naqueles que utilizaram placebo. Além disso, os pacientes tratados com venlafaxina apresentaram maior redução significativa do medo e do evitar fóbico e consideraram que o tratamento melhorou significativamente sua qualidade de vida, em comparação com os pacientes que receberam placebo.

Os resultados obtidos coincidem com o relatado em estudo prévio com desenho semelhante ao utilizado neste estudo. É possível que a ausência de diferenças significativas entre os grupos ao considerar o parâmetro principal de eficácia tenha ocorrido por questões metodológicas, assinalam os autores.

Entre as limitações deste estudo está o fato de não ter se considerado o efeito das técnicas autoaplicadas de terapia cognitivo-comportamental, possivelmente utilizadas por alguns pacientes. Além disso, os resultados da PAAS foram obtidos pelo que foi referido pelos pacientes e o estudo teve curta duração. São necessários novos estudos, com seguimento maior, para avaliar os benefícios terapêuticos da venlafaxina XR, afirmam os autores.

O tratamento dos pacientes com síndrome do pânico com venlafaxina XR não apresentou diferenças significativas em comparação com o uso de placebo, ao considerar o parâmetro principal de eficácia. Porém, os resultados dos parâmetros secundários de eficácia indicaram diferenças significativas entre os grupos, em favor do tratamento com venlafaxina XR. Esta superioridade foi observada especialmente quanto à resposta e à melhora na qualidade de vida. Finalmente, pode-se afirmar que a venlafaxina é segura e sugerir, segundo os autores, que o uso de venlafaxina XR é eficaz no tratamento da síndrome do pânico.

El papel del dexlansoprazol de liberación modificada en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Drugs 70(12):1593-1601, 2010



Auckland, Nueva Zelanda

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define por el pasaje anormal de contenido gástrico hacia el esófago, y se clasifica en tres categorías: ERGE erosiva, ERGE no erosiva (ERNE) y esófago de Barrett. Su manifestación más frecuente es la pirosis, su origen es multifactorial, y el objetivo de su tratamiento es mantener el pH gástrico por encima de 4 durante el mayor tiempo posible, ya que esto se asocia con mayores tasas de curación y alivio sintomático.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) evitan la secreción ácida por parte de las células parietales, suelen ser bien tolerados y constituyen el tratamiento de elección para la ERGE. La desventaja es que su rápida llegada al intestino delgado, su rápido metabolismo hepático y renal, y la unión irreversible a la bomba de protones hacen que estos fármacos no logren controlar la acidez gástrica durante las 24 horas, aun con dosis múltiples. El dexlansoprazol es el enantiómero R del lansoprazol, constituye más del 80% de la forma circulante del lansoprazol luego de su administración por vía oral, y genera una mayor exposición sistémica que el compuesto original.

El preparado de liberación modificada del dexlansoprazol (dexlansoprazol LM) se presenta en gránulos con cubierta entérica dentro de una cápsula de gelatina, diseñada para liberar el compuesto en dos fases, lo que prolonga el tiempo de exposición. Inicialmente, se libera en el duodeno proximal y, en una segunda fase, en la porción distal del intestino delgado.

El dexlansoprazol LM está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la ERGE erosiva y mantenimiento de su curación, y para el alivio sintomático de la ERNE. Los autores de este artículo hacen una revisión de su perfil farmacológico, eficacia clínica y tolerabilidad.

Las propiedades farmacodinámicas del dexlansoprazol LM fueron analizadas en dos estudios aleatorizados, abiertos, de dosis múltiples, en voluntarios sanos. Los datos corresponden a las dosis aprobadas de 30 y 60 mg diarios, y se complementan con estudios en pacientes con esofagitis erosiva o ERNE.

El dexlansoprazol bloquea el paso final en la secreción ácida gástrica de las células parietales al inhibir selectivamente la enzima H⁺/K⁺-ATPasa, lo que suprime la

producción basal y estimulada de ácido gástrico.

Luego de cinco días de tratamiento por vía oral, la dosis de 60 mg diarios de dexlansoprazol LM provocó una media de 24 horas de pH gástrico significativamente superior a la lograda con la dosis de 30 mg/d (pH de 4.55 frente a pH de 4.13; $p < 0.001$) en 40 voluntarios sanos.

La dosis de 60 mg/d de dexlansoprazol LM generó un mayor aumento de la proporción de tiempo con pH intragástrico superior a 4 (71% frente a 60% con 30 mg/d; $p < 0.01$) luego de cinco días de tratamiento.

El análisis combinado de pacientes tratados con dexlansoprazol LM durante seis meses para mantener el alivio sintomático una vez curados de la esofagitis erosiva demostró que la media de los niveles séricos de gastrina aumentaron de una a dos veces desde el inicio ($p \leq 0.05$). Un análisis extendido a doce meses arrojó resultados similares, con el mayor aumento de los niveles de gastrina en los primeros tres meses, que volvieron a sus valores iniciales luego de un mes de interrumpido el tratamiento.

No se observaron prolongaciones significativas en la media del intervalo QT máximo/QT corregido, incluso con dosis de 90 a 300 mg (no aprobadas).

Los datos mencionados se basan en los resultados de uno de los dos estudios farmacodinámicos en voluntarios sanos e información adicional. Las dosis de 30 y 60 mg/día se administraron con un ayuno de al menos diez horas durante cinco días.

La farmacocinética del dexlansoprazol LM es proporcional a la dosis y dependiente del tiempo. Las dosis de 30 y 60 mg se absorben rápidamente, con un pico inicial entre una y dos horas después de la ingesta, una media de concentración plasmática de 658 y 1 388 ng/ml, que se alcanza en un promedio de 4.45 y 4.88 horas, y un área bajo la curva de concentración-tiempo de 0 a 24 horas de 3 275 y 6 400 ng/h/ml.

La unión a proteínas plasmáticas en voluntarios sanos es alta (96.1% a 98.8%), y el volumen de distribución aparente es de 40.3 l en los pacientes con ERGE.

La administración con alimentos no afectó la farmacocinética.

El dexlansoprazol LM se metaboliza rápidamente en el hígado, donde se oxida y se reduce a sulfato inactivo, glucuronidos y metabolitos de glutatión. La metabolización ocurre a través del sistema enzimático citocromo P450 (CYP), isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4. El componente circulante principal es dexlansoprazol, independientemente del genotipo CYP2C19.

En voluntarios sanos, luego de la administración por vía oral, el 51% de la dosis se eliminó por orina y el 48%, en materia fecal. La depuración de las dosis de 30 y 60 mg de dexlansoprazol LM fue de 11.4 y 11.6 l/h luego de cinco días de tratamiento, y la media armónica de la vida media terminal fue de 1.49 y 1.69 horas.

Una dosis de 90 mg/d de dexlansoprazol LM no afectó la farmacocinética de diazepam, fenitoína o teofilina; lo que indica que otros fármacos metabolizados por CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2 y tal vez CYP3A4 no se verían afectados.

No hubo interacciones entre el dexlansoprazol LM y el clopidogrel, probablemente porque aquél no inhibe la actividad de CYP2C19.

La farmacocinética de la warfarina no fue afectada por la administración de 90 mg/día de dexlansoprazol LM, pero el uso de IBP con warfarina podría aumentar el rango internacional normatizado (RIN) y el tiempo de protrombina.

Se debe ser cauteloso en la coadministración de dexlansoprazol LM con tacrolimús o drogas con una

absorción dependiente del pH (ésteres de ampicilina, digoxina, sales de hierro, ketoconazol, atazanavir).

No hay diferencias significativas en el perfil farmacocinético del dexlansoprazol LM en relación con el sexo o la edad, pero no hay datos en menores de 18 años.

La exposición al dexlansoprazol LM se duplica en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), y la dosis máxima recomendada es de 30 mg/día. No se requieren ajustes de dosis en la insuficiencia renal.

La curación de la esofagitis erosiva se evaluó en dos estudios idénticos aleatorizados de fase III, con pacientes con esofagitis erosiva demostrada por endoscopia, que recibieron ocho semanas de tratamiento con 60 mg/día de dexlansoprazol o 30 mg/día de lansoprazol. En un subgrupo con esofagitis curada, se evaluó el mantenimiento por seis meses con 30 mg/día de dexlansoprazol o placebo. Se excluyeron aquéllos con infección por *Helicobacter pylori*, embarazo, lactancia, enfermedades esofágicas coexistentes, úlceras gastroduodenales activas, uso de otros IBP, antagonistas de los receptores H₂ o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o hemorragia de la vía digestiva superior dentro de las cuatro semanas previas. En la etapa de mantenimiento, se excluyeron aquéllos con enfermedades sistémicas no controladas, imposibilidad de implementar una doble anticoncepción, o uso de sucralfato, misoprostol, agentes procinéticos o anticoagulantes. Los criterios principales de valoración fueron la proporción de pacientes con curación completa de la esofagitis a las ocho semanas y la proporción de pacientes con mantenimiento de la curación a los seis meses. Los criterios secundarios fueron las tasas de curación a las ocho semanas de los pacientes con esofagitis de grados C o D de la clasificación de Los Ángeles. La dosis de 60 mg/día de dexlansoprazol LM logró la curación de la esofagitis erosiva después de ocho semanas de tratamiento en ambos trabajos, con al menos 92% frente a 86% como mínimo con 30 mg/día de lansoprazol, con diferencias significativas entre ambos grupos sólo en uno de los estudios. En los casos de esofagitis erosiva de grado C y D de Los Angeles, uno de los estudios demostró la superioridad de la administración de 60 mg/día de dexlansoprazol LM frente a 30 mg/día de lansoprazol en cuanto a lograr la curación. La dosis de 30 mg/día de dexlansoprazol LM también resultó más eficaz para mantener la curación por hasta seis meses en relación con el placebo y con 30 mg/día de lansoprazol, en todos los grados. En el período de seguimiento, el alivio sintomático fue mayor con dexlansoprazol LM que con placebo, con un porcentaje de días libres de pirosis del 96% y 29%, y de noches libres de pirosis del 99% y 72%, respectivamente.

Se evaluó el efecto del dexlansoprazol LM sobre la ERNE en un estudio de fase III, con pacientes con mucosa esofágica normal por endoscopia y pirosis de seis meses de evolución como mínimo o en al menos cuatro de los siete días previos al inicio del estudio; dichos pacientes recibieron 30 mg/día o 60 mg/d de dexlansoprazol LM, o placebo. Se excluyeron las personas con embarazo, lactancia o úlceras gastroduodenales activas, quienes utilizaban otros IBP, bloqueantes de los receptores H₂, antiácidos, anticolinérgicos, sucralfato o procinéticos, o AINE, o aquellos que presentaban alteraciones

significativas de laboratorio o una enfermedad sistémica no controlada.

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de días libres de pirosis en las cuatro semanas de tratamiento; el secundario, el porcentaje de noches libres de pirosis. Los participantes registraron la presencia e intensidad de los episodios mediante la siguiente escala: 0 = ningún episodio, 1 = episodios leves; 2 = moderados; 3 = graves y 4 = muy graves. El promedio de intensidad inicial fue de 1.21 a 1.36. El dexlansoprazol LM logró mayor alivio que el placebo, y la mediana del porcentaje de días libres de pirosis fue significativamente mayor que con 30 mg/día de dexlansoprazol LM (55% frente a 19%; $p < 0.00001$). Lo mismo se observó con los períodos nocturnos (81% frente a 52%; $p < 0.00001$). La intensidad de la pirosis también se redujo más eficazmente con dexlansoprazol LM que con placebo, y fue mayor la cantidad de pacientes tratados con dexlansoprazol LM que refirieron alivio sintomático sostenido al final del estudio (59% frente a 14% con placebo).

La tolerabilidad del dexlansoprazol LM fue buena tanto en pacientes con esofagitis erosiva como con ENRE. Los eventos adversos más frecuentes (con una incidencia de al menos 2%) fueron diarrea, dolor abdominal, náuseas, infecciones de las vías aéreas superiores, vómitos y flatulencias. La cantidad de pacientes que tuvieron al menos un evento adverso por cada cien pacientes-meses de exposición fue de 15.64-18.75 con dexlansoprazol LM, de 21.06 con lansoprazol, y de 24.49 con placebo. Hubo menos pacientes que interrumpieron el tratamiento por los eventos adversos en los grupos con dexlansoprazol LM que con placebo.


La incidencia de eventos adversos en los casos de esofagitis erosiva tratados con 60 mg/día de dexlansoprazol LM fue similar a la señalada con lansoprazol después de las ocho semanas; dicha incidencia fue de 30% y 28%, respectivamente, y ninguno de los efectos se presentó con una frecuencia mayor o igual a 5%; el más común fue la diarrea.


En los tratamientos cortos (cuatro semanas), no hubo diferencias significativas en términos de eventos adversos entre 30 mg/día de dexlansoprazol LM y placebo; en los más prolongados (hasta seis meses), hubo más infecciones de las vías aéreas superiores con dexlansoprazol LM (2.2 frente a 0.4 por cada cien pacientes-meses de exposición; $p < 0.05$).

La FDA alertó sobre un aumento potencial del riesgo de fracturas asociado con las dosis altas y el tratamiento prolongado con IBP, aunque esto no se ha corroborado en los estudios con dexlansoprazol LM. Por otro lado, se señaló la posibilidad de una interacción entre el omeprazol y clopidogrel lo que genera como resultado una menor exposición al último; en principio, esto no se verifica con dexlansoprazol LM.

En Estados Unidos se recomienda el uso de dosis de 60 mg/día de dexlansoprazol LM durante ocho semanas para la curación de la esofagitis erosiva, más dosis de 30 mg/día durante seis meses como terapia de mantenimiento, y el uso de dosis de 30 mg/día durante cuatro semanas para los casos de ERNE.

El dexlansoprazol LM está aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento en adultos de la esofagitis erosiva de cualquier grado y el mantenimiento de su curación, así como el tratamiento de la ERNE. Diversos estudios de hasta doce meses de duración han demostrado la eficacia y buena tolerabilidad del dexlansoprazol LM.

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

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/117841

Resultados del uso de solifenacina en la vejiga hiperactiva

Archivos Españoles de Urología 63(3):197-213, Abr 2010



Madrid, España

La presencia de urgencia miccional define la vejiga hiperactiva (VH), trastorno que también puede asociarse con incontinencia, mayor frecuencia miccional y nocturia. Por otra parte, hay gran cantidad de signos y síntomas asociados, que incluyen los sentimientos de vergüenza, frustración, ansiedad, depresión, alteraciones en la sexualidad, la afectividad y en la percepción de la propia imagen, insomnio e infección urinaria; además, los pacientes alteran su vida social y su perfil de actividades en función de su necesidad miccional.

La prevalencia de este trastorno es extremadamente alta: alcanza el 19.1% en los hombres y el 18.3% en las mujeres mayores de 60 años. En un amplio estudio poblacional europeo se observó que el aumento de la frecuencia miccional fue el síntoma más frecuente, que afectó el 85% de la población, seguido por la urgencia (54%) y la incontinencia de urgencia (36%). En otro estudio efectuado en los EE.UU. se comprobó que la VH con incontinencia de urgencia afecta al 19.1% de las mujeres y al 8.2% de los hombres entre los 65 y los 74 años, mientras que la VH sin incontinencia de urgencia es más frecuente entre los hombres.

El enfoque terapéutico involucra medidas conservadoras, como la restricción de líquidos y el reentrenamiento vesical, y farmacológicas, entre las que se incluyen los agentes antimuscarínicos—que constituyen la primera línea de tratamiento—, los agonistas beta adrenérgicos, la inyección local de toxina botulínica y la neuromodulación de las raíces nerviosas sacras.

Se debe considerar que esta enfermedad genera grandes gastos en salud: tan sólo en los EE.UU., el costo anual asociado con la VH alcanza los 9 000 millones de dólares.

La investigación clínica referida a la VH enfrenta la dificultad de que el efecto placebo puede generar mejorías hasta en el 40% de los casos. Por otra parte, con el paso del tiempo, no sólo se ha modificado la definición de VH sino también los instrumentos para evaluarla; en la actualidad, se le otorga mayor valor a la mejoría en los parámetros subjetivos y a los percibidos por los propios pacientes, a la calidad de vida y a la satisfacción con el tratamiento.

Esta revisión bibliográfica se centró en los estudios clínicos, aleatorizados y controlados con placebo, para evaluar las características clínicas y farmacológicas de la solifenacina.

La solifenacina bloquea principalmente los receptores muscarínicos M3 y, en menor medida, los M2, lo que le

otorga mayor uroselectividad que otros agentes antimuscarínicos. Es metabolizada en hígado por el complejo enzimático CYP3A4. Se genera un metabolito activo que se excreta por orina, que podría tener efecto local sobre las células del urotelio. Su vida media de eliminación alcanza las 50 horas. Interactúa con otras drogas que emplean la misma vía metabólica (ketoconazol y otros inhibidores de la CYP3A4). No se recomienda su empleo en casos de insuficiencia hepática moderada e insuficiencia renal grave, asociada con inhibidores de esta enzima.

Este agente presenta la más alta selectividad por el músculo liso vesical, por lo que ejerce menor frecuencia de efectos adversos; en distintos ensayos, sólo entre el 0.3% y el 4.7% de los pacientes debieron suspender el tratamiento por toxicidad. Las dosis empleadas varían entre 5 mg y 10 mg; el aumento de dosis a 10 mg no afecta de manera significativa el perfil de seguridad. La sequedad bucal, que afecta al 85% de los sujetos tratados con oxibutinina, sólo se verifica en el 7.7% a 14% de los pacientes asignados a 5 mg de solifenacina y en el 21.3% y 23.1% de los tratados con 10 mg. Por su parte, la constipación se presenta en el 24% de los pacientes en tratamiento con oxibutinina y en el 2.6% de los tratados con tolterodina de liberación prolongada; con 5 mg de solifenacina se observa en el 5.4%, y en el 8.5% con dosis de 10 mg/día. En cuanto a la visión borrosa, se constató en el 3.8% de los pacientes que recibieron 5 mg/día de solifenacina y en el 5.9% de los tratados con 10 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes se presentan, en su mayoría, con intensidad leve a moderada. Otros efectos adversos raros incluyen somnolencia y alteraciones del gusto.

Respecto de la edad, no se observaron diferencias en el perfil de seguridad. Este agente no fue estudiado en embarazadas ni en lactantes.

La droga fue bien tolerada en un estudio de fase III, con 4.7% de abandonos por efectos adversos (0.4% por sequedad bucal); el 74% de los participantes se mostró satisfecho con la eficacia del tratamiento y un 21% refirió mejoría.

Un estudio incluyó sujetos con antecedentes cardiovasculares para evaluar la seguridad y la tolerabilidad. Luego de 12 semanas de tratamiento con dosis flexibles de 5 mg a 10 mg, no se detectaron cambios en la frecuencia cardíaca, en la presión arterial ni en el electrocardiograma. Otro ensayo comparó 10 mg de solifenacina, 10 mg de oxibutinina y placebo, en forma secuencial, en 12 sujetos ancianos, con el fin de evaluar su efecto sobre la esfera cognitiva. No se observaron cambios con solifenacina respecto del placebo, mientras que la oxibutinina produjo modificaciones significativas en la atención, la memoria y el estado de alerta ($p < 0.05$).

La solifenacina presenta interacciones con los inhibidores del sistema enzimático citocromo P450, como el keotconazol. No afecta la eficacia de los anticonceptivos orales, los anticoagulantes warfarínicos y la digoxina. En la insuficiencia renal grave y en la insuficiencia hepática moderada no deben sobrepasarse los 5 mg/día.

Se realizaron varios estudios de fase II en los que se definieron las dosis eficaces más seguras (entre 5 y 10 mg/día). La droga fue significativamente mejor que el placebo respecto de la frecuencia miccional, el volumen medio por micción, la incontinencia y los episodios de urgencia. Posteriormente, se llevaron a cabo 6 estudios de fase IIIa, que incluyeron 3 700 pacientes. En aquellos que compararon solifenacina y placebo se confirmaron los resultados de los estudios de fase II en relación con la disminución de la frecuencia y de los episodios de incontinencia y urgencia, así como el aumento del volumen miccional medio en la rama de tratamiento activo. En los ensayos que emplearon como control 2 mg de tolterodina

y placebo, se constataron reducciones significativas en los episodios de urgencia (del 52% al 55%) y de incontinencia (17% al 20%) y aumento del volumen medio por micción (25% al 29%) con las dos dosis de solifenacina, en comparación con placebo. Las diferencias relacionadas con el tratamiento con tolterodina no alcanzaron la significación estadística. Por último, un estudio evaluó una dosis inicial de 5 mg y, posteriormente, una dosis flexible, en pacientes que habían participado de un estudio previo. La eficacia se mantuvo, aunque se comprobó la satisfacción a largo plazo de los pacientes con el tratamiento con solifenacina, asociada con un alto nivel de tolerabilidad.

La conclusión de estos estudios señaló que la droga es capaz de reducir más del 60% de los episodios de urgencia y eliminarlos en aproximadamente el 40% de los casos, con lo que aumenta el *warning time* (que es el tiempo desde la primera sensación de urgencia hasta el vaciado vesical), la capacidad funcional vesical y el volumen de cada micción.

En el estudio STAR, de fase IIIb, 1 200 pacientes con VH fueron asignados a 5 mg de solifenacina o 4 mg de tolterodina de liberación prolongada durante 12 semanas. Se demostró la no inferioridad de la primera para la reducción del número de micciones ($p = 0.004$), a la vez que mejoraron todas las variables estudiadas. El 59% de los pacientes con incontinencia recuperó la continencia con el tratamiento con solifenacina, en tanto que el 48% solicitó el aumento de la dosis luego de 4 semanas de tratamiento.

A partir de este estudio se cambió el enfoque de los ensayos clínicos, que se orientan hacia la percepción del paciente de su propio trastorno y de su mejoría, y su impacto sobre la calidad de vida. Con el fin de cuantificar estas variables, se introdujeron herramientas para medir parámetros subjetivos, como el cuestionario *Patient Perception of Bladder Condition* (PPBC), que valida la percepción del paciente de su propia condición; el cuestionario OAB-q, que evalúa la calidad de vida en pacientes con VH, y las escalas visuales analógicas, para analizar la intensidad de los síntomas o la satisfacción con el tratamiento.

El estudio SUNRISE incluyó 863 pacientes y comparó la dosis flexible de solifenacina con placebo durante 16 semanas. El criterio principal de valoración fue el número de episodios de urgencia intensa o incontinencia de urgencia de grado 3 y 4 en la escala *Patient Perception of Intensity of Urgency Scale* (PPIUS), mientras que los criterios secundarios fueron la puntuación del cuestionario PPBC, el malestar asociado con la urgencia y la satisfacción brindada por el tratamiento con escalas visuales analógicas, además de los parámetros miccionales diarios. La solifenacina fue más eficaz en el control de los episodios, según la escala PPIUS, de grado 3 y 4 que el placebo, con una reducción del 70% respecto del basal; en el mismo sentido, se modificaron todos los parámetros secundarios de valoración. El 47% de los pacientes solicitó el aumento de la dosis de este agente, principalmente en la franja que presentaba síntomas más intensos.

Luego del lanzamiento de la droga al mercado se llevó a cabo una serie de estudios de fase IV. El estudio VENUS fue muy similar al SUNRISE. El tratamiento con solifenacina en dosis flexibles permitió una mejoría, respecto del placebo, en el número de episodios diarios de urgencia, el *warning time* y en las escalas de intensidad y de percepción de la urgencia. El estudio VOLT midió varios parámetros subjetivos y detectó diferencias significativas en la percepción de la gravedad de los síntomas y en la calidad de vida. En este estudio, los síntomas considerados más molestos en la evaluación basal fueron los que mostraron mayor mejoría al final del estudio. Por su parte, el ensayo VERSUS evaluó la eficacia de las dosis flexibles de solifenacina en una población que no había respondido al tratamiento previo con 4 mg de tolterodina de liberación prolongada. En

comparación con este tratamiento previo, los pacientes experimentaron mejorías significativas de los parámetros de función vesical, de la percepción de los síntomas, de su estado de salud y de la calidad de vida, así como de parámetros de uso de recursos médicos y de productividad laboral. Durante la fase de tratamiento con solifenacina, disminuyeron las visitas al médico, las infecciones urinarias y el uso de absorbentes, lo que avala el beneficio de reemplazar un antimuscarínico por otro en ausencia de respuesta. Para finalizar, el estudio VIBRANT se centró en los cambios en la escala de molestia sintomática OAB-q. Se observaron diferencias significativas entre la solifenacina y el placebo, además de establecerse mejorías significativas en los episodios de urgencia y frecuencia, en la autopercepción de la condición vesical, en la satisfacción con el tratamiento y en la productividad laboral. También se observaron mejorías no significativas en la función sexual. El 84% de los pacientes refirió beneficios con el tratamiento y el 80% manifestó satisfacción.

Si bien no hay demasiados estudios que comparen diferentes antimuscarínicos, el análisis de 7 estudios controlados con placebo permitió destacar la mayor eficacia de la solifenacina en el control de los episodios de urgencia respecto del resto de los agentes.

En la actualidad, la calidad de vida es una herramienta indispensable en la evaluación de los ensayos clínicos de VH. En algunos estudios de fase IIIa se empleó el *King's Health Questionnaire*, en el que se demostraron diferencias significativas en 9 de las 10 escalas evaluadas en este cuestionario, tanto con 5 mg como con 10 mg de solifenacina. En los estudios de extensión, luego de las 12 semanas iniciales, se observó una mejoría general de 28% al 35% en todas las escalas hasta las 52 semanas. El estudio VOLT utilizó el cuestionario OAB-q, con 25 escalas sobre calidad de vida e impacto de los síntomas sobre este parámetro. Se observaron diferencias significativas en todas las escalas luego del tratamiento con solifenacina, excepto en la esfera del sueño. Tanto en los estudios VERSUS como VIBRANT se apreciaron resultados similares.

El enfoque terapéutico con dosis flexibles aumenta la satisfacción de los pacientes, ya que pueden participar del ajuste de dosis hasta alcanzar la más eficaz para reducir los efectos adversos al mínimo posible. En todos los estudios de fase III, un 91% de los pacientes completó el tratamiento de 12 semanas y el 81% cumplió la extensión durante 40 semanas adicionales. En este último grupo, un 99% señaló que la tolerabilidad fue satisfactoria o aceptable y el 74% manifestó satisfacción con los resultados.


El tratamiento de la VH se centra en una estrategia dirigida al síntoma central, la urgencia, y a las mejorías en la calidad de vida general. Es muy importante establecer un balance adecuado entre la dosis que permita la máxima eficacia con un mínimo de efectos adversos, que se logra con el empleo de dosis flexibles de solifenacina. Los estudios de fase II, III y IV han demostrado la eficacia de la droga en el tratamiento de la VH, tanto respecto de los parámetros miccionales objetivos, como de los síntomas subjetivos y percibidos por los propios pacientes, y de la calidad de vida. Así, se comprobó que las mejorías objetivas y subjetivas guardan relación directa.

La solifenacina permite una reducción significativa de los episodios de urgencia miccional en el 60% de los casos, con el consiguiente aumento del *warning time*, de la capacidad funcional de la vejiga y del volumen de cada micción, lo que conduce a la reducción de la frecuencia de las micciones, la nocturia y la incontinencia. La mejoría no sólo se manifiesta a corto plazo, sino que se mantiene en el largo plazo. Al finalizar el estudio de 52 semanas, el 40% de los sujetos no informó urgencia y el 58% había recuperado la continencia. El subgrupo que refirió mayor

mejoría subjetiva fue el que presentaba síntomas más intensos (incontinencia con urgencia basal). Además, se ha demostrado que la solifenacina puede ser eficaz en el 69% de los individuos en los que había fracasado previamente el tratamiento con otros antimuscarínicos.

Respecto de la calidad de vida, se comprobó mejoría en el 84% de los pacientes tratados con solifenacina, con 80% de sujetos satisfechos con el tratamiento y un 79% con la intención de continuarlo.

El perfil de seguridad es adecuado, casi no se han descrito efectos adversos graves. El aumento de la dosis de 5 mg a 10 mg no incrementa los efectos adversos de manera considerable. Entre éstos, el más frecuente es la sequedad de boca. La constipación no suele generar problemas de importancia, mientras que la visión borrosa afecta a menos del 3% de los pacientes tratados. El resto de los efectos adversos tiene una incidencia menor del 1%.

 Información adicional en
www.siicalud.com/dato/resiic.php/114827

A insulina detemir, diferente das outras insulinas, não está associada a ganho de peso

Diabetes, Obesity and Metabolism, 9(3):209-17; May 2007



Skejby, Dinamarca

A terapia com insulina associa-se a ganho de peso, como demonstram diversos estudos em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2). No *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), os pacientes com diabetes recém-diagnosticados receberam dieta ou tratamento intensivo com sulfonilureias ou insulina. Os fármacos associaram-se à terapia convencional apenas quando os pacientes apresentaram sintomas de hiperglicemia ou a glicemia de jejum foi superior a 270 mg/dl. Todos os pacientes aumentaram de peso, no entanto o incremento foi maior nos indivíduos que receberam insulina ou sulfonilureias. Esses pacientes também foram os que obtiveram melhor controle metabólico.

O receio da hipoglicemia associado à terapia com insulina poderia ser um motivo para os pacientes comerem mais; outros efeitos metabólicos relacionados diretamente com o tratamento também poderiam contribuir para esse ganho de peso.

Pacientes com DM2 frequentemente percebem os

sintomas de hipoglicemia, até mesmo na presença de níveis normais de glicose, por alteração do «limite» para glicemia no sistema nervoso central (SNC).

Estima-se que 80% a 90% dos pacientes com DM2 apresentem sobrepeso, de forma que o ganho de peso associado ao uso de insulina é um efeito muito desfavorável. Além disso, instala-se um círculo vicioso: a elevação do peso se associa a incremento da resistência à insulina e à maior demanda do hormônio. Em geral, os indivíduos com DM1 apresentam peso abaixo do normal no momento do diagnóstico, sendo esse problema menos pronunciado nessa população. O aumento de peso prejudica significativamente a adesão terapêutica, com consequências muito adversas, ocasionando outras desvantagens, como elevação da pressão arterial e dislipidemia.

O controle glicêmico também é mais difícil em indivíduos com sobrepeso. Por exemplo, no *Finnish Multicenter Insulin Therapy Study*, o índice de massa corpórea (IMC) no início foi o melhor preditor de piora do controle glicêmico.

A distribuição do excesso de gordura (subcutânea ou visceral) é um aspecto muito importante em relação ao ganho de peso. Assim, a adiposidade central ou visceral eleva consideravelmente o risco de eventos cardiovasculares. Em um estudo com pacientes de 35 a 75 anos de idade e DM2 tratados durante seis meses com insulina, aproximadamente 50% do ganho de peso foi à custa de depósito central de gordura.

Infelizmente, os pacientes com maior risco de apresentar ganho de peso relacionado à terapia com insulina são os que mais necessitam de tratamento hormonal, já que não respondem aos hipoglicemiantes orais (HGOs). Além disso, diversos estudos demonstraram que a glicemia basal mais alta e a magnitude da melhora do controle glicêmico são os melhores fatores preditores de aumento do peso associado à insulina. A dose diária média e o número de injeções aplicadas são outros fatores que influenciam nesse sentido.

Em geral, o ganho de peso é mais visível após o início do tratamento com insulina, um período especialmente importante quanto aos hábitos de vida e à adaptação do paciente ao novo tratamento.

Uma alternativa é utilizar a insulina em associação com HGOs. Por exemplo, a metformina diminui as necessidades de insulina em 32% aproximadamente. Mesmo assim, muitos pacientes tratados dessa forma aumentam de peso. Além disso, contraindica-se metformina a quase 25% dos pacientes.

Modificações do estilo de vida são muito importantes nesse sentido. Não existem efeitos adversos relacionados a elas, porém deve-se mantê-las ao longo do tempo, algo que nem sempre o paciente consegue. Assim, nos melhores casos, tais medidas se associam à redução aproximada de 8% do peso corporal em 12 meses. Uma metanálise de 14 estudos aleatórios e controlados com placebo demonstrou que o efeito em curto prazo do tratamento farmacológico com objetivo de redução do peso (com fluoxetina, orlistat ou sibutramina) é discreto; ainda não se conhecem os benefícios nem a segurança em longo prazo.

Um objetivo comum do tratamento com as insulinas tradicionais é atingir esse equilíbrio, uma tarefa da qual devem participar os pacientes e os profissionais. De qualquer modo, os pacientes devem compreender que o controle glicêmico representa, sem dúvida, uma prioridade, já que apenas assim se pode evitar as complicações crônicas do diabetes. Esse conceito foi confirmado pelo estudo *Center for Outcomes Research (CORE) Diabetes Model* que incluiu os resultados de 65 trabalhos realizados em pacientes com DM1 ou DM2.

A insulina detemir (ID) é um novo análogo da insulina humana obtido por técnicas de DNA recombinante,

aprovado pela União Europeia em 2004 e pelos Estados Unidos em 2005. Dez estudos clínicos multicêntricos confirmaram seu efeito favorável em relação ao peso. Em todos esses estudos, comparou-se a ID à insulina NPH. Os sete estudos com pacientes com DM1 demonstraram perda ou ganho de peso inferior a 0.25 kg. Os três estudos que incluíram pacientes com DM2 demonstraram ganho de peso igual ou inferior a 1.2 kg.

Dois estudos recentes confirmaram o efeito «poupador» da ID em termos de peso, revelando que o efeito é sustentado e, também, maior nos indivíduos obesos. Em um dos estudos que avaliou conjuntamente os resultados dos dois estudos com 22 e 24 semanas de duração, incluindo 900 pacientes, a ID se associou a aumento mínimo de peso (< 1 kg), independentemente do IMC. Por outro lado, os pacientes tratados com insulina NPH e com IMC maior (> 35 kg/m²) apresentaram aumento mais pronunciado de peso (~ 2.4 kg). Os pacientes com IMC superior a 35 kg/m² que receberam ID perderam 0.5 kg em média. O benefício não alterou o controle glicêmico nem se associou a maior risco de episódios de hipoglicemia.

Outro estudo multicêntrico e de grupos paralelos que incluiu 476 indivíduos com controle inadequado da glicemia (hemoglobina glicada [HbA_{1c}] de 7.5% a 10%) demonstrou que, após 24 semanas de tratamento com ID, o ganho de peso foi de 1.2 kg, em comparação com 2.8 kg nos indivíduos que utilizaram insulina NPH (p < 0.05). Observou-se benefício da ID logo após o início do tratamento; a vantagem foi maior nos indivíduos com IMC mais alto (esses indivíduos apresentaram até mesmo tendência à redução de peso). O ajuste segundo os valores de HbA_{1c} não alterou os resultados, de forma que o efeito observado não se relacionou ao controle glicêmico nem a maior número de episódios de hipoglicemia. ID reduziu o número de episódios de hipoglicemia por paciente/ano em 47%. Um estudo demonstrou que se observou efeito favorável da ID sobre o peso em todas as faixas etárias.

A absorção e a ação da ID são mais previsíveis; essas características explicariam o menor risco de hipoglicemia e, assim, a redução da ingestão de alimentos fora de hora. Numerosos estudos revelaram menor número de episódios de hipoglicemia (sobretudo à noite) com o uso da ID. Na análise conjunta de quatro estudos multicêntricos e aleatórios, que incluiu quase 2 mil pacientes, o risco relativo de hipoglicemia foi 22% menor nos indivíduos tratados com ID, em comparação aos pacientes que receberam insulina NPH (p < 0.001), independentemente dos valores de HbA_{1c}. No entanto, a insulina glargina –que se associa à mesma redução do risco de hipoglicemia em comparação à insulina NPH– induz aumento importante de peso. Finalmente, o efeito «poupador» da ID parece ser o único desse análogo. Provavelmente, os resultados dos estudos que estão comparando a ID com a insulina glargina poderão auxiliar a compreender melhor esse fato, assinalam os autores. Até o momento, os dados são limitados e difíceis de interpretar.

A ID é o primeiro análogo da insulina com capacidade de se ligar de forma reversível à albumina. Essa propriedade permite manter a ID no local da injeção, um fenômeno associado a perfil farmacocinético e farmacodinâmico mais constante, em comparação ao de outros tipos de insulina. A ID se liga, em 98%, à albumina; possivelmente esse mecanismo seja responsável pelas diferenças de distribuição nos órgãos-alvo.

A supressão da produção hepática de glicose é fundamental para manter a glicemia normal; assim, são necessários níveis locais de insulina mais altos que os presentes na circulação periférica. Em condições fisiológicas, a liberação de insulina pelas células beta do

pâncreas é pulsátil e realizada diretamente na circulação portal. Nesse local, os níveis de insulina podem ser até dez vezes maiores que os presentes na circulação periférica. Além disso, a glicemia se mantém mais constante, já que o fígado capta 60% da insulina liberada, o primeiro passo antes da passagem para a circulação global. Nos pacientes diabéticos, a maior concentração de insulina no fígado é atingida pela administração exógena de hormônio por via subcutânea ou infusão contínua. Em consequência, os tecidos periféricos –como o tecido adiposo– estão expostos à hiperinsulinemia relativa. O resultado final é a maior captação periférica de glicose, o aumento da lipogênese e a diminuição da lipólise, mecanismos que explicam o aumento de peso.

Os resultados preliminares sugerem que a ID se associa a vantagens particulares em relação à ação hepática e central da insulina em razão de sua forte ligação com a albumina. Os resultados de um estudo com de *clamp* euglicêmico durante 16 horas em um grupo de voluntários sugerem efeito preferencial da ID no fígado, em comparação com a insulina NPH. Por outro lado, periféricamente, a insulina NPH seria mais eficaz para reduzir os níveis de ácidos graxos não essenciais. Esses achados em conjunto sugerem que a ID se associa a um perfil hormonal mais fisiológico ao minimizar a lipogênese periférica e ao suprimir ao máximo a síntese hepática de glicose.

Um fator associado ao efeito da ID sobre o peso se relaciona ao fato de esse análogo ser obtido pela acilação com um ácido graxo, o que permite a união reversível com a albumina. Como consequência, a ID permanece no local da aplicação, com um perfil farmacocinético e farmacodinâmico mais constante que o de outras formulações de insulina, como a NPH ou a glargina.

Vários estudos em modelos animais e em seres humanos indicaram que a ID possui efeitos específicos sobre o SNC que contribuiriam com a «economia» de peso. Por exemplo, em ratos, a fosforilação do substrato 2 do receptor de insulina (IRS-2) no hipotálamo ocorre mais rapidamente e é maior após a administração de ID, em comparação à insulina humana. Um estudo que incluiu indivíduos com sobrepeso e tolerância normal à glicose revelou, por meio de magnetoencefalografia, que a ID estimula a atividade cortical da banda beta, efeito não observado com a insulina humana. Esses achados reforçam a teoria de que os sinais cerebrais dependentes da insulina são imprescindíveis para a regulação da adiposidade: o SNC teria um papel primordial ao transmitir sinais de saciedade. Assim, o modelo neurocêntrico sugere que as anormalidades desse sistema de sinalização ou da resistência à insulina no SNC participariam da fisiopatologia do aumento de peso e do DM2. A menor concentração de albumina no SNC facilitaria a distribuição da ID no cérebro e permitiria a normalização dos sinais de saciedade. Embora todas essas especulações devam ser confirmadas, os efeitos encontrados nos estudos clínicos são muito animadores para os pacientes que precisam iniciar ou intensificar o tratamento com insulina.

A ID se associa a aumento mínimo ou nenhum do peso em indivíduos com DM1 ou DM2. O benefício é mantido ao longo do tempo e é mais importante em pacientes obesos. É possível que essa vantagem se relacione às propriedades farmacológicas próprias da ID, já que estas são observadas até mesmo nos pacientes que não recebem HGOs, concluem os autores.



O uso do decanoato de zuclopentixol em comparação ao uso de outros antipsicóticos de depósito

Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3; 1999



Río de Janeiro, Brasil

Há uma associação entre a interrupção do tratamento antipsicótico e a ocorrência de recidiva em pacientes psicóticos. As formulações de depósito dos antipsicóticos são úteis a pacientes com dificuldade de adesão ao tratamento por via oral. Tais formulações são utilizadas com frequência durante a transição do tratamento hospitalar para o ambulatorial e contribuem para o controle do quadro clínico dos pacientes com esquizofrenia refratária ao tratamento por via oral. Porém, o uso de formulações de depósito apresenta algumas desvantagens, como o surgimento de transtornos do movimento.

O zuclopentixol é um antipsicótico do grupo dos tioxantenos que está disponível em formulações orais e de depósito de fase aguda e de manutenção. As formulações de depósito incluem o acetato e o decanoato de zuclopentixol, com ação por 48 h a 72 h e 2 a 4 semanas, respectivamente.

Esta revisão foi realizada para avaliar os efeitos clínicos do decanoato de zuclopentixol. O objetivo foi comparar o efeito deste agente com o de outros antipsicóticos no tratamento de pacientes com esquizofrenia ou outros transtornos psicóticos.

Na revisão foram incluídos estudos randomizados, controlados, em pacientes com esquizofrenia ou outros transtornos psicóticos graves e que foram tratados com formulação oral ou de depósito de zuclopentixol, outros antipsicóticos ou placebo. Os parâmetros principais avaliados foram resposta significativa ao tratamento, ocorrência de recidivas e necessidade de internação hospitalar. Outros parâmetros avaliados foram óbitos, abandonos do estudo, ocorrência de sintomas extrapiramidais ou outros efeitos adversos, uso de serviços de saúde, custo econômico da doença e qualidade de vida dos pacientes.

A pesquisa dos estudos foi realizada eletronicamente nas bases de dados Biological Abstracts, CINAHL, Cochrane Library, Embase e Medline, entre outras. Também se obtiveram estudos a partir das referências incluídas nos trabalhos selecionados e efetuou-se contato com o fabricante do zuclopentixol para incluir informações adicionais relevantes. A coleta e a análise dos dados incluíram a seleção dos estudos, a avaliação da qualidade metodológica e da presença de vies de publicação, a extração e a síntese dos dados de interesse e a realização de análise de sensibilidade e heterogeneidade.

Foram incluídos quatro estudos com duração de 12 semanas a um ano e que continham pacientes de 20 a 67 anos de idade com diagnóstico de esquizofrenia ou outro transtorno psicótico com características semelhantes. A maioria apresentava quadro de evolução crônica e estável; um estudo incluiu pacientes com exacerbações clínicas agudas sem tratamento. Os estudos foram realizados nos cenários hospitalar e ambulatorial e incluíram o uso de formulações de depósito como decanoato de haloperidol ou de flupentixol e enantato de perfenazina.

Os parâmetros avaliados foram as taxas de abandonos precoces dos estudos, o uso concomitante de outros fármacos e os resultados de diferentes escalas. O funcionamento global dos pacientes foi avaliado pela escala de Impressão Clínica Global (CGI). Para avaliar o surgimento de efeitos adversos extrapiramidais, aplicaram-se a Escala de Classificação de Sintomas Extrapiramidais e a Escala de Classificação de Efeitos Adversos UKU. Nenhum dos estudos avaliou o uso dos serviços médicos, satisfação com o tratamento e qualidade de vida e o custo econômico da doença. Nenhum autor detalhou o método utilizado para realizar a randomização. Pode-se associar tal fato à superestimação do efeito do tratamento.

Três estudos relataram um efeito clínico significativo associado ao tratamento. Do mesmo modo, o número de pacientes que apresentaram recidivas foi inferior no grupo tratado com o zuclopentixol em relação aos grupos tratados com outros fármacos.

Apenas um estudo relatou o uso adicional de outros antipsicóticos, e não houve diferença entre o zuclopentixol e os demais fármacos. Nos quatro estudos avaliados se permitiu o uso de agentes sedativos ou hipnóticos, porém apenas um dos estudos relatou a porcentagem de uso e não houve diferença entre os pacientes que utilizaram o zuclopentixol e os que usaram os demais fármacos. Os autores destacam que a necessidade de tratamento antidepressivo concomitante foi menor nos pacientes que receberam o decanoato de zuclopentixol do que nos demais grupos, analisando os quatro estudos conjuntamente.

O uso do zuclopentixol esteve associado a uma menor frequência de abandonos precoces do estudo por qualquer motivo. Por outro lado, não se encontraram diferenças entre os fármacos ao avaliar as taxas de abandonos do tratamento por falta de eficácia. Não foram observadas diferenças significativas na ocorrência de sintomas extrapiramidais e a necessidade de tratamento anticolinérgico foi menor nos pacientes que receberam o decanoato de zuclopentixol. No total, ocorreram dois óbitos em pacientes tratados com decanoato de zuclopentixol e um óbito em um indivíduo de um grupo controle; os pacientes tratados com o antipsicótico se suicidaram e o indivíduo do grupo controle faleceu por causa natural.

A possibilidade de generalizar os resultados dos estudos incluídos neste artigo foi afetada pela aplicação de critérios heterogêneos para o diagnóstico de esquizofrenia. No entanto, também se observa esse fenômeno na prática clínica. Além disso, a maioria dos estudos foi realizada em países desenvolvidos e incluiu pacientes com transtornos definidos e reconhecíveis. Deve-se considerar que apenas um dos estudos teve duração superior a 28 semanas, o que limita a generalização dos resultados em longo prazo. De qualquer modo, as características dos pacientes incluídos permitem um nível de generalização superior ao observado em outros estudos mais recentes.

Relatou-se óbito de pacientes em três estudos. Como

já mencionado, dois pacientes tratados com o zuclopentixol se suicidaram e um paciente do grupo controle faleceu por causa natural. Esses dados não permitem conclusões sobre o risco de óbito nos pacientes tratados com o decanoato de zuclopentixol. São necessários estudos adicionais a esse respeito.

De acordo com os resultados na escala CGI, a alteração do estado geral dos pacientes não diferiu significativamente com o uso do decanoato de zuclopentixol ou de outros fármacos de depósito. Assim, a proporção de pacientes que apresentaram melhora global importante foi aproximadamente 50% em ambos os grupos. No entanto, deve-se considerar que a porcentagem de melhora associada ao uso do decanoato de zuclopentixol foi alta. Seria interessante conhecer mais dados que permitissem comparar a melhora associada ao uso do decanoato de zuclopentixol com a melhora associada ao uso de outros antipsicóticos utilizados por via oral ou ao placebo.

As recidivas foram menos frequentes nos pacientes tratados com o decanoato de zuclopentixol em comparação aos pacientes que receberam outros fármacos de depósito. A eficácia do tratamento em curto prazo não foi diferente entre os fármacos. Também não houve diferenças entre os grupos quanto ao uso concomitante de outras substâncias, exceto em relação ao uso de antidepressivos, que foi menos freqüente nos pacientes tratados com o decanoato de zuclopentixol em comparação aos pacientes que receberam placebo. Assim, especula-se a existência de algum efeito antidepressivo ou de uma menor tendência em causar sintomas depressivos com o uso do decanoato de zuclopentixol.

Aproximadamente 28% dos participantes dos quatro estudos abandonaram o estudo. Essa porcentagem é mais alta que a observada em estudos sobre o uso de outros antipsicóticos. Quanto à ocorrência de efeitos adversos, os resultados foram mais favoráveis nos pacientes que receberam outros fármacos que não o decanoato de zuclopentixol, porém, a necessidade de tratamento concomitante com fármacos anticolinérgicos foi menor com o uso do decanoato de zuclopentixol. Assim, é possível supor que tal substância cause menos sintomas extrapiramidais e sintomas relacionados ao sistema colinérgico, como xerostomia, constipação, visão borrada e hipotensão arterial.

Também é possível que o uso mais frequente de anticolinérgicos em pacientes que não receberam o decanoato de zuclopentixol tenha causado subestimação da frequência de transtornos do movimento naquela população.

De acordo com os resultados, os autores consideram que o decanoato de zuclopentixol apresenta características diferentes das demais antipsicóticos de depósito. Tal fármaco demonstrou ser útil para prevenir recidivas e foi mais bem aceito que os outros antipsicóticos usados, de acordo com a frequência de abandonos do tratamento observada nos estudos. Outra vantagem do decanoato de zuclopentixol foi a baixa incidência de sintomas depressivos associada ao seu uso, embora, em geral, a ocorrência de efeitos adversos tenha sido mais frequente que a observada com os outros fármacos usados. A interpretação desse achado não é simples, já que a quantidade de pacientes tratados com o decanoato de zuclopentixol que recebeu concomitantemente outros fármacos foi menor que a observada nos demais grupos. Também é necessário obter dados que permitam relacionar as vantagens do uso do decanoato de zuclopentixol com o uso dos serviços de saúde, o custo da doença e a qualidade de vida.

De qualquer modo, o decanoato de zuclopentixol pode

ser considerado tão eficaz quanto os outros antipsicóticos de depósito.

Estudos adicionais devem informar claramente a metodologia utilizada, com o objetivo de minimizar o viés de seleção e conhecer a quantidade de pacientes que abandonou o tratamento, entre outros dados. O uso de parâmetros como risco relativo, que permite relacionar o tratamento com a evolução dos pacientes, também é importante. Além disso, deve-se dar preferência ao uso de parâmetros binários em vez dos contínuos.

Os resultados desta revisão expõem a necessidade de estudos controlados adequados que permitam avaliar a eficácia do tratamento com o decanoato de zuclopentixol em pacientes com esquizofrenia.

Também seria importante conhecer a eficácia do fármaco em comparação à dos antipsicóticos por via oral e a de outros agentes de depósito. Por último, devem-se realizar estudos em longo prazo que incluam dados relacionados ao uso dos serviços de saúde, à satisfação com o tratamento e ao custo da doença.

No momento de escolher o antipsicótico é necessário avaliar as preferências do paciente e de seus cuidadores. Embora os dados disponíveis sejam limitados, é possível sugerir que o decanoato de zuclopentixol apresenta vantagens em comparação a outros antipsicóticos de depósito. São necessários estudos adicionais para conclusões definitivas sobre a eficácia do decanoato de zuclopentixol no tratamento de pacientes com esquizofrenia.

Información adicional en www.siicalud.com/dato/resiic.php/119676

Utilidad del citalopram en pacientes esquizofrénicos con tendencia suicida

Journal of Clinical Psychiatry 71(7):915-922, Jul 2010



San Diego, EE.UU.

El suicidio es una de las causas más frecuentes de muerte en la población esquizofrénica. De hecho, más de la mitad de los pacientes esquizofrénicos presentan un intento de suicidio o ideación suicida en algún momento de la enfermedad, y el índice de suicidio consumado es ocho a trece veces superior en estos pacientes, en comparación con la población general. Mientras que algunos autores informaron que el riesgo de suicidio es superior durante los primeros años de la enfermedad, otros autores sugirieron que el suicidio es prevalente en pacientes esquizofrénicos de mediana edad o ancianos, especialmente en presencia de síntomas depresivos.

Dada la elevada prevalencia de síntomas depresivos en la población esquizofrénica, algunos autores sugirieron que dichos síntomas deberían incluirse entre las características principales de la enfermedad. Según lo informado por los autores del presente estudio, más de dos tercios de los pacientes esquizofrénicos que no sufren episodios depresivos mayores presentan síntomas depresivos leves. Dichos síntomas afectan el funcionamiento académico, mental y físico, la gravedad de la afección psiquiátrica y las enfermedades en general, la tendencia suicida y la posibilidad de recibir antipsicóticos atípicos solos o en combinación con agentes típicos y tratamiento antidepressivo. No obstante, la información sobre el efecto de los antidepressivos en pacientes con ideación suicida es limitada, a pesar de la preocupación sobre su efecto desfavorable en términos de riesgo de suicidio. De acuerdo con los datos obtenidos en diferentes estudios, los antidepressivos aumentan la tendencia suicida en niños y adultos jóvenes, pero no en adultos de 25 a 65 años. Más aún, se informó una disminución de la tendencia suicida en individuos mayores de 65 años tratados con antidepressivos. De todos modos, los estudios al respecto presentan limitaciones que disminuyen la fiabilidad de los resultados.

Los autores llevaron a cabo un estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo sobre el empleo complementario de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en pacientes esquizofrénicos de mediana edad o ancianos que presentaban síntomas depresivos. De acuerdo con los resultados, el citalopram alivió los síntomas depresivos y negativos, pero no modificó la ideación suicida al aplicar la escala *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) o la *Calgary Depression Rating Scale* (CDRS). En el presente análisis secundario, se emplearon parámetros más adecuados para la evaluación del suicidio. El objetivo fue evaluar si la administración complementaria de citalopram promueve la aparición de ideación suicida en comparación con la administración complementaria de placebo. En segundo lugar, se valoró si el agregado de citalopram modifica la ideación suicida preexistente, en comparación con el agregado de placebo. Por último, los autores evaluaron la relación entre la respuesta antidepressiva y la modificación de la ideación suicida en pacientes que recibieron terapia complementaria con citalopram. La hipótesis planteada por los autores fue que el citalopram podría disminuir la probabilidad de aparición de ideación suicida y la ideación suicida preexistente en mayor medida que el placebo. Asimismo, los autores plantearon que la respuesta antidepressiva favorable podría asociarse con una mayor probabilidad de disminución de la ideación suicida en comparación con la ausencia de respuesta.

El presente estudio fue a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Se llevó a cabo en pacientes ambulatorios de mediana edad o ancianos que presentaban esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y síntomas depresivos subclínicos de acuerdo con los criterios incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). El estudio tuvo una duración de dos semanas y se llevó a cabo en las ciudades estadounidenses de San Diego y Cincinnati. Todos los participantes debían presentar un puntaje mayor o igual a 8 en la HDRS y recibir tratamiento antipsicótico. Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir 20 mg/día de citalopram o placebo en combinación con el tratamiento antipsicótico. La dosis de citalopram se ajustó entre 10 y 40 mg según la respuesta y tolerabilidad del paciente.

La evaluación inicial de los pacientes se llevó a cabo mediante la *Mini Structured Clinical Interview for DSM-IV*

Axis I Disorders, la HDRS y la CDRS. Además, se evaluaron los antecedentes médicos y psiquiátricos, los signos vitales, el estado físico y los parámetros de laboratorio. Con el fin de valorar la tendencia suicida en forma minuciosa, se emplearon los siguientes parámetros: *Beck Hopelessness Scale*, *Beck Scale of Suicidal Ideation*, *Clinical Global Impressions-Severity of Suicide* (CGI-SS), *InterSePT Scale for Suicidal Thinking* (ISST), el ítem 3 de la HDRS y el ítem 8 de la CDRS. Los pacientes fueron evaluados de manera exhaustiva al inicio y en la semana 12 de estudio. Además, se efectuaron evaluaciones adicionales en las semanas 1, 2, 3, 4, 6 y 8. Los parámetros principales de evaluación de la ideación suicida fueron las escalas ISST y CGI-SS.

Participaron 198 pacientes de una media de 53 años de edad y de 25 años de evolución de la esquizofrenia, en su mayoría de sexo masculino y origen caucásico. En el 41% de los casos, se diagnosticó trastorno esquizoafectivo y, en el 71%, se administraron antipsicóticos atípicos. El grupo que recibió citalopram presentó más integrantes viudos, aunque no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al resto de las características clínicas y demográficas. El 47% de los participantes tenía antecedentes de ideación suicida, y el 37% refirió ideación suicida al menos leve al inicio del estudio.

La administración de citalopram se asoció con un nivel inferior de desesperanza y con una menor frecuencia de ideación suicida en comparación con la administración de placebo al finalizar el período de tratamiento. La aparición de ideación suicida fue menos frecuente entre los pacientes tratados con citalopram en comparación con los que recibieron placebo, aunque las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas en este caso. El 66.7% de los pacientes que presentaban ideación suicida al inicio no sufrieron dicho síntoma luego del tratamiento con citalopram. Esto sólo se verificó en el 28.6% de los que recibieron placebo y presentaban ideación suicida al inicio del tratamiento. Por último, la respuesta al tratamiento antidepressivo se asoció con una probabilidad muy inferior de ideación suicida al final del tratamiento en comparación con la ausencia de respuesta. Concretamente, la ideación suicida desapareció al final del estudio en el 75% de los pacientes que respondieron al tratamiento. Esto se verificó sólo en el 31.4% de quienes no lo hicieron.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la administración complementaria de citalopram a pacientes de mediana edad o mayores con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo alivió la sintomatología depresiva y disminuyó la ideación suicida. Los autores destacaron que las hipótesis planteadas se cumplieron al menos en forma parcial. En primer lugar, la aparición de ideación suicida no fue más probable entre los pacientes que recibieron citalopram en comparación con los que recibieron placebo. En segundo lugar, la administración de citalopram resultó beneficiosa para reducir la ideación suicida en comparación con la administración de placebo. Por último, la probabilidad de ideación suicida al final del tratamiento fue menor en presencia de respuesta antidepressiva. Puede sugerirse entonces que la administración de un ISRS resulta útil para prevenir el suicidio, ya que disminuye la ideación suicida en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

Los resultados obtenidos son importantes, ya que el tratamiento con antipsicóticos típicos o atípicos no disminuye significativamente la ideación suicida o la frecuencia de suicidio. De hecho, se sugirió que los antipsicóticos típicos pueden aumentar el riesgo de suicidio, posiblemente debido a la aparición de ansiedad o acatisia al inicio del tratamiento. No obstante, la administración de clozapina se asoció con una

disminución del riesgo de suicidio en pacientes esquizofrénicos. Debe destacarse que los ISRS también pueden generar acatisia y, en consecuencia, disforia, lo que aumenta el riesgo de conductas suicidas. De todos modos, los resultados obtenidos permiten indicar que la administración de citalopram no se asocia con una probabilidad superior de aparición de ideación suicida en comparación con la administración de placebo. Más aun, la droga tuvo cierto efecto preventivo. Finalmente, la asociación entre la disminución de la ideación suicida y la respuesta antidepressiva observada en pacientes con depresión puede aplicarse a la población de pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacan que no se compararon los casos de suicidio consumado frente a los intentos de suicidio, ya que no se observaron dichos cuadros. En segundo lugar, sólo se evaluó el efecto del citalopram, y no se consideró el empleo de otro antidepressivo. Además, la población evaluada fue heterogénea en términos de antecedentes de depresión mayor. De todos modos, el estudio permitió evaluar el efecto del tratamiento antidepressivo en una población con ideación suicida activa, a diferencia de la mayoría de los estudios y metanálisis evaluados por la *Food and Drug Administration* (FDA), donde se incluyen poblaciones con cuadros clínicos moderados. Se necesitan estudios adicionales para obtener conclusiones sobre el efecto de drogas diferentes del citalopram y el tratamiento de subgrupos de pacientes con características particulares. Los hallazgos ponen de manifiesto la importancia de supervisar y tratar la sintomatología depresiva y la ideación suicida en pacientes con trastorno esquizoafectivo o esquizofrenia.

La tendencia suicida puede observarse durante el curso de la esquizofrenia o el trastorno esquizoafectivo en pacientes de mediana edad o mayores, a pesar de la administración de un tratamiento antipsicótico. En estos casos, la administración complementaria de citalopram puede disminuir la ideación suicida y el riesgo de aparición de dicho cuadro, en comparación con la administración complementaria de placebo. A esto debe sumarse la relación observada entre la respuesta al tratamiento antidepressivo y la disminución de la ideación suicida.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/118329

Comparan los efectos del gemfibrozil y el fenofibrato sobre las propiedades farmacocinéticas de la atorvastatina

Journal of Clinical Pharmacology, 2010

Ann Arbor, EE.UU.

La administración conjunta de estatinas y fibratos puede ser beneficiosa en algunos pacientes, dado que provoca la reducción de los niveles plasmáticos de triglicéridos y la elevación del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad en forma simultánea. Sin embargo, existe la posibilidad de interacciones farmacológicas entre ambos grupos de fármacos: mientras que el gemfibrozil se asocia con el incremento de la exposición sistémica a numerosas estatinas (cerivastatina, simvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina), el fenofibrato no parece relacionarse con esta complicación cuando se indica de manera conjunta con simvastatina, pravastatina o rosuvastatina.

Por otra parte, el gemfibrozil se relaciona con el incremento moderado del área bajo la curva (ABC) de la atorvastatina y sus metabolitos. Si bien esta estatina no parece modificar la farmacocinética del fenofibrato, no se dispone de datos directos acerca de los efectos de este fibrato sobre las propiedades farmacocinéticas de la atorvastatina.

La atorvastatina es un inhibidor de la 3-hidroxi-metilglutaril-coenzima A reductasa que, al exponerse al medio ácido del estómago, puede convertirse en un metabolito inactivo (atorvastatina lactona) que alcanza un equilibrio con la forma activa circulante en función del pH. De acuerdo con datos obtenidos *in vitro*, la atorvastatina se metaboliza por conjugación con ácido glucurónico mediante la acción de las enzimas UGT1A1 y UGT1A3. El metabolito obtenido es inestable y puede degradarse en atorvastatina lactona que, a su vez, es un sustrato potencial para un nuevo proceso de conjugación con ácido glucurónico. Tanto la atorvastatina como su metabolito inactivo son sustratos de la isoenzima CYP3A4 del sistema enzimático citocromo P450. La actividad de esta enzima se asocia con la conformación de moléculas hidroxiladas en posición 2 (2-OH-atorvastatina) o 4 (4-OH-atorvastatina) o bien de sus respectivos metabolitos inactivos conjugados con lactona (2-OH-atorvastatina lactona, 4-OH-atorvastatina lactona).

Asimismo, la inhibición del transportador hepático OATP1B y los polimorfismos del gen que lo codifica se asocian con el incremento del ABC de la atorvastatina y sus metabolitos.

Por su parte, el gemfibrozil puede afectar el metabolismo de las estatinas por inhibición de este transportador o de isoenzimas del sistema citocromo P-450, si bien no actúa sobre otros sistemas de transporte como la glucoproteína P.

El fenofibrato, en cambio, no parece inhibir la actividad del CYP3A4. En este contexto, se estima que este agente podría asociarse con efectos menores sobre la farmacocinética de la atorvastatina cuando se lo compara con el gemfibrozil, como consecuencia de las diferencias en la concentración de la fracción libre de uno y otro fármaco al momento de su ingreso al parénquima hepático.

Sobre la base de esta información, los autores presentan los resultados de un análisis de las modificaciones de las propiedades farmacocinéticas de la atorvastatina como consecuencia de la indicación conjunta de gemfibrozil o de fenofibrato.

Participaron 72 voluntarios sanos en un protocolo aleatorizado, de diseño abierto y de tres etapas. Se incluyeron sujetos de 18 a 65 años, de al menos 50 kg de peso y con índice de masa corporal menor de 35 kg/m². Se excluyeron aquellos individuos con enfermedades hepáticas activas (incluida la insuficiencia hepática), litiasis biliar previa, insuficiencia renal grave, las mujeres en período de lactancia y los sujetos con antecedentes de reacciones adversas relevantes ante el uso previo de hipolipemiantes.

Sesenta y seis individuos recibieron tres tratamientos: en primer lugar, una dosis única de 40 mg de atorvastatina; segundo, tratamiento con 160 mg diarios de fenofibrato durante 7 días con una dosis única de 40 mg de atorvastatina al quinto día, y, por último, un ciclo de 600 mg de gemfibrozil administrado dos veces al día, durante una semana, con una dosis única de 40 mg de atorvastatina al quinto día. Cada esquema terapéutico fue separado de los regímenes restantes por al menos 2 semanas. Todas las dosis de atorvastatina se administraron con un ayuno previo de 8 horas y con abstención de alimentos durante las 4 horas posteriores a

su indicación. En todos los casos, la atorvastatina se ingirió en forma conjunta con un comprimido de gemfibrozil o de fenofibrato. No se permitió el uso concomitante de inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4, jugo de pomelo o hipéricos.

Se obtuvieron muestras de sangre venosa antes de cada dosis y después de la indicación de los fármacos en intervalos predefinidos (0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 12 horas). También se determinaron los niveles plasmáticos de gemfibrozil, fenofibrato y atorvastatina y sus metabolitos por técnicas de cromatografía líquida y espectroscopia de masas. Además, se estimaron los diferentes parámetros farmacocinéticos y se seleccionaron como criterios principales de valoración, la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el ABC extrapolada al infinito (ABC_{∞}) para la atorvastatina. Asimismo, se determinaron el ABC hasta la última concentración cuantificable (ABC_{fin}), el tiempo necesario hasta alcanzar la C_{max} y la vida media terminal. Por último, se definió la ausencia de efectos de los fibratos sobre las propiedades farmacocinéticas de la atorvastatina o sus metabolitos en aquellos casos en que los intervalos de confianza del 90% de la prueba de referencia para la media geométrica del ABC_{∞} y la C_{max} de la atorvastatina quedaban comprendidos en su totalidad entre un 80% y un 125% del intervalo mencionado. Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas.

Sesenta y seis individuos completaron el protocolo de estudio. Tres sujetos abandonaron el ensayo por decisión personal y otros 3 participantes lo hicieron por casos de prurito, eritema cutáneo o detección de una prueba de gonadotropina coriónica con resultado positivo. No se describieron efectos adversos graves o casos de mortalidad durante el período de análisis. Entre las reacciones adversas observadas en más del 5% de los participantes se mencionan las cefaleas, el dolor, las infecciones, las náuseas, el dolor abdominal, la somnolencia y los mareos. Los expertos agregan que la incidencia de efectos adversos fue similar entre los individuos que recibieron una única dosis de atorvastatina o bien terapia con gemfibrozil o fenofibrato, mientras que fue levemente menor entre los que utilizaron tratamiento combinado. No se identificaron alteraciones relevantes en el examen físico, la medición de los signos vitales o los electrocardiogramas. De la misma manera, las alteraciones en las pruebas bioquímicas fueron esporádicas y no se atribuyeron a los fármacos utilizados.

De acuerdo con los investigadores, el tratamiento con fenofibrato no se asoció con modificaciones en la forma activa y en el metabolito inactivo (lactona) de la atorvastatina en términos del ABC_{∞} , si bien se describió un aumento significativo en este parámetro farmacocinético para la 4-OH-atorvastatina lactona. Por otra parte, el fenofibrato se relacionó con la disminución de entre un 16% y un 31% en la semivida tanto de la atorvastatina como de sus metabolitos (lactona, 2-OH-atorvastatina, 2-OH-atorvastatina lactona y 4-OH-atorvastatina lactona).

Por otra parte, la administración de atorvastatina sola se asoció con la presencia de niveles detectables de 4-OH-atorvastatina y 4-OH-atorvastatina lactona en 34 y 50 participantes, en orden respectivo. El uso concomitante de fenofibrato se asoció con mayor probabilidad de presencia de niveles detectables de 4-OH-atorvastatina ($n = 64$), por lo que se presume que este fibrato se asocia con el incremento de las concentración de este metabolito. No se describieron efectos del fenofibrato sobre los cocientes del ABC_{∞} para la atorvastatina o la 2-OH-atorvastatina, aunque se observó un incremento del ABC_{∞} para la 4-OH-atorvastatina.

En otro orden, la administración de gemfibrozil se relacionó con incrementos significativos del ABC_{∞} para la atorvastatina, la 2-OH-atorvastatina y sus metabolitos respectivos con lactona, así como de la 4-OH-atorvastatina lactona. Por otra parte, la coadministración de gemfibrozil también se correlacionó con el aumento sustancial de la C_{max} tanto de la atorvastatina lactona como de la 4-OH-atorvastatina lactona, la 2-OH-atorvastatina y la 2-OH-atorvastatina lactona. Del mismo modo, se describió mayor incremento de las ABC_{∞} de las formas activas en comparación con las moléculas conjugadas con lactona para la atorvastatina y la 2-OH-atorvastatina, mientras que se describió mayor aumento de las ABC para los metabolitos hidroxilados en relación con aquellos no hidroxilados.

En función de los resultados obtenidos, los investigadores sostienen que la administración concomitante de fenofibrato y atorvastatina no se asocia con cambios de relevancia clínica en el ABC_{∞} para esta estatina y la mayor parte de sus metabolitos. Si bien no pudo detectarse el nivel de 4-OH-atorvastatina en muchos sujetos que recibieron sólo atorvastatina, por lo que no pudo estimarse la magnitud del efecto del fenofibrato para esta molécula, se estima que el incremento varió entre 12% y 74%.

Por el contrario, la administración conjunta de gemfibrozil se relacionó con incrementos significativos del ABC_{∞} de la atorvastatina, la 2-OH-atorvastatina, la 2-OH-atorvastatina lactona y la 4-OH-atorvastatina lactona, sin acciones relevantes sobre los niveles de atorvastatina lactona.

El gemfibrozil y el fenofibrato no son inhibidores de la isoenzima CYP3A4, por lo que se considera que sus efectos potenciales sobre las propiedades farmacocinéticas de la atorvastatina son consecuencia de las interacciones con los mecanismos de transporte o bien de las enzimas involucradas en la conjugación con ácido glucurónico o con lactona. Las vías metabólicas de mayor importancia vinculadas con la atorvastatina incluyen la lactonización y la oxidación por parte de la CYP3A4 con la elaboración de 2-OH-atorvastatina, 4-OH-atorvastatina y sus respectivos compuestos conjugados con lactona. El primer paso de este metabolismo es la conformación de la unión con lactona en el medio ácido gástrico, que parece el sustrato predominante de CYP3A4 en modelos *in vitro*. En estudios de laboratorio se ha estimado que tanto el gemfibrozil como el fenofibrato son inhibidores débiles de la lactonización de la atorvastatina, pero las diferencias que existen en la biodisponibilidad de droga libre a nivel hepático provocan que el gemfibrozil sea un inhibidor de la conjugación con ácido glucurónico más potente que el fenofibrato.

En caso de una combinación de atorvastatina y fenofibrato, la ausencia de interacciones farmacocinéticas significativas y de incrementos en la exposición sistémica a la atorvastatina permiten inferir baja probabilidad de incremento en la tasa de efectos adversos en comparación con la monoterapia con esta estatina. Sobre la base de estos resultados y de los datos publicados de otros estudios previos de análisis del perfil de seguridad, los investigadores concluyen que la administración conjunta de fenofibrato no se asocia con efectos significativos sobre las propiedades farmacocinéticas de la atorvastatina, por lo que esta estrategia de tratamiento no parece asociarse con mayor riesgo de efectos adversos en los pacientes que reciben terapia combinada.

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