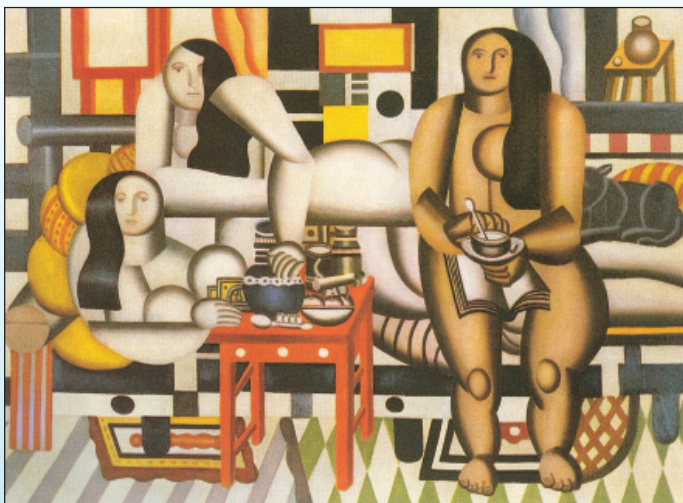


## Eficacia del valerianato de estradiol más dienogest en el tratamiento de la hipermenorrea



Fernand Léger, «Tres mujeres», óleo sobre tela, 183 x 251 cm, 1921.

«Esta formulación es el primer anticonceptivo oral que contiene estradiol. Además de sus efectos más fisiológicos en comparación con los obtenidos con variantes sintéticas como el etinilestradiol, esta combinación se asocia con importantes beneficios en las mujeres con hipermenorrea.»

Jeffrey Jensen, Oregon, EE.UU. Pág. 5

### Expertos invitados

#### Artículo original

**Aumento de mortalidade com o uso do fenoterol em asma: evidência histórica suficiente para discutir suas indicações no Brasil?**

Andrea Mendonça Rodrigues, Rio Grande do Sul, Brasil. Pág. 1

#### Entrevistas

**Eficacia del valerianato de estradiol más dienogest en el tratamiento de la hipermenorrea**

Jeffrey Jensen, Oregon, EE.UU. Pág. 5

**Se postula que el vildagliptin es un hipoglucemiante más seguro y eficaz**

James Foley, Nueva Jersey, EE.UU. Pág. 7

**La importancia del esquema de dosificación de la mesalazina en el tratamiento de la colitis ulcerosa**

Sunada Kane, Rochester, EE.UU. Pág. 9

### Novedades seleccionadas

**Necesidades de atención especiales en niños con complejidad médica**

Pediatrics. Pág. 10

**Eficácia da analgesia profilática antes de linfadenectomía axilar radical**

Journal of Surgical Research. Pág. 10

**Analizan el efecto del adalimumab sobre la calidad de vida en los pacientes con psoriasis**

Clinical Drug Investigation. Pág. 13

**Eficácia dos contraceptivos hormonais injetáveis de uso mensal**

Advances in Contraception. Pág. 15

**El sildenafil es efectivo en pacientes adultos con hipertensión pulmonar asociada con cardiopatías congénitas**

Cardiovascular Therapeutics. Pág. 16

**As exacerbações das enxaquecas provocadas pela luz também são observadas nos pacientes cegos**

Nature Neuroscience. Pág. 17

**El uso de metformina en la población japonesa de edad avanzada**

Geriatrics and Gerontology International. Pág. 19

**Revisan los mecanismos por los cuales los fármacos pueden inducir arritmias graves**

Circulation. Pág. 21

**Alodinia cutánea e enxaqueca**

Annals of Neurology. Pág. 23

**Analizan si la ecuación predictiva del National Institutes of Health sigue siendo útil en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar**

European Respiratory Journal. Pág. 24

**Recomendaciones para el enfoque de la dislipidemia residual en pacientes que reciben estatinas**

Heart. Pág. 26

**Impacto de los desorganizadores endocrinos, las enfermedades del viajero y los medios de comunicación en la salud de niños y adolescentes**

Current Opinion in Pediatrics. Pág. 28



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

Presidente  
Rafael Bernal Castro

Directora  
Prof. Rosa María Hermitte

Dirección Científica  
Marcelo Corti

Claves de Farmacología  
Clínica

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

Programa SIIC de Educación Médica  
Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior

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

Elias N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi <sup>1</sup>, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Juan C. Chachques, Reinaldo Chacón, Marcelo Corti, Carlos Crespo, J. G. de la Garza, Bianca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas <sup>1</sup>, Jorge García Badaracco <sup>1</sup>, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos A. Mautalen, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, A. Monchablon Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky <sup>1</sup>, Jorge A. Pilheu <sup>1</sup>, Eduardo Pro, María Esther Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tohoulamjan, 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. 11 - Manuel Mendive, «La familia feliz», acrílico sobre tela, 2002; pág. 13 - Sofía Ruiz, «Mujer deslumbrada por el sol», óleo sobre tela, 2009; pág. 15 - Harold López Muñoz, «La noche», óleo sobre tela, 2010; pág. 16 - Mar Domínguez Ruiz, «La sangre tira mucho», óleo sobre tela, 2008; pág. 19 - Braulio Hernández Aristizabal, «La abuela», óleo sobre tela, 2010; pág. 21 - Mateo Rodríguez, «¿Qué soy?», detalle, cerámica, 2008; pág. 23 - Emilia Calderón de la Garza, «Piedras III», óleo sobre papel, 2010; pág. 24 - Carolina White Marines, «Dañados pulmones», aguada sobre papel, 2010; pág. 28 - Arturo Rodríguez, «Los abandonados» óleo sobre tela, 1999.

SIIC, Consejo superior

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

Claves de Farmacología Clínica,

Suplemento de Salud(i)Ciencia, es una publicación de SIIC. El volumen anual de Claves de Farmacología Clínica se compone de cuatro números, editados entre enero y septiembre de cada año. Los artículos son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de Claves de Farmacología Clínica es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

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

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

Información adicional en [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com):  
otros autores, conflictos de interés, etc.

Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

## Expertos invitados

SIIC publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.

# Aumento de mortalidade com o uso do fenoterol em asma: evidência histórica suficiente para discutir suas indicações no Brasil?

Andrea Mendonça Rodrigues,

Médica pneumologista pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS, Rio Grande do Sul, Brasil


Emerson Rodrigues da Silva, Professor do Curso de Medicina da Universidade de Caxias do Sul (UCS), Rio Grande do Sul, Brasil

Paulo Márcio Pitrez, Médico pneumologista pediátrico do Hospital São Lucas da PUCRS; Diretor do Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS, Rio Grande do Sul, Brasil

### Abstract

*The aim of the present article is to analyze and discuss the papers published regarding the association between the increase in asthma mortality and the use of fenoterol, its adverse effects and the current situation of its use in asthma in developed countries and in Brazil. As source of data, PubMed and Scielo databases were used, and a search was made with asthma AND fenoterol as keywords, for the selection of relevant articles. We have presented the results from studies made in developed countries and we discuss the potential increased risk for asthma death in patients using fenoterol in asthma. Many studies have also demonstrated that fenoterol is less selective to  $\beta^2$ -agonist receptors. Fenoterol use has been restricted or prohibited in many developed countries, but it is still widely used in Brazil. The authors conclude that, given the current evidence, the restricted use of fenoterol in asthma should be discussed by specialists, medical societies and government agencies in Brazil.*

**Key words:** mortality, therapeutics, bronchodilator agents

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

### Introdução

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores, na maioria das vezes iniciada na infância, caracterizada por sintomas respiratórios recorrentes, de característica usualmente reversível. Resultante de uma complexa interação genético-ambiental, estimase que 300 milhões de pessoas sejam portadoras de asma no mundo, resultando em elevada morbidade e mortalidade em muitos países.<sup>1</sup>

No Brasil, a asma é uma doença prevalente e de alta morbimortalidade, resultando em importante comprometimento da qualidade de vida dos pacientes e familiares e elevados custos no tratamento. Resultados de estudos epidemiológicos no Brasil têm demonstrado que a prevalência de asma é elevada, encontrando-se ao redor de 10%.<sup>2,3</sup> Os custos com asma pelo Sistema Único de Saúde (SUS) são muito elevados, com quase 200 000 hospitalizações em 2010, resultando em um custo de pelo menos 100 milhões de reais neste ano. Além disso, apesar de haver uma idéia genérica de que atualmente as pessoas não morrem mais por asma, no Brasil, a mortalidade estimada em 2000 foi de 2.29/100 000 habitantes e, segundo dados do Ministério da Saúde de novembro de 2010, ocorreram, em 2008, 2 287 óbitos por asma (nos últimos anos, cerca de aproximadamente 6 óbitos/dia).<sup>4</sup>

O tratamento medicamentoso da asma baseia-se em duas linhas principais de abordagem: medicação de controle (antiinflamatórios e broncodilatadores de longa duração) e de resgate (broncodi-

### Resumo

O objetivo do presente artigo é analisar e discutir as publicações referentes à associação de aumento de mortalidade com o uso de fenoterol no tratamento de asma, seus efeitos colaterais e a situação atual de sua utilização em asma no mundo e no Brasil. Como fonte de dados, foi utilizada a base de dados do PubMed, utilizando os descritores asthma AND fenoterol, e Scielo, utilizando os descritores asma e fenoterol. São apresentados os resultados de estudos relevantes realizados sobre o tema em alguns países desenvolvidos e discutimos o potencial risco aumentado de mortalidade em pacientes que utilizam fenoterol em asma. Vários estudos demonstraram também a menor seletividade deste fármaco aos receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos. A comercialização de fenoterol foi proibida ou restrita em inúmeros países desenvolvidos, mas é amplamente utilizada ainda no Brasil. Os autores concluem que, com as evidências vigentes, a utilização irrestrita deste fármaco em asma deveria ser discutida por especialistas, sociedades médicas e órgãos governamentais no Brasil.

**Palavras-chaves:** mortalidade, terapêutica, broncodilatador

latadores). O medicamento de resgate mais eficaz e utilizado é o  $\beta_2$ -agonista de curta ação, importante no controle de sintomas resultantes da broncoconstrição transitória e do alívio da obstrução brônquica em episódios de exacerbação aguda da asma, esta última podendo algumas vezes resultar em quadros de asma aguda grave ou fatal.<sup>5</sup> No entanto, evidências de efeitos deletérios do uso de simpaticomiméticos em asma aguda datam da década de 60.<sup>6</sup>

Dois medicamentos de resgate historicamente muito estudados são o salbutamol e o fenoterol. No Brasil, ambos os fármacos são muito prescritos em postos de saúde, consultórios, emergências, hospitais, sendo amplamente utilizados pelo pacientes em seus domicílios. No entanto, há algumas décadas, vários estudos epidemiológicos e clínicos demonstraram uma associação do fenoterol com aumento de mortalidade em asma e um efeito menos  $\beta^2$ -seletivo.<sup>7-12</sup> Ao contrário do Brasil, vários países desenvolvidos restringiram seu uso, retiraram do mercado ou não autorizaram sua comercialização em função destas evidências.<sup>13</sup>

O presente artigo tem como objetivo apresentar e discutir, de forma crítica e atualizada, artigos publicados sobre este tema e orientações de diretrizes sobre manejo de asma internacionais, demonstrando a importância da cautela em relação ao uso de fenoterol no manejo da asma, principalmente no cenário de uso domiciliar, onde suas desvantagens poderiam potencialmente apresentar maior repercussão.

## Epidemias de mortalidade por asma e sua relação com uso do fenoterol

Historicamente, há mais de 60 anos, o uso de adrenalina no tratamento de asma resultou em preocupações quanto a sua efetividade e segurança (tolerância, efeito pró-inflamatório e aumento de mortalidade).<sup>14</sup> Na década de 60, uma primeira epidemia de mortalidade de pacientes com asma foi observada, particularmente em alguns países ocidentais (Reino Unido, Nova Zelândia, Austrália e Noruega). Neste período, este aumento de mortalidade foi relacionado ao uso de isoproterenol (b-agonista não seletivo) em uma apresentação comercial inalatória com dose elevada. Apesar de não conclusiva e questionada por alguns pesquisadores, esta hipótese foi reforçada, em parte, porque não foram encontrados dados semelhantes em países no qual a formulação apresentava-se cinco vezes mais baixa (Alemanha e Estados Unidos) ou naqueles no qual as vendas eram reduzidas (Bélgica e Holanda).<sup>15</sup>

Em 1982, uma comunicação breve foi publicada no *British Medical Journal* demonstrando um aumento na mortalidade de asma na Nova Zelândia na década de 70 (33/100 000 pessoas com idade entre 5-34 anos), permanecendo elevada quando comparada à populações da Inglaterra, Austrália, Alemanha Ocidental, Canadá e Estados Unidos. Apesar de terem sido aventadas várias hipóteses para esse aumento, como, por exemplo, uma mudança na classificação da doença (1979-80), nenhuma causa específica foi determinada, iniciando-se então estudos sobre esta questão.<sup>16</sup>

Em abril de 1976, o fenoterol foi introduzido na Nova Zelândia, mesmo ano em que teve início o aumento da mortalidade de asma. Em 1983, esta medicação representava quase 30% do total de b<sub>2</sub>-agonistas de curta duração comercializados neste país, enquanto representava apenas 5% do mercado em outros países, nem tendo sido introduzido nos Estados Unidos.<sup>13,14</sup> Tal fato, associado juntamente à elevada dose do fenoterol na apresentação comercial (200 mg/jato) e a menor seletividade da mesma aos receptores b<sub>2</sub> em relação a outros fármacos de sua classe, resultou em uma seqüência de publicações demonstrando uma associação de automedicação sem supervisão médica com fenoterol inalado com risco aumentado de morte por asma.

No *Lancet*, em 1989, um primeiro estudo de caso-controle foi publicado envolvendo 117 pacientes que morreram por asma, com idade entre 5-45 anos, no período entre agosto de 1981 e julho de 1983 na Nova Zelândia.<sup>7</sup> Este estudo encontrou um risco relativo para o fenoterol de 1.55 (95% CI: 1.04-2.33; p = 0.03), sem que qualquer outro tratamento utilizado ou gravidade da doença (uso de três ou mais classes de fármacos, número de admissões hospitalares nos últimos 12 meses e uso de corticóide oral no momento do óbito ou admissão) tenha sido associado ao aumento do risco de mortalidade, quando ajustado estatisticamente. Os achados deste estudo foram consistentes com a hipótese de que o fenoterol inalado aumentava o risco de morte em asma grave. No entanto, alguns possíveis vieses metodológicos importantes deste estudo foram levantados e discutidos, particularmente vieses de informação (diagnóstico e prescrição da medicação) e de confusão (gravidade da doença). Os casos e controles foram selecionados de fontes diferentes, e baseados em dados retrospectivos de registros e prontuários.<sup>17</sup>

Um segundo estudo neozelandês veio reafirmar o que fora publicado anteriormente, desta vez utilizando-se de todos os paciente que morreram por asma, com idade entre 5-45 anos, entre janeiro de 1977 e julho de 1981, que haviam procurado o hospital nos últimos 12 meses por asma aguda.<sup>8</sup> Os controles foram pareados de forma mais adequada, com pacientes atendidos por asma no mesmo hospital no ano do óbito (4 controles para cada caso, novamente). As informações de prescrição, tanto dos casos como dos controles, basearam-se em registros de uma hospitalização prévia por asma, no período de 12 meses, antes do evento índice (hospitalização com óbito nos casos ou última hospitalização dos controles). Os achados foram, então, consistentes aos do primeiro estudo,

apresentando, contudo, um maior risco naqueles pacientes com idade menor de 20 anos (OR = 4.02; 95% CI: 1.57-10.3) do que nos pacientes maiores de 20 anos (OR = 1.33; 95% CI: 0.64-2.78). Com base nessas evidências, o departamento de saúde da Nova Zelândia suspendeu a comercialização deste fármaco em 1990.<sup>18</sup>

Em resposta a críticas feitas sobre esses estudos por outros autores,<sup>17</sup> foi publicado em 1991, pelo mesmo grupo de pesquisa da Nova Zelândia, um outro estudo com novas evidências, utilizando alguns refinamentos do ponto de vista metodológico.<sup>9</sup> Foram estudados 112 casos de óbito por asma, em pacientes entre 5-45 anos, entre agosto de 1982 e dezembro de 1987, desta vez utilizando-se 2 grupos controles: Grupo A (427 pacientes admitidos por asma no mesmo ano em que ocorreu o óbito por asma, além de também terem sido admitidos pela mesma doença nos últimos 12 meses), e Grupo B (448 pacientes admitidos no hospital no mesmo ano em que a admissão do caso ocorreu). A razão de chances de óbito para uso de fenoterol inalado no grupo A foi de 2.11 (95% CI: 1.37-3.23; p < 0.01) e, no grupo B, de 2.66 (95% CI: 1.74-4.06; p < 0.01). Esses resultados corroboraram a hipótese já apresentada nos dois estudos anteriores, em que o fenoterol inalado aumentava o risco de mortalidade em pacientes com asma grave.

Em 1992, um dos maiores críticos dos estudos de associação de mortalidade por asma e uso de fenoterol, Walter O. Spitzer, publicou com colaboradores um estudo em uma população canadense,<sup>19</sup> apresentando resultados com conclusões opostas aos dos estudos da Nova Zelândia. Interessante identificar que, mesmo após críticas de Walter Spitzer em cartas ao Editor em anos anteriores,<sup>17</sup> a seleção dos controles não foi melhor realizada, incluindo ajuste inadequado também para gravidade da asma. Este estudo canadense foi aninhado a uma coorte retrospectiva de uma base de dados de 12 301 pacientes da província de Saskatchewan. As medicações para asma haviam sido prescritas entre 1978 e 1987, com 129 pacientes com asma fatal ou quase fatal. O uso de b<sub>2</sub>-agonistas de curta ação foi associado a óbito por asma (OR = 2.6; 95% CI: 1.7-3.9), ou óbito e asma quase-fatal juntos (OR = 1.9; 95% CI: 1.6-2.4). Quando fenoterol e salbutamol foram comparados em relação a microgramas equivalentes, não foi encontrada nenhuma diferença entre fenoterol e salbutamol em relação a óbito por asma. Assim, este estudo concluiu que apesar do uso de b<sub>2</sub>-agonista de curta ação ter sido associado a asma fatal ou quase fatal, não foi encontrada nenhuma associação com fenoterol ou outra medicação específica. Na seqüência, o mesmo grupo publicou resultados de dados completos da coorte de Saskatchewan com resultados semelhantes.<sup>20</sup> Além disto, Garret et al. demonstraram, em uma outra coorte retrospectiva na Nova Zelândia, que os pacientes com asma mais grave utilizaram mais fenoterol, e que a associação significativa do uso do fenoterol e episódios de asma com risco de vida/óbito só desapareceu quando quatro critérios de gravidade prévios são adicionados e incluídos na análise estatística.<sup>21</sup>

Quando consideramos outros países, em 1980, a mortalidade por asma dobrou no Japão, corroborando os fatos ocorridos na Nova Zelândia, resultando na criação do Comitê de Mortalidade de Asma da Sociedade Japonesa de Alergia Pediátrica e Imunologia Clínica, que reportou a relação entre a dependência do uso de b<sub>2</sub>-agonistas de curta ação e aumento da taxa de mortalidade em asmáticos, principalmente entre os meninos e maiores de 13 anos. Entre as mortes, o fenoterol foi utilizado em mais da metade dos casos, ao mesmo tempo que sua venda representava apenas 18.3% do mercado. Importante lembrar que neste estudo não houve um grupo controle ou dados sobre o uso do fenoterol em diferentes faixas etárias ou graus de severidade da asma. Porém, considerando análises realizadas e tendo em vista os outros estudos epidemiológicos já realizados, as evidências resultaram em suspeita suficiente do risco do fenoterol em

**Tabela 1.** Resumo adaptado das características dos principais estudos sobre associação entre mortalidade de asma e uso de fenoterol.

Estudos	Estudo NZ I	Estudo NZ II	Estudo NZ III	Estudo Saskatchewan (caso-controle)
Período	1981-1983	1977-1981	1981-1987	1980-1987
Idade	5-45 anos	5-45 anos	5-45 anos	5-54 anos
Casos	Todos asmáticos	Casos com admissão hospitalar	Casos com admissão hospitalar	Casos com prescrições diferentes (1978-1987)
Controles	Pacientes admitidos no hospital	Pacientes admitidos no hospital	Pacientes admitidos no hospital	Pareados com casos
Nº de casos	117	58	112	44
Nº de controles	468	227	427/448	233
Gravidade	Sim	Sim	Sim	Parcial
Informações dos casos	Médicos	Dados hospitalares	Dados hospitalares	Dados da prescrição
Informações dos controles	Dados hospitalares	Dados hospitalares	Dados hospitalares	Dados hospitalares
Principal informação do tratamento	Prescrição	Prescrição	Prescrição	Medicação dispensada

NZ: da Nova Zelândia.

Referências: Estudo NZ I,<sup>7</sup> Estudo NZ II,<sup>8</sup> Estudo NZ III,<sup>9</sup> e Estudo Saskatchewan.

asma, fazendo com que o Ministério Japonês da Saúde e Previdência Social alertasse que o uso desta medicação por via inalatória devesse ser evitado em crianças. Assim, neste período, o Japão foi o quarto país a adotar restrições ou recomendações ao uso de fenoterol, seguindo os Estados Unidos (onde a medicação nem foi licenciada), Nova Zelândia (onde foram retirados os subsídios do governo) e Austrália (recomendação de que o fármaco não deve ser utilizado em asmáticos graves). Outros países não tomaram a mesma decisão, talvez pelo fato da empresa fabricante ter reduzido a dose de fenoterol para 100 mg/jato, na maioria dos locais onde é comercializado.<sup>22</sup> Além disso, em 1998, houve um aumento da mortalidade entre os japoneses entre 10-14 anos, concomitante com o aumento das vendas de isoprenalina, que é um simpaticomimético não  $\beta_2$ -seletivo. Após a queda de vendas deste fármaco, houve redução da mortalidade no Japão, de acordo com o Ministério Japonês de Previdência Social.

Com todas estas evidências, a partir da metade da década de 90, alguns artigos de revisão sobre o tema começaram a ser publicados e o assunto mais profundamente refletido e discutido. Pearce et al.<sup>18</sup> atribuíram o aumento da mortalidade por asma na Nova Zelândia ao uso do fenoterol, baseando-se no fato de que as mortes iniciaram com a introdução do fármaco no mercado. Além disso, aquele país apresentava a maior venda de fenoterol por habitantes no mundo, e continha alta dosagem na formulação (200 µg/dose).

No final da década de 90, um artigo de revisão de Beasley et al.,<sup>14</sup> apresentou uma revisão sobre o ocorrido desde a primeira onda de mortalidade em asma, afirmando que o uso de fenoterol não teria aumentado caso não houvesse resposta com a dose usual. Até a segunda onda de mortalidade, com o início das publicações do grupo da Nova Zelândia e da indústria fabricante do fenoterol, uma extensa discussão com várias controvérsias foi iniciada, até que, naquele país, em 1989, a Ministra da Saúde, Helen Clark, anunciou o fim do subsídio para o fenoterol, seguido por práticas semelhantes na Austrália, ocasião em que houve redução da dose da apresentação comercial pela Boehringer Ingelheim.

Mais recentemente, em 2009, para tentar sanear melhor as dúvidas vigentes sobre esta questão, Pearce<sup>13</sup> publicou um dos últimos artigos de revisão abordando este tema, apresentando um novo olhar sobre a análise da metodologia e resultados do estudo de Saskatchewan,<sup>19</sup> no Canadá, utilizando-se da metodologia dos estudos neozelandeses, onde encontrou um risco relativo de 8.1 no grupo que utilizava somente o fenoterol, em relação a um risco relativo de 3.7 encontrado na análise original do estudo. Outro problema importante deste estudo, levantado por Pearce, foi que o diagnóstico de asma não foi confirmado no grupo controle, que poderia explicar porque estes utilizavam menos  $\beta_2$ -agonistas de curta ação que os casos estudados. Este achado foi importante para a análise, visto que, ao comparar o grupo que utilizava somente fenoterol com o grupo que utilizava

somente salbutamol, a taxa de mortalidade era 3.7 vezes maior. Refazendo a regressão logística, o risco relativo de fenoterol aumenta de 5.3 para 9.1 e o do salbutamol de 0.9 para 2.8, quando ambas variáveis eram colocadas no modelo estatístico simultaneamente. Pearce concluiu então que o estudo de Saskatchewan: 1) demonstra que o fenoterol, comparado a outros fármacos, apresenta um risco mais alto de mortalidade por asma; 2) mostra que os resultados apresentados no artigo são falhos porque a seleção dos controles inclui pacientes não asmáticos e a análise da quantidade de  $\beta_2$ -agonistas utilizada é confundida pela gravidade da doença; e por fim, 3) apresenta um importante conflito de interesse, quando Walter O. Spitzer, autor e mentor do estudo, é consultor da empresa que comercializa o fenoterol (Boehringer Ingelheim), tendo defendido a controvérsia desta causa ao longo dos anos. A Tabela 1 resume os resultados dos principais estudos de associação de uso de fenoterol e aumento de mortalidade em asma.

Em relação ao Brasil, o sistema de organização de estatísticas em saúde evoluiu de certa forma nas últimas décadas, mas infelizmente está distante de oferecer dados fiéis e detalhados de mortalidade da doença na linha do tempo, particularmente na qualidade de registro médico da causa de óbito em todo o território nacional. Este fato dificulta muito a análise de mortalidade de asma, em um nível sensível para acompanhar o perfil de comportamento de uma doença. Desta forma, a realização de estudos detalhados da relação do fenoterol com mortalidade de asma no Brasil encontra um cenário não muito favorável, como aconteceu anteriormente em outros países, tanto pela falta de registros fidedignos de mortalidade de asma e prescrição de medicamentos, quanto pelo número de evidências prévias de seu risco e restrição ou proibição de uso em outros países.

### Efeitos colaterais do fenoterol

Em paralelo aos dados de associação de mortalidade de asma com o uso do fenoterol, começou a ser discutida também a potencial maior toxicidade e menor segurança do fenoterol em relação a outros  $\beta_2$ -agonistas de curta ação.<sup>14</sup>

Tandon,<sup>10</sup> no início da década de 80, primeiramente demonstrou que pacientes adultos com asma estável, usando doses repetidas de fenoterol, apresentavam maior variação no aumento da frequência cardíaca, quando comparado ao salbutamol ( $p < 0.01$ ), e arritmia ventricular foi evidenciada em 3 pacientes que utilizaram somente fenoterol. Outro estudo demonstrou que não houve diferença no efeito broncodilatador entre fenoterol, isoproterenol ou albuterol, mas o fenoterol e o isoproterenol apresentaram maior efeito inotrópico positivo e o fenoterol apresentou maior queda nos níveis de potássio sérico.<sup>23</sup> Em outro estudo transversal, duplo-cego, controlado por placebo, comparando a resposta de adultos com história de asma a fenoterol, salbutamol e terbutalina, com diferentes doses das respectivas medicações (2, 6 e 18 jatos), em um

intervalo de 90 minutos, demonstrou efeito broncodilatador semelhante das medicações, mas também o fenoterol apresentou um maior aumento da frequência cardíaca ( $p < 0.01$ ), do intervalo QT no eletrocardiograma ( $p < 0.01$ ) e de tremores ( $p < 0.01$ ), além de redução dos níveis de potássio sérico ( $p < 0.01$ ), em relação aos outros fármacos.<sup>11</sup>

Lipworth et al.<sup>24</sup> compararam as potências de salbutamol e fenoterol nas vias aéreas, bem como seus efeitos sistêmicos, em pacientes de 40 anos com doses equivalentes. Não houve diferença também entre o efeito broncodilatador dos dois fármacos, mas o fenoterol mostrou-se menos seletivo que o salbutamol, particularmente em relação aos níveis de potássio, tremores e frequência cardíaca, à exceção da dose convencional de 200 mg, onde a única diferença apresentada foi em relação a tremores. Por fim, Newhouse et al.<sup>25</sup> publicaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, envolvendo 128 pacientes utilizando fenoterol e 129 utilizando salbutamol, todos com asma aguda grave. O fenoterol obteve uma maior queda nos níveis séricos de potássio, além de aumento no intervalo QT ( $p < 0.05$ ), particularmente em pacientes que não receberam oxigênio suplementar. Não houve no entanto diferenças de eventos sérios de arritmia ou óbitos, devendo ser considerada que a amostra do estudo não é muito robusta. Bremner et al.<sup>26</sup> compararam os máximos efeitos extrapulmonares entre salbutamol e fenoterol, em 8 voluntários saudáveis, de 22 a 45 anos, onde 400 mg de cada fármaco eram administrados a cada 10 minutos, até que houvesse um platô pré-estabelecido nos níveis de potássio e  $QS_2I$  (uma medida de inotropismo cardíaco). Foi encontrado uma maior resposta máxima ( $E_{máx}$ ) do fenoterol em relação ao salbutamol na redução do potássio sérico e cAMP (marcador de ativação de receptor  $\beta$ ). Este nível foram alcançados utilizando-se uma média de 6 jatos de fenoterol e 11 de salbutamol, sugerindo que a utilização de jatos equivalentes, independentemente da dosagem em microgramas, de ambos os fármacos, no manejo da asma aguda grave, poderia contribuir para o aumento da mortalidade. Este mesmo grupo de pesquisa demonstrou que os efeitos cronotrópico e eletrofisiológico do fenoterol são significativamente aumentados em presença de hipoxemia.<sup>12</sup>

Por fim, o uso regular de  $\beta_2$ -agonistas tem sido relacionado também à piora do controle da asma, provavelmente através de efeitos sobre hiperresponsividade brônquica, desenvolvimento de tolerância ao fármaco, redução da proteção do estímulo provocador da exacerbação ou ainda mascarando os sintomas de piora do quadro de asma aguda.<sup>14</sup> No entanto, os estudos epidemiológicos mostrando a relação entre mortalidade por asma e uso do fenoterol não foram delineados para estudar mecanismos causais. São relevantes as evidências de uma associação entre o uso do fenoterol com aumento no número de mortes em asma, mas os mecanismos responsáveis por esta relação não são claros. O conjunto de evidências consistentes que demonstram uma menor especificidade do fenoterol aos receptores  $\beta$ -adrenérgicos sugere que este pode ser um dos fatores relevantes responsáveis pelas epidemias de mortalidade na asma, associados particularmente a automedicação de pacientes com esta doença. Por outro lado, a hipótese de mascaramento de um quadro de asma grave com o uso de fenoterol, com seu potente efeito  $\beta_2$ -agonista não pode ser descartado. Ainda assim, ambos fatores (toxicidade e atraso no diagnóstico) podem estar conjuntamente envolvidos nas epidemias de mortalidade relatadas na literatura.

### Situação do fenoterol em alguns países e no Brasil

Com todas essas evidências publicadas na literatura, o fenoterol teve seu subsídio retirado para comercialização na Austrália e Nova Zelândia, sofreu restrições e recomendações ao seu uso no Japão, e nunca foi licenciado para uso nos Estados Unidos. No Reino Unido, a empresa responsável por sua comercialização não apresenta o fenoterol como alternativa de venda no seu portfólio.

No Brasil, o fenoterol é comercializado desde 1977,<sup>27</sup> nunca teve seu uso restrito ou reorientado em normas ou diretrizes nacionais, mesmo após a ampla discussão mundial. No Brasil, dados sobre a comercialização de fármacos infelizmente não são de domínio público. No entanto, na experiência pessoal dos autores, obviamente sujeita a direitos de resposta, a prescrição de fenoterol em asma, pelo menos na faixa etária pediátrica (área de atuação dos autores), é bastante alta. Esta observação prática, se correta, demonstra que, mesmo com todas as advertências encontradas nos trabalhos científicos publicados até o presente e restrições ou proibição de uso em muitos países desenvolvidos, o fenoterol ainda continua sendo muito popular e utilizado no Brasil.

Uma análise das diretrizes de manejo de asma internacionais e brasileiras reforçam esta preocupação dos autores em relação ao uso indiscriminado do fenoterol no Brasil. As diretrizes do *Global Initiative for Asthma* (GINA)<sup>5</sup> de 2009 e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia<sup>28</sup> de 2006 não mencionam, em nenhum momento, as evidências de associação do fenoterol com risco de asma fatal e nenhuma orientação de restrição ao uso do fenoterol. No caminho contrário, o *British Guideline on the Management of Asthma*<sup>29</sup> apresenta o salbutamol e terbutalina como únicas alternativas de uso de  $\beta_2$ -agonistas de curta duração em asma. Além disso, e de forma explícita e determinada, as diretrizes americanas do *National Asthma Education and Prevention Program, do National Heart, Blood and Lung Institute* (NAEPP)<sup>30</sup> comentam que «...no passado, dois  $\beta_2$ -agonistas de curta duração (isoprenalina e fenoterol), que eram menos seletivos ou eram usados em doses mais altas, foram associados à asma grave e fatal...». A diretriz americana (NAEPP) se posiciona então mencionando como alternativas de  $\beta_2$ -agonistas de curta ação o salbutamol, levosalbutamol e pirbuterol.

### Considerações finais

Concluindo, as evidências apresentadas e discutidas neste artigo convidam especialistas e representantes de sociedades médicas no Brasil a discutir esta questão de forma detalhada e isenta. A utilização ampla e irrestrita deste fármaco deve ser revisada e discutida no país. Sociedades médicas, órgãos governamentais, especialistas, pesquisadores e autoridades no assunto, devem se reunir para esclarecer a importância desta questão em caráter nacional.

Na opinião dos autores, existem evidências suficientes para utilizar com parcimônia ou restringir de forma significativa a prescrição de fenoterol em asma aguda no Brasil, tanto em adultos quanto em crianças. Se não houvesse nenhuma outra alternativa farmacológica broncodilatadora no manejo da asma, obviamente o fenoterol seria utilizado sem maiores restrições, uma vez que medicações de resgate são essenciais no tratamento da asma. No entanto, felizmente, este não é o caso. Existem alternativas mais seguras e com menos efeitos adversos. Muitos países desenvolvidos decidiram por seguir esse caminho. Agir de forma contrária fere o bom senso clínico e científico, que deveria nortear condutas médicas e diretrizes no país.

Os autores esperam que este artigo de revisão resulte em uma discussão nacional envolvendo a comunidade científica sobre este tema, com o objetivo de beneficiar muitos dos pacientes com asma que tratamos rotineiramente, particularmente aqueles que muitas vezes fazem uso de broncodilatadores de forma autônoma e domiciliar, sem supervisão direta de profissionais da área da saúde, distribuídos no imenso território brasileiro.

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

**Conflito de interesse:** Paulo Márcio Pitrez realizou ciclo de palestras no Rio Grande do Sul, em 2010, para a GlaxoSmithKline do Brasil (GSK), no programa de inverno «Respira». Os demais autores não apresentam nenhum conflito de interesse.

# Eficacia del valerianato de estradiol más dienogest en el tratamiento de la hipermenorrea

*"Esta formulación es el primer anticonceptivo oral que contiene estradiol. Además de sus efectos más fisiológicos en comparación con los obtenidos con variantes sintéticas como el etinilestradiol, esta combinación se asocia con importantes beneficios en las mujeres con hipermenorrea."*

Entrevista exclusiva a

Jeffrey Jensen

Oregon Health and Science University, Department of Obstetrics and Gynecology, Oregon, EE.UU.

## SIIC: ¿A qué se debe que los intentos previos de elaborar un anticonceptivo oral (ACO) con estradiol no hayan sido exitosos?

JJ: La mayor dificultad ha sido la creación de una formulación con un aceptable patrón de sangrado. El estradiol tiene una actividad sobre los receptores de estrógenos mucho menor que la del etinilestradiol (EE). Este es el motivo por el cual disponemos de dosis de EE tan bajas, como la de 10 µg, en los comprimidos combinados. Como contrapartida, se necesita el uso de dosis de estradiol del orden de miligramos y la mayor parte de la dosis se convierte en estrona (E<sub>1</sub>) y estriol (E<sub>3</sub>) después de su absorción. En conjunto, estos efectos reducen la potencia sobre el endometrio.

## ¿Cómo pueden abordarse los inconvenientes para el inadecuado control del ciclo con los ACO que contienen estradiol?

Uno de los enfoques es la modificación de la dosis de estradiol administrada durante el ciclo de comprimidos, para asegurar una mayor proliferación en los momentos esenciales de ese ciclo. Un segundo enfoque es la utilización de un progestágeno potente para estabilizar el endometrio y permitir una hemorragia por privación organizada. Una tercera posibilidad es reducir el intervalo libre de hormonas, recordando que el estradiol es menos potente y tiene una menor vida media que el EE. Mientras que en general no se requiere el abordaje multifásico para los comprimidos combinados que contienen EE, esta posibilidad resultó beneficiosa durante la creación de las píldoras con valerianato de estradiol y dienogest (E2V/DNG). Este régimen dinámico de dosificación es único e incorpora un descenso escalonado de los estrógenos y un incremento de los progestágenos, que brindan un predominio precoz de los estrógenos. Se permite la proliferación inicial del endometrio y la sensibilidad a la acción de los progestágenos, sucedidas de los efectos potentes del dienogest durante las fases media y final del ciclo para asegurar la estabilidad del estroma endometrial y el control del sangrado. Sin embargo, un segundo comprimido de estradiol que contiene esta hormona y nomegestrol comenzará a utilizarse en Europa en el verano boreal de 2011. Esta píldora tiene un diseño monofásico.

## Por favor, describa brevemente el mecanismo de acción de los ACO.

Todos los ACO combinados, incluyendo las nuevas píldoras con estradiol, actúan mediante distintos mecanismos importantes. Los estrógenos regulan en descenso la liberación de FSH y reducen el crecimiento folicular. Los progestágenos impiden la ovulación mediante la supresión del nivel máximo de LH y, en combinación con los estrógenos, disminuyen el nivel de FSH. Los progestágenos también inhiben el moco cervical y suprimen el crecimiento endometrial en respuesta a los estrógenos.

## ¿Podría mencionar los principales beneficios no anticonceptivos de estas formulaciones?

Además de su efecto anticonceptivo, la píldora con E2V/DNG se ha investigado en mujeres con hipermenorrea. En estudios aleatorizados y bien diseñados, esta píldora se asoció con una reducción del 67% en el sangrado; su efecto se observó tan precozmente como en las primeras menstruaciones desde el inicio del tratamiento y se mantuvo durante los 6 meses de observación. Aunque la reducción del sangrado menstrual se considera en general como un efecto beneficioso de todos los ACO combinados, la bibliografía que sustenta su acción en mujeres con hipermenorrea es escasa. Los estudios aleatorizados previos en los que se utilizó metodología rigurosa sólo demostraron una disminución del 40% al 50% en la hemorragia. En mi opinión, la combinación de E2V/DNG representa un nuevo enfoque terapéutico para las mujeres con hipermenorrea, por lo que debería considerarse una terapia de primera elección. Las píldoras de estradiol tienen además los mismos beneficios no anticonceptivos observados con los comprimidos de EE.

## ¿Cuáles son las principales propiedades farmacocinéticas del valerianato de estradiol?

Después de la absorción inicial, el valerianato de estradiol se hidroliza para la liberación de estradiol y ácido valérico. El estradiol es el estrógeno no sintético más potente y es producido en forma natural por el ovario. El estradiol se metaboliza en el tubo digestivo a E<sub>1</sub>, un estrógeno más débil, que se convierte nuevamente en estradiol libre, o bien en sulfato de E<sub>1</sub> (S-E<sub>1</sub>). Se presume que el S-E<sub>1</sub> constituye una forma de reserva de la hormona. Dado que la mayor parte del estradiol absorbido por vía oral se convierte en E<sub>1</sub> y S-E<sub>1</sub>, los niveles séricos de estradiol se estabilizan con la dosificación diaria. El descenso escalonado de los estrógenos y el aumento progresivo de los progestágenos es exclusivo del régimen de dosificación dinámica con E2V/DNG y brinda niveles relativamente similares de estradiol durante el ciclo completo de 28 días.

El dienogest tiene una vida media plasmática relativamente corta, de unas 12 h. El compuesto es completamente biodisponible después de su administración por vía oral y no presenta efecto de primer paso hepático. La elevada biodisponibilidad se asocia con excelente penetración en los tejidos blanco, como el endometrio.

## ¿Se ha demostrado la eficacia de esta formulación en ensayos clínicos?

La eficacia anticonceptiva de la asociación E2V/DNG se demostró en 3 estudios de referencia a gran escala llevados a cabo en Europa y América del Norte. Un total de 2 226 mujeres se incluyeron en los 3 ensayos. Los datos de los 3 estudios se combinaron y se obtuvo un índice de Pearl de fracaso del método de 0.51 (el límite superior del intervalo

de confianza del 95% [IC95] fue de 0.97), con un índice de Pearl de fracaso de la usuaria de 1.01 (límite superior del IC95: 1.59).

Recientemente, Dinger y colaboradores publicaron los resultados de un estudio de ACO de fase IV con numerosas pacientes, en la edición de enero de 2011 de *Obstetrics & Gynecology*. Con esos datos se demostró que un intervalo libre de hormonas más reducido (por ejemplo, disminución de 7 a 4 días) se vinculó con una mayor eficacia de la píldora. Si bien la asociación E2V/DNG no fue parte de este estudio, el ciclo de píldoras activas de 26 días con 24 días de administración combinada de hormonas sugiere una eficacia similar en la vida real.

#### **Mencione cuáles fueron los principales estudios que brindaron información científica acerca de un mejor control del ciclo con anticonceptivos que contienen valerianato de estradiol.**

La información ofrecida por el estudio europeo comparativo brindó los mejores datos para evaluar los resultados de la nueva píldora en términos de la hemorragia. En ese ensayo, las pacientes fueron divididas de forma aleatoria para recibir ya sea E2V/DNG o un esquema de baja dosis con 20 µg de EE y 100 µg de levonorgestrel (21/7) a doble ciego durante 7 ciclos. A lo largo de esos 7 ciclos, las mujeres que utilizaron E2V/DNG presentaron un sangrado más breve y menos intenso que las participantes tratadas aleatoriamente con EE y levonorgestrel. Asimismo, un mayor número de pacientes que recibían E2V/DNG tuvieron amenorrea. Los datos acerca del sangrado de los 3 estudios de referencia se combinaron y analizaron en términos de 13 ciclos de tratamiento, con resultados similares a los del ensayo comparativo.

#### **¿Qué efectos adversos se describieron en los ensayos clínicos?**

Los efectos adversos informados en los ensayos clínicos con E2V/DNG son los típicos de otros ACO de baja dosis de reciente aprobación. Las 3 reacciones adversas señaladas con mayor frecuencia fueron las molestias mamarias, la metrorragia y las cefaleas. Los efectos adversos graves fueron poco frecuentes, pero incluyeron 2 infartos de miocardio (uno de ellos en una mujer fumadora de 47 años que no cumplía con los criterios de exclusión del estudio, y una segunda paciente de 46 años con antecedentes personales de disli-

pidemia y familiares de afecciones cardíacas, como enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular). Es importante señalar que la administración por vía oral de estradiol podría incrementar la producción de globulinas hepáticas protrombóticas de forma similar al EE. Se requerirá un seguimiento a gran escala de los estudios de fase IV para determinar si el riesgo de trombosis venosa profunda o eventos cardíacos en las mujeres que utilizan estradiol es menor que el de aquellas que emplean EE.

#### **¿Los ACO que contienen valerianato de estradiol pueden considerarse un tratamiento eficaz de las mujeres con hipermenorrea?**

Los datos de 2 grandes estudios aleatorizados y controlados con placebo llevados a cabo en Europa/Australia y en América del Norte han establecido que la píldora con E2V/DNG es un tratamiento eficaz de la hipermenorrea. El efecto es rápido y la mayoría de las mujeres experimentan una disminución acentuada de la hemorragia en el primer sangrado por privación que sucede después del inicio del tratamiento, que se mantiene durante la terapia. El estudio estadounidense fue publicado recientemente. En las pacientes tratadas con E2V/DNG se demostró una media de reducción del sangrado menstrual del 64% en comparación con sólo el 8% de las mujeres que recibieron placebo.

#### **¿Cuáles son las principales repercusiones para la práctica clínica?**

La nueva píldora con E2V/DNG constituye el primer ACO con estradiol. Esta opción podría ser la elegida por muchas mujeres que prefieren un estrógeno más fisiológico. Si bien el efecto de primer paso del estradiol administrado por vía oral podría estimular mecanismos protrombóticos en el hígado, la ausencia de efectos de segundo paso puede resultar importante. Necesitamos aguardar los resultados de los estudios de fase IV para saber si esta nueva píldora es más segura que los comprimidos de bajas dosis ya existentes.

La mayor parte de los profesionales y de las pacientes estarán interesados en el excelente perfil vinculado con el sangrado para esta nueva píldora, beneficio que será especialmente importante en las mujeres con hipermenorrea.

Estoy esperanzado en que esta píldora pueda mejorar la aceptabilidad de los ACO combinados e incrementar la utilización de este importante método.

# Se postula que el vildagliptin es un hipoglucemiante más seguro y eficaz

«El vildagliptin permite a los pacientes alcanzar el intervalo glucémico deseado sin relacionarse con episodios de hipoglucemia ni con aumento del peso corporal.»



Entrevista exclusiva a

**James Foley**

Clinical Research and Development, Novartis Pharmaceuticals Corporation, Nueva Jersey, EE.UU.

## SIIC: Podría señalar por favor cuáles son los posibles efectos de los fármacos antidiabéticos sobre el peso corporal.

JF: La mayoría de las drogas antidiabéticas inducen el aumento de peso mediante uno o más de los siguientes mecanismos: 1) cuando los niveles de glucemia superiores al umbral renal (> 10 mM) pasan a ubicarse por debajo de este umbral se pierden menos calorías por la orina. Si no se producen cambios en la alimentación, esto conduce a un aumento del peso, más allá de qué fármacos sean utilizados; 2) al intentar llevar a los pacientes a los valores normales de glucemia, aumenta el riesgo de que sufran hipoglucemia. Algunos pacientes tratan de evitar este trastorno comiendo más, un mecanismo conocido como ingesta defensiva. No todos los fármacos son igualmente capaces de generar hipoglucemia. De cualquier modo, la ingesta defensiva produce en los pacientes una ganancia de peso; 3) los mecanismos que estimulan el almacenamiento de lípidos conducen a un aumento del peso corporal. Por otra parte, los mecanismos que inducen saciedad y movilización de grasas o que evitan la absorción digestiva de éstas, conducen a una relativa pérdida de peso.

## ¿Por qué razón tanto el tratamiento de la diabetes no controlada como los regímenes intensivos de tratamiento tendientes a la regulación de la glucemia promueven la ganancia de peso en pacientes diabéticos?

Sin importar los fármacos que se utilicen, si se alcanzan valores de glucemia inferiores al umbral renal, la cantidad de calorías que se pierden por la orina será menor. De esta forma, se produce un incremento de peso si no se modifica la alimentación de estos pacientes. El riesgo de sufrir hipoglucemia aumenta en estos enfermos al tratar de llevar sus valores de glucemia a niveles normales. Ante esta situación, algunos pacientes intentan evitarla mediante la ingesta defensiva.

Si bien las drogas utilizadas no son capaces de provocar hipoglucemia de igual manera, los pacientes presentan una ganancia de peso debido a la ingesta defensiva.

## ¿Cuál es el mecanismo de acción del vildagliptin?

El vildagliptin es un sustrato de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), con una tasa muy baja de disociación. La DPP-4 es la enzima que inactiva al péptido 1 similar al glucagón (GLP-1). Por lo tanto, el vildagliptin aumenta los niveles de GLP-1 tanto en ayunas como posprandiales, lo cual a su vez mejora la sensibilidad a la glucosa de las células pancreáticas alfa y beta. De este modo, durante la hiperglucemia aumentan los niveles de insulina y disminuyen los de glucagón, mientras que durante la hipoglucemia disminuyen los niveles de insulina y aumentan los de glucagón. Además de estos efectos, reduce la lipotoxicidad, la absorción intestinal de grasas y la oxidación de las grasas durante las comidas. Todo esto lleva a un mejor control de la glucemia mediante dos mecanismos: una mayor tolerancia a la glucosa

y la disminución de los valores de glucemia en ayunas, sin producir episodios de hipoglucemia ni ganancia de peso.

## Mencione los principales efectos del vildagliptin sobre el peso corporal

El vildagliptin mejora la sensibilidad a la glucosa de las células pancreáticas alfa y beta, tanto durante la hiperglucemia como durante la hipoglucemia. De este modo, mejora el abordaje de la glucemia sin producir episodios de hipoglucemia ni inducir el aumento de la ingesta o del peso. Por otra parte, el vildagliptin puede provocar la disminución del peso debido a que reduce la absorción intestinal de grasas y aumenta su oxidación durante la ingesta.

## ¿Podría explicar el efecto neutral o la posible pérdida de peso asociada con el vildagliptin?

La reducción de la hipoglucemia origina menos episodios de ingesta defensiva lo cual, a su vez, atenúa la ganancia de peso que, en general, se relaciona con el control estricto de la glucemia. A medida que el vildagliptin reduce la cantidad de glucosa que se pierde por orina, aumenta la tendencia al incremento de peso. La menor absorción intestinal de grasas y la mayor oxidación de éstas durante las comidas producen pérdida de peso. La combinación de estos efectos explica por qué el vildagliptin se asocia con una neutralidad sobre el peso corporal en pacientes con niveles de glucemia elevados, mientras que se relaciona con una pérdida leve de peso en pacientes con niveles de glucemia inferiores al umbral renal.

## Estos mecanismos de acción, ¿pueden ser considerados comunes a todos los inhibidores de la DPP-4?

El efecto del vildagliptin que causa un aumento de la sensibilidad a la glucosa de las células pancreáticas alfa y beta, y que lleva a un aumento de los niveles de insulina y a una disminución de los de glucagón durante los estados de hiperglucemia, es común a todos los inhibidores de la DPP-4. Por otra parte, el efecto del vildagliptin que provoca un aumento de la sensibilidad a la glucosa de las células pancreáticas alfa y beta, y que conduce a una disminución de los niveles de insulina y a un aumento de los de glucagón durante los estados de hipoglucemia, ha sido demostrado, y se supone que también se produce en otros inhibidores de la DPP-4 que también son sustratos con una tasa de disociación baja (saxagliptin), pero no en aquellos que son inhibidores competitivos simples (sitagliptin o alogliptin). Además, se cree que la menor absorción intestinal de grasas y la mayor oxidación de éstas durante las comidas son efectos comunes a todos los inhibidores de la DPP-4. El efecto del vildagliptin sobre la lipotoxicidad podría adjudicarse solamente a esta droga, debido a su acción sobre los niveles de GLP-1 en ayunas.

## ¿Cuáles son los resultados de los ensayos clínicos más recientes sobre el vildagliptin?

El ensayo clínico más reciente fue un estudio de gran magnitud en el cual se seleccionaron pacientes que estaban



tratados de forma inadecuada con dosis máximas de metformina y que tenían un nivel inicial de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) de aproximadamente 7.3%. A estos pacientes se les asignó en forma aleatoria una terapia con 50 mg de vildagliptin dos veces al día o hasta 6 mg diarios de glimepirida, una sulfonilurea, durante 2 años. Los resultados demostraron que ambas terapias fueron igualmente eficaces para el control de la glucemia. En el grupo de vildagliptin se detectó una muy baja incidencia de hipoglucemias y una tendencia a la pérdida de peso, mientras que en el grupo que recibió la sulfonilurea se observó una incidencia alta de episodios de hipoglucemia y de aumento de peso. También se comprobó que en el grupo de vildagliptin mejoró la respuesta al glucagón durante las comidas, mientras que dicha respuesta empeoró en el grupo de glimepirida.

**¿Podría Ud. comparar brevemente la seguridad y la tolerabilidad del vildagliptin con respecto a las tiazolidindionas actuales?**

El tratamiento con vildagliptin no se asocia con efectos adversos. La diferencia más notoria entre el vildagliptin y la

pioglitazona radica en el peso corporal. Además, las tiazolidindionas estimulan la proliferación adiposa en la médula ósea, a expensas de tejido óseo y hemático. Estos efectos se relacionan con un aumento de la incidencia de fracturas y una disminución de la cantidad de glóbulos rojos. Los efectos hematológicos podrían llegar a ocasionar una alteración en la función inmunológica.

**¿Cuáles son las repercusiones más importantes para la práctica clínica?**

En la práctica clínica, el vildagliptin es fácil de usar, bien tolerado y, hasta el momento, presenta un perfil de seguridad excelente.

El vildagliptin ayuda a los pacientes a alcanzar el intervalo glucémico deseado, partiendo de niveles razonables de  $HbA_{1c}$ , sin relacionarse con episodios de hipoglucemia ni con aumento del peso corporal como las otras clases de hipoglucemiantes orales. Los horarios de administración son muy flexibles y no hay consecuencias si se saltea alguna comida. Asimismo, no se conocen interacciones farmacológicas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011  
[www.siicalud.com](http://www.siicalud.com)

# La importancia del esquema de dosificación de la mesalazina en el tratamiento de la colitis ulcerosa

*“La mesalazina, metabolito activo de la sulfasalazina, es un fármaco que se utiliza en el tratamiento de la colitis ulcerosa. Si bien los primeros estudios indicaban la necesidad de administrar esta droga en dosis múltiples, trabajos más recientes señalan que es posible reducir la frecuencia de la dosis sin perder eficacia y que esta reducción favorecería el cumplimiento del tratamiento.”*

Entrevista exclusiva a  
Sunada Kane  
Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

## SIIC: ¿Cuáles son las principales características farmacológicas de la sulfasalazina (5-ASA)?

SK: El mecanismo de acción exacto de la sulfasalazina y de su metabolito activo, la mesalazina, se desconoce, aunque se han demostrado varios mecanismos: reduce la concentración de mediadores inflamatorios (icosanoides y citoquinas); reduce la actividad de la ciclooxigenasa y la síntesis de prostaglandinas, e inhibe la actividad enzimática involucrada en la biosíntesis de purinas. Además, la sulfasalazina contiene el componente sulfa, que provee acción antibacteriana. Las acciones mencionadas posibilitan la curación de la mucosa y el alivio de los síntomas activos en la inflamación del colon, y también permiten mantener la remisión.

## ¿Por qué el cumplimiento del tratamiento y la satisfacción del paciente son considerados problemáticos al tratar una enfermedad crónica como la colitis ulcerosa (CU)?

La CU suele tener una evolución impredecible, pero puede presentarse con períodos prolongados de remisión. Esto hace que los pacientes pierdan interés en el cumplimiento del tratamiento, ya que tienden a pensar que ya no lo necesitan. La mayoría de los enfermos son diagnosticados a una edad relativamente temprana, cuando la toma de una medicación no se considera natural. Por otra parte, las exacerbaciones de la enfermedad pueden ocurrir a pesar de tomar la medicación, lo cual es un incentivo negativo para la continuidad de la terapia. De lo que el paciente no se da cuenta es que si no cumple con el tratamiento en forma regular puede sufrir una recaída de la enfermedad. Además, muchos médicos aún prescriben la mesalazina en regímenes de dosis múltiples, que son engorrosos de seguir en el largo plazo.

## Describa brevemente los estudios clínicos de mayor utilidad para la evaluación de la fisiología del colon.

Si se refiere a los estudios clínicos más útiles en términos de literatura publicada sobre el tema de la motilidad y la fisiología colónica, podría decir que el mejor estudio es la reciente revisión de Rao y col. para la *American and European Neurogastroenterology and Motility Societies*. Si se refiere específicamente a los exámenes clínicos que evalúan la motilidad y la función colónica, lo cierto es que no solemos llevar a cabo este tipo de pruebas en forma rutinaria. Lo que podemos deducir de las pruebas más simples es que el tránsito en los pacientes con CU activa es más veloz que en un colon normal, aunque aquellos que se encuentran en remisión tienen un tránsito similar al de los controles.

## Se han propuesto regímenes de dosificación con menor cantidad de dosis de 5-ASA, ¿existen estudios aleatorizados que respalden estos esquemas terapéuticos?

Sí, hay varios estudios controlados amplios en los que se utiliza mesalazina de liberación prolongada y mesalazina

MMX en regímenes de dos veces por día. Incluso existen ensayos en los que se utiliza una dosis diaria. Estos estudios han demostrado que la disminución en la frecuencia de la dosis no compromete la eficacia y que la seguridad es equivalente, independientemente de la cantidad de mesalazina ingerida en una sola toma.

## ¿Cuáles son los principales resultados de los estudios precoces sobre la terapia de mantenimiento con mesalazina de liberación prolongada en pacientes con CU?

Dos fármacos han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para ser utilizados en el mantenimiento de la CU. Estos demostraron que las dosis bajas son adecuadas para mantener la remisión por hasta 12 meses. Una dosis de 1.6 g parece ser apropiada.

## ¿Los resultados de los estudios más recientes concuerdan con las conclusiones de estudios anteriores?

El problema de comparar estudios de forma directa es que no se pueden sacar conclusiones sobre la superioridad de un fármaco sobre otro. Los ensayos suelen tener distintos criterios de valoración y diversas definiciones. Los últimos estudios han sugerido que los productos que contienen mesalazina son capaces de mantener la remisión con dosis bajas.

## ¿Por qué considera que los médicos son reacios a utilizar la mesalazina con menor frecuencia de dosis?

Pienso que la mayoría de los médicos están familiarizados con los ensayos que se llevaron a cabo previamente y que se usaron para la aprobación del fármaco por parte de la FDA y de los organismos europeos. Los estudios previos se realizaron con sulfasalazina, cuatro veces al día, para minimizar los efectos adversos. Los ensayos con mesalazina que se efectuaron después utilizaban dosis de cuatro o tres veces al día, y esto se transmitió a la práctica habitual. Por lo general, los médicos asimilan lentamente la nueva información y sólo luego de varios años de que profesionales de renombre comienzan a incorporarla son capaces de cambiar sus hábitos de prescripción.

## Mencione las principales conclusiones para la práctica clínica.

Los estudios más antiguos sugerían que la mesalazina debía ser administrada en múltiples dosis diarias. Datos más recientes indican que este fármaco no debería darse más de dos veces por día, aun en caso de enfermedad activa. Si se mantiene un régimen simple, los pacientes estarán más satisfechos y más apegados al tratamiento, por lo que se obtendrán mejores resultados con el cumplimiento continuo de la terapia.

## Necesidades de atención especiales en niños con complejidad médica

Pediatrics 127(3):529-538, Mar 2011



Toronto, Canadá

Los niños con complejidad médica (NCM) presentan una fragilidad médica y necesidad de cuidados intensivos que no se encuentran normalmente en los modelos de atención de salud. Estos niños pueden tener una enfermedad multisistémica congénita o adquirida, una grave condición neurológica con gran deterioro funcional, o dependencia tecnológica para las actividades de la vida diaria, o varias de estas opciones a la vez. Además, están en riesgo de enfermar y alterar su entorno familiar, por lo que hay algunas iniciativas clínicas y de investigación dedicadas a mejorar su cuidado.

En este artículo se presenta un marco de definición de los NCM que presentan necesidades de servicios identificados por las familias como indispensables, ya que las enfermedades crónicas y graves tiene características especiales, limitaciones funcionales y una importante utilización de los centros de atención de salud. Se explora la variedad de los servicios actuales de modelos asistenciales y la aplicación de los principios del modelo de atención de enfermedades crónicas para hacer frente a las necesidades clínicas de estos pacientes.

Se trata de un grupo cuya prevalencia está en aumento, dado que hay una tasa mayor de supervivencia en los lactantes prematuros, así como en aquellos con diversas anomalías congénitas; también se da la situación de los niños que padecen trastornos crónicos y sus tratamientos incumben áreas que progresaron mucho, como cuidados intensivos u oncología. Estos progresos médicos que favorecen la supervivencia también aumentan las tasas de niños con complicaciones y discapacidades, con el consecuente mayor requerimiento de tecnologías de avanzada para su cuidado médico intensivo. Habitualmente son pacientes que requieren internaciones más prolongadas, están polimedicados y necesitan una coordinación en el uso de los distintos recursos.

El Instituto de Medicina propone realizar estudios de eficacia comparativa en modelos de enfermedades crónicas graves, como un área prioritaria de investigación,

ya que las características de este tipo de pacientes suelen estar incorporadas en los criterios de exclusión de la mayoría de los estudios.

Otro objetivo es hacer una adecuada transición de los cuidados de atención en salud de los jóvenes para que ingresen en el sistema médico de los adultos.

Son niños que plantean desafíos importantes para las familias, los profesionales de la salud y el sistema de atención de salud, cualitativamente diferentes de los de otras poblaciones con necesidades de cuidados especiales. El desarrollo de los nuevos programas de cuidados complejos en varias instituciones deja entrever que los sistemas tradicionales no respondían de forma adecuada a las solicitudes de estos pacientes y sus familias.

Los cuidados de atención de estos niños se caracterizan por una mayor demanda en la alta utilización de servicios que cubren un subconjunto de necesidades de cuidados especiales.

Es esencial, para mejorar la calidad de vida y la evolución de estos enfermos, la creación de modelos sostenibles de atención de salud basados en la evidencia, con la participación de profesionales capacitados y preparados para ello.

Por último, se sugiere una agenda de investigación que utilice una definición uniforme para describir con precisión la población y evaluar la evolución desde la perspectiva del niño, la familia y el más amplio sistema de atención de la salud.



Información adicional en

[www.sicisalud.com/dato/insiic.php/122358](http://www.sicisalud.com/dato/insiic.php/122358)

## Eficacia da analgesia profilática antes de linfadenectomía axilar radical

Journal of Surgical Research, 162(1):88-94, Jul 2010

Berlin, Alemania

As complicações mais frequentes após a linfadenectomia axilar radical (LAR) são: linfedema, secreção de linfa pela ferida operatória, necrose da região da ferida operatória e comprometimento neurológico motor ou sensitivo. Em geral, com os esquemas analgésicos utilizados habitualmente, os pacientes não apenas sentem dor em repouso como também apresentam dor aos movimentos ou com tosse nos primeiros dias do pós-operatório (PO). A indicação de analgesia antes do surgimento da dor (analgesia profilática) é uma estratégia útil para evitar esta ocorrência. Está demonstrado que os inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) são úteis como analgésicos profiláticos em diversos procedimentos cirúrgicos.

O melanoma é a causa mais frequente de morte por tumores de pele e a sua incidência tem aumentado nos últimos anos. Em pacientes com melanoma, 70% das metástases ocorrem para os gânglios linfáticos e essas metástases têm relação com o prognóstico. A citologia obtida por aspiração ou a ressecção de gânglio sentinela permite determinar o comprometimento dos gânglios linfáticos; se houver metástases para os gânglios, deve-se realizar o esvaziamento ganglionar.

Este estudo avaliou a eficácia da analgesia profilática em pacientes com melanoma submetidos à LAR.



Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

# Textos esenciales para el ejercicio responsable de la medicina



[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

actualización científica confiable

**Resúmenes conceptuales, amplios  
y objetivos (ReSIIC), para estudiar  
en castellano**

elaborados en base a trabajos originales  
completos, seleccionados por especialistas  
y provistos a SIIC por las principales fuentes  
biomédicas del mundo.

**Artículos exclusivos, originales  
e inéditos, arbitrados por expertos  
del país y el extranjero.**

Trabajos completos editados en castellano,  
portugués e inglés, escritos por renombrados  
especialistas de la Argentina, Iberoamérica  
y el Resto del Mundo.

siicsalud edita 60 a 80 informes por día;  
se ordena en 55 especialidades biomédicas y 2 700 secciones;  
transmite por semana, quincena o mes, 55 boletines especializados (*newsletters*) a 370 000 usuarios;  
aloja 150 000 informes especializados de SIIC Data Bases.



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

Estudo randomizado, prospectivo, duplo-cego e controlado com placebo que incluiu 32 pacientes com diagnóstico de melanoma estágio III ou IV, com metástases para os gânglios axilares. O diagnóstico das metástases foi realizado por punção aspirativa ou por biópsia de gânglio sentinela. Todos os pacientes apresentaram pontuação I ou II da *American Society of Anaesthesiology* (ASA) e tinham indicação de LAR com objetivo terapêutico. Dois cirurgiões experientes que não sabiam se os pacientes haviam recebido analgesia preventiva ou placebo realizaram o procedimento cirúrgico com a mesma técnica. Potenciais variáveis de confusão relacionadas com a anestesia ou com o procedimento, como o uso de anestésicos locais, foram controladas.

Os critérios de exclusão foram: idade < 18 anos, insuficiência renal ou cardíaca, pontuação ASA III a V, transtornos mentais, alergia à sulfonamida, contraindicações para uso de anti-inflamatórios não-hormonais (AINH) ou de inibidores da COX-2 e uso prolongado de analgésicos antes do procedimento cirúrgico.

Os pacientes foram randomizados em dois grupos: um recebeu analgesia profilática com 40 mg de parecoxibe e o outro recebeu placebo. O parecoxibe foi administrado duas horas antes da cirurgia por via intravenosa. Em todos os participantes foi utilizado o mesmo protocolo de analgesia no PO: 1 g de dipirona no PO imediato e após 6 horas e 1 g de paracetamol. Se necessário, os pacientes podiam receber 100 mg da combinação de tilidina e naloxona.

Para avaliação da dor e da fadiga, foi utilizada a escala analógica visual (VAS) de 100 mm. O sintoma foi avaliado antes da cirurgia, 3 horas após o procedimento e uma vez por dia entre o primeiro e o quarto dia do PO. Foram avaliadas a presença de dor em repouso, dor com a tosse e dor com a elevação de 90° do membro do lado operado. Para determinar o surgimento de linfedema, foram avaliadas a ferida e a circunferência do membro. A presença de linfedema seria constatada se houvesse mais de 2 cm de diferença entre os membros superiores.

No PO, foi verificado diariamente o volume de líquido nos drenos e eles foram retirados quando a drenagem foi inferior a 50 ml/dia. Quando o volume se manteve acima deste valor por mais de 6 dias, foi considerada a presença de fístula. A alta ocorreu logo após a retirada dos drenos, ou antes, desde que o paciente estivesse capacitado para cuidar do dreno e ele estivesse sem sinais locais de infecção ou inflamação. O objetivo principal foi avaliar a presença e a gravidade da dor no primeiro dia de PO. Os objetivos secundários foram a presença de fadiga, necessidade de analgesia no PO, ocorrência de complicações e tempo de internação.

Entre outubro de 2006 e dezembro de 2007, foram realizadas 36 LAR em pacientes com diagnóstico de melanoma; 32 participaram do estudo. A idade, o sexo e o índice de massa corpórea foram semelhantes em ambos os grupos.

Todos os participantes apresentavam melanoma em estágio III, segundo a classificação da *American Joint Committee of Cancer*, e tanto o índice de Breslow como a pontuação de Clark foram semelhantes nos dois grupos. A mediana de duração do procedimento, as ressecções e o número de metástases ganglionares diagnosticadas foram semelhantes nos dois grupos.

No PO, não ocorreram infecções com necessidade de tratamento cirúrgico nem necrose da ferida. Apenas um paciente do grupo controle apresentou linfedema e 13 indivíduos em cada grupo apresentaram fístula, sendo necessária a permanência do dreno por mais de 6 dias no PO.

Três pacientes do grupo tratamento e seis do grupo controle apresentaram seromas após a retirada do dreno. O tempo de internação foi de 7 dias em ambos os grupos.

Todos os pacientes referiram controle adequado da dor no PO imediato (pontuação de VAS até 30 mm), tanto em repouso como com a tosse e com a mobilização do membro homolateral à cirurgia; no entanto, foi observada diferença significativa na percepção de dor com a elevação do membro e com a tosse na manhã seguinte à cirurgia, na qual os pacientes que receberam o esquema tradicional de analgesia referiram mais dor do que aqueles tratados com analgesia profilática. Não houve diferença significativa em relação à dor em repouso.

Na análise da dose acumulada de analgésicos necessária no PO, os autores observaram que os pacientes do grupo controle necessitaram mais dipirona do que os pacientes que receberam o inibidor da COX-2. Não houve diferença significativa na necessidade de paracetamol ou da combinação de tilidina e naloxona.

Os pacientes que receberam analgesia profilática apresentaram menos fadiga, tanto no primeiro dia do PO como nos primeiros 4 dias posteriores ao procedimento, em comparação com o grupo controle. Antes da cirurgia, o grau de fadiga foi semelhante nos dois grupos.

O objetivo principal deste estudo clínico foi avaliar a eficácia do parecoxibe, um inibidor seletivo da COX-2 de ação prolongada, no tratamento da dor no PO de LAR. Os resultados deste estudo confirmam o observado em publicações anteriores sobre a utilidade da analgesia profilática. Com os esquemas tradicionais de analgesia, se obteve controle adequado da dor em repouso, porém com o uso da analgesia profilática ocorreu menos dor com a movimentação do braço homolateral e com a tosse.

Segundo os critérios utilizados atualmente para avaliação da dor após um procedimento cirúrgico, considera-se aceitável até uma pontuação de 30 mm na VAS. Quando a dor supera os 50 mm, considera-se que a analgesia não está adequada. Quando a pontuação está entre 30 e 50 mm, estima-se que a analgesia é subótima.

Outros estudos demonstraram que os AINH, os inibidores da COX-2 e os anestésicos locais são úteis para analgesia profilática em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos.

Os pacientes do grupo controle apresentaram menos dor no PO do que antes do procedimento cirúrgico – os autores afirmam que esse fenômeno pode ter ocorrido pelo fato dos pacientes saberem que estavam em um estudo para avaliar a analgesia. Os pacientes que receberam analgesia profilática referiram melhor controle da dor no PO.

Além disso, os autores explicam que o protocolo de analgesia utilizado habitualmente é o descrito nas recomendações da Organização Mundial da Saúde, com esquemas fixos de analgésicos, e isso poderia ser o motivo de não terem sido observadas diferenças na necessidade de analgésicos no primeiro dia de PO. No entanto, quando se analisou a administração total de analgésicos, os pacientes que receberam parecoxibe antes do procedimento necessitaram menos doses de dipirona do que aqueles que não receberam analgesia profilática. Esta redução da necessidade de analgésicos após analgesia profilática já tinha sido observada em outros estudos clínicos.

A analgesia profilática também se associou com redução da fadiga no PO de LAR, efeito também observado quando se utilizou parecoxibe antes de cirurgia plástica de mama e de colecistectomia laparoscópica. Os autores comentam que esse efeito poderia ser secundário à redução da dor e à mobilização mais rápida após a

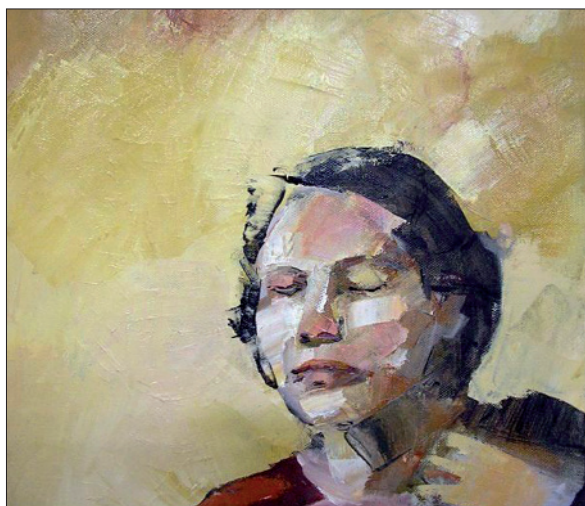
cirugía. A analgesia profiláctica não se associou com aumento no número de complicações no PO.

Os autores concluem que a analgesia profiláctica com parecoxibe antes de LAR está associada à diminuição da dor e da fadiga no PO e com redução na necessidade de analgésicos; portanto, esta estratégia pode ser recomendada em todos os pacientes submetidos a este procedimento.

 Información adicional en [www.siic.salud.com/dato/resiic.php/107058](http://www.siic.salud.com/dato/resiic.php/107058)

## Analizan el efecto del adalimumab sobre la calidad de vida en los pacientes con psoriasis

Clinical Drug Investigation 31(1):51-60, 2011



Waterloo, Canadá

El prurito y las placas eritematosas dolorosas son las principales manifestaciones clínicas de la psoriasis, una enfermedad crónica de la piel que compromete significativamente el componente psicológico, social, sexual y ocupacional de la calidad de vida. La historia natural de la psoriasis es poco conocida. Aunque la enfermedad puede comenzar a cualquier edad, habitualmente se presenta en los primeros años de la edad adulta. Las remisiones y las exacerbaciones son frecuentes; sin embargo, la remisión espontánea sostenida es muy rara. Las infecciones, ciertos factores endocrinológicos, la hipocalcemia, diversos fármacos (por ejemplo, el litio y los agentes antipalúdicos), el estrés psicológico y los traumatismos locales son algunos de los factores asociados con las exacerbaciones de la enfermedad. El agravamiento de los síntomas de asocia con un deterioro aun más importante de la calidad de vida y con costos significativos en el sistema de salud.

Los objetivos del tratamiento incluyen el alivio sintomático y la mejoría de la calidad de vida; la fototerapia y los inmunosupresores (metotrexato o ciclosporina) son algunas estrategias útiles en los pacientes con psoriasis moderada a grave. Los agentes biológicos como el adalimumab, el etanercept y el infliximab, entre otros, representan otras alternativas terapéuticas.

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano de tipo IgG<sub>1</sub>, dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa. En el *Comparative Study of*

*Humira versus Methotrexate versus Placebo in Psoriasis Patients* (CHAMPION), el tratamiento con adalimumab durante 16 semanas se asoció con la mejoría significativa de los síntomas (reducción  $\geq 75\%$  de acuerdo con el *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI 75]) en el 80% de los enfermos, en comparación con el 19% de los sujetos asignados a placebo. En el *Randomized Controlled Evaluation of Adalimumab Every Other Week Dosing in Moderate to Severe Psoriasis Trial* (REVEAL), el 71% de los enfermos asignados al adalimumab, en comparación con sólo el 7% de los pacientes asignados a placebo, logró una mejoría del 75% en puntaje del PASI. En otra investigación, el beneficio clínico se asoció con mejoría significativa de la calidad de vida. El adalimumab está indicado para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave y la mayoría de los profesionales no lo utiliza en los pacientes con enfermedad menos grave. Aun así, un trabajo reciente reveló que un amplio porcentaje de sujetos con psoriasis moderada a grave no está tratado según las normas vigentes y que aproximadamente el 40% no recibe terapia alguna. Aunque es sabido que la enfermedad suele empeorar con el tiempo, la utilidad de los fármacos para prevenir las exacerbaciones todavía no se conoce.

En el presente estudio, los autores analizaron el riesgo de agravamientos clínicamente relevantes (ACR) de la enfermedad, definidos como un aumento  $\geq 25\%$  en el PASI o un incremento  $\geq 5$  unidades en el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), respecto de los valores iniciales en los enfermos asignados a placebo en el CHAMPION y en el REVEAL, y determinaron si el tratamiento con adalimumab reduce el riesgo de ACR.

En el presente estudio se analizaron conjuntamente los datos proporcionados por los 2 estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo que evaluaron el efecto del adalimumab en pacientes con psoriasis. En el CHAMPION, los enfermos con compromiso del 10% o más de la superficie corporal y con un PASI basal  $\geq 10$  fueron asignados a tratamiento durante 16 semanas con adalimumab (80 mg como dosis de inducción, seguidos de 40 mg cada 2 semanas;  $n = 108$ ) o con placebo ( $n = 53$ ). En el REVEAL, los enfermos con compromiso cutáneo  $\geq 10\%$ , con un puntaje PASI de 12 o mayor, y con enfermedad al menos moderada según el *Physician's Global Assessment* (PGA) fueron asignados a tratamiento con adalimumab ( $n = 814$ ) o placebo ( $n = 398$ ). Aunque en el CHAMPION también se incluyó un grupo de pacientes tratados con metotrexato, en el presente estudio no se consideraron los datos de este grupo.

En ambos trabajos, el PASI y el DLQI se valoraron en las semanas 0, 4, 12 y 16. El criterio principal de valoración fue el índice de ACR de la psoriasis: aumento del 25% o más en el PASI desde el inicio o el incremento de por lo menos 5 unidades en el DLQI, respecto de los valores basales. Un puntaje de más del 20% en el PASI se suele utilizar como umbral para definir la psoriasis grave, mientras que el aumento del 25% o mayor representa un indicador de ACR de la enfermedad.

Los cambios absolutos en la PASI y en el DLQI, las modificaciones en la escala visual analógica (EVA) de dolor articular, el *Work Productivity and Activity Impairment: Specific Health Problem for Psoriasis* (WPAI:SHP-Psoriasis) y la *Short-Form 36 Health Survey* (SF-36) fueron criterios secundarios de valoración.

El PASI valora la gravedad de las lesiones cutáneas según el eritema, la induración y la descamación en cuatro regiones anatómicas –cabeza, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores– y la extensión del compromiso cutáneo en una escala de 0 (ausencia de síntomas) a 72 puntos (síntomas más graves y con mayor extensión). El DLQI valora las consecuencias de la psoriasis sobre la calidad de vida relacionada con la salud, con una puntuación posible de 0 (sin compromiso de la calidad de vida) a 30 puntos (máximo compromiso de la calidad de vida). La EVA varía de 0 puntos (sin dolor) a 100 puntos (máximo dolor posible). El WPAI:SHP-Psoriasis permite conocer las consecuencias laborales de la enfermedad; los puntajes más altos indican mayor limitación y menor productividad. El SF-36 es un instrumento para valorar la calidad de vida en relación con la salud general, incluye un componente mental (*Mental Component Summary* [MCS]) y un componente físico (*Physical Component Summary* [PCS]). Los puntajes más altos en el MCS y en el PCS indican mayor calidad de vida.

Las diferencias entre los grupos se evaluaron con pruebas de  $\chi^2$  (variables categóricas) o *t* (variables continuas). La incidencia acumulada de ACR se estimó con curvas de Kaplan-Meier. El efecto del adalimumab respecto del placebo sobre el riesgo de exacerbaciones se determinó con modelos de Cox. Los cambios en la calidad de vida respecto de los valores iniciales se conocieron con la prueba *t*.

Hacia la semana 17, el 24.9% de los enfermos asignados a placebo y el 2.8% de los sujetos que recibieron el adalimumab (*n* = 111 de 445 y 26 de 914, respectivamente) presentaron ACR de la psoriasis. El riesgo estimado de exacerbaciones hacia la semana 17 fue del 37% en el grupo placebo y del 4.2% en el grupo de tratamiento activo (*p* < 0.0001). Los dos componentes definitorios de los ACR estuvieron presentes en el 4.5% de los individuos asignados a placebo y en el 0.2% de los pacientes que recibieron el adalimumab (*p* < 0.0001). En ambos grupos, el incremento del DLQI en 5 unidades o más se correlacionó con el aumento del PASI en por lo menos un 25%.

Según los modelos de Cox, el tratamiento con adalimumab redujo el riesgo de ACR de la enfermedad en un 90% (*hazard ratio* [HR]: 0.10; *p* < 0.0001). La artritis psoriásica fue la única variable significativamente asociada con los ACR de la enfermedad (aumento del riesgo del 68%; HR: 1.68; *p* = 0.01).

Los pacientes con ACR presentaron un deterioro promedio de 3 unidades en el DLQI, de 2.4 puntos en el PASI, de 5.8 unidades el WPAI:SHP-Psoriasis y de 1.9 en el puntaje del PCS del SF-36. En la EVA, el dolor aumentó 12.3 puntos en promedio. Por el contrario, los enfermos sin ACR presentaron mejorías significativas de acuerdo con el PASI, el DLQI, la escala de dolor, el WPAI:SHP-Psoriasis y los componentes MCS y PCS del SF-36. Los sujetos con ACR de la enfermedad también presentaron deterioro de todas las mediciones de calidad de vida.

Cuando se analizaron los pacientes con un puntaje basal del PASI de 10 a 20, los resultados fueron similares: el 25.8% de los enfermos asignados a placebo (80 de 310) en comparación con el 3.5% de los pacientes tratados con el adalimumab (22 de 626) presentaron ACR. El riesgo estimado de deterioro de la enfermedad fue semejante al que se observó en la totalidad de la cohorte: 36.2% en los sujetos del grupo placebo y 5.3% en los enfermos del grupo de tratamiento activo. Los pacientes con un PASI de 10 a 20 al inicio que tuvieron

ACR también presentaron un deterioro importante de todas las mediciones de calidad de vida, en comparación con los sujetos sin ACR.

Los resultados de la presente investigación indican que el tratamiento con adalimumab reduce significativamente el riesgo de ACR en los pacientes con psoriasis. El estudio también mostró que las exacerbaciones tienen lugar en forma espontánea en las dos terceras partes de las personas sin tratamiento. Los ACR se asocian con deterioro importante de la calidad de vida relacionada con la salud general y dermatológica, con menor rendimiento en las actividades cotidianas y con aumento del dolor. El índice de ACR y las consecuencias clínicas asociadas fueron semejantes en los pacientes con un PASI basal de 10 a 20. En opinión de los expertos, el tratamiento con adalimumab, incluso en los enfermos con un PASI inicial de 10 a 20, podría evitar los ACR y el deterioro en la calidad de vida asociado con dichos episodios. Los hallazgos en conjunto sugieren que un número importante de pacientes con psoriasis podría beneficiarse a partir de la terapia con adalimumab.

En un estudio previo, aproximadamente el 80% de las personas con psoriasis grave refirió compromiso sustancial en las actividades diarias, en las relaciones personales y sociales, en la interacción laboral y en el comportamiento emocional. La calidad de vida se ve significativamente más comprometida en los pacientes con psoriasis grave en comparación con los sujetos con psoriasis leve a moderada. La enfermedad más grave también se asocia con consecuencias más desfavorables en términos económicos, por los costos directos e indirectos (menor productividad laboral).

Las exacerbaciones clínicas pueden generar un círculo vicioso, ya que ocasionan estrés, depresión y frustración que, a su vez, elevan el riesgo de agravamiento sintomático. Aunque algunos trabajos sugirieron que el tratamiento con adalimumab podría inducir la aparición de psoriasis o su exacerbación, los resultados del presente trabajo indican claramente que el fármaco es sumamente útil para reducir el riesgo de exacerbaciones en los pacientes con enfermedad moderada a grave.

Los hallazgos del estudio también sugieren que la prevención de los síntomas es un componente importante de la eficacia terapéutica y que los agentes biológicos son eficaces para evitar el agravamiento de las manifestaciones clínicas y el deterioro asociado de la calidad de vida. Los pacientes con artritis parecen tener un riesgo particularmente elevado de presentar ACS.

El retraso del tratamiento apropiado en los enfermos con psoriasis moderada a grave se acompaña de un incremento significativo del riesgo de ACR y de un deterioro sustancial de la calidad de vida. El tratamiento tiene por objetivos evitar las exacerbaciones y mejorar las manifestaciones clínicas; en opinión de los expertos, los profesionales deberían considerar el efecto preventivo del adalimumab, en combinación con los beneficios, los riesgos y los costos de la terapia. Los estudios futuros deberán evaluar las consecuencias del tratamiento a largo plazo, concluyen.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119520](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119520)

## Eficácia dos contraceptivos hormonais injetáveis de uso mensal

Advances in Contraception, 13(4):405-17, Dic 1997



San Salvador, El Salvador

O acesso à contracepção é considerado um dos direitos humanos universais vinculados à saúde, devendo-se oferecer estratégias contraceptivas que respeitem a identidade cultural. Assim, recomenda-se que os profissionais de saúde disponham de dados atualizados e disponibilizem às pacientes informações sobre a eficácia e os efeitos adversos dos métodos contraceptivos. Nesse contexto, os autores apresentam uma série de normas propostas em duas conferências realizadas na América Central e Caribe.

Encontram-se disponíveis dois produtos injetáveis para uso intramuscular com progestágeno, visando à contracepção: o acetato de medroxiprogesterona 150 mg, trimestral, e o enantato de noretisterona 200 mg, bimestral.

Deve-se realizar a aplicação inicial desses fármacos dentro dos cinco primeiros dias do ciclo menstrual, enquanto as aplicações posteriores devem ser aplicadas de acordo com o calendário menstrual de cada paciente. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovaram o acetato de medroxiprogesterona como método eficaz e seguro em longo prazo.

A eficácia desses métodos é elevada, com índice de Pearl inferior a 0.5. No entanto, em modelos experimentais animais, o uso prolongado desses fármacos vinculou-se a alterações histopatológicas na hipófise, presença de nódulos mamários, modificações na estrutura do endométrio e aparecimento de carcinomas. Porém, tais anomalias parecem específicas de cada espécie e, portanto, os resultados não podem ser extrapolados para os seres humanos.

Por outro lado, a elevada incidência de alterações menstruais associa-se à menor tolerância aos progestágenos, sendo causa frequente de abandono do tratamento.

Essas alterações no ciclo menstrual não são exclusivas das formulações injetáveis, sendo descritas também com a administração de progestágenos por outras vias. Alguns especialistas advertem que a amenorreia hipoestrogênica sustentada pode associar-se a osteoporose, fraturas, alterações nas lipoproteínas e risco cardiovascular aumentado.

Porém, o aconselhamento médico relaciona-se à maior aderência ao tratamento. Muitas mulheres consideram que a regularidade do ciclo menstrual é um sinal de boa saúde

e integridade reprodutiva, motivo que diminui a aderência terapêutica.

Entre os principais efeitos adversos (EAs), estão a cefaléia e o ganho de peso. Além disso, o retorno à fertilidade pode demorar até oito meses ou mais, após a administração da última dose de acetato de medroxiprogesterona. Por esse motivo, não se recomenda esse método a pacientes que planejam engravidar no período de até um ano após o início do tratamento. Deve-se administrar com precaução a mulheres com mais de 40 anos de idade, com antecedentes de diabetes mellitus ou diabetes gestacional, dislipidemia ou doença cardiovascular. Contraindica-se seu uso na gravidez e nas pacientes com câncer de mama ou em outras neoplasias dependentes de hormônios, assim como nas pacientes com hemorragia genital sem diagnóstico definido.

Dispõe-se de formulações para administração injetável mensal, as quais combinam progestágenos e estrogênios, com eficácia comparável à da monoterapia com progestágenos, porém com padrão menstrual semelhante ao fisiológico. Logo, a aceitação e a aderência terapêuticas são maiores, semelhantes às dos contraceptivos hormonais combinados orais. O inconveniente da necessidade do maior número de aplicações parece ser compensado com a maior regularidade dos ciclos menstruais, em especial nas mulheres que planejam uma futura gravidez. De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 2 milhões de mulheres utilizam esse método.

Entre as diversas formulações disponíveis, os autores destacam a associação de 150 mg de acetofenido de diidroxiprogesterona com 10 mg de enantato de estradiol, a combinação de 25 mg de acetato de medroxiprogesterona com 5 mg de cipionato de estradiol e a associação de 50 mg de enantato de noretisterona com 5 mg de valerato de estradiol.

Esses esquemas terapêuticos exercem seus efeitos pela inibição da ovulação. O acetato de medroxiprogesterona é o progestágeno mais potente, embora o acetofenido de diidroxiprogesterona assemelhe-se mais às ações fisiológicas da progesterona, com ausência de efeitos androgênicos.

Os estrógenos que fazem parte dessas formulações são derivados do 17-beta-estradiol. Sua administração associa-se a aumento da concentração plasmática de estradiol, que atinge níveis máximos entre o segundo e o sexto dia, com posterior declínio das concentrações. Os estrógenos exercem efeito sinérgico em relação às ações anovulatórias centrais dos progestágenos, embora tenham ações distintas no endométrio, onde induzem a proliferação.

Quanto ao esquema de aplicação, deve-se aplicar a associação de acetofenido de diidroxiprogesterona e enantato de estradiol entre o sétimo e o décimo dia do ciclo menstrual, preferencialmente no oitavo dia. Para as demais combinações, deve-se realizar a administração no quinto dia.

As três combinações possuem eficácia elevada. Em estudo com grandes amostras, estimou-se índice de Pearl entre 0.04 e 0.13 para a associação de acetofenido de diidroxiprogesterona e enantato de estradiol (n = 9 251), de 0.2 para a combinação de acetato de medroxiprogesterona e cipionato de estradiol (n = 4 234) e de 0.4 para a associação de enantato de noretisterona e valerato de estradiol (n = 5 559). Esses níveis de eficácia são uns dos mais elevados entre os métodos contraceptivos reversíveis e estão próximos aos níveis descritos para a esterilização cirúrgica.

Encontram-se disponíveis numerosos dados relacionados à farmacovigilância da combinação de acetofenido de



diidroxiprogesterona e enantato de estradiol, tanto em condições experimentais como em níveis clínicos e terapêuticos.

De acordo com tais dados, essa formulação não se associa ao acúmulo ou excesso de dose de estrógenos, em comparação com contraceptivos orais. Também não se detectaram efeitos, significativos, sobre a pressão arterial sistêmica ou na coagulação, motivo pelo qual se considera que a segurança, em longo prazo, desse esquema terapêutico seja comparável à de contraceptivos orais de baixa dosagem. Além disso, não se demonstrou correlação entre a combinação de acetofenido de diidroxiprogesterona e enantato de estradiol e o aparecimento de neoplasias.

Por outro lado, estão descritos efeitos ocasionais das outras associações de progestágenos e estrógenos sobre a pressão arterial e o metabolismo dos lípidos, porém o período de comercialização ainda é breve para estabelecer conclusões definitivas relacionadas à farmacovigilância.

Os investigadores assinalam que a prevalência de efeitos colaterais associados a contraceptivos hormonais de aplicação mensal é menor que a observada com a monoterapia com progestágenos. As alterações do ciclo menstrual constituem a causa mais frequente de interrupção do tratamento relacionada a efeitos adversos, embora se observe essa ação, em geral, nos primeiros ciclos, a qual tende a desaparecer nas aplicações posteriores. Entre outros efeitos adversos, estão os que se assemelham aos descritos para os contraceptivos orais, como cefaleias, mastalgia, alterações no peso corpóreo e na libido. Os efeitos colaterais gastrointestinais são menos frequentes e não foram observados casos de síndrome da amenorreia e galactorreia após sua administração. Após suspensão do tratamento, a recuperação da capacidade de ovulação e fertilidade, habitualmente, ocorre em menos de 90 dias.

Em razão das alterações qualitativas e quantitativas na composição do leite materno associadas a esses fármacos, recomenda-se o reinício do tratamento contraceptivo mensal apenas após o término da lactação.

Na prática clínica, as indicações, contra-indicações e precauções dos contraceptivos mensais são semelhantes às previstas para os contraceptivos orais combinados, motivo pelo qual as fórmulas injetáveis representam alternativa útil para mulheres que não desejem ou não possam usar comprimidos. Deve-se utilizar esses preparados com cuidado nas seguintes situações: mulheres com mais de 35 anos, tabagistas, diabéticas, hipertensas, com doenças hepáticas ou biliares crônicas e com alterações citológicas cervicais. Entre as contra-indicações, destacam-se gravidez, carcinoma genital ou mamário suspeito ou confirmado e hemorragia uterina de causa desconhecida.

Embora não estejam descritas interações farmacológicas relevantes conhecidas, recomenda-se acompanhamento das mulheres que fazem uso simultâneo de rifampicina, barbitúricos ou fenitoína.

Os autores afirmam que os contraceptivos injetáveis são uma opção válida para o planejamento familiar. Também destacam as vantagens das formulações combinadas de aplicação mensal, entre as quais a associação de acetofenido de diidroxiprogesterona e enantato de estradiol é a mais estudada, incluindo estudos em longo prazo. Os autores afirmam que tais preparados podem ser mais úteis nas mulheres com limitações cognitivas ou psicopedagógicas que limitem o uso de contraceptivos orais. Concluem assinalando que as formulações de uso intramuscular são uma opção eficaz para pacientes que não desejem ou não possam utilizar contraceptivos orais de uso diário.

## El sildenafil es efectivo en pacientes adultos con hipertensión pulmonar asociada con cardiopatías congénitas

Cardiovascular Therapeutics 28(6):350-355, Dic 2010



Beijing, China

Se sabe que el sildenafil es efectivo en el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar (HTP) de diversa etiología. Un reciente estudio ha demostrado que esta droga también es eficaz en la terapia de los adultos con HTP asociada con cardiopatías congénitas (CPC).

La HTP comúnmente se asocia con cardiopatías del adulto. No obstante, entre el 5% y el 10% de los pacientes con CPC sufren de HTP de grado variable. A pesar de los recientes avances en el diagnóstico y en la cirugía cardíaca de las CPC, un número elevado de personas que padecen este tipo de cardiopatías llegan a manifestar HTP, lo cual impacta negativamente en la calidad de vida y en la supervivencia.

Recientemente, la HTP ha cobrado interés debido al surgimiento de nuevas terapias. Sin embargo, los pacientes con CPC no se encuentran bien representados en la mayoría de los ensayos de tratamientos para la HTP. De hecho, se ha demostrado que el sildenafil es capaz de mejorar la capacidad de ejercicio, la clase funcional y los parámetros hemodinámicos en pacientes con HTP sintomática, pero no ha sido confirmado si es eficaz en adultos con HTP asociada con una CPC, ya que los estudios en los que se utilizaron muestras de gran tamaño sólo han incluido una minoría de individuos con estas características.

Sobre la base de estos datos, se propuso realizar un estudio prospectivo, multicéntrico, abierto, no controlado, de 12 semanas de duración, en el que se participaron 60 pacientes con HTP vinculada con CPC a los que se administró sildenafil por vía oral, con el fin de estudiar la repercusión de este fármaco en adultos con CPC.

Los enfermos fueron sometidos a la prueba de la caminata de 6 minutos (PC6M) y a cateterismo cardíaco al comienzo y al final de las 12 semanas. Se estableció como criterio principal de valoración los cambios en la capacidad de ejercicio evaluados mediante la PCSM; como criterios secundarios de valoración se evaluaron la clase funcional, los parámetros hemodinámicos y el empeoramiento clínico, definido como muerte, necesidad de trasplante o reinternación por HTP.

El sildenafil por vía oral incrementó significativamente la distancia promedio en la PC6M, con notable mejoría de la disnea, la clase funcional y los parámetros hemodinámicos. Los efectos adversos fueron leves, en concordancia con

estudios previos, y ninguno de los participantes experimentó un empeoramiento clínico significativo.

La capacidad de ejercicio en pacientes con HTP puede reflejar la gravedad de la enfermedad y ser útil en la evaluación pronóstica. La mejoría en la distancia promedio de la PC6M demostrada en este estudio concuerda con otros ensayos clínicos de sujetos con HTP de diversas etiologías. El sildenafil también mejoró significativamente los parámetros hemodinámicos, ya que se observó una reducción en la resistencia en la arteria pulmonar y en la presión arterial pulmonar media, lo cual es congruente con los hallazgos de otros estudios controlados.

Sin embargo, los autores reconocen que la investigación tiene las siguientes limitaciones: en primer lugar, no es un estudio aleatorizado y a doble ciego; en segundo lugar, no se analizaron los efectos dependientes de la dosis del sildenafil y, por último, la duración del ensayo podría ser insuficiente para dilucidar los posibles efectos del sildenafil en adultos con HTP asociada con CPC.

En conclusión, la información derivada de este estudio prospectivo y multicéntrico sugiere que la terapia con sildenafil por vía oral durante un período de 12 semanas es una opción segura y efectiva en pacientes adultos con HTP vinculada con CPC. En el futuro, sería de gran utilidad llevar a cabo ensayos doble ciego a largo plazo en este tipo de enfermos a fin de validar estos hallazgos.



Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/insiic.php/120122](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/120122)

## As exacerbações das enxaquecas provocadas pela luz também são observadas nos pacientes cegos

Nature Neuroscience 13(2):239-245, Feb 2010

Boston, EE.UU.

A enxaqueca é um transtorno neurológico recorrente e episódico, caracterizado pela presença de cefaleia unilateral, pulsátil, comumente acompanhada por outros sintomas, como náuseas, vômitos, fadiga e irritabilidade.

A origem da dor da enxaqueca está relacionada à irritação química das meninges, o que resulta na transmissão de sinais nociceptivos pela via trigeminovascular. Esta via envolve neurônios sensoriais do gânglio trigeminal que se projetam centralmente para o núcleo trigeminal espinal (SpV) e neurônios localizados nas lâminas I e V do SpV que se projetam ao tálamo posterior. Na presença de enxaqueca, acredita-se que a ativação neuronal prolongada induz a uma sensibilização central e periférica ao longo da via trigeminovascular. Isto explica a cefaléia pulsátil, a sensibilidade dos músculos do pescoço e do couro cabeludo e a alodinia cutânea generalizada.

A exposição à luz exacerba a dor de cabeça da enxaqueca.

Porém, acredita-se que o mecanismo responsável por essa exacerbação seja diferente daquele observado na presença de outros quadros de fotofobia, já que estaria relacionado a sinais transmitidos da retina, através do nervo óptico, até os neurônios centrais que processam sinais nociceptivos provenientes das meninges. Estas projeções incluem vias relacionadas e vias não relacionadas com a formação de imagens. A formação de imagens envolve a ativação de fotopigmentos dos cones e dos bastonetes localizados na retina e a ativação de células ganglionares da retina, cujos axônios se projetam

para o córtex visual. Por sua vez, as funções retinianas não formadoras de imagens, incluindo o ajuste do relógio biológico ao ciclo luz-escuro, a adaptação à luz do tamanho da pupila e a inibição da liberação de melatonina pela luz, são mediadas por uma via especializada originada nas células ganglionares fotossensíveis da retina, cujos axônios se projetam via nervo óptico até o núcleo supraquiasmático, o folheto intergeniculado e o núcleo pretectal olivar.

O mecanismo responsável pela exacerbação da enxaqueca pela exposição à luz e a possibilidade de modulação dos neurônios do sistema trigeminovascular por sinais óticos originados na retina ainda não são claros.

De acordo com os autores deste estudo, a exacerbação das cefaleias pela luz ocorre também nos pacientes cegos.

Neste caso, as vias envolvidas são as não formadoras de imagens. Não foi observada a mesma exacerbação em indivíduos que perderam o nervo óptico ou os olhos.

Por último, acredita-se que a luz modularia a atividade dos neurônios talâmicos do sistema trigeminovascular que recebem sinais da retina e os transmitem para diferentes áreas corticais. Neste estudo, foram avaliados os mecanismos relacionados à exacerbação da enxaqueca com o estímulo luminoso.

Foi avaliada a prevalência de enxaqueca associada à fotofobia em 20 indivíduos cegos com enxaqueca e em um grupo de pacientes com enxaqueca e visão normal. Ambos os grupos apresentavam características semelhantes quanto à idade, idade da primeira crise de enxaqueca, tempo de evolução do quadro de enxaqueca, frequência das crises e incidência de aura visual. Nos pacientes sem percepção da luz como resultado da enucleação bilateral dos olhos ou lesão dos nervos óticos, a intensidade da cefaleia não foi afetada pela luz, sugerindo que a fotofobia da enxaqueca depende de sinais do grupo nuclear talâmico posterior, no núcleo talâmico postero lateral ventral e no núcleo talâmico postéromedial ventral. Os neurônios não sensíveis ao estímulo da dura-máter ou à exposição à luz estavam localizados em todas essas regiões mencionadas. A utilização de diferentes níveis de iluminação permitiu avaliar a latência da fotoativação neuronal. Como resultado, observou-se ampla variação das latências de resposta que possibilitou a avaliação das relações anatômicas entre os aferentes retinianos e os neurônios sensíveis ao estímulo da duramáter localizados no tálamo posterior.

Aferentes retinianos foram traçados pela injeção de um marcador no vítreo que permitiu identificar os neurônios sensíveis à luz e ao estímulo da dura-máter localizados no tálamo posterior contralateral. Por sua vez, os neurônios identificados foram marcados com um traçador anterógrado submetido à iontoforese. A dupla marcação ocorreu em quatro unidades, denominadas U1 a U4 botões estavam presentes ao longo dos aferentes retinianos justapostos aos dendritos ou aos corpos celulares das unidades dos neurônios sensíveis ao estímulo luminoso ou da dura-máter. A resposta neuronal à luz em U1, foi de latência e duração curtas e grande magnitude. Em U2 e U3 a latência e duração foram prolongadas e de pequena magnitude. Por último, em U4 a latência foi prolongada, a duração curta e pequena magnitude.

Foi realizado um último experimento com o objetivo de visualizar e mapear as projeções axonais dos neurônios



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

talâmicos individuais que foram identificados como unidades sensíveis ao estímulo luminoso ou ao estímulo da dura-máter marcados com o segundo traçador. A projeção de cada axônio foi ipsilateral através do núcleo talâmico reticular. Neste ponto, emitiu terminais contralaterais e ascendeu rostralmente, através do núcleo caudado e do putâmen, até a cápsula externa, enviando ramificações para múltiplas regiões corticais. Entre elas: o córtex somatossensorial primário, o córtex motor primário e secundário, o córtex parietal de associação, a área binocular do córtex visual primário e as regiões lateral e médio-lateral do córtex visual secundário.

Os resultados obtidos revelaram um mecanismo para a exacerbação da cefaleia na enxaqueca pela luz pelo qual a atividade neuronal das vias nociceptivas relacionadas com a dor da enxaqueca é modulada a nível talâmico pela fotoativação retiniana. Segundo os originados na retina e transmitidos até o cérebro pelo nervo ótico. Quatorze pacientes cegos foram capazes de detectar a exposição à luz. A maioria deles apresentava reflexo pupilar normal e padrão de sono regular. Nestes casos, a intensidade da cefaleia diante da exposição à luz foi  $9.2 \pm 0.2$  em uma escala de 0 a 10. Por outro lado, esta intensidade foi  $6.2 \pm 0.3$  em um ambiente escuro.

Como a fotofobia da enxaqueca estava presente mesmo com a degeneração dos cones e bastonetes, os autores avaliaram a possibilidade de regulação dos neurônios trigeminovasculares centrais por sinais não formadores de imagens de origem ocular.

Em animais de laboratório, foi realizado mapeamento das projeções originadas na retina e dirigidas até regiões cerebrais não formadoras de imagens. Foram identificados axônios de origem retiniana em áreas cerebrais contendo neurônios dura-sensitivos, como o SpV, núcleo parabraquial, grupo nuclear talâmico posterior e núcleo talâmico postero medial ventral, com o uso de secções cerebrais imunomarcadas obtidas nestes experimentos. Apenas a região dorso-caudal do grupo nuclear talâmico posterior continha axônios retinianos marcados. No plano parasagital, observou-se que as fibras marcadas pela injeção intravítrea de um marcador fluorescente desciam ventrostralmente da principal via visual ao grupo nuclear talâmico posterior. A injeção intravítrea de um marcador mostrou padrões e densidades semelhantes de axônios marcados na região ventral do núcleo talâmico posterior lateral e na zona dorsal do grupo nuclear talâmico posterior. A injeção de um marcador retrógrado no grupo nuclear talâmico posterior resultou na marcação simultânea de corpos celulares das lâminas I e IV do núcleo trigeminal espinhal e células ganglionares retinianas contralaterais. Os autores tentaram identificar os neurônios talâmicos relacionados com o processamento e a integração dos sinais nociceptivos as meninges e os sinais óticos dos olhos.

Foram identificadas 20 unidades neuronais sensíveis ao estímulo da dura-máter localizadas no tálamo posterior, sendo que 14 eram fotossensíveis. Comparando com a atividade no escuro, a exposição à luz ambiente fluorescente resultou em duplicação da frequência de descarga destes neurônios, a exposição à luz brilhante quadruplicou essa frequência. A maioria dos neurônios sensíveis ao estímulo da dura-máter ou à luz está localizada dentro ou acima do limite dorsal do grupo nuclear talâmico posterior. Por outro lado, os neurônios sensíveis ao estímulo da dura-máter, mas não responsivos ao estímulo luminoso, estão localizados na região mais ventral autores, a fotomodulação é exercida pelas projeções axonais das células ganglionares da retina que convergem nos neurônios sensíveis ao estímulo da


dura-máter localizados no tálamo posterior. Essas projeções retinianas para a região posterior do tálamo são formadas por axônios das células ganglionares retinianas fotossensíveis que mostraram ser importantes para funções não formadoras de imagens. A participação das células ganglionares fotossensíveis na fotofobia da enxaqueca é baseada nos achados de que a exacerbação da dor da enxaqueca causada pela luz também foi observada em indivíduos cegos capazes de notar a presença de luz.

Além disso, o mapeamento das projeções axonais dos neurônios talâmicos sensíveis ao estímulo da dura-máter desvendou pela primeira vez as áreas corticais terminais da via trigeminovascular.

É provável que as exacerbações da cefaleias pela luz, observadas nos pacientes com enxaqueca e visão normal, envolvam a fotoativação extrínseca das células ganglionares retinianas fotossensíveis, por parte dos cones e dos bastonetes, assim como a fotoativação intrínseca da melanopsina. A presença de fotofobia durante a enxaqueca em pacientes cegos com degeneração retiniana foi associada com a preservação de resposta pupilar à luz e da integração do ritmo circadiano à luz, sugerindo que as vias não formadoras de imagens permanecem intactas nestes indivíduos. Porém, no caso dos sujeitos cegos com fotossensibilidade, não é possível descartar a possibilidade de que certos aspectos das funções não visuais sejam mediados por cones e bastonetes funcionantes que sobreviveram à doença retiniana. Os autores concluem que as projeções retinianas observadas no tálamo posterior se originam em grande escala nas células ganglionares retinianas fotossensíveis e, em menor escala, nas células ganglionares da retina não melanopsinérgicas.

A indução instantânea de descargas neuronais em resposta à luz e a sua lenta diminuição com a escuridão pode ser consistente com a exacerbação da cefaleia da enxaqueca provocada pela luz e seu alívio lento observado com a escuridão. Segundo a maioria dos pacientes cegos e com visão normal, a gravidade da cefaleia aumenta em poucos segundos diante do estímulo luminoso e diminui após 10 a 20 minutos de escuridão. Os autores destacam que este é o primeiro estudo que mapeou as terminações corticais da via trigeminovascular. Foram identificados neurônios talâmicos sensíveis ao estímulo da dura-máter e cujos terminais axonais estão distribuídos pelas camadas I-V do córtex somatossensorial primário. Embora seja aceito que o córtex somatossensorial primário está envolvido em certos aspectos da dor, seu papel no processamento da cefaleia na enxaqueca ainda precisa ser determinado. Projeções adicionais para regiões corticais relacionadas com funções cognitivas, motoras e visuais podem mediar diversos sintomas transitórios relacionados com a enxaqueca, como perda da memória de curto prazo, fraqueza muscular, alterações visuais e deficits de atenção.

Os autores concluem que a fotorregulação da cefaleia da enxaqueca é exercida por uma via retiniana não formadora de imagens que modula a atividade dos neurônios talamocorticais sensíveis ao estímulo da dura-máter.

 Información adicional en  
[www.sic.info](http://www.sic.info)  
[www.sic.salud.com/dato/resiic.php/113822](http://www.sic.info)

## El uso de metformina en la población japonesa de edad avanzada

Geriatrics and Gerontology International 11(1):55-62, Ene 2011



Osaka, Japón

El tratamiento inicial para la diabetes tipo 2 (DBT2) recomendado por diversas organizaciones es la metformina (MET). Varios estudios prospectivos, como el *Multicenter Metformin Study* y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), demostraron su eficacia y seguridad, por lo que su uso aumentó en los EE.UU., Europa y también en Japón. En las primeras regiones mencionadas, la dosis usual de MET es superior a los 2 000 mg/día, pero en Japón la dosis máxima permitida es de sólo 750 mg/día, por esto los resultados de los estudios de Occidente no pueden extrapolarse a esta población.

Por otro lado, la mayoría de los individuos japoneses con DBT2 tienen menor peso y menos resistencia a la insulina (RI) que los pacientes estadounidenses y europeos. Aún no está determinado que MET, que mejora el control glucémico mediante la disminución de la RI, logre la misma eficacia en Japón que en las poblaciones occidentales, ni se conoce lo que ocurre en los pacientes más ancianos.

Los autores de este trabajo analizaron la eficacia y la seguridad de MET en una gran cantidad de pacientes japoneses atendidos en un mismo hospital.

Se revisaron las historias clínicas de 4 029 pacientes con DBT2 atendidos en forma ambulatoria en el Departamento de Endocrinología, Metabolismo y Diabetes del Hospital Universitario de Kinsky entre 2000 y 2006; en 1 508 se había indicado MET poco tiempo antes. La DBT se definió a partir de la presencia de tratamiento específico o de glucemia  $\geq 200$  mg/dl, un valor de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ )  $\geq 6.5\%$  o ambas. De los 1 508 pacientes, 1 132 fueron incluidos en el análisis de seguridad y 568 en el de eficacia. Los criterios de exclusión fueron recibir tratamiento concomitante desconocido, escasa adhesión al tratamiento, fecha incierta de inicio de la terapia con MET y la presencia de algún cambio reciente en el estilo de vida o en el estado de salud, como una cirugía. La MET no se indicó ante trastornos de la función renal o hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar crónica con hipoxia, antecedentes de acidosis láctica (incluso cetoacidosis diabética con coma o no) o hipersensibilidad conocida a la droga. La población final incluyó 180 sujetos  $\geq 65$  años: cuales 34 tenían 75 años o más y 388 eran jóvenes.

Se analizaron los cambios aparecidos en los niveles de  $HbA_{1c}$  y la glucemia en ayunas (GA) durante un año de

tratamiento con MET respecto de los valores iniciales. Los controles se tomaron en la visita de inicio, la previa al inicio del tratamiento y luego al mes y a los 2, 4, 6 y 12 meses después. En caso de aumentos en la dosis de MET o de modificaciones en la de los fármacos concomitantes o de haberse agregado otros, se analizaron los datos hasta ese momento. Se registró la incidencia de eventos adversos y los cambios en los resultados de las pruebas de laboratorio, incluso en los niveles de ácido láctico.

Los resultados se expresaron como promedios  $\pm$  desviaciones estándar. Entre los 568 pacientes que participaron del análisis de eficacia, 282 fueron tratados sólo con MET (grupo de monoterapia) y 286, con MET y otro hipoglucemiante (grupo de terapia combinada). No se verificaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a los porcentajes de hiperlipidemia, hipertensión arterial, hiperuricemia o el hábito de fumar. Tampoco en cuanto a la proporción que recibía antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes y antihipertensivos (betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de angiotensina II [ARA II] y alfabloqueantes).

Se observaron descensos significativos de la  $HbA_{1c}$  a partir del primer mes de tratamiento; el más pronunciado fue el de 0.8% ( $p < 0.001$ ) a los 4 meses. La GA disminuyó significativamente a los 4 meses, en 1.3 mmol/l ( $p < 0.001$ ), desde un valor inicial de  $9.6 \pm 3.4$  mmol/l. En el grupo de monoterapia, los niveles de  $HbA_{1c}$  se redujeron sustancialmente desde  $7.6 \pm 1.8\%$  al inicio a  $7.2 \pm 1.2\%$  al mes, a  $7.0 \pm 1.1\%$  a los 2 meses, a  $6.9 \pm 1.2\%$  a los 4 meses, a  $7.1 \pm 1.5\%$  a los 6 meses y a  $7.0 \pm 1.3\%$  a los 12 meses ( $p < 0.001$  en todos los casos). La GA disminuyó de  $9.1 \pm 3.1$  mmol/l al inicio a  $8.3 \pm 2.6$  mmol/l al mes, a  $8.0 \pm 2.2$  mmol/l a los 2 meses, a  $8.0 \pm 2.1$  mmol/l a los 4 meses, a  $8.4 \pm 2.6$  mmol/l a los 6 meses y a  $8.3 \pm 2.7$  mmol/l a los 12 meses ( $p < 0.001$  en todos los casos).

En el grupo de terapia combinada, los valores de  $HbA_{1c}$  se redujeron de  $8.1 \pm 1.4\%$  a  $7.7 \pm 1.2\%$  al mes, a  $7.6 \pm 1.1\%$  a los 2 meses, a  $7.2 \pm 1.2\%$  a los 4 meses, a  $7.3 \pm 1.2\%$  a los 6 meses y a  $7.3 \pm 1.0\%$  a los 12 meses ( $p < 0.001$  en todos los casos). Los descensos en la GA fueron desde  $10.1 \pm 3.5$  mmol/l en el inicio a  $8.8 \pm 2.8$  mmol/l al mes, a  $9.1 \pm 3.3$  mmol/l a los 2 meses, a  $8.4 \pm 2.7$  mmol/l a los 4 meses, a  $8.8 \pm 2.7$  mmol/l a los 6 meses y a  $9.0 \pm 2.9$  mmol/l a los 12 meses ( $p < 0.01$  en todos los casos). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Los niveles de  $HbA_{1c}$  se redujeron notablemente tanto en los pacientes tratados con 500 mg/día de MET como en aquellos que recibieron 750 mg/día de la droga. Debido a que estos últimos presentaban niveles iniciales significativamente más altos que los primeros, la eficacia del fármaco se comparó en términos de la diferencia relativa entre el valor inicial y cada punto de control entre ambos grupos. Al mes, la diferencia ya era significativa. Al analizar ambos grupos por separado, no se detectaron diferencias de significación en la  $HbA_{1c}$  y la GA en ninguno de los controles entre ambas dosis.

De los 568 pacientes en los que se analizó la eficacia de MET, 180 (31.7%) tenían  $\geq 65$  años y, de éstos, 34 (5.9%) tenían  $\geq 75$  años. Se observó un descenso notable en los valores de  $HbA_{1c}$  tanto en los pacientes ancianos como en el resto, sin diferencias significativas entre ambos

subgrupos. Cuando el análisis se limitó a los 34 pacientes de edad más avanzada, los niveles de HbA<sub>1c</sub> se redujeron notablemente desde  $7.9 \pm 1.1\%$  a  $7.4 \pm 1.0\%$  al mes, a  $7.4 \pm 0.7\%$  a los 2 meses, a  $7.2 \pm 1.2\%$  a los 4 meses, a  $6.9 \pm 1.0\%$  a los 6 meses y a  $7.2 \pm 0.7\%$  a los 12 meses. No hubo diferencias entre la eficacia de MET entre los sujetos pertenecientes al grupo de monoterapia y aquellos que formaron los grupos de terapia combinada entre hombres y mujeres o entre sujetos obesos y no obesos.

Tanto en los pacientes obesos como en aquellos que no lo eran (definidos según la *Japan Society for the Study of Obesity*, índice de masa corporal [IMC]  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> o según la Organización Mundial de la Salud, IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) se detectaron descensos significativos en la HbA<sub>1c</sub> en todos los momentos de control. Al considerar sólo los pacientes ancianos obesos y no obesos, se verificaron reducciones similares.

Se produjo una disminución sustancial del valor de la HbA<sub>1c</sub> en todos los momentos de control tanto en hombres (n = 316) como en mujeres (n = 252), sin diferencias significativas entre ambos sexos. No se observaron diferencias significativas entre la población anciana y aquella que no lo era.

Los IECA y los ARA II mejoran la sensibilidad a la insulina, por lo que la eficacia de MET se comparó en los pacientes que recibieron estos fármacos (uno o ambos) con la observada en los demás, y no se hallaron diferencias en la eficacia de la droga en estudio.

La incidencia de eventos adversos, principalmente gastrointestinales, como malestar abdominal y diarrea, fue del 7.3% (83/1 132). Se detectó hipoglucemia moderada en un solo caso que, además, recibía una sulfonilurea y un inhibidor de la alfa-glucosidasa y que mejoró al suspender la medicación. No hubo diferencias entre las frecuencias de eventos adversos entre los pacientes ancianos y aquellos que no lo eran.

Entre los 1 132 participantes en que se midieron los niveles de ácido láctico antes y después del tratamiento con MET, en 144 se encontraron por encima del límite superior normal (2.28 mmol/l) al menos una vez antes o después de recibir el fármaco. De estos 144 participantes, 57 eran ancianos. La frecuencia de pacientes con altos niveles de ácido láctico fue leve, pero significativamente superior en aquellos que eran ancianos (31.7% frente a 22.4% en los no ancianos; p = 0.02), al igual que los niveles de creatinina sérica ( $71.6 \pm 21.2$  frente a  $65.4 \pm 17.7$   $\mu\text{mol/l}$ ; p < 0.05). Sin embargo, la diferencia entre los niveles elevados de ácido láctico de los pacientes ancianos y aquellos que no lo eran no resultó significativa ( $2.95 \pm 0.89$  frente a  $2.90 \pm 1.00$  mmol/l). No se identificaron casos de acidosis láctica ni de modificaciones significativas en los niveles de tansaminasas, gamma-glutamil-transpeptidasa o creatinina durante el tratamiento. Los niveles de colesterol total disminuyeron sensiblemente de  $5.42 \pm 1.02$  mmol/l a  $5.30 \pm 1.02$  mmol/l a los 6 meses de tratamiento (p < 0.05).

La biguanida MET es ampliamente utilizada en el tratamiento de la DBT2 por sus beneficios en el control glucémico y las complicaciones microvasculares y macrovasculares. La mayoría de los estudios sobre este fármaco proviene de países occidentales, donde la dosis usada es mucho mayor que la que se utiliza en Japón. Este estudio, efectuado en más de 500 pacientes, demostró que MET es segura y eficaz para el tratamiento de la DBT2 en esta población. Con dosis notablemente menores se observaron mejoras significativas en los valores de HbA<sub>1c</sub> y GA, independientes de la edad, el sexo y la obesidad. A los 4 meses, los descensos de la HbA<sub>1c</sub> fueron del 0.9% en los pacientes tratados con 750 mg/día y del 0.7% en aquellos que recibieron 500 mg/día. Otro estudio realizado

en Japón informó resultados similares, en tanto que un ensayo estadounidense demostró que la respuesta depende de la dosis, por lo que se espera que el uso de una dosis mayor en los pacientes japoneses mejore aún más su control glucémico.

Si bien la edad avanzada se considera una contraindicación relativa para el uso de MET, en la práctica, gran cantidad de pacientes ancianos la reciben. En este estudio, esta población conformó aproximadamente el 30% de los participantes, y no se identificaron diferencias en la seguridad o la eficacia del fármaco. En parte, esto se debió a la exclusión de pacientes con factores de predisposición para la acidosis láctica, como los trastornos renales o hepáticos, la insuficiencia cardíaca congestiva o la enfermedad pulmonar con hipoxia, mencionados como contraindicaciones por los fabricantes. En los EE.UU. se desaconseja su uso en pacientes mayores de 80 años, salvo que los niveles de creatinina demuestren que la función renal se encuentra conservada. La frecuencia observada de niveles altos de ácido láctico fue mayor en los pacientes ancianos, tal vez porque sus niveles de creatinina también lo eran.

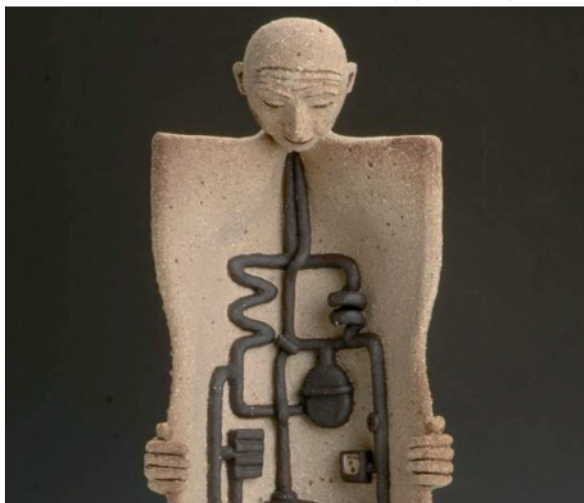
La acidosis láctica es una complicación infrecuente en pacientes con DBT que reciben biguanidas, principalmente fenformina. Su incidencia con este agente es de 25 a 100 casos por cada 100 000 personas-años, en tanto que con MET es de 0 a 8.4 casos por cada 100 000 personas-años, fundamentalmente en sujetos con factores de predisposición. En este estudio no se detectó caso alguno. MET mejora la sensibilidad a la insulina a nivel hepático y muscular, mediante la activación de la proteína quinasa adenosina monofosfato activada (AMP-quinasa), que reduce la liberación hepática de glucosa y aumenta su captación en el músculo esquelético. Esto sugiere su utilidad en personas obesas y con RI. Sin embargo, los autores notaron una eficacia similar en sujetos obesos y en aquellos que no lo eran. Es sabido que la edad se asocia con pérdida de masa magra (principalmente, músculo esquelético) y aumento de masa grasa, cambios que sugieren que los efectos de MET podrían diferir según la edad; no obstante, estos cambios no se observaron en el estudio presentado. Esto puede deberse a que MET ejerce sus efectos fundamentalmente a nivel hepático.

Las tiazolidindionas mejoran el control glucémico, al igual que MET, al aumentar la sensibilidad a la insulina, por lo que se señaló que resultaban más eficaces en las mujeres que en los hombres; esto no se corroboró en este estudio con MET. Las tiazolidindionas actúan a través de los adipocitos, mediante los receptores activados por el factor proliferador de peroxisomas gamma, en tanto que la MET actúa principalmente a nivel hepático y muscular, a través de la AMP-quinasa. La eficacia de MET no se modificó por su asociación con otros hipoglucemiantes (incluso insulina), ni con otros fármacos como los IECA o los ARA II, a los que se les había atribuido la capacidad de mejorar la sensibilidad a la insulina.

Este estudio demostró que la MET es eficaz en pacientes japoneses, que presentan menor peso que los individuos occidentales y menos resistencia a la insulina. El control glucémico mejoró incluso en los pacientes ancianos. Tanto su eficacia como su seguridad fueron independientes de la edad, el sexo, el grado de obesidad y la asociación con otros fármacos. Según los investigadores, se necesitan estudios prospectivos acerca de MET para analizar su eficacia y seguridad en los pacientes de edad avanzada con DBT2.

## Revisan los mecanismos por los cuales los fármacos pueden inducir arritmias graves

Circulation 122(14):1426-1435, Oct 2010



Boston, EE.UU.

Las *torsades de pointes* (TdP) son una forma de taquicardia ventricular polimórfica potencialmente fatal, secundaria a la prolongación del intervalo QTc. El síndrome del QT largo (SQTL) puede obedecer a factores genéticos, por mutaciones en los canales iónicos responsables del potencial de acción de las células cardíacas, o puede ser adquirido, habitualmente en relación con la ingesta de ciertos fármacos. La prolongación del intervalo QTc asociada con fármacos tiene que ver con múltiples factores, entre ellos, las propiedades y la dosis del medicamento, las interacciones con otras drogas y la predisposición del hospedero, asociada a su vez con la edad, el sexo, la presencia de enfermedad cardíaca subyacente y las características genéticas. El objetivo de la presente investigación fue analizar las causas del SQTL con la finalidad de minimizar el riesgo de situaciones proarrítmicas graves, en relación con la ingesta de fármacos cardiológicos y no cardiológicos.

Las variantes genéticas del SQTL se asocian con un riesgo considerablemente alto de TdP y de muerte súbita cardíaca (MSC). Los defectos genéticos responsables de la prolongación del intervalo QTc consisten en la reducción de la corriente de salida del potasio ( $I_{Ks}$ : SQTL1 y SQTL5 o  $I_{Kr}$ : SQTL2 y SQTL6) o en el aumento de la corriente de entrada del sodio ( $I_{Na}$ : SQTL3) o del calcio. Las formas clásicas del SQTL generan ondas T con diferente morfología y una susceptibilidad arritmógena distinta. Otras formas del SQTL tienen que ver con trastornos en las proteínas que participan en la migración o en la función de los canales iónicos –anquirina 2: SQTL4. El síndrome del QT corto, secundario a otras mutaciones en los canales de potasio o de calcio, también eleva significativamente el riesgo de arritmias.

Las formas clásicas o familiares del SQTL son bastante infrecuentes; sin embargo, un porcentaje considerable de las MSC de etiología desconocida podría obedecer a estos trastornos. Por su parte, las mutaciones que inducen cambios en la codificación de los genes asociados con el SQTL son relativamente frecuentes en la población general pero las consecuencias clínicas para la mayoría de ellas todavía no se conocen.

Clínicamente, estas alteraciones abarcan un amplio espectro de fenotipos, desde aquel asociado con un riesgo elevado de arritmia inclusive en ausencia de otros factores predisponentes hasta las formas leves que sólo se ponen de manifiesto cuando están presentes otros factores que prolongan el intervalo QTc, por ejemplo el tratamiento con

diversos fármacos. Las variantes asociadas con una prolongación mínima del intervalo QTc suelen pasar desapercibidas ya que el intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG) puede estar en el espectro de la normalidad. Sin embargo, estos enfermos tienen una reducción considerable de la reserva de repolarización y un riesgo importante de presentar prolongación del intervalo QTc y TdP en comparación con la población general, al ingerir ciertos medicamentos.

El síncope asociado con la quinidina se describió hace muchos años pero la causa no se comprendió hasta la década de 1960 cuando se identificó una forma de taquicardia ventricular polimórfica asociada con fármacos. Aunque el síncope y la fibrilación ventricular paroxística vinculados con la quinidina se observan en pacientes que ingieren la medicación por arritmias auriculares crónicas, el mismo síndrome se describió en asociación con el uso de fármacos no cardiológicos –antihistamínicos y antipsicóticos. Actualmente, en el proceso de aprobación de fármacos se incluyen pautas muy estrictas en este sentido.

La mayoría de las drogas que ocasionan una prolongación del intervalo QTc inhiben la corriente  $I_{Kr}$ , en la que participa el canal iónico KCNH2, codificado por el gen HERG (*human ether-a-go-go-related gen*). El canal HERG puede ser inhibido por sustancias químicas muy variadas. Los fármacos también pueden inducir prolongación del intervalo QTc mediante el bloqueo de las corrientes  $I_{Kr}$  e  $I_{Ks}$ ; algunos medicamentos, como la fluoxetina, prolongan el intervalo QTc por dos mecanismos.

Los fármacos asociados con el riesgo más alto de prolongación del intervalo QTc son los agentes antiarrítmicos clase III (y algunos de clase I), entre ellos el sotalol y la ibutilida. Para ellos, la inhibición del HERG y la prolongación del intervalo QTc representan los mecanismos terapéuticos de acción. Estos fármacos se asocian con una incidencia de TdP del 1% o mayor de manera tal que sólo son utilizados por especialistas en electrofisiología cardíaca, bajo un estricto control del enfermo; por lo general, el tratamiento se inicia con el paciente internado.

Sin embargo, para una gran variedad de agentes no cardiológicos –antibióticos, antipsicóticos, antidepresivos y antihistamínicos– la prolongación del intervalo QTc representa un efecto adverso; si bien con estos medicamentos el riesgo de TdP es mucho más bajo (del 0.01% al 0.1%), debe recordarse que son fármacos mucho más utilizados y prescritos por médicos no cardiólogos que pueden desconocer el peligro asociado. Por ejemplo, los antidepresivos y los antipsicóticos típicos y atípicos se asocian con una prolongación considerable del intervalo QTc; estos fármacos elevan sustancialmente el riesgo de MSC.

La mayor parte de los casos de TdP asociadas con fármacos ocurre en presencia de prolongaciones importantes del intervalo QTc (> 500 ms). Sin embargo, añaden los autores, aisladamente el intervalo QTc predice mal el riesgo de arritmia en un enfermo en particular ya que otros factores –aumento de la dispersión transmural de la repolarización en la pared ventricular, las posdespolarizaciones precoces y la densidad de los canales de calcio tipo L– contribuyen con el riesgo arritmógeno. Aún así, el intervalo QTc sigue siendo el mejor parámetro clínico para estimar el riesgo de arritmia en asociación con los fármacos.

Muy frecuentemente las TdP obedecen a la utilización de múltiples medicamentos y a las interacciones entre ellos. Las interacciones farmacodinámicas ocurren cuando se utilizan

dos o más fármacos que bloquean el HERG. Un ejemplo típico de esta situación se presenta cuando se indica una quinolona en un enfermo que está tratado con un fármaco antiarrítmico clase III por fibrilación auricular. El uso de múltiples medicamentos es un hecho frecuente en la práctica; en una revisión de más de un millón de prescripciones, alrededor del 23% de los enfermos recibían al menos una droga que prolonga el intervalo QTc y más del 9% utilizaban simultáneamente dos agentes con estas propiedades.

El metabolismo de los fármacos y las interacciones farmacocinéticas son otros mecanismos que pueden incrementar el riesgo de prolongación del intervalo QTc. Este fenómeno se reconoció inicialmente en el contexto del uso de la terfenadina (un antihistamínico) simultáneamente con agentes que inhiben el sistema enzimático citocromo P450 3A4. La terfenadina era un fármaco muy utilizado, antes de que fuera retirado del mercado en 1998. La droga es un fuerte bloqueante de los canales HERG y puede prolongar el intervalo QTc. Aunque en las dosis terapéuticas el efecto por lo general es irrelevante, la probabilidad de arritmia grave aumenta considerablemente cuando se lo utiliza con fármacos que inhiben la CYP3A4 ya que la terfenadina sufre un importante metabolismo hepático de primer paso. Ciertos antibióticos y antimicóticos, la cimetidina, la fluoxetina y la amiodarona son algunos de los medicamentos que inhiben la CYP3A4; pueden asociarse con un aumento de casi 20 veces de los niveles de terfenadina; el resultado es la prolongación notoria del intervalo QTc y un incremento sustancial del riesgo de TdP. El metabolito activo de la terfenadina –fexofenadina– carece de este problema y representa en la actualidad uno de los antihistamínicos más utilizados.

Los diuréticos, señalan los autores, pueden ocasionar hipopotasemia e hipomagnesemia, asociadas con un mayor riesgo de arritmias cuando simultáneamente hay un bloqueo del HERG. Por ejemplo, se ha descrito un caso de SQTl adquirido y del síndrome de Brugada en un enfermo con hiponatremia e hipopotasemia asociadas con la indapamida.

Los antibióticos aminoglucósidos pueden comprometer la función renal e inducir un aumento de los niveles de los agentes que inhiben al HERG.

Si bien se han creado modelos experimentales para evaluar el efecto de los fármacos sobre el intervalo QTc, el resultado final en cada enfermo en particular tiene que ver con múltiples factores individuales; los más importantes en este sentido son la predisposición genética (formas clínicas y subclínicas del SQTl genético) y las interacciones farmacológicas. El sexo femenino es otro elemento importante ya que las mujeres tienen un intervalo QTc promedio basal mucho más largo que los hombres y por lo tanto son más vulnerables a los factores de riesgo. Alrededor del 70% de los casos de TdP asociados con fármacos ocurren en mujeres. La edad es otro factor que eleva la susceptibilidad; los sujetos de edad avanzada presentan una menor reserva de repolarización. Los trastornos de los electrolitos, la bradicardia y los trastornos estructurales cardíacos –especialmente la hipertrofia ventricular y la insuficiencia cardíaca congestiva– son otros factores predisponentes. La mayoría de las TdP ocurren en pacientes con múltiples factores de riesgo.

Los agentes que retrasan el índice de despolarización cardíaca (prolongación del complejo QRS en el ECG de superficie) también pueden causar arritmias ventriculares graves y MSC. Los bloqueantes de los canales de sodio retrasan considerablemente la conducción (en relación con la frecuencia cardíaca) en el miocardio isquémico o infartado. Así, inducen una conducción heterogénea y facilitan los mecanismos de

reentrada; en consecuencia, aumenta considerablemente el riesgo de taquicardia ventricular.

Este mecanismo, como causa de MSC, se reconoció hace más de 25 años, inicialmente en relación con el uso de los agentes antiarrítmicos clase IA –quinidina y disopiramida– que comprometen la despolarización y la repolarización cardíacas. El *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial* (CAST), realizado en pacientes con antecedente de infarto de miocardio y con actividad ventricular ectópica, reveló un aumento de la mortalidad global y de la mortalidad por arritmias entre los sujetos asignados al tratamiento con flecainida y encainida, antiarrítmicos de clase I que ejercen un fuerte bloqueo de los canales de sodio y poco efecto sobre la repolarización.

Los factores genéticos tienen una participación decisiva en la susceptibilidad a los trastornos de la conducción, en relación con los bloqueantes de los canales de sodio. Un estudio reciente reveló que un polimorfismo en el promotor SCN5A, común en los sujetos asiáticos, modula la duración del PR y del QRS, importantes índices de la conducción cardíaca. Más aún, la magnitud de ensanchamiento del QRS en asociación con los fármacos que bloquean los canales de sodio fue dependiente del genotipo. Las observaciones en conjunto sugieren que diversas variantes genéticas en la expresión de los canales de sodio podrían contribuir a la respuesta a los diversos agentes proarrítmicos –bloqueo de los canales de sodio, isquemia e insuficiencia cardíaca congestiva–, aisladamente o en combinación.

Los fármacos antiarrítmicos clase I son los que se asocian con el mayor riesgo de arritmias por bloqueo de los canales de sodio; sin embargo, los anestésicos locales, ciertos anticonvulsivos, los antidepresivos tricíclicos y algunos fármacos utilizados para el alivio del dolor neuropático, en la diabetes y como inmunosupresores también pueden bloquear los canales de sodio. Además, cualquiera de estas drogas se utiliza con mucha más frecuencia que los agentes antiarrítmicos clase I.

Los bloqueantes de los canales de sodio también acortan la duración del potencial de acción epicárdico y generan un gradiente transmural de repolarización, elevación del segmento ST y reentrada. Más aún, algunos medicamentos –como el litio, los antidepresivos tricíclicos, la fluoxetina y los antihistamínicos de primera generación– pueden desenmascarar el síndrome de Brugada mediante el bloqueo de los canales de sodio. Recientemente se identificó una mutación en el SCN5A que incrementa el riesgo de taquicardia ventricular en los enfermos tratados con drogas clase I.

La situación es particularmente preocupante en el contexto de los fármacos no cardiológicos que, como se mencionó con anterioridad, son muy utilizados por el médico general y sin el control adecuado del enfermo. Cabe destacar que, a diferencia de las TdP inducidas por los agentes que prolongan el QT, las arritmias ventriculares relacionadas con los fármacos que bloquean los canales de sodio no se expresan con hallazgos típicos en el ECG. De hecho, el ensanchamiento del QRS puede ocurrir en otras múltiples situaciones, entre ellas, hipopotasemia, isquemia difusa grave, disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca; el fenotipo ECG no permite establecer la causa de la anormalidad.

La educación de los profesionales y el control por parte de las agencias de regulación en el proceso de la aprobación de un nuevo fármaco son esenciales para reducir el riesgo de arritmias asociadas con fármacos. La eficacia de los «alertas» en los prospectos es limitada. Por ejemplo, un estudio reciente en enfermos internados reveló que el 37.8% de ellos estaban tratados con algún agente que prolonga el intervalo QTc y que sólo en el 8% de los casos se repitió el

ECG en el transcurso de las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento.

Los sistemas computarizados y las bases de datos farmacológicas también pueden ser de gran ayuda ya que alertan al profesional cuando se utilizan fármacos que aumentan el riesgo de arritmias. La edad y el sexo, el índice de masa corporal, los trastornos de los electrolitos y la valoración de las funciones cardíaca, renal y hepática son factores cruciales a tener en cuenta para minimizar el riesgo.

Las agencias encargadas de la aprobación de los nuevos medicamentos tienen un papel fundamental ya que deben evaluar muy bien los riesgos y los beneficios. Cuando se aplican pautas muy estrictas se corre el riesgo de eliminar agentes, potencialmente útiles en circunstancias particulares; por el contrario, cuando las reglas son menos estrictas se expone a la población a riesgos innecesarios. La relación entre la eficacia y la seguridad del fármaco considerado y la disponibilidad de alternativas terapéuticas son elementos importantes en la ecuación final. Algunos medicamentos, con una distribución muy restringida, sólo pueden ser utilizados por profesionales especializados. En el proceso de aprobación se deben evaluar, entre otros aspectos, los efectos de los medicamentos en dosis terapéuticas y supraterapéuticas, en comparación con placebo y con un control activo.

Es posible que en el futuro se puedan generar modificaciones moleculares de los fármacos, destinadas a mantener la acción deseada pero a minimizar los efectos adversos; el rastreo genético podría ser de mucha ayuda en casos particulares, por ejemplo, para la identificación de las formas subclínicas del SQT o del síndrome de Brugada, que no se reflejan en el ECG de rastreo.

En los últimos años se avanzó considerablemente en la comprensión de los mecanismos por los cuales ciertos fármacos se asocian con un riesgo particular de arritmias graves; en la actualidad no sólo se deben tener en cuenta las propiedades intrínsecas del medicamento sino también las características del enfermo que pueden incrementar considerablemente la susceptibilidad, concluyen los autores.

 Información adicional en [www.siic.salud.com/dato/resiic.php/119829](http://www.siic.salud.com/dato/resiic.php/119829)

## Alodinia cutánea e enxaqueca

Annals of Neurology 63(2):148-158, Feb 2008



Nueva York, EE.UU.

A alodinia cutánea é caracterizada pelo aparecemento de dor provocada por un estímulo na pele que, en condicións normais, non desencadearía una resposta

dolorosa. O mecanismo subjacente à alodinia cutánea facial é a sensibilização dos neurónios nociceptivos do núcleo caudado do trigêmeo. Estima-se que aproximadamente dois terços dos individuos com enxaqueca sofram de alodinia cutánea. Como esta manifestação é considerada un marcador de sensibilización central, sugere-se que a alodinia possa ser un factor de risco para a progressão para una enxaqueca crónica. Portanto, a alodinia cutánea implica de maneira significativa em nosso conhecimento sobre a fisiopatologia das crises de enxaqueca, no tratamento e no acesso ao prognóstico.

Geralmente, a alodinia cutánea é avaliada por teste de sensibilidade quantitativa (QST), que necessita equipamento especializado e profissional treinado. Embora já tenha se tentado categorizar a alodinia cutánea por meio de questionários, apenas uma destas escalas foi validada em relação ao QST.

Neste contexto, os autores apresentam um sistema de pontuação, o *Allodynia Symptom Checklist* (ASC), com o objetivo de quantificar a frequência da alodinia cutánea e determinar se existem subtipos naturais da mesma.

Esta análise faz parte do projeto *American Migraine Prevalence and Prevention* (AMPP). Este projeto selecionou inicialmente 120 000 indivíduos norteamericanos representativos da população geral do país, sendo que 30 721 apresentaram pelo menos um episódio de cefaleia de forte intensidade nos 12 meses prévios, que não fora causado por traumatismo craneoencefálico ou outra doença. Foram selecionados aleatoriamente 24 000 destes pacientes para responderem um questionário para identificar o tipo de cefaleia, de acordo com os critérios da *International Classification of Headache Disorders* (ICHD) e também para acessar detalhes como frequência, ônus, tratamento e comorbidades.

Nesta população, também foi aplicada a escala ASC, que consiste em 12 questões sobre a frequência de vários sintomas da alodinia associados às crises de cefaleia e oferece a possibilidade de respostas graduadas (nunca, raramente, em menos da metade dos episódios, em mais da metade dos episódios). A cada questão o paciente atribuiu uma nota: 0 (para nunca, raramente ou não se aplica a mim), 1 (para menos da metade dos episódios) e 2 (para mais da metade dos episódios). Para acessar a gravidade da alodinia, um parâmetro utilizado foi a discriminação. Um item com valor de discriminação alto (maior que 1) diferencia sujeitos com altos valores na escala de alodinia cutánea daqueles com baixos valores.

A alodinia cutánea foi avaliada em 3 modelos diferentes de regressão de Poisson. Em uma primeira etapa foi efetuado um ajuste estatístico, em função das variáveis demográficas (modelo 1). Após, foi realizado ajuste conforme as características da cefaleia, frequência, severidade e duração (modelo 2) e, finalmente, se ajustou conforme a presença de comorbidades e uso de preventiva ou analgésica (modelo 3).

O questionário foi respondido por 69.1% (n = 16 577) dos indivíduos selecionados. Nesse subgrupo de pacientes, foram identificados 11 388 que apresentavam critérios da ICHD para o diagnóstico de enxaqueca. Com base nos resultados, foram estabelecidos três fatores relacionados à alodinia cutánea: o fator térmico, que reflete a sensibilidade dolorosa ao calor e ao frio, inclui cinco itens (tomar banho, fazer a barba, descansar a cabeça sobre um travesseiro, exposição ao calor ou frio); o fator mecânico estático, também composto de 5 itens (uso de óculos, lentes de



contato, brincos, colares ou roupas apertadas) que reflete pressão em local fixo; e o fator mecânico dinâmico composto por 2 itens (pentear o cabelo ou puxá-lo para trás) que reflete uma pressão mais variável ao longo da pele.

Conforme os resultados da ASC, houve maior índice de discriminação (ID) para as atividades de pentear o cabelo (ID = 4.89), puxar o cabelo para trás (ID = 4.15), usar colar (ID = 4.04), usar brincos (ID=3.63) e tomar banho (ID=3.02). Os autores relatam que mesmo os itens com níveis mais baixos de discriminação se associaram com valores significativos como descansar a cabeça sobre um travesseiro (ID=1.75) e usar lentes de contato (ID=1.89) foram altamente discriminadores.

Os autores desenvolveram uma escala para classificar a alodinia com base nos resultados da ASC em: ausência de alodinia (0-2), alodinia leve (3-5), alodinia moderada (6-8) e alodinia severa (maior ou igual a 9).

Observou-se que 63.2% dos pacientes com enxaqueca que participaram do estudo apresentavam alodinia cutânea. A alodinia foi classificada como leve em 25.1%, moderada em 17.1% e grave em 20.4% dos pacientes. Destaca-se que a alodinia cutânea grave se correlacionou com a frequência dos episódios de cefaleia, ocorrendo em apenas 12.9% dos indivíduos com menos de 6 eventos anuais, enquanto ocorreu em 20.3% dos pacientes com 13 a 24 dias de enxaqueca anuais (odds ratio [OR] = 1.8) e em 25.9% dos pacientes com 104 a 179 dias de enxaqueca anuais (OR = 2.5). A alodinia grave também se associou com as formas pulsáteis (OR = 2.3) e unilaterais (OR = 2.2) e com cefaleia moderada a grave (OR = 2.9). Por fim, a alodinia grave também se correlacionou com o fato de ser agravada por atividade física (OR = 2.8), o nível de incapacidade causada pela enxaqueca (definido pela escala *Migraine Disability Assessment* [MIDAS]) e com a presença de sintomas associados à cefaleia, como náuseas (OR= 2.3), fotofobia (OR = 2.4), fonofobia (OR = 2.4) e aura (OR = 3.5).

Além disso, as mulheres com enxaqueca apresentaram maior prevalência de alodinia, em comparação com os homens (razão de prevalência [RP] = 1.43). Por outro lado, não foi observada correlação entre a alodinia cutânea e o nível de instrução dos pacientes. A frequência relativa da alodinia diminuiu com a idade, acima de 65 anos. A prevalência de alodinia também aumentou em pacientes que apresentavam enxaqueca por mais de 10 anos e também se associou com o índice de massa corpórea, sendo mais frequente em pacientes com maior índice de massa corpórea.

Primeiramente, a escala de valores atribuídos ao questionário ASC para classificar a alodinia possibilitou a diminuição dos falso positivos (uma vez que os indivíduos que apresentaram o sintoma raramente foram considerados sem alodinia) e também possibilitou a diferenciação segundo a gravidade da alodinia.

Na população do estudo, observou-se prevalência de 63.2% da alodinia cutânea, proporção semelhante à verificada com o uso da QST em estudos clínicos prévios, conferindo credibilidade ao novo método utilizado. A presença e a severidade da alodinia foram associadas com diferentes aspectos da enxaqueca. A chance de apresentar alodinia foi mais que o dobro em pacientes que apresentavam sintomas como náuseas, fotofobia e fonofobia. Destaca-se, especialmente, a relação entre a frequência dos episódios de cefaleia e a severidade da alodinia cutânea. Como este foi um estudo transversal, não é possível estabelecer uma relação causal entre estas variáveis, porém, presume-se que a repetição das crises de enxaqueca possa levar ao desenvolvimento da alodinia. Por outro lado, a alodinia poderia constituir um fator de risco para crises graves e frequentes de enxaqueca. Por fim, as chances de apresentar alodinia severa aumentaram 3.5 vezes na presença de aura.

Assim, a aura parece apresentar uma associação mais forte com a alodinia cutânea que outros sintomas.

Alguns estudos demonstraram que a depressão cortical disseminada, considerada como a base fisiológica da aura, está relacionada com a ativação de regiões do tronco cerebral envolvidas no processamento da informação nociceptiva via mecanismos trigeminovasculares. É possível que este processo diminua no limiar dos neurônios nociceptivos do núcleo trigeminal caudal e tálamo predispondo à alodinia. Em relação aos subtipos de alodinia térmico e mecânico (estático ou dinâmico) não ficou claro se eles estão associados com importantes desfechos clínicos como resposta pobre ao tratamento ou com a progressão da cefaleia.

Apesar de algumas limitações metodológicas, os autores asseguram que a ASC, um método simples e quantitativo para a avaliação da alodinia, poderia ser utilizada tanto em estudos como na prática clínica. Como a alodinia prediz a resposta a triptanos, identificar se um paciente apresenta alodinia tem implicações clínicas significativas. Como a enxaqueca pode se tornar um processo crônico em alguns indivíduos, a identificação dos fatores de risco, associados à progressão da doença, está emergindo como uma prioridade de saúde pública.

Foram reconhecidos fatores de risco modificáveis (obesidade, frequência das crises) e não modificáveis (sexo feminino) da progressão da enxaqueca. A alodinia, por sua vez, pode se tornar fator de risco modificável para a progressão da enxaqueca caso estratégias de tratamento reduzam a frequência das crises e, conseqüentemente, a frequência da alodinia.

Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/114031](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/114031)

## Analizan si la ecuación predictiva del *National Institutes of Health* sigue siendo útil en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar

European Respiratory Journal 35(5):1079-1087, May 2010



Chicago, EE.UU.

La obstrucción y obliteración progresivas de la vasculatura pulmonar –hallazgos subyacentes que caracterizan a la hipertensión arterial pulmonar (HAP)– culminan en la insuficiencia ventricular derecha y la muerte. La HAP puede ser idiopática, familiar o secundaria a diversas enfermedades, por ejemplo, trastornos del tejido conectivo, cardiopatías congénitas, hipertensión portal, infección por

el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y exposición a anorexígenos. Un estudio del *National Institutes of Health* (NIH) de 1987 describió las características clínicas y la historia natural de la HAP primaria; la estimación de la supervivencia, según la ecuación de la NIH, se basa en las valoraciones hemodinámicas basales.

Sin embargo, señalan los expertos, dicho protocolo se creó cuando todavía no se disponía de fármacos aprobados por la *Food and Drug Administration* para la HAP. Los pacientes incorporados en el registro sólo recibieron la terapia convencional –diuréticos, digoxina, oxígeno por vía nasal y, ocasionalmente, anticoagulación con warfarina y vasodilatadores (antagonistas de los canales de calcio o hidralazina). No obstante, a mediados de la década de 1980 se produjeron modificaciones importantes en el abordaje de los enfermos con HAP. En el presente trabajo, los autores determinaron la supervivencia de los enfermos con HAP clase I de la *World Health Organization* (WHO) en la actualidad y establecer la vigencia de la ecuación creada por el NIH como parámetro predictivo de evolución en los enfermos con HAP idiopática, familiar y asociada con el uso de anorexígenos.

Se estudiaron pacientes incluidos en el registro *Pulmonary Hypertension Connection* (PHC), iniciado en 2004 con el propósito de analizar la evolución de los pacientes con HAP, en relación con diversas variables. Retrospectivamente, los enfermos fueron incorporados en la base de datos desde 1982 a 2004 y en forma prospectiva desde allí en adelante.

Se identificaron los enfermos de 18 años o más en el momento de la primera derivación, con diagnóstico de HAP ( $n = 654$ ): presión media en la arteria pulmonar (Ppa) de más de 25 mm Hg en reposo y presión de enclavamiento capilar pulmonar de menos de 15 mm Hg en ausencia de otras causas de HAP. Se excluyeron 52 enfermos tratados con bosentano, prostacilinas o sildenafil con la finalidad de que la cohorte fuese lo más parecida posible a la del registro del NIH.

La población de estudio para el presente ensayo estuvo integrada por 576 enfermos (100 [17%] fueron evaluados prospectivamente), incorporados entre 1991 y 2007. El 49% ( $n = 282$ ) tenían HAP idiopática, familiar o asociada con el tratamiento con anorexígenos. De hecho, señalan los autores, un estudio reciente no reveló diferencias importantes en la evolución de estos últimos enfermos en comparación con sujetos con HAP idiopática o familiar.

Se tuvieron en cuenta las características demográficas, la edad, el sexo, las patologías subyacentes, la clase funcional según la clasificación de la WHO, las medicaciones y los resultados en la prueba de ejercicio según el protocolo de Naughton-Balke, un procedimiento comparable a la prueba de caminata en 6 minutos, útil para predecir la mortalidad en los enfermos con HAP.

La evaluación hemodinámica incluyó la determinación de la presión media en la aurícula derecha ( $P_{AD}$ ), la Ppa, la presión de enclavamiento capilar pulmonar, el índice cardíaco (IC) y la resistencia vascular pulmonar (RVP). Durante el cateterismo cardíaco los pacientes fueron sometidos a una prueba de vasodilatación aguda con adenosina. Los enfermos con una respuesta positiva, definida después de 2005 como la disminución de la Ppa superior al 10% e inferior al 40% en combinación con un aumento o con ausencia de modificaciones del IC fueron tratados con bloqueantes de los canales de calcio. Los pacientes que no respondieron a la prueba de vasodilatación fueron medicados con antagonistas de la endotelina, con inhibidores de la fosfodiesterasa o con prostacilinas, según la gravedad de los síntomas. Aquellos que no presentaban contraindicaciones específicas fueron

anticoagulados con warfarina con el propósito de lograr un índice internacional ajustado a las normas de 2 a 3. Los enfermos con una saturación de oxígeno por debajo del 90% en reposo o durante el ejercicio recibieron oxígeno por vía nasal. También fueron tratados a demanda con diuréticos y digoxina para mejorar los síntomas de la insuficiencia cardíaca derecha. Los pacientes fueron seguidos cada 6 a 12 meses o más frecuentemente en caso de necesidad. La mortalidad se conoció a partir del *Social Security Death Index*.

Los índices de supervivencia se calcularon con curvas de Kaplan-Meier; la fecha en la que se efectuó el cateterismo basal del corazón derecho se utilizó como la fecha de ingreso al estudio. Se comparó la supervivencia de los pacientes antes de 2002 y después de esa fecha, año en el cual se aprobó el uso de bosentano, el primer fármaco por vía oral para la HAP, recuerdan los autores. Antes de 2002, la terapia incluía los medicamentos tradicionales y el epoprostenol.

La supervivencia para cada período se comparó con la prueba de *chi* cuadrado; se aplicaron modelos Cox de variables únicas y múltiples para determinar los factores predictivos de supervivencia en la cohorte total y en el subgrupo de pacientes con HAP idiopática, familiar y asociada con el uso de anorexígenos. La clase funcional y el rendimiento en la prueba de ejercicio se correlacionaron fuertemente; por lo tanto, el modelo final sólo incluyó la clase funcional.

En un subgrupo de pacientes con HAP idiopática, familiar y asociada con anorexígenos se creó una nueva ecuación (PHC) para la predicción de la supervivencia sobre la base de un modelo Weibull y regresión exponencial. De antemano se estableció que los tres parámetros hemodinámicos predictivos (Ppa,  $P_{AD}$  e IC) del NIH son relevantes en términos evolutivos. Por lo tanto, los factores significativos en el modelo de variables únicas se incorporaron al modelo basal que incluyó las variables hemodinámicas. También se efectuó un análisis por separado en los individuos que tuvieron una respuesta positiva a los vasodilatadores. La nueva ecuación de supervivencia se aplicó a tres cohortes publicadas de pacientes con HAP idiopática y familiar; se comparó la evolución estimada con cada una de las ecuaciones de predicción.

En la totalidad de los pacientes con HAP, la edad promedio en el momento de la incorporación en el registro fue de 48 años; el 77% eran de sexo femenino. El 80% tenía una clase funcional WHO III o IV y pronunciada reducción de la capacidad pulmonar en la prueba de ejercicio. Los pacientes recibían terapia convencional y tenían parámetros hemodinámicos sugestivos de HAP grave. La mediana del seguimiento fue de 3.9 años, con un máximo de 16.6 años. El 53% de los enfermos (307 de 576) fallecieron durante la observación; el análisis final de supervivencia se llevó a cabo en 545 pacientes. La supervivencia observada al año y a los 3 y 5 años en la totalidad de la cohorte fue del 86%, 69% y 61%, respectivamente. Los índices no se modificaron al excluir a los sujetos que presentaron una respuesta favorable a los vasodilatadores en la prueba hemodinámica. El modelo de variables únicas en los 576 pacientes reveló que la edad, la HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo, la clase funcional mayor, la menor capacidad para el ejercicio, la mayor  $P_{AD}$ , la mayor RVP y el menor IC fueron variables predictivas de mortalidad. En el modelo de variables múltiples, la edad, las enfermedades del colágeno, la clase



funcional, la  $P_{AD}$  y el IC persistieron como factores de pronóstico de evolución desfavorable.

En el subgrupo de pacientes con HAP idiopática, familiar o asociada con el tratamiento con anorexígenos, la edad promedio en el momento de la incorporación en el registro fue de 46 años (alrededor de 10 años más respecto de los sujetos del NIH); en cambio, las características basales demográficas, clínicas y hemodinámicas fueron similares a las de los enfermos del registro NIH. La mediana del seguimiento en este subgrupo de pacientes fue de 4.9 años; durante dicho período, el 53% (149 de los 282) fallecieron. El análisis de supervivencia se efectuó en 266 enfermos. La supervivencia observada al año y a los 3 y 5 años fue del 92%, 75% y 66%, respectivamente; los índices fueron más favorables que los correspondientes en los pacientes con HAP secundaria a enfermedades del tejido conectivo, a cardiopatías congénitas, a hipertensión portal o a infección por el VIH.

Los pacientes con diagnóstico de HAP idiopática, familiar o asociada con el uso de anorexígenos después de 2002 tuvieron una mejor supervivencia respecto de los enfermos con diagnóstico anterior a dicho año. En 247 de los 282 pacientes se dispuso de información acerca de los tres factores hemodinámicos basales  $-P_{AD}$ , Ppa e IC— necesarios para el cálculo de la supervivencia. En ellos, la supervivencia observada al año y a los 3 y 5 años fue del 92%, 75% y 66%, respectivamente, similar a la que se registró en los enfermos para quienes no se dispuso de la información hemodinámica. En cambio, la supervivencia estimada al año y a los 3 y 5 años, calculada con la ecuación del NIH, fue del 65%, 43% y 32%. La supervivencia real fue significativamente más prolongada que la estimada en todos los momentos de evaluación ( $p < 0.0001$  en todos los casos).

En el análisis de variables únicas ( $n = 282$ ), la edad, la clase funcional más desfavorable, la menor capacidad para el ejercicio, la mayor  $P_{AD}$  y el menor IC se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad. En el modelo de variables múltiples, la edad, la clase funcional, la  $P_{AD}$  y el IC persistieron como factores predictivos independientes de mortalidad.

La nueva ecuación predictiva (del PHC) tuvo en cuenta la respuesta en la prueba aguda de vasodilatación; ésta se aplicó a otras cohortes publicadas de pacientes con HAP; en estos casos, la supervivencia calculada fue similar a la observada.

Los índices de supervivencia en los pacientes con HAP clase I mejoraron considerablemente en los últimos años, en comparación con los observados en el registro del NIH. La supervivencia observada al año y a los 3 y 5 años fue del 86%, 69% y 61%, respectivamente, en la totalidad de la cohorte. Los hallazgos de la presente investigación, por lo tanto, señalan índices de supervivencia sustancialmente más altos que los calculados según la ecuación del NIH; además, los pacientes con diagnóstico de HAP posterior a 2002 tuvieron una mejor evolución que los enfermos en quienes la patología se diagnosticó antes de dicho año. A partir de la población evaluada en esta ocasión, los autores crearon una nueva ecuación de regresión para estimar la supervivencia, esencialmente con las variables hemodinámicas y con la respuesta a los vasodilatadores. La nueva ecuación fue apropiada cuando se aplicó a otras cohortes de pacientes con HAP previamente publicadas.

Los expertos recuerdan que el registro del NIH incluyó prospectivamente los datos de 187 pacientes asistidos en 32 centros de los Estados Unidos entre 1981 y 1985, seguidos durante 7 años, en un período en el cual no había fármacos específicos aprobados; la mediana de la supervivencia fue de 2.8 años y la supervivencia al año

y a los 3 y 5 años fue sólo del 68%, 48% y 34%, respectivamente. La mortalidad se correlacionó con la  $P_{AD}$ , con la Ppa y con el IC.

La mejor supervivencia en el presente trabajo podría obedecer a una multiplicidad de factores; por ejemplo, añaden los especialistas, es posible que la historia natural de la enfermedad se haya modificado en el transcurso de los años; el mayor uso de la warfarina también pudo haber contribuido. Si bien la intervención precoz puede asociarse con una mejor supervivencia, los enfermos evaluados en la investigación actual fueron de más edad respecto de los individuos registrados en el NIH y presentaban HAP de gravedad similar. En el estudio se incluyeron pacientes con una respuesta positiva a los vasodilatadores, un marcador predictivo independiente de supervivencia. El número de enfermos con una respuesta positiva fue significativamente inferior en la totalidad de la cohorte (2.3%; 13 de 576) y en el subgrupo de sujetos con HAP idiopática, familiar y asociada con el uso de anorexígenos (3.9%; 11 de 282). No obstante, la exclusión de los individuos con respuesta a la vasodilatación no modificó los índices de supervivencia, tal vez por el escaso número de enfermos con estas características.

Aunque la mejor evolución de la HAP podría estar asociada con la introducción de la prostaciclina y sus análogos, de los antagonistas endoteliales y de los inhibidores de la fosfodiesterasa, todavía no se dispone de estudios que permitan establecer conclusiones en este sentido.

En la actualidad, la supervivencia de los enfermos con HAP es significativamente más favorable que la registrada en la cohorte del NIH; más aún, la ecuación propuesta por el NIH subestimó la supervivencia de los enfermos con HAP idiopática, familiar o asociada con el uso de anorexígenos en el registro PHC. La validación prospectiva de la nueva ecuación en otras cohortes de enfermos con HAP idiopática, familiar o asociada con los anorexígenos permitiría estimar con mayor precisión la supervivencia contemporánea de los enfermos con HAP. También podría ser de gran ayuda en los estudios farmacológicos, señalan por último los autores.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/116339](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/116339)

## Recomendaciones para el enfoque de la dislipidemia residual en pacientes que reciben estatinas

Heart 97(5):350-356, Mar 2011

Perth, Australia

La dislipidemia se considera un importante factor predictivo de enfermedad cardiovascular (ECV) en los pacientes de alto riesgo, como los sujetos con diabetes tipo 2. Si bien las lipoproteínas de baja densidad (LDL) representan el principal objetivo del tratamiento, en los ensayos clínicos se ha demostrado la persistencia de un alto riesgo residual, incluso en los pacientes que reciben estatinas.

Sobre la base de estos conceptos, se presenta una revisión de la información disponible en relación con otros tratamientos y las limitaciones del uso de estatinas.

El síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 se caracterizan por hipertrigliceridemia y bajos niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad

(HDLc). Entre otras anomalías se incluyen la acumulación plasmática de partículas pequeñas y densas de LDL y lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), como los quilomicrones y los remanentes de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). En la etapa posprandial se reconoce un incremento de los niveles de LRT, con alteraciones cualitativas en las partículas de HDL y LDL. En consecuencia, se considera que la hipertrigliceridemia representa un biomarcador de una gran cantidad de lipoproteínas aterogénicas que no se cuantifican de manera habitual. La dislipidemia aterogénica se describe en sujetos con niveles de triglicéridos  $> 2.2$  mmol/l y HDLc  $< 1$  mmol/l; casi la totalidad de estos enfermos tiene diabetes tipo 2 o presenta obesidad central y resistencia a la insulina.

La contribución de los triglicéridos a la ECV ha sido motivo de debate. Sin embargo, la aparente debilidad de los modelos epidemiológicos para identificar una relación causal puede superarse con estrategias de análisis estadístico, como la distribución aleatoria mendeliana. Si bien con este recurso se habría demostrado un vínculo causal entre la hipertrigliceridemia y la ECV, este hallazgo no reduce la importancia de la determinación del HDLc para el cálculo del colesterol asociado a LDL (LDLc) y el denominado colesterol no-HDL.

La hipertrigliceridemia se considera un parámetro fundamental en la fisiopatología de la dislipoproteinemia de los pacientes con resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. La expansión del tejido adiposo y la menor capacidad para la captación de ácidos grasos desencadena la oferta excesiva de sustratos para la síntesis hepática de triglicéridos, con esteatosis hepática y mayor secreción de partículas de VLDL ricas en estas moléculas. Las partículas de VLDL enriquecidas compiten con los quilomicrones por las vías de depuración reguladas por la lipoproteína lipasa endotelial y los receptores hepáticos, con mayor dislipidemia posprandial. Asimismo, la expansión del contenido de triglicéridos de las VLDL lleva a un incremento en la concentración de estos lípidos en las partículas de HDL y LDL, con reducción de la cantidad relativa de colesterol y acumulación plasmática de las formas pequeñas y densas de ambas lipoproteínas. Así, el aumento de los niveles de las LRT se asocia con diferentes cambios aterogénicos en la composición de las lipoproteínas circulantes. Aunque las estatinas se definen como los medicamentos de elección, no logran corregir en forma universal estas alteraciones metabólicas.

Si bien las estatinas son los hipolipemiantes de mayor potencia, sus efectos sobre los niveles de triglicéridos son menores. Se reconoce que algunas estatinas, como la rosuvastatina, podrían reducir la producción de apolipoproteína B100 y el catabolismo de las partículas de HDL asociadas con la apolipoproteína A1. Sin embargo, la limitación de la síntesis de colesterol de novo no parece suficiente para reducir la producción de VLDL. Se destaca que, en numerosos ensayos clínicos como los estudios TNT, CARDS y ASCOT-LLA, la administración de estatinas se relacionó con la reducción de los eventos cardiovasculares en sujetos con diabetes tipo 2, con una media de disminución del 20% de estos episodios por cada descenso de 1 mmol/l en el nivel de LDLc.

El riesgo residual atribuido a la persistencia de anomalías en las LRT y las partículas de HDL no parece optimizarse por completo con estos medicamentos, ya que el potencial aumento de la dosis podría desencadenar efectos adversos musculoesqueléticos, en especial en los ancianos y los sujetos con insuficiencia renal crónica.

El ezetimibe se asocia con una reducción del LDLc de un 10% a un 20%, con menores efectos sobre el HDLc y los

triglicéridos. Este medicamento incrementa el catabolismo de las partículas de LDL con probable reducción de los niveles de apolipoproteína B, efectos que se atribuyen a una menor absorción del colesterol a nivel intestinal y a la regulación por aumento de los receptores hepáticos. Se señala que la combinación de ezetimibe y bajas dosis de estatinas permite obtener mejores resultados y menores efectos adversos en cuanto al LDLc y el colesterol no-HDL, en comparación con la monoterapia con dosis elevadas de estatinas. En los sujetos con diabetes tipo 2, la terapia combinada se asoció con regresión del espesor de la íntima y media en carótida, considerado un marcador de aterosclerosis, como corolario de sus acciones sobre el LDLc, aunque no se verifican efectos sobre los triglicéridos o el HDLc.

Los fibratos son agonistas sintéticos de los receptores activados por el factor proliferador de peroxisomas alfa, por lo cual regulan la transcripción de diversos genes que controlan el metabolismo de los lípidos. Además, reducen los niveles de triglicéridos y LDLc, con incremento del HDLc. En los sujetos con síndrome metabólico, el fenofibrato aumenta significativamente el catabolismo de las VLDL y LDL, sin reducción de la secreción hepática de la apolipoproteína B.

Los efectos beneficiosos de estos medicamentos en la salud cardiovascular se demostraron en diversos estudios clínicos, incluidos aquellos en los que sólo participaron pacientes diabéticos. En el ensayo FIELD, la reducción en la cantidad de eventos cardiovasculares fue significativamente mayor en los individuos con dislipidemia asociada con la diabetes, con optimización de otras variables como la microangiopatía. Por otra parte, si bien se describió un incremento de la mortalidad de causa no cardiovascular en los primeros estudios en los que se empleó clofibrato, estos resultados no se confirmaron en los ensayos clínicos con fenofibrato y en los metanálisis de fibratos en general.

En el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD-Lipid) se demostró la eficacia de la incorporación de fenofibrato a la terapia con estatinas en los pacientes con diabetes tipo 2 con antecedentes de ECV o al menos otros 2 factores de riesgo, en el contexto del adecuado control de la glucemia y la presión arterial. Aunque la combinación no se relacionó con un descenso significativo del criterio principal de valoración del estudio original (eventos cardiovasculares mortales, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no letal), se verificó un descenso significativo del nivel de triglicéridos plasmáticos y la albuminuria, así como del riesgo cardiovascular en los sujetos diabéticos con niveles de triglicéridos  $> 2.3$  mmol/l y HDLc  $< 0.9$  mmol/l.

En un subgrupo de 2 856 individuos que integraron el ensayo ACCORD-EYE, la progresión de la retinopatía diabética mejoró significativamente con el control más apropiado de la glucemia (mediante el tratamiento intensificado) y de la dislipidemia (asociación de fenofibrato y simvastatina). Los beneficios del control intensificado de la glucemia fueron superados por un incremento en la mortalidad general y en la tasa de hipoglucemia.

Los resultados del estudio ACCORD permiten recomendar el uso de fenofibrato para la terapia de la dislipidemia residual en los pacientes diabéticos tratados con estatinas. Dado que en el estudio se observó una



tendencia a incluir pacientes con bajos niveles de HDLc, la proporción de sujetos que requeriría el agregado de fenofibrato es menor del 10%. Además, en el protocolo ACCORD-EYE se confirmó que este medicamento se asocia con menor progresión de la retinopatía diabética en forma rentable.

En relación con el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis, este efecto adverso no se describió para la combinación de fenofibrato y estatinas en los estudios más recientes. Asimismo, no se identificaron cambios en la prevalencia de la enfermedad tromboembólica y la pancreatitis, mientras que la elevación de la creatinina asociada con el fenofibrato fue moderada y rápidamente reversible.

La niacina se caracteriza por sus acciones beneficiosas sobre el metabolismo de los lípidos, que incluyen el aumento del HDLc y de la lipoproteína A. Estos efectos dependen de la dosis y se alcanzan niveles eficaces y bien tolerados con 1.5 g diarios. La utilidad de este medicamento en la prevención de los eventos cardiovasculares y la mortalidad se fundamenta en los resultados del *Coronary Drug Project* y su seguimiento posterior. Se estima que la asociación entre la niacina y una estatina podría disminuir la progresión de la aterosclerosis en pacientes de alto riesgo, como aquellos con diabetes. En algunos estudios nuevos en curso se planifica la evaluación de estos probables beneficios. En relación con los fenómenos vasomotores, se los considera un efecto adverso común y dependiente de la dosis, que puede atenuarse con el uso de formulaciones de liberación prolongada o con la administración simultánea de aspirina o laropiprant.

En otro orden, los ácidos grasos n-3 (icosapentaenoico, docosahexaenoico) se asocian con el descenso de la trigliceridemia en forma dependiente de la dosis. Estos compuestos se encuentran aprobados para su indicación en sujetos con niveles de triglicéridos > 5.5 mmol/l para reducir el riesgo de pancreatitis aguda. En los pacientes con hipertrigliceridemia, los ácidos grasos n-3 facilitan la conversión de VLDL en LDL, aunque el incremento del LDLc puede mejorarse con una estatina. Si bien en los estudios JELIS y GISSI-P se observaron beneficios asociados con estos medicamentos, no se dispone de datos de ensayos clínicos en los cuales se describa la eficacia de las altas dosis de los ácidos grasos n-3 para la terapia de la hipertrigliceridemia residual en los pacientes diabéticos que reciben estatinas.

La diabetes tipo 2 se considera un equivalente de riesgo coronario. Estos pacientes deben recibir una estatina en forma independiente del nivel inicial de LDLc. Por otra parte, estos medicamentos forman parte de la prevención primaria de los pacientes no diabéticos de riesgo moderado a elevado si los niveles de LDLc superan 2.6 mmol/l después de los cambios en el estilo de vida. Asimismo, se enfatiza la identificación y el tratamiento de las causas secundarias de dislipidemia, como la hiperglucemia.

La dosis inicial de estatinas debe incrementarse hasta alcanzar una meta de LDLc < 2.6 mmol/l, o bien menor de 1.8 mmol/l en presencia de ECV o diabetes asociada con otros factores de riesgo. Puede proponerse el uso de una estatina más potente (atorvastatina, rosuvastatina) o el agregado de ezetimibe cuando sea necesario.

En los individuos con hipertrigliceridemia residual > 2.2 mmol/l pese a la terapia con estatinas, se recomienda el agregado de fenofibrato después del

control de las causas secundarias, en función de la información de los estudios clínicos. La niacina y los ácidos grasos n-3 representan una alternativa en caso de intolerancia o contraindicación de los fibratos, si bien los datos clínicos disponibles son menores. Tanto las transaminasas hepáticas como la creatinquinasa y la creatinina deben evaluarse en la etapa inicial y eventualmente en forma periódica en función de la aparición de síntomas musculares o del uso de tratamientos combinados.

Los autores concluyen que el cumplimiento terapéutico es esencial, para lo cual se requiere una prescripción segura, una reducción del costo y una mejoría en la relación médico-paciente.

 Información adicional en [www.siic.salud.com/dato/resiic.php/121289](http://www.siic.salud.com/dato/resiic.php/121289)

## Impacto de los desorganizadores endocrinos, las enfermedades del viajero y los medios de comunicación en la salud de niños y adolescentes

Current Opinion in Pediatrics 22(6), 2010



Atlanta, EE.UU.

La vida moderna trajo aparejado el surgimiento de temas a los que se les comenzó a prestar atención cada vez más, como los desorganizadores endocrinos, las enfermedades del viajero y el impacto de los medios de comunicación. El objetivo de esta investigación fue evaluar la bibliografía existente sobre estos temas y su influencia en los niños y adolescentes.

Se denominan desorganizadores endocrinos a los químicos que interfieren con la síntesis, secreción, transporte, unión, acción o eliminación de las hormonas naturales responsables del mantenimiento de la homeostasis, reproducción, desarrollo y conducta. Dos ejemplos de estos desorganizadores endocrinos, ubicuos en la sociedad moderna, son los ftalatos y el bisfenol-A (BPA).

Los ftalatos son compuestos que se añaden a los plásticos como el cloruro de polivinilo (PVC) para aumentar su flexibilidad y durabilidad. Se encuentran en los plásticos industriales, los dispositivos médicos como las tubuladuras intravenosas, los juguetes y productos para uso personal como lociones y cosméticos. Sin embargo, la exposición se produce más a menudo por el consumo de alimentos, especialmente comidas grasas tales como los

productos lácteos, fórmulas lácteas, pescado y carne. La contaminación puede producirse durante la elaboración, producción, procesamiento y envasado. Las investigaciones recientes demostraron que distintos alimentos tienen diferentes fuentes de contaminación. La exposición cutánea debida a productos para uso personal puede ser significativa en los lactantes. En los niños, el hábito de llevarse objetos a la boca constituye una fuente de exposición importante. Otras fuentes son la inhalatoria y mediante los procedimientos médicos. En los niños preocupa la potencial toxicidad debido a que consumen más calorías por peso corporal, más alimentos grasos y la ventilación minuto es mayor que en los adultos. En estudios con animales, se documentó que los ftalatos cruzan la placenta y están presentes en la leche materna. En estudios experimentales con animales se demostró que los ftalatos tienen efectos tóxicos y cancerígenos, ya que produjeron cáncer hepático y renal (específico de cada especie), malformaciones, toxicidad reproductiva (síndrome de disgenesia testicular, criptorquidia, mala calidad del esperma), defectos del tubo neural, alteraciones esqueléticas, cardiovasculares y oculares y resistencia a la insulina. Hay controversias acerca de si los ftalatos influyen sobre las respuestas inmunológicas y sobre la aparición de alergias. En estudios publicados se encontró una asociación entre los niveles aumentados de ftalatos y la ginecomastia puberal en varones y la telarca precoz en las niñas. En otro ensayo, no se observaron diferencias significativas entre los niveles urinarios de ftalatos en las niñas con pubertad precoz y los controles, lo que indica que estos compuestos no tienen actividad estrogénica *in vivo*. En una investigación se documentó que los ftalatos de bajo peso molecular tienen una asociación positiva débil con el desarrollo mamario y de vello pubiano e inversa entre este último y los ftalatos de alto peso molecular. En estudios recientes se investigó la asociación entre los ftalatos, la inteligencia y la conducta, con una relación negativa entre el vocabulario y ciertos metabolitos en niños de entre 8 y 11 años. En otra investigación, se demostró una asociación significativa entre los metabolitos del ftalato y la desatención e hiperactividad. Un estudio encontró una relación entre los ftalatos urinarios prenatales y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Por otro lado, los lactantes con bajo peso de nacimiento tuvieron niveles más altos de ftalatos en sangre de cordón y meconio en comparación con un grupo control. Las recomendaciones para reducir la exposición de los niños a los ftalatos comprenden: utilizar vidrio o plásticos de polietileno, evitar calentar contenedores de comidas o bebidas de plástico en el microondas, comprar productos libres de ftalatos y limitar la exposición a productos cosméticos como lociones o talcos.

El BPA es un compuesto que sirve de bloque básico para la producción de los plásticos como policarbonatos, como aditivo del PVC y como componente de las resinas epoxi. La exposición se debe principalmente al consumo alimentario. El BPA se encuentra en las botellas de agua reciclables, los biberones y el recubrimiento interior de las latas de alimentos. Se filtra dentro de los alimentos con el tiempo, especialmente a temperaturas elevadas y con el lavado repetido. En un estudio se demostró un aumento en las concentraciones urinarias de BPA con el consumo de viandas escolares, gaseosas y comidas preparadas fuera del hogar. También, se documentó la exposición por medio de instrumental médico como las tubuladuras de plástico, el tabaquismo, el consumo de alcohol y selladores dentales. El BPA es un compuesto similar al estrógeno que se une a los receptores estrogénicos con

menos afinidad que el estradiol. Al igual que lo que ocurre con los ftalatos, la mayor parte de la bibliografía sobre BPA proviene de estudios con animales y epidemiológicos. Las investigaciones con animales relacionaron la exposición prenatal con la neurotoxicidad (hiperactividad y agresión), aceleración de la maduración sexual en las hembras, estimulación del desarrollo de la glándula mamaria, aumento del tamaño prostático, disminución de la producción de esperma e incremento del crecimiento posnatal. Recientemente, se asoció la exposición prenatal y posnatal al BPA en los ratones con la aparición de ansiedad y deterioro cognitivo. El BPA actúa como un antagonista de la  $T_3$  a nivel del receptor tiroideo. La exposición prenatal y posnatal al BPA en ratones puede aumentar la sensibilización alérgica. Se documentó una asociación vinculada con el sexo (femenino) entre la exposición prenatal al BPA y la conducta. En enero de 2010, la *Food and Drug Administration* (FDA) manifestó su preocupación acerca de los potenciales efectos del BPA sobre los fetos, lactantes y niños de corta edad. A fin de reducir la exposición recomienda la eliminación del BPA de los biberones y vasos y la elaboración de alternativas libres de BPA para el recubrimiento interno de las latas de alimentos infantiles. Con respecto a las fórmulas lácteas, en un estudio estadounidense se encontraron concentraciones más altas de BPA en los envases pequeños de fórmulas listas para el consumo e inferiores en las fórmulas en polvo y en los contenedores poliméricos de fórmulas listas para usar. Los padres pueden disminuir la exposición de los niños si evitan el uso de policarbonatos, especialmente para las bebidas calientes, evitar las comidas enlatadas y utilizar fórmulas en polvo. Sin embargo, la FDA establece que los beneficios de una buena nutrición compensan los riesgos de la exposición a BPA en las fórmulas. Los ftalatos se eliminaron de los chupetes, mordillos y juguetes en los EE.UU. y se comercializan biberones y vasos con sorbete libres de BPA.

Los viajes internacionales de niños y adolescentes se han incrementado en los últimos 15 años. En una publicación reciente, de 2010, mediante una base de datos internacional, multicéntrica, se analizaron los diagnósticos en 1 591 niños con enfermedades del viajero provenientes de 218 países. La mayoría de los pacientes tuvieron uno de cuatro diagnósticos: síndromes diarreicos (28%), trastornos dermatológicos (25%), enfermedades febriles sistémicas (23%) y enfermedades respiratorias (11%) como infecciones del tracto respiratorio superior, hiperreactividad de la vía aérea y otitis media. En los viajeros con diarrea, la etiología más frecuente fue la bacteriana (29%), especialmente *Campylobacter* y *Salmonella*, seguido por gastroenteritis inespecíficas y parasitarias (*Giardia*). Las diarreas fueron más frecuentes en viajeros al norte de África y al Medio Oriente. Las enfermedades parasitarias fueron más frecuentes en los viajeros adultos que en los niños. Entre los trastornos dermatológicos, las mordeduras de animales fueron las más frecuentes, seguido por la larva *migrans* cutánea; se requirió profilaxis posexposición en el 97% de los niños con mordeduras. Estas afecciones se observaron más frecuentemente en viajeros a Latinoamérica. En cuanto a las enfermedades febriles sistémicas, la etiología más frecuente fue la malaria (35%). Los viajes prolongados (> 30 días) y los viajeros que visitaron a familiares y amigos se asociaron con mayor riesgo de enfermedades febriles y malaria. Las enfermedades febriles sistémicas fueron más frecuentes en los viajeros a África subsahariana y Asia. La malaria se diagnosticó más

frecuentemente en viajeros a África subsahariana, Asia, América Central y el Caribe, la fiebre tifoidea y la fiebre por dengue en los viajeros a Asia y el dengue en los viajeros al Caribe, México, América Central y Suramérica. Los pediatras deben considerar el diagnóstico de dengue en los pacientes febriles que viajaron a zonas endémicas dentro de los 14 días del comienzo de la fiebre, mientras que el período de incubación de la malaria es de 7 a 30 días, aunque los síntomas típicos pueden aparecer meses después. Se documentó profilaxis para la malaria en la mitad de los casos; la mayor parasitemia y las infecciones más graves se encontraron más frecuentemente en los viajeros que visitaron a parientes o amigos que generalmente no recibieron quimioprofilaxis. El tratamiento tardío de la malaria puede provocar complicaciones graves.


Diversos estudios señalaron la importancia de la prevención y las consultas antes de los viajes. Se encontró que sólo la mitad de los niños que consultaron antes de viajar lo hicieron dentro de los 14 días del viaje y casi un tercio requería al menos una vacuna de rutina. Sólo el 2% de las infecciones en los viajeros se debieron a enfermedades prevenibles por las vacunas (*Salmonella typhi*, hepatitis A). Se sugiere considerar la profilaxis para la malaria y la rabia en los viajeros.


A pesar de las recomendaciones existentes sobre la limitación del tiempo transcurrido frente a las pantallas, se estima que los niños y adolescentes pasan en promedio más de 7 horas por día utilizando los medios de comunicación (televisión, películas, música, videos musicales, internet, videojuegos). La exposición a los medios en los niños tiene impacto sobre la conducta sexual, el abuso de sustancias, los trastornos alimentarios, los problemas de atención y el rendimiento académico, mientras que el vínculo entre la violencia de los medios y la conducta violenta o agresiva en los niños generó controversias. Un metanálisis reciente de 136 estudios publicados y no publicados encontró una asociación positiva significativa entre la exposición a videojuegos violentos y mayores niveles de conducta agresiva, mayores niveles de desensibilización y disminución de los niveles de conductas prosociales y empatía. Los videojuegos tienen mayor probabilidad de afectar la conducta que otros medios debido a que permiten al jugador tomar el lugar del agresor y practicar acciones violentas que son recompensadas. La repetición de estas acciones lleva a la desensibilización. Parece haber mayor riesgo de efectos negativos a largo plazo cuando se juega durante períodos prolongados, si bien no se encontraron edades más vulnerables. Este metanálisis fue criticado debido a falencias metodológicas y se señaló que los efectos fueron exagerados, al igual que la preocupación en cuanto a la salud pública. Además, en otras investigaciones no se encontró una asociación entre la violencia en los medios y la agresión en los niños.

Por el contrario, se encontraron conductas prosociales en los videojuegos que plantean que los jugadores ayuden a otros. Los padres deben controlar el tipo de medios a los que están expuestos sus hijos, aunque la aparición de equipos portátiles e inalámbricos lo hace más dificultoso. La comunicación entre padres e hijos sobre internet se asoció con una disminución de las alteraciones conductuales.

Recientemente, la *American Academy of Pediatrics* (AAP) se manifestó acerca de la violencia en los medios y el impacto de la música, las letras de las canciones y los videos musicales en los niños. Se recomienda que los pediatras alienten a los padres a supervisar el uso de los medios de comunicación por sus hijos, así como indagar

en las consultas las horas pasadas frente a los medios de comunicación por día, si hay televisores o internet en sus cuartos. La AAP recomienda limitar el tiempo frente a las pantallas a menos de 2 horas por día, el control paterno del uso de los medios y la comunicación con sus hijos, mirar televisión y películas junto con sus hijos, quitar los televisores e internet de los cuartos y evitar la exposición de los medios en los menores de 2 años. Debe enfatizarse reducir la utilización de los medios para entretenimiento, especialmente los de contenidos violentos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119261](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119261)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

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



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

■ **24<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology Congress**

París, Francia  
3 al 7 de septiembre de 2011  
organisingsecretariat@ecnp2011.eu  
www.ecnp.eu/emc.asp

■ **71<sup>st</sup> International Congress of International Pharmaceutical Federation - FIP 2011**

Hyderabad, India  
3 al 8 de septiembre de 2011  
congress@fip.org <congress@fip.org>  
www.fip.org/hyderabad2011

■ **World Pharma Trials Australia 2011**

Melbourne, Australia  
7 al 9 de septiembre de 2011  
www.terrapinn.com/2011/pharmatrialsaus

■ **Congreso Norteamericano de Toxicología Clínica**

Washington D.C., EE.UU.  
del 21 al 26 de septiembre de 2011  
admin@clintox.org  
www.clintox.org

■ **Translational Research in CNS Diseases**

San Quirico d'Orcia, Italia  
3 al 15 de octubre de 2011  
info@nsas.it  
www.nsas.it/translational-research-in-cns-diseases

■ **XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología**

Málaga, España  
3 al 7 de octubre de 2011  
www.socesfar.com

■ **19<sup>th</sup> Colloquium Cochrane**

Madrid, España  
19 al 22 de octubre de 2011  
colloquium@cochrane.es  
colloquium.cochrane.org/es  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11126000

■ **Congreso Nacional de Laboratorio Clínico 2011**

Málaga, España  
10 al 12 de noviembre de 2011  
labclin2011@pacifico-meetings.com  
www.labclin2011.es

■ **British Society for Immunology Congress 2011 BSI**

Liverpool, Reino Unido  
5 al 9 de diciembre de 2011  
onlinecommunity@immunology.org  
www.immunology.org/Congress2011

■ **Congress of the European Societies of Toxicology EUROTOX 2012**

Estocolmo, Suecia  
17 al 20 de junio de 2012  
confirmation-sweden@mci-group.com  
www.eurotox2012.org



■ **6<sup>th</sup> European Congress of Pharmacology**

17 al 20 de julio de 2012  
Granada, España  
cochrane@cochrane.es  
www.epharm2012.org, www.cochrane.es  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11126000



■ **56 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria**

Santiago de Compostela, España  
18 al 21 de octubre de 2011  
congresos@provalentia.com  
www.sefh.es  
www.siicsalud.com/scripts/congresos.php/cc031204